



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

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

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Χ. ΚΟΝΤΖΟΓΛΟΥ**

Διερεύνηση των παραμέτρων της δοκιμασίας κοπώσεως σε νέους ενήλικες άνδρες με ετερόζυγο οικογενή υπερχολεστερολαιμία (hFH).

**ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΒΑΡΤΕΛΑ**

ΙΑΤΡΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

**ΑΔΕΙΑ ΧΡΗΣΗΣ:** Αυτή η εργασία δημοσιεύεται βάσει της Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0)

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΑΘΗΝΑ 2021**

## ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ  
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ  
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ  
ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ· ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ  
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗ;  
ΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΟΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ  
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΣΟΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-  
ΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΣΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΚΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ  
ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΑΘΗΣΑΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓ-  
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ  
ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ  
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΝΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜ-  
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.  
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΨΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ  
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ, ΕΙΡΕΕΙΝ.  
ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙ-  
ΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ  
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΞΙΩΣ  
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ  
ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΖΟΝΤΑΣ, ΕΚΧΟΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ  
ΠΡΗΒΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΞ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΞΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ  
ΕΠ' ΨΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙ-  
ΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΔΟΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ  
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ. ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ  
ΔΟΥΛΩΝ. Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑ-  
ΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ. ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙ-  
ΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ  
ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑ-  
ΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ·  
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

## ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

### **Περρέα Δέσποινα**

Ομότιμη Καθηγήτρια Πειραματικής Παθοβιοχημείας, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.  
(Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ)

### **Μακρυλάκης Κωνσταντίνος**

Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.

### **Τούτουζας Κωνσταντίνος**

Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.

## ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δέσποινα Περρέα**, Ομότιμη Καθηγήτρια Πειραματικής Παθοβιοχημείας
2. **Δευτεραίος Σπυρίδων**, Καθηγητής Καρδιολογίας
3. **Κόντζογλου Κωνσταντίνος**, Καθηγητής Χειρουργικής
4. **Τούτουζας Κωνσταντίνος του Παύλου**, Καθηγητής Καρδιολογίας
5. **Αγγέλη Κωνσταντίνα**, Καθηγήτρια Καρδιολογίας
6. **Οικονομίδης Ιγνάτιος**, Καθηγητής Καρδιολογίας
7. **Μακρυλάκης Κωνσταντίνος**, Καθηγητής Παθολογίας

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής : **Καθηγητής Γεράσιμος Δ. Σιάσος**



**Θέμα της διατριβής: Διερεύνηση των παραμέτρων της δοκιμασίας κοπώσεως σε νέους ενήλικες άντρες με ετερόζυγο οικογενή υπερχολεστερολαιμία (hFH)**

**Ημερομηνία Γενικής Συνέλευσης, ορισμού τριμελούς**

**Συμβουλευτικής Επιτροπής: 14/11/2011**

**Απόφαση παράτασης κατά ένα έτος με την υπ αριθμ 48854/10/2020 της Γραμματείας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ**

**Μέλη της τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

**Ομότιμη Καθηγήτρια Περρέα Δέσποινα (επιβλέπουσα)**

**Καθηγητής Μακρυλάκης Κωνσταντίνος**

**Καθηγητής Τούτουζας Κωνσταντίνος**

**Ημερομηνία Δήλωσης του θέματος : 17/04/2012**

**Ημερομηνία 1<sup>ης</sup> έκθεσης προόδου : 28/09/2020**

**Ημερομηνία 2<sup>ης</sup> έκθεσης προόδου : 11/03/2021**

**Ημερομηνία 3<sup>ης</sup> έκθεσης προόδου : 19/10/2021**

**Ημερομηνία κατάθεσης της Διδακτορικής Διατριβής, και αίτημα για ορισμό 7μελούς επιτροπής κρίσεως της : 19/10/2021**

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).

*Αφιερωμένη....*

*στους ανθρώπους που με προέτρεψαν και με ενθάρρυναν στην εκπόνηση της διατριβής μου,*

*στην οικογένειά μου, που υπομονετικά ανέχθηκε τις αμέτρητες ώρες απουσίας μου από το σπίτι μας για την ολοκλήρωση της.*

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ημερομηνία Γέννησης: 14/09/1967

**Εγκύκλιες Σπουδές :** Γενικό Λύκειο Κεραμειών Λειβαθούς-Κεφαλληνίας,  
Βαθμός «Άριστα» (Ιούνιος 1985)

**Ιατρικές Σπουδές :** Ιατρική Σχολή του Cluj-Napoca, Ρουμανία, Βαθμός  
«Άριστα 8,81» ( 1986-1992)

Αναγνώριση Τίτλου σπουδών κατόπιν εξετάσεων στα μαθήματα Παθολογία και Χειρουργική (1993). Απόκτηση άδειας ασκήσεως επαγγέλματος.

**Υποχρεωτική Θητεία Υπαίθρου :** Περιφεριακό Ιατρείο Μακρυωτικών Σάμης Κεφαλληνίας με εφημερίες στο Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Αργοστολίου (1993-1995)

**Ιατρική Ειδικότητα :** Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νικαίας-Πειραιώς (1996-2002):  
2 έτη Παθολογία και 4 έτη Καρδιολογία. Απόκτηση τίτλου ειδικότητας :  
Νοέμβριος 2002

**Εξειδικεύσεις :** Δύο έτη στο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου Νικαίας-Πειραιώς σε στεφανιογραφίες και αγγειοπλαστικές (2003-2004).

Εξάμηνη εξειδίκευση στο Διοισοφάγειο Υπερηχογράφημα καρδιάς, στην Δυναμική Υπερηχογραφία και στις Νεότερες Υπερηχογραφικές τεχνικές, λήψη εξειδίκευσης κατόπιν εξετάσεων.

Έχω εξειδικευθεί στην Καρδιακή Αποκατάσταση στο Inselspital της Βέρνης της Ελβετίας(2007).

Έχω εξειδικευθεί στην τοποθέτηση κεντρικών και περιφερικών γραμμών χορήγησης φαρμάκων.

Κάτοχος, κατόπιν εξετάσεων, του πιστοποιητικού Advance Trauma Life Support (ATLS) τετραετούς ισχύος, Φεβρουάριος 1999 και Φεβρουάριος 2003).

**Μεταπτυχιακές Σπουδές:** 9<sup>ο</sup> μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα Επείγουσας Προνοσοκομειακής Ιατρικής του ΕΚΑΒ, διετούς φοιτήσεως (θεωρητικό, φροντηστηριακό και πρακτικό μέρος), λήψη του μεταπτυχιακού κατόπιν γραπτών και προφορικών εξετάσεων (2003-2004).

Παρακολούθηση Προγράμματος τετράμηνης εκπαίδευσης «Επείγουσα Προνοσοκομειακή Ιατρική» διάρκειας 300 ωρών συνολικά (θεωρητική κατάρτιση και πρακτική άσκηση) (1998-1999) του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Υγεία-Πρόνοια» του κέντρου Επαγγελματικής κατάρτισης του ΠΓΝ Νικαίας-Πειραιά.

Επιστημονικός Συνεγάτης στο Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο επί δύο έτη.

**Θέσεις Εργασίας :** Εργάθηκα στο ΙΚΑ Αργοστολίου ως γενικός ιατρός για 6 μήνες (1993)

Υπηρέτησα την Υποχρεωτική Θητεία Υπαίθρου στο Περιφεριακό Ιατρείο Μακρυωτίκων Αγίας Ευφημίας του Νομού Κεφαλληνίας με εφημερίες στο Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Αργοστολίου (1993-1995)

Εργάσθηκα ως γενικός ιατρός σε ιδιωτική κλινική των Αθηνών για 4 μήνες (1995-1996)

Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νικαίας-Πειραιώς (1996-2002) ως ειδικευόμενη ιατρός: 2 έτη Παθολογία και 4 έτη Καρδιολογία.

Υπεύθυνη του Εργαστηρίου Εργομετρίας του ΩΚΚ, εκτελώντας δοκιμασίες κοπώσεως και εργοσπιρομετρίες, καθώς και εκτέλεση υπερηχογραφήμάτων στο Εργαστήριο Υπερηχοκαρδιογραφίας του ΩΚΚ (2004-2005).

Επιμελήτρια στην Β΄ Καρδιολογική κλινική του ΩΚΚ (2006-2008).

Από το 2009 έως σήμερα εργάζομαι στην Καρδιολογική Μονάδα του ΩΚΚ (με τον βαθμό της Επιμελήτριας Α΄ από το 2018 ).

**Ξένες γλώσσες :** Αγγλικά, Γαλλικά, και Ρουμανικά. Επιπλέον έλαβα μαθήματα Γερμανικής γλώσσας διετούς διάρκειας (2013-2014).

**Γνώση Ηλεκτρ. Υπολογιστών :** Παρακολούθηση του εκπαιδευτικού σεμιναρίου 40 ωρών «Πληροφορική και Οργάνωση Εργασίας» με αντικείμενο την εκμάθηση των Windows 98, Microsoft Acces-Outlook 97 και Internet, και πρόγραμμα της System Συμβουλευτικής Α.Ε. (12<sup>ος</sup>/ 1999)

Παρακολούθηση του εκπαιδευτικού σεμιναρίου 40 ωρών «Πληροφορική και Οργάνωση Εργασίας» με αντικείμενο την εκμάθηση των Windows 98, Word-Excel-PowerPoint 97 και Internet, προγράμματα της System Συμβουλευτικής Α.Ε. (11<sup>ος</sup> /1999 )

**Επιμορφωτικά Σεμινάρια του ΩΚΚ** (με Πιστοποιητικό παρακολούθησης):

Διαδικτυακό Σεμινάριο εκπαίδευσης «Υποστήριξη ασθενών με ECMO» (2021)

Σεμινάριο εκπαίδευσης στην μηχανική καρδιά «HeartWare Training program» (2014 και 2019)

Σεμινάριο Τηλεϊατρικής από την Εταιρεία TELEFLEX Academy (2018)

Σεμινάριο «Στήριξη ασθενούς και συγγενών στο τελικό στάδιο», διάρκειας 12 ωρών (2018)

Παρακολούθηση Σεμιναρίου «Αποτελεσματικής Επικοινωνίας και Διαχείρισης



Συγκρούσεων» διάρκειας 12 ωρών (2017)

Παρακολούθηση «Σεμιναρίου Διαχείριση χρόνου» διάρκειας 12 ωρών ( 2017)

Διήμερο Σεμινάριο Κατάρτισης του Εθνικού Οργανισμού Μεταμοσχεύσεων  
«Συντονισμός Μεταμοσχεύσεων» (2016)

Σεμινάριο εκπαίδευσης στην μηχανική υποστήριξη της καρδιάς (2013)

**Εκπαιδευτικό Έργο :** Από διετίας διδάσκω στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών με τίτλο «Μονάδες Εντατικής Θεραπείας» του ΕΚΠΑ στα πλαίσια του μαθήματος «Παθολογία» τις διδακτικές ενότητες «Καρδιακή Ανεπάρκεια» και «Καρδιακές Αρρυθμίες»

Συμμετοχή ως διδάσκουσα στα μαθήματα του Μεταπτυχιακού Σεμιναρίου «Επείγουσας Προνοσοκομειακής Ιατρικής» του ΕΚΑΒ σε καρδιολογικά θέματα.

Συμμετοχή ως διδάσκουσα στα μαθήματα της Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας με καρδιολογικά θέματα.

Συμμετέχω στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα των ειδικευομένων καρδιολόγων του Νοσοκομείου μας.

Συμμετείχα στην εκπαίδευση των διετούς φοιτήσεως νοσηλευτών/τριών, ως διδάσκουσα στην Μέση Τεχνική Επαγγελματική Σχολή (Βοηθών νοσηλευτών) του ΠΓΝ Νικαίας (1999-2000) διδάσκοντας Καρδιολογία και Γηριατρική.

Συμμετοχή στην εκπαίδευση των φοιτητών του 5<sup>ου</sup> έτους της Ιατρικής στο μάθημα της Καρδιολογίας με δύο δίωρες διδασκαλίες εβδομαδιαίως (2004-2006) υπο τον καθηγ. κ Δ. Κόκκινο.

Συμμετοχή στην εκπαίδευση των μεταπτυχιακών φοιτητών (ιατρών, βιολόγων, χημικών) στα πλαίσια του μετεκπαιδευτικού σεμιναρίου στην Καρδιολογία, τρεις δίωρες διδασκαλίες με αντικείμενο Δοκιμασία Κοπώσεως και Εργοσπιρομετρία

(2004-2006) υπό τον καθηγ. Κ. Δ. Κόκκινο.

### **Συμμετοχή σε πολυκεντρικές μελέτες:**

Συμμετοχή στις διεθνείς πολυκεντρικές μελέτες ASSENT II και ASSENT III και στην πανελλήνια κλινική μελέτη HELLAS, του καθηγ κ. Δ. Κόκκινου.

### **Συμμετοχή σε συνέδρια/Εκπαιδευτικές Ημερίδες**

Συμμετοχή ως Πρόεδρος/Συζητήτρια συνεδρίων στο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Athens CMRI Level 1.

Προσκεκλημένη Ομιλήτρια σε συνέδρια της Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας

Συμμετοχή ως ομιλήτρια στην Επιστημονική Ημερίδα «Επιστήμονες Υγείας : Προκλήσεις και Αντιστάσεις» του Μεταπτυχιακού Σεμιναρίου των «Μονάδων Εντατικής Θεραπείας», ΕΚΠΑ

Συμμετοχή ως προσκεκλημένη ομιλήτρια/σχολιάστρια στα ετήσια Σεμινάρια της Ομάδας Εργασίας Υπερήχων, στην οποία είμαι μέλος.

Συμμετοχή ως προσκεκλημένη ομιλήτρια/σχολιάστρια στα ετήσια Σεμινάρια “International Symposium of Echocardiology”.

Συμμετοχή ως προσκεκλημένη ομιλήτρια/σχολιάστρια στο ετήσιο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο

Συμμετοχή ως ομιλήτρια/σχολιάστρια σε άλλα καρδιολογικού ενδιαφέροντος συνέδρια/ημερίδες (κλινικά και απεικονιστικά- υπερήχων καρδιάς) στην Ελλάδα.

Παρακολούθηση διεθνών συνεδρίων Καρδιολογίας.

### **Συμμετοχή σε δραστηριότητες του ΩΚΚ όσον αφορά τους πολίτες**

Συμμετοχή σε ενημερωτικές προς τους πολίτες ημερίδες, με ομιλίες σχετικές με καρδιολογικά θέματα, καθώς και σε εκδηλώσεις για την Παγκόσμια Ημέρα Καρδιάς που διοργανώνει το Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό κέντρο.

Συμμετοχή σε κοινωφελή προγράμματα του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου, όπως πρόγραμμα δωρεάν καρδιολογικής εξέτασης του προσωπικού της εταιρείας Menarini, καρδιολογική και υπερηχογραφική εκτίμηση των ανδρών της ΕΜΑΚ, καθώς και των Ευζώνων της Προεδρικής Φρουράς. Επιπλέον, συμμετείχα στην εκπαίδευση αυτιστικών παιδιών, με σκοπό την εξοικείωσή τους στις καρδιολογικές εξετάσεις.

Συμμετοχή ως ομιλήτρια στην επιστημονική εκδήλωση δράσεων του συλλόγου Αθηναΐδες με τίτλο «Γυναίκα και καρδιαγγειακό Σύστημα» που διοργανώθηκε από την Νοσηλευτική Υπηρεσία του ΩΚΚ/ Γραφείο Δημοσίων Σχέσεων (2015).

### **Βραβεία**

Τρίτο Βραβείο Προφορικής Ανακοίνωσης στο 20<sup>ο</sup> Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας (2019) για τη συμμετοχή στην εργασία «Αιμοδυναμικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά ασθενών προ της εμφύτευσης συσκευής LVAD ή BiVAD».

### **Δημοσιεύσεις (από το 2012)**

1. Cardiovascular Magnetic Resonance as Pathophysiologic Tool in Diabetes Mellitus.

Mavrogeni SI, Bacopoulou F, Markousis-Mavrogenis G, Giannakopoulou A, Kariki O, Vartela V, Kolovou G, Charmandari E, Chrousos G. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jun 14;12:672302..

2. Reduced global longitudinal strain at rest and inadequate blood pressure response during exercise treadmill testing in male heterozygous familial hypercholesterolemia patients.

Vartela V, Armenis I, Leivadarou D, Toutouzas K, Makrilakis K, Athanassopoulos GD, Karatasakis G, Kolovou G, Mavrogeni S, Perrea D. *Int J Cardiol Hypertens*. 2021 Apr 20;9:100083.

3. Ventricular Tachycardia Has Mainly Non-Ischaemic Substrates in Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases and a Preserved Ejection Fraction.

Markousis-Mavrogenis G, Poulos G, Dimitroulas T, Giannakopoulou A, Mavragani C, Vartela V, Manolopoulou D, Kolovou G, Voulgari P, Sfikakis PP, Kitis GD, Mavrogeni SI. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 15;11(3):519.

4. Myocardial Involvement in Rheumatic Disorders.

Markousis-Mavrogenis G, Pepe A, Gargani L, Kariki U, Bonou M, Koutsogeorgopoulou L, Manolopoulou D, Tektonidou MG, Vartela V, Kolovou G, Mavrogeni SI. *Curr Heart Fail Rep*. 2020 Oct;17(5):171-180. doi: 10.1007/s11897-020-00471-1.

5. Current understanding and future perspectives of brain-heart-kidney axis in psoriatic arthritis.

Markousis-Mavrogenis G, Nurmohamed MT, Koutsogeorgopoulou L, Dimitroulas T, Katsifis G, Vartela V, Mitsikostas D, Kolovou G, Tektonidou M, Voulgari P, Sfikakis PP, Kitis GD, Mavrogeni SI. *Rheumatol Int*. 2020 Sep;40(9):1361-1368.

6. Is There a Brain/Heart Interaction in Rheumatoid Arthritis and Seronegative Spondyloarthropathies? A Combined Brain/Heart Magnetic Resonance Imaging Reveals the Answer.

Markousis-Mavrogenis G, Koutsogeorgopoulou L, Dimitroulas T, Katsifis G, Vartela V, Mitsikostas D, Kolovou G, Voulgari P, Sfikakis PP, Kitis GD, Mavrogeni SI. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Jun 19;22(8):39.

7. Cardiovascular magnetic resonance clarifies arrhythmogenicity in asymptomatic young athletes with ventricular arrhythmias undergoing pre-participation evaluation.

Markousis-Mavrogenis G, Giannakopoulou A, Andreou N, Papadopoulos G, Vartela V, Kolovou G, Bacopoulou F, Tsarouhas K, Kanaka-Gantenbein C, A Spandidos D, I Mavrogeni S. *Exp Ther Med*. 2020 Jul;20(1):561-571. doi: 10.3892/etm.2020.8693. Epub 2020 Apr 29.

8. Combined Brain-Heart Magnetic Resonance Imaging in Autoimmune Rheumatic Disease Patients with Cardiac Symptoms: Hypothesis Generating Insights from a Cross-sectional Study.

Markousis-Mavrogenis G, Mitsikostas DD, Koutsogeorgopoulou L, Dimitroulas T, Katsifis G, Argyriou P, Apostolou D, Velitsista S, Vartela V, Manolopoulou D, Tektonidou MG, Kolovou G, Kitis GD, Sfikakis PP, Mavrogeni SI. *J Clin Med*. 2020 Feb 6;9(2):447.

9. Cardiac amyloidosis: in search of the ideal diagnostic tool.

Mavrogeni SI, Vartela V, Ntalianis A, Vretou R, Ikonomidis I, Tselegkidou M, Paraskevaidis I, Markousis-Mavrogenis G, Noutsias M, Rigopoulos A, Kolovou G, Kastritis E. *Herz*. 2021 Apr;46(Suppl 1):9-14.

10 .The pivotal role of cardiovascular imaging in the identification and risk stratification of non-compaction cardiomyopathy patients.

Mavrogeni SI, Markousis-Mavrogenis G, Vartela V, Manolopoulou D, Abate E, Hamadanchi A, Rigopoulos AG, Kolovou G, Noutsias M. Heart Fail Rev. 2020 Nov;25(6):1007-1015.

11. Combined Brain/Heart Magnetic Resonance Imaging in Systemic Lupus Erythematosus.

Mavrogeni S, Koutsogeorgopoulou L, Dimitroulas T, Markousis-Mavrogenis G, Boki K, Katsifis G, Vartela V, Kallenberg CG, Kolovou G, Kitas G. Curr Cardiol Rev. 2020;16(3):178-186.

12. Pathophysiology and imaging of heart failure in women with autoimmune rheumatic diseases.

Mavrogeni SI, Markousis-Mavrogenis G, Koutsogeorgopoulou L, Dimitroulas T, Vartela V, Rigopoulos A, Noutsias M, Kolovou G. Heart Fail Rev. 2019 Jul;24(4):489-498.

13. Cardiovascular magnetic resonance imaging pattern in patients with autoimmune rheumatic diseases and ventricular tachycardia with preserved ejection fraction.

Mavrogeni SI, Sfikakis PP, Markousis-Mavrogenis G, Bournia VK, Poulos G, Koutsogeorgopoulou L, Karabela G, Stavropoulos E, Katsifis G, Boki K, Vartela V, Kolovou G, Theodorakis G, Kitas GD. Int J Cardiol. 2019 Jun 1;284:105-109.

14. The emerging role of cardiovascular magnetic resonance imaging in the assessment of cardiac involvement in juvenile idiopathic arthritis.

Mavrogeni S, Fotis L, Koutsogeorgopoulou L, Vartela V, Papaevangelou V, Kolovou G. Rheumatol Int. 2018 Aug;38(8):1355-1362.

15. Combined brain and heart magnetic resonance imaging in systemic vasculitides: fiction or real need?

Mavrogeni S, Kitas GD, Lamb HJ, Psychogios K, Dimitroulas T, Koutsogeorgopoulou L, Boki K, Vartela V, Kolovou G, Markousis-Mavrogenis G, Kallenberg CG, Guillemin L, Vassilopoulos D. Clin Exp Rheumatol. 2018 Mar-Apr;36 Suppl 111(2):152-159.

16. Tumor Protein p53 (TP53) Gene and Left Main Coronary Artery Disease.

Kolovou V, Tsipis A, Mihos C, Katsiki N, Vartela V, Koutelou M, Manolopoulou D, Leondiadis E, Iakovou I, Mavrogeni S, Kolovou G. Angiology. 2018 Sep;69(8):730-735.

17. The emerging role of Cardiovascular Magnetic Resonance in the evaluation of hypertensive heart disease.

Mavrogeni S, Katsi V, Vartela V, Noutsias M, Markousis-Mavrogenis G, Kolovou G, Manolis A. BMC Cardiovasc Disord. 2017 May 23;17(1):132

18. "Role of cardiovascular magnetic resonance in assessing patients with chest pain, increased troponin levels and normal coronary arteries".

Mavrogeni S, Mertzanos G, Grassos C, Kafkas N, Karabela G, Aggeli C, Vartela V, Voudris V, Kolovou G. Hellenic J Cardiol. 2017 Sep-Oct;58(5):384-386.

19. Cardiovascular magnetic resonance imaging pattern at the time of diagnosis of treatment naïve patients with connective tissue diseases.

Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Koutsogeorgopoulou L, Dimitroulas T, Bratis K, Kitas GD, Sfrikakis P, Tektonidou M, Karabela G, Stavropoulos E, Katsifis G, Boki KA, Kitsiou A, Filaditaki V, Gialafos E, Plastiras S, Vartela V, Kolovou G. Int J Cardiol. 2017 Jun 1;236:151-156.

20. CYP3A5 genotyping for assessing the efficacy of treatment with simvastatin and atorvastatin.

Kolovou G, Kolovou V, Ragia G, Mihas C, Diakoumakou O, Vasiliadis I, Mavrogeni S, Vartela V, Manolopoulos VG. Genet Mol Biol. 2015 May;38(2):129-37.

21. Study of common variants of the apolipoprotein E and lipoprotein lipase genes in patients with coronary heart disease and variable body mass index. Kolovou GD, Kolovou V, Panagiotakos DB, Vasiliadis I, Giannakopoulou V, Kostakou PM, Vartela V, Mavrogeni S. Hormones (Athens). 2015 Jul-Sep;14(3):376-82.

22. Left ventricular pseudoaneurysm formation: Two cases and review of the literature.

Petrou E, Vartela V, Kostopoulou A, Georgiadou P, Mastorakou I, Kogerakis N, Sfyraakis P, Athanassopoulos G, Karatasakis G. World J Clin Cases. 2014 Oct 16;2(10):581-6.

23. Balloon valvuloplasty for bioprosthetic tricuspid valve stenosis.

Petrou E, Vartela V, Girasis C, Boutsikou M, Iakovou I, Pavlides G. Korean Circ J. 2014 Mar;44(2):128-9.

24. Impact of CYP3A5 Gene Polymorphism on Efficacy of Simvastatin. Kolovou G, Ragia G, Kolovou V, Mihas C, Katsiki N, Vasiliadis I, Mavrogeni S, Vartela V, Tavridou A, Manolopoulos VG. Open Cardiovasc Med J. 2014 Feb 7;8:12-7.

25. Combined aerobic/inspiratory muscle training vs. aerobic training in patients with chronic heart failure: The Vent-HeFT trial: a European prospective multicentre randomized trial.

Adamopoulos S, Schmid JP, Dendale P, Poerschke D, Hansen D, Dritsas A, Kouloubinis A, Alders T, Gkouziouta A, Reyckers I, Vartela V, Plessas N, Doulaptsis C, Saner H, Laoutaris ID. Eur J Heart Fail. 2014 May;16(5):574-82.



26. Recurrent cardiac myxoma in a 25 year old male: a DNA study

Marina Kontogiorgi, Vasiliki E Kalodimou, George Samanidis, Vasiliki Vartela, Androniki Tasouli, Abraham Ghiatas, Loukas Kaklamanis, Andreas Karabinis, Alkiviadis Michalis

World J Surg Oncol. 2013; 11: 95. Published online 2013 Apr 25.

27. Acute disabbling epigastric pain during intravenous administration of amiodarone. Petrou E., Boutsikou M., Karali V., Bousoula E., Vartela V., Mavrogeni S., International Journal of Medicine and Medical Science Vol. 2 pp. 209-210, October, 2012.

28. Συμμετοχή σε τακτική συγγραφή ασκήσεων πάνω στο Ηλεκτροκαρδιογράφημα σε μορφή ECG quiz στο περιοδικό ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE – CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION.

### **Πρόσφατες Προφορικές Ανακοινώσεις :**

«Αιμοδυναμικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά ασθενών προ της εμφύτευσης συσκευής LVAD ή BiVAD» Μ. Μπόνιος, Ι. Αρμένης, Ν. Κογεράκης, Δ. Ζαρκαλής, Α. Γκουζιούτα, Ε. Λεοντιάδης, Β. Βαρτελά, Α. Τασούλη, Σ. Δημόπουλος, Ε. Κίτσιου, Φ. Αντωνίου, Δ. Τσιάπρας, Σ. Αδαμόπουλος.

M J. Bonios, I. Armenis, N. Kogerakis, A. Thodou, S. Fragkoulis, E. Leontiadis, A. Gkouziouta, V. Vartela, P. Georgiadou, D. Zarkalis, K. Ieromonachos, E. Tseliou, D. Tsiapras, SG Drakos, S. Adamopoulos “ Prolonged intra-aortic ballon pump counterpulsation (IABP) optimizes right ventricular function before LVAD implantation” παρουσίαση στο συνέδριο ESC Heart Failure 2021.

**Βιβλία :**

Συμμετοχή στην συγγραφή εγχειριδίου σχετικά με την αντιπηκτική αγωγή με τίτλο «Οδηγός αντιπηκτικής αγωγής» το οποίο εκδόθηκε από τις εκδόσεις ΒΗΤΑ (2013)

Συγγραφή τριών κεφαλαίων για το βιβλίο «Περιεγχειρητική Διοισοφάγειος Υπερηχοκαρδιογραφία» των Δ. Τσιάπρα, Θ. Αντωνίου, Π. Κοντογιώργη και Γ. Παπαδοπούλου (Ιωάννινα 2005, Εκδόσεις «Εφύρα») με τίτλους: α. Μετεγχειρητική Περικαρδιακή Συλλογή, β. Νεότερες υπερηχογραφικές τεχνικές και γ. Αξιολόγηση της τριγλώχινας βαλβίδας.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε υπό την επίβλεψη της Ομότιμης Καθηγήτριας κας Δέσποινας Περρέα, προς την οποία οφείλω τις μεγαλύτερες ευχαριστίες, αφενός για την αποδοχή μου ως υποψηφίας διδάκτορος, αφετέρου για την υπομονή της, δεδομένου ότι καθυστέρησα χρονικά την εκπόνηση και ολοκλήρωσή της, λόγω αυξημένων επαγγελματικών και οικογενειακών υποχρεώσεων, καθώς επίσης και για την καθοδήγησή της καθ' όλη τη μακρά και επίπονη διαδρομή της διατριβής αυτής προς την ολοκλήρωση. Ευχαριστίες οφείλω στα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Μακρυλάκη και Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Τούτουζα, για την υποστήριξή τους.

Το θέμα της διατριβής γεννήθηκε μέσα στην «ομάδα λιπιδίων» που δημιούργησε, κατά τη διάρκεια της θητείας της στο Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο(ΩΚΚ), η αγαπημένη μου συναδέλφος κ. Γενοβέφα Κολοβού, με την οποία συνεργάσθηκα για πολλά χρόνια. Το σύνολο του υλικού της μελέτης αντλήθηκε από το Λιπιδαιμικό Ιατρείο του ΩΚΚ, υπό την επίβλεψη της, καθώς ήταν υπεύθυνη για τον συντονισμό της παρούσας μελέτης. Στο σημείο αυτό θα ήθελα

επίσης να επισημάνω την σημαντική συμβολή της επίσης αγαπημένης μου συναδέλφου και συνοδοιπόρου μου Σοφίας Μαυρογένη, οι παρατηρήσεις και οι πολύτιμες συμβουλές της οποίας, ήταν καθοριστικές για την ολοκλήρωσή της. Η συνεργασία μου μαζί τους επηρέασε και εξακολουθεί να επηρεάζει τη στάση μου απέναντι στην επιστημονική γνώση, την έρευνα και την κλινική πράξη.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ επίσης, οφείλω στην οικογένειά μου για την κατανόηση και την στήριξή τους. Ειδικότερα, στα τρία μας παιδιά, που στερήθηκαν την παρουσία μου και συνήθισαν την καθυστερημένη επιστροφή μου στο σπίτι και στον σύζυγό μου που επωμίσθηκε όλο αυτό το διάστημα σημαντικό μέρος και των δικών μου υποχρεώσεων απέναντι στην οικογένεια και στο σπίτι μας και που πάντα στεκόταν και στέκεται δίπλα μου.....

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### A. ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΕΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ

1. Εισαγωγή.....	25
2. Παθοφυσιολογικός μηχανισμός.....	25
2.1 Ετεροζυγώτες.....	27
2.2 Ομοζυγώτες.....	28
3. Επιπλοκές.....	28
4. Κλινικά Γνωρίσματα.....	29
5. Διαγνωστικά Κριτήρια.....	30
5.1. Κριτήρια Simon Broome.....	30
5.2. Κριτήρια του Dutch.....	31
5.3 Τροποποιημένα κριτήρια Μεγάλης Βρετανίας.....	32
6. Θεραπεία.....	32
6.1.1. Στατίνες.....	32
6.1.2. Ρητίνες δέσμευσης των χολικών αλάτων.....	34

6.1.3. Εξετιμίμηση.....	34
7. Θεραπευτικοί στόχοι.....	35
8. Νεώτερα υπολιπιδαιμικά φάρμακα, μελέτες και αποτελέσματα.....	36
8.1. Αναστολείς της συνθετάσης του σκουαλενίου (squalene synthase inhibitors)...	36
8.2. Αναστολείς της μεταφορικής πρωτεΐνης των τριγλυκεριδίων – Phospholipid transfer protein (PLTP) inhibitors (MTP) .....	38
8.2. Λομιταπίδη.....	38
8.3. Αναστολείς της μεταφορικής πρωτεΐνης των φωσφολιπιδίων – Phospholipid transfer protein (PLTP) inhibitor.....	39
8.4. Διπλός αναστολέας της μεταφορικής πρωτεΐνης των φωσφολιπιδίων και της μικροσωμιακής μεταφορικής πρωτεΐνης των τριγλυκεριδίων - Dual inhibitors for phospholipid transfer protein and microsomal triglyceride transfer protein.....	40
8.5. Αναστολείς της ακετυλ-συνένζυμο Α χολεστερολ-ακετυλτρανσφεράσης (ACAT) - Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase inhibitors.....	41
8.6. Μιπομερσένη.....	42
8.7. LDL-Αφαίρεση.....	43
9. Γονιδιακή θεραπεία .....	44

## B. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΕΩΣ

1. Ιστορική αναδρομή.....	46
2. Φυσιολογία της άσκησης.....	49
3. Η επίδραση της άσκησης σε βιολογικές και βιοχημικές παραμέτρους.....	50
4. Μέθοδοι δοκιμασίας κοπώσεως.....	52
5. Ευαισθησία και ειδικότητα της δοκιμασίας κόπωσης .....	52

6. Δοκιμασία κόπωσης και απεικόνιση .....	55
7. Σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με θάλλιο-201 .....	55
8. Υπερηχοκαρδιογραφία κοπώσεως.....	57
9. Δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία .....	58
10. Δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία έναντι σπινθηρογραφήματος έναντι ηλεκτροκαρδιογραφήματος κοπώσεως.....	58
11. Μη ηλεκτροκαρδιογραφικές παράμετροι κατά τη δοκιμασία κόπωσης.....	59
11.1 Αρτηριακή πίεση .....	59
11.1.2 Απάντηση της αρτηριακής πίεσης στην άσκηση	60
 Γ. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ	
1. Παραγωγή υπερήχων – Ιδιότητες.....	61
2. Μέθοδοι και κλινική εφαρμογή .....	62
3. Οι νεότερες τεχνικές Strain και Strain rate .....	63
3. 1 Η διάταξη των μυοκαρδιακών ινών.....	63
3.2 Η τεχνική Tissue Tracking .....	64
3.3 Από το ιστικό Doppler στην τεχνική της διδιάστατης ιστικής παραμόρφωσης (Tissue Doppler Imaging – 2D strain).....	64
3.4 Η τεχνική Strain και strain rate .....	65
 Δ. ΣΚΟΠΟΣ	 71

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Υλικό και μέθοδος .....	72
1.1 Κλινικές πληροφορίες.....	72
1.2 Ομάδα ελέγχου .....	72
1.3 Λιπιδαιμικό προφίλ.....	73
1.4 Δοκιμασία κοπώσεως.....	73
1.5 Υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη.....	74
2. Στατιστική επεξεργασία.....	75
3. Αποτελέσματα.....	75
3.1. Γενικά-Σωματομετρικά χαρακτηριστικά .....	75
3.2. Εργαστηριακά ευρήματα.....	78
3.3. Ευρήματα από την δοκιμασία κοπώσεως.....	80
3.4 Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα.....	82
3.4.1 2D διαθωρακική μελέτη.....	82
4. Συζήτηση.....	84
4.1. Δοκιμασία κοπώσεως.....	84
4.2. Υπερηχοκαρδιογραφικά Ευρήματα .....	88
5. Συμπεράσματα.....	92
6.Βιβλιογραφία.....	93
Περίληψη .....	112
Abstract .....	114
Συντομεύσεις στα ελληνικά και αγγλικά .....	116



# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## A. ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ

### 1. Εισαγωγή

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία (FH–Familial Hypercholesterolemia), ή δυσλιπιδαιμία Τύπου IIa κατά Friedrickson, είναι η συχνότερη γενετική διαταραχή του μεταβολισμού και μία από τις λίγες δυσλιπιδαιμίες για τις οποίες είναι γνωστή η υποκείμενη γενετική διαταραχή. Η νόσος οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), οι οποίες προκαλούν μειωμένη λειτουργικότητα, ή μειωμένη παραγωγή του υποδοχέα, με αποτέλεσμα το μειωμένο καταβολισμό των LDL και τη συσσώρευση τους στο πλάσμα (1). Η νόσος κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Η συχνότητα των ετεροζυγωτών είναι 1:500 άτομα στο γενικό πληθυσμό (σε μερικούς πληθυσμούς αναφέρεται συχνότητα 1:200), ενώ των ομοζυγωτών 1:1.000.000 άτομα (2).

### 2. Παθοφυσιολογικός μηχανισμός

Όπως προαναφέρθηκε, η κύρια διαταραχή αφορά μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί τον LDL (B100/E) υποδοχέα και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί περισσότερες από 800 μεταλλάξεις, που μπορούν να ταξινομηθούν αδρά σε πέντε κατηγορίες:

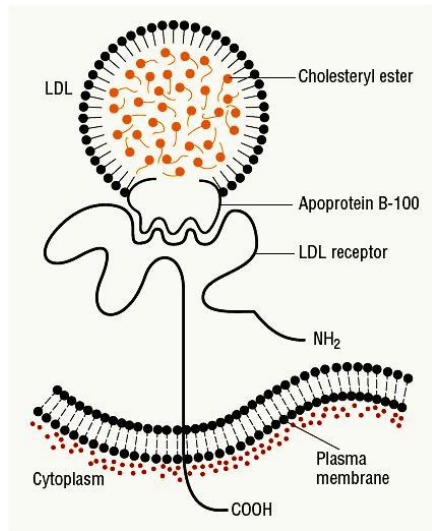
1. Μεταλλάξεις που αφορούν τη σύνθεση του υποδοχέα.
2. Μεταλλάξεις που αφορούν τη μεταφορά του υποδοχέα από το ενδοπλασματικό δίκτυο στη συσκευή Golgi.
3. Μεταλλάξεις που αφορούν την ικανότητα σύνδεσης του υποδοχέα με τις LDL.
4. Μεταλλάξεις που αφορούν την ενδοκύτωση του συμπλέγματος υποδοχέα-LDL, ενώ η σύνδεση γίνεται κανονικά.
5. Μεταλλάξεις που αφορούν την ανακύκλωση (επαναφορά) του υποδοχέα στη

κυτταρική μεμβράνη, μετά την απελευθέρωση των LDL στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων. Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν σαν αποτέλεσμα είτε τη παρουσία ενός τελείως ανενεργού υποδοχέα ( $R^{b0}$ ), είτε ενός υποδοχέα που διατηρεί μία περιορισμένη ικανότητα σύνδεσης με τις LDL ( $R^{b-}$ ), είτε, τέλος, ενός υποδοχέα με φυσιολογική ικανότητα σύνδεσης με τις LDL, αλλά ανεπαρκή για την ενδοκυττάρια μεταφορά της ( $R^{b+}$ ,  $I^0$ ).

Οι ετεροζυγώτες έχουν ένα φυσιολογικό και ένα μεταλλαγμένο αλληλίο του υποδοχέα, με συνέπεια να διατηρούν τη μισή ή λιγότερη ικανότητα σύνδεσης των LDL με τους υποδοχείς, σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα. Οι ομοζυγώτες έχουν δύο μεταλλαγμένα αλληλία και, συνεπώς, καμία ικανότητα αποκάθαρσης της LDL από το πλάσμα.

Οι παρατηρούμενες μεταβολικές διαταραχές σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι: α) ο πολύ ελαττωμένος καταβολισμός της LDL, διαμέσου του υποδοχέα της, που οδηγεί σε μεγάλη αύξηση των επιπέδων της ολικής (TC) και της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα (3), β) ο ελαττωμένος καταβολισμός της ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (IDL) και των υπολειμμάτων των χυλομικρών, καθώς, φυσιολογικά, ένα τμήμα τους καταβολίζεται διαμέσου του υποδοχέα των LDL. Αυτή μπορεί να είναι και η αιτία της υπερτριγλυκεριδαιμίας, που παρατηρείται μερικές φορές σε αυτούς τους ασθενείς, γ) αυξημένη παραγωγή LDL από τις IDL, λόγω του μειωμένου καταβολισμού των τελευταίων, και δ) ενδεχομένως μειωμένη παραγωγή και αυξημένος καταβολισμός της απολιποπρωτεΐνης AI (apo-AI), με συνέπεια τη μείωση των επιπέδων της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλης (HDL). Το τελικό αποτέλεσμα αυτών των διαταραχών είναι ότι οι αυξημένες LDL του πλάσματος προσλαμβάνονται από τους υποδοχείς-καθαριστές των μακροφάγων (scavenger receptors), συμβάλλοντας στη δημιουργία των αφρωδών κυττάρων (foam cells), τα οποία ανευρίσκονται στα ξανθώματα και τις αθηρωματικές πλάκες. Τα επίπεδα της LDL, η βαρύτητα και ο χρόνος εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) ποικίλλουν ανάλογα με το αν η μετάλλαξη είναι περισσότερο ή λιγότερο σημαντική για τη λειτουργία του υποδοχέα. Η κλινική εικόνα διαφέρει ακόμη και σε ασθενείς με την ίδια ακριβώς μετάλλαξη. Οι εκδηλώσεις της νόσου, προφανώς, επηρεάζονται από διατροφικούς

παράγοντες, το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών, ή και από άλλες γενετικές διαταραχές.



Ο υποδοχέας συλλαμβάνει την LDL έξω από το κύτταρο και την εισάγει μέσα στο κύτταρο (M Brown και J Goldstein Nobel prize 1985).

### 2.1. Ετεροζυγώτες

Η διάγνωση μπορεί να γίνει κατά τη στιγμή της γέννησης με τη μέτρηση της χοληστερόλης στο αίμα του ομφαλίου λώρου, η οποία διαπιστώνεται ότι είναι 2-3 φορές υψηλότερη από εκείνη των φυσιολογικών νεογνών. Τα αυξημένα επίπεδα της χοληστερόλης διατηρούνται σε όλη τη διάρκεια της ζωής (πάνω από 290mg/dl), ενώ τα συμπτώματα και οι επιπλοκές της νόσου παρατηρούνται συνήθως κατά τη τρίτη και τέταρτη δεκαετία. Ο τυπικός ασθενής με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία παρουσιάζει: α) σωματικό βάρος συνήθως φυσιολογικό ή και μικρότερο του φυσιολογικού, β) αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης [TC >260 mg/dL στα παιδιά (<16 ετών), ή TC>290 mg/dL σε ενήλικες, ή LDL >190 mg/dL σε ενήλικες, καθώς και αυξημένη απολιποπρωτεΐνη B (apo-B)], γ) τενόντια ξανθώματα, δ) συχνά γεροντότοξο στον κερατοειδή (στο 50%) και πιθανόν και ξανθελάσματα, ε) συγγενείς 1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> βαθμού με ιστορικό πρώιμης ΣΝ, αυξημένη TC και LDL, ή με τενόντια ξανθώματα (4) και στ) συνήθως φυσιολογικά επίπεδα των τριγλυκεριδίων (TG) αν και ενδέχεται να συνυπάρχει μέτρια υπερτριγλυκεριδαιμία και χαμηλή HDL (5). Επιπρόσθετα, παρατηρούνται εναποθέσεις λιπιδίων στη ρίζα της αορτής και στην αορτική βαλβίδα,

που εντοπίζονται με τον υπερηχογραφικό έλεγχο στο 30% των ασθενών. Είναι σκόπιμο να αναφερθεί ότι οι ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία σπάνια εμφανίζουν αθηρωματικές βλάβες σε άλλες, εκτός των στεφανιαίων, αρτηρίες, όπως οι αρτηρίες των άνω και των κάτω άκρων, ή οι εγκεφαλικές αρτηρίες. Ο λόγος της εκλεκτικής αυτής επινέμησης των στεφανιαίων αρτηριών είναι άγνωστος.

## *2.2. Ομοζυγώτες*

Κατά τη στιγμή της γέννησης, τα επίπεδα της TC είναι 6-8 φορές περισσότερο αυξημένα σε ομοζυγώτες σε σύγκριση με τα φυσιολογικά νεογνά. Τα επίπεδα της χοληστερόλης είναι πάνω από 600mg/dl και φθάνουν έως 1000mg/dl ακόμη και 1500mg/dl. Η ΣΝ εμφανίζεται ήδη από την ηλικία των 10 ετών, ενώ έχει περιγραφεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) σε ηλικία μόλις 18 μηνών. Στην πλειοψηφία των ασθενών, ο θάνατος επέρχεται πριν από την ηλικία των 30 ετών σαν αποτέλεσμα των επιπλοκών της ΣΝ. Στους ασθενείς αυτούς, παρατηρούνται επίσης τα οζώδη ξανθώματα, δηλαδή υπερυψωμένες κιτρινόχρωες πλάκες στα γόνατα, τους αγκώνες, τους γλουτούς και τις μεσοδακτύλιες επιφάνειες των άκρων χειρών. Συχνή επιπλοκή είναι, επίσης, η βαλβιδική και υπερβαλβιδική στένωση της αορτικής βαλβίδας (6). Η υποψία FH τίθεται σε κάθε ασθενή με μεμονωμένη αύξηση της TC και της LDL (φαινότυπος IIa) και φυσιολογικά επίπεδα TG. Πάντως οι περισσότεροι ασθενείς με φαινότυπο IIa πάσχουν από οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία ή δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες (υποθυρεοειδισμός, αποφρακτική ηπατοπάθεια, νεφρωσικό σύνδρομο).

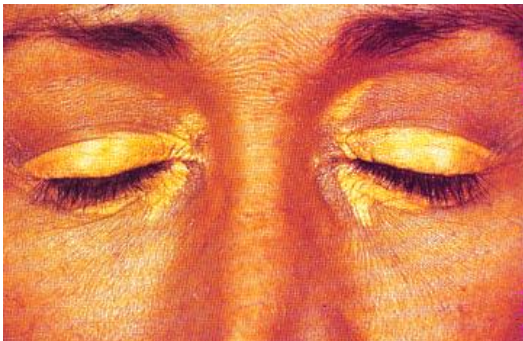
## **3. Επιπλοκές**

Η σημαντικότερη επιπλοκή είναι η αυξημένη επίπτωση πρώιμης και επιταχυνόμενης αθηρωματικής νόσου. Τα στατιστικά στοιχεία δείχνουν ότι η ΣΝ και το OEM αποτελούν συνήθεις επιπλοκές και εμφανίζονται στους άνδρες κατά τη τέταρτη και πέμπτη δεκαετία της ζωής, ενώ στις γυναίκες, συνήθως, καθυστερούν κατά μία δεκαετία. Στην ηλικία των 60 ετών, το 85% των ανδρών με οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχουν υποστεί OEM, ενώ ποσοστό 3% έως 5% των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) πάσχει από ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Η ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία αυξάνει τη στεφανιαία θνητότητα, στις ηλικίες 25-39 ετών, κατά 100 φορές και την ολική

θνητότητα κατά 10 φορές. Οι άνδρες με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων, κατά 8-10 φορές. Ωστόσο ένα ποσοστό ασθενών δεν υφίσταται OEM, παρά τη βαρεία υπερχοληστερολαιμία.

#### **4. Κλινικά γνωρίσματα**

Χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου είναι η παρουσία των τενοντίων ξανθωμάτων. Πρόκειται για λευκωπές οζώδεις διογκώσεις που εντοπίζονται τυπικά στον αχίλλειο τένοντα (8), καθώς και τους τένοντες της κνήμης, του αγκώνα και της ραχιαίας επιφάνειας των άκρων χειρών. Οφείλονται στη συσσώρευση ινών κολλαγόνου και αφρωδών κυττάρων με άφθονα σταγονίδια λίπους στο κυτταρόπλασμά τους. Στους ομοζυγώτες τα τενόντια ξανθώματα εμφανίζονται στην παιδική ηλικία, ενώ στους ετεροζυγώτες στην ηλικία των 20 ετών περίπου. Η συχνότητά τους αυξάνει με την πάροδο του χρόνου και τελικά το 75-86% των ασθενών εμφανίζει αυτό το κλινικό σημείο. Τα τενόντια ξανθώματα είναι χαρακτηριστικά της νόσου αλλά όχι παθογνωμονικά, καθώς εμφανίζονται και σε δύο άλλες δυσλιπιδαιμίες (οικογενής διαταραχή της apo-B, οικογενής δυσβηταλιποπρωτεϊνέμια), αλλά και σε εγκεφαλονωτιαία ξανθωμάτωση (εναποθέσεις χολεστανόλης) και β-σιτοστερολαιμία. Άλλα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της νόσου είναι τα ξανθελάσματα (εναπόθεση χοληστερόλης στα βλέφαρα) και το γεροντότοξο - Arcus Cornile- (εναπόθεση χοληστερόλης στον κερατοειδή) (7). Τα ξανθελάσματα και το γεροντότοξο δεν αποτελούν ειδικά γνωρίσματα της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας αλλά παρατηρούνται και σε άλλες δυσλιπιδαιμίες ή ακόμα και σε νορμολιπιδαιμικά άτομα.



Ξανθελάσματα βλεφάρων (Κολοβού και συν, ΩΚΚ 2006)



Τενόντια ξανθώματα στην ραχιαία επιφάνεια της άκρας χείρας και στον αχίλλειο τένοντα (Κολοβού και συν, ΩΚΚ 2006)

## 5. Διαγνωστικά κριτήρια

### 5.1. Κριτήρια Simon Broome

- Βέβαιη διάγνωση

Ολική χοληστερόλη	>260mg/dl σε παιδιά <16 ετών >290mg/dl σε ενήλικες
LDL χοληστερόλη	>190mg/dl

Ξανθώματα τενόντων στον ασθενή ή σε συγγενείς 1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> βαθμού

- Πιθανή διάγνωση

Ολική χοληστερόλη	>260mg/dl σε παιδιά <16 ετών >290mg/dl σε ενήλικες
LDL χοληστερόλη	>190mg/dl

Ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου σε συγγενή 2<sup>ου</sup> βαθμού κάτω των 50 ετών ή σε συγγενή 1<sup>ου</sup> βαθμού κάτω των 60 ετών ή δυσλιπιδαιμία σε συγγενή 1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> βαθμού με ολική χοληστερόλη >290mg/dl.

## 5.2. Κριτήρια Dutch

Στα κριτήρια Dutch βαθμολογούνται τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του ασθενή και στη συνέχεια προστίθενται. Ανάλογα με το ύψος της βαθμολογίας η διάγνωση χαρακτηρίζεται σαφής, πιθανή ή ενδεχόμενη.

DNA μετάλλαξη ή χοληστερόλη >330mg/dl	8 βαθμοί
Ξανθώματα τενόντων	6 βαθμοί
LDL χοληστερόλη 250mg/dl-326 mg/dl	5 βαθμοί
Γεροντότοξο < 45 έτη	4 βαθμοί
LDL χοληστερόλη 190mg/dl-246mg/dl	3 βαθμοί
Ξανθώματα ή πρώιμο γεροντότοξο σε συγγενή 1 <sup>ου</sup> βαθμού	
ή LDL χοληστερόλη >95 <sup>η</sup> εκατοστιαία θέση στην παιδική ηλικία	
ή πρώιμη στεφανιαία νόσο	2 βαθμοί
1 <sup>ου</sup> βαθμού συγγενής με πρώιμη στεφανιαία νόσο	
ή ατομικό ιστορικό LDL χοληστερόλης 155-190mg/dl	
ή πρώιμης στεφανιαίας νόσου	1 βαθμός

---

>8 βαθμοί σαφής διάγνωση, 6-8 βαθμοί πιθανή, 3-5 βαθμοί ενδεχομένως  
πρόκειται για οικογενή υπερχοληστερολαιμία

### 5.3. Τροποποιημένα κριτήρια Μεγάλης Βρετανίας

Στην ταξινόμηση αυτή το κάθε εύρημα έχει τον αριθμό του. Η παρουσία των αναλόγων αριθμών χαρακτηρίζει τη διάγνωση ως σαφή ή πιθανή ή ενδεχόμενη.

1. DNA μετάλλαξη
2. Ξανθώματα τενόντων στον ασθενή ή σε συγγενή ή 1<sup>ου</sup>/2<sup>ου</sup> βαθμού
3. Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου σε συγγενή 2<sup>ου</sup> βαθμού < 50 ετών ή σε συγγενή 1<sup>ου</sup> βαθμού <60 ετών
4. Ιστορικό σε συγγενή 1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> βαθμού με ολική χοληστερόλη >290mg/dl
5. Ολική χοληστερόλη >260mg/dl σε παιδιά <16 ετών και >290mg/dl σε ενήλικες
6. LDL χοληστερόλη > 155mg/dl σε παιδιά <16 ετών και >190mg/dl σε ενήλικες

---

Σαφής διάγνωση (5+6)+1, πιθανή: (5+6)+2 και ενδεχομένως οικογενής υπερχοληστερολαιμία (5+6)+(3+4).

## 6. Θεραπεία

### 6.1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η φαρμακευτική θεραπευτική προσέγγιση της FH στοχεύει κατά κύριο λόγο στην αναστολή της ενδογενούς σύνθεσης της χοληστερόλης αφενός και αφετέρου στην παρεμπόδιση της απορρόφησής της από το έντερο.

#### 6.1.1. Στατίνες

Οι σημαντικότεροι φαρμακευτικοί υπολιπιδαιμικοί παράγοντες σήμερα είναι οι στατίνες, δηλαδή οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, που είναι απαραίτητη για τη σύνθεση της χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα. Η διαδικασία αυτή οδηγεί σε λειτουργική αύξηση των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια του κυττάρου. Τα LDL και τα κατάλοιπα VLDL σωματίδια προσλαμβάνονται από τους παραπάνω υποδοχείς με αποτέλεσμα την μείωση της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα, η οποία υπολογίζεται από 30-60%, ενώ



παράλληλα προκαλούν αύξηση της HDL χοληστερόλης από 5 - 15%, και η δράση τους στα τριγλυκερίδια ποικίλλει, με πιθανότητα ελάττωσης έως και 35%.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι στατίνες διαθέτουν πέρα από την δράση τους στα λιπίδια και μία σειρά άλλων δράσεων (πλειοτροπικές). Καταρχάς, έχει σημειωθεί σημαντική δράση στο ενδοθήλιο, του οποίου βελτιώνουν την λειτουργικότητα, μέσω της αύξησης του μονοξειδίου του αζώτου που είναι ο βασικός ρυθμιστής της φυσιολογικής λειτουργίας του ενδοθηλίου (9,10). Επιπλέον, από σειρά μελετών έχει αποδειχθεί ο ρόλος των στατινών στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, μεταβάλλοντας τη σύσταση της βιολογικής τους μεμβράνης όσον αφορά τη χοληστερόλη, και κατά συνέπεια τη ρευστότητά της (11,12). Επίσης, αναστέλλουν την έκκριση του ιστικού παράγοντα (tissue factor TF), τη δραστηριότητα του υποδοχέα PAR-1 της θρομβίνης κατά 46-55% (13), ενώ σε ορισμένες μελέτες βρέθηκε ελάττωση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης (α), που σχετίζεται με τα μείζονα καρδιακά επεισόδια (13). Αντικείμενο μελέτης έχουν αποτελέσει και οι αντιοξειδωτικές δράσεις των στατινών, αφού έχει παρατηρηθεί ότι είναι μόρια ικανά να αναστρέψουν την ανασταλτική δράση των οξειδωμένων LDL σωματιδίων (15), όπως και να αναστέλλουν την ικανότητα των μακροφάγων να οξειδώνουν τα LDL σωματίδια. Τέλος, στο πλαίσιο των πλειοτροπικών, θα πρέπει να αναφερθεί και η αντιφλεγμονώδης δράση τους, η οποία ενδεχομένως συμβάλλει και στην βελτίωση άλλων νοσημάτων (όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το βρογχικό άσθμα, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια). Χαρακτηριστικά, έχει διαπιστωθεί ότι οι στατίνες ελαττώνουν τα επίπεδα της C αντιδρώσας - πρωτεΐνης στον άνθρωπο, ενώ έχει παρατηρηθεί μείωση της έκφρασης των προφλεγμονωδών κυτοκινών και χυμοκινών (16).

Οι στατίνες αποτελούν φάρμακο εκλογής στην οικογενή υπερχοληστερολαιμία, αλλά χορηγούνται και σε μία πλειάδα άλλων νοσημάτων, όπως η κοινή πολυγονιδιακή υπερχοληστερολαιμία, η στεφανιαία νόσος καθώς και τα ισοδύναμα αυτής (σακχαρώδης διαβήτης, συμπτωματική νόσος καρωτίδων, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, περιφερική αγγειοπάθεια) και η δευτεροπαθής υπερχοληστερολαιμία σε νεφρωσικό σύνδρομο.

Στις παρενέργειες των στατινών συμπεριλαμβάνεται η τοξική δράση στο ήπαρ και στους μύς. Επομένως, επιβάλλεται να ελέγχεται το επίπεδο των τρανσαμινασών και της

κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) κατά τακτά χρονικά διαστήματα, πάντα σύμφωνα με τις οδηγίες χορήγησης και τις προφυλάξεις που παρατίθενται στο NCEP-ATP III.

#### *6.1.2. Ρητίνες δέσμευσης των χολικών αλάτων*

Ευρέως διαδεδομένη είναι η χρήση των φαρμάκων με ανασταλτική δράση στην απορρόφηση της χοληστερόλης από τον εντερικό αυλό, όπως οι ρητίνες δέσμευσης των χολικών αλάτων (χολεστυραμίνη, κολεσεβελάμη). Οι ρητίνες δεσμεύουν τα χολικά άλατα που εκκρίνονται στο έντερο με τη χολή, εμποδίζοντας την επαναφορά τους στο ήπαρ, γεγονός που προκαλεί αυξημένη μετατροπή της χοληστερόλης σε χολικά άλατα και συνεπώς την αποβολή της στα κόπρανα. Επίσης η μειωμένη συγκέντρωση της χοληστερόλης στην κυκλοφορία οδηγεί στην αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων της LDL στα ηπατοκύτταρα και συνεπώς την αυξημένη ηπατική της πρόσληψη, με συνέπεια την μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα, ενώ επίσης αυξάνει τον μεταβολισμό της πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (VLDL) και καταλοίπων VLDL, μειώνοντας έτσι την μετατροπή τους σε LDL, και προκαλώντας περαιτέρω ελάττωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης στην κυκλοφορία. Οι ρητίνες δέσμευσης χολικών αλάτων χορηγούνται όταν υπάρχει αύξηση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα, και κυρίως όταν αυτή είναι μεμονωμένη, στις πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες, όπως η οικογενής υπερχοληστερολαιμία (χωρίς υπερτριγλυκεριδαιμία) και η οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία (όπου μπορεί να συνδυαστούν με φιβράτες και νικοτινικό οξύ). Επίσης, οι ρητίνες είναι το μόνο υπολιπιδαιμικό φάρμακο που μπορεί να χορηγηθεί σε εγκύους και παιδιά ηλικίας <10 ετών (17). Οι διαθέσιμες ρητίνες είναι η χολεστυραμίνη, η οποία κυκλοφορεί σε μορφή σκόνης και η κολεσεβελάμη. Στην ίδια ομάδα ανήκει και η κολεστυραμίνη, η οποία όμως δεν διατίθεται στην αγορά.

#### *6.1.3. Εξετιμίμπη*

Η εξετιμίμπη δρα μειώνοντας την απορρόφηση της χοληστερόλης από τις εντερικές λάχνες αλλά με μηχανισμό διαφορετικό από εκείνο των ρητινών. Παράλληλα όμως αυξάνει την ενδοηπατική σύνθεση της χοληστερόλης, με αποτέλεσμα να μην παρατηρείται η αναμενόμενη μείωση των επιπέδων, τόσο της ολικής όσο και της LDL

χοληστερόλης στο πλάσμα. Αυτός είναι ο λόγος που η εξετιμίμπη σπάνια χορηγείται ως μονοθεραπεία (όταν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλο υπολιπιδαιμικό φάρμακο) (18). Ο συνήθης τρόπος χορήγησής της είναι σε συνδυασμό με στατίνες, οπότε και επιτυγχάνεται ελάττωση των επιπέδων της LDL έως και 60% λόγω διπλής δράσης στη χοληστερόλη (μείωση της εντερικής απορρόφησης αλλά και της ενδοηπατικής σύνθεσης).

## **7. Θεραπευτικοί στόχοι**

Στους ασθενείς με ετερόζυγη μορφή FH, στους οποίους η υπολιπιδαιμική δίαιτα είναι ανεπαρκής για την μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης στο πλάσμα, η έναρξη της δίαιτας πρέπει να συνδυάζεται με την έναρξη χορήγησης υπολιπιδαιμικού φαρμάκου, συνήθως στατίνης. Σε παιδιά κάτω των 2 ετών δεν συνιστάται διαιτητική παρέμβαση ενώ αντίθετα κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική σε παιδιά πάνω από 2 ετών. Μετά την ηλικία των 10 ετών συνιστάται η φαρμακοθεραπεία, ιδιαίτερα σε παιδιά με επίπεδα LDL >190mg/dl. Η χορήγηση στατινών σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 10 ετών πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα (δεν υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες, έχουν όμως δημοσιευτεί μελέτες στις οποίες αναφέρεται η χορήγηση τους). Η ομόζυγη μορφή FH γενικότερα αντιμετωπίζεται σε εξειδικευμένα κέντρα. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι έχει εντοπιστεί μία μοναδική παγκοσμίως μορφή ομόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας στην Βορειοδυτική Ελλάδα, στα Τζουμέρκα, που παραδόξως απαντάει στη θεραπεία με στατίνες, σαν να ήταν ετερόζυγη μορφή. Συγκεκριμένα, πρόκειται για ασθενείς οι οποίοι φέρουν την μετάλλαξη τύπου V (μετάλλαξη G1775A ) και παρουσιάζουν σημαντική μείωση της LDL χοληστερόλης και της apoB με την θεραπεία με στατίνες (19).

Οι θεραπευτικοί στόχοι της υπολιπιδαιμικής αγωγής καθορίζονται από τις οδηγίες του NCEP ATPIII:

- Σε ασθενείς με κανέναν ή 1 παράγοντα κινδύνου LDL χοληστερόλη <160mg/dl
- Σε ασθενείς με πολλαπλούς (2 ή παραπάνω από 2) παράγοντες κινδύνου LDL χοληστερόλη <130mg/dl
- Σε ασθενείς με ΣΝ ή ισοδύναμα ΣΝ LDL χοληστερόλη <100mg/dl

- Σε ασθενείς με ΣΝ + Σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ)  
+ μεταβολικό σύνδρομο  
+ πολλαπλούς (2+) παράγοντες κινδύνου  
+ νέο καρδιακό επεισόδιο LDL χοληστερόλη <70mg/dl

Στις ασθενείς που η χορήγηση υπολιπιδαιμικού φαρμάκου (στατίνη) ανεπαρκεί για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου, επιβάλλεται η χορήγηση φαρμακευτικού συνδυασμού στατίνης - εξετιμίμπης (ο οποίος διατίθεται και σε έτοιμα σκευάσματα) ή στατίνης –ρητίνης. Σε περίπτωση συνυπάρχουσας υπερτριγλυκεριδαιμίας, δόκιμοι είναι και οι συνδυασμοί στατίνης – φιβράτης (αποκλειστικά φαινοφιβράτης για την αποφυγή ραβδομυόλυσης που παρατηρείται στην περίπτωση συγχορήγησης στατίνης-γεμφιβροζίλης), στατίνης - νικοτινικού οξέος (εκτός από τους διαβητικούς ασθενείς, στους οποίους το νικοτινικό οξύ ενδέχεται να επιδεινώσει την ανοχή στη γλυκόζη), στατίνης ρητίνης –φιβράτης ή και στατίνης –ρητίνης –νικοτινικού οξέος. Αν και στην ετερόζυγη μορφή FH, τα μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενα υπολιπιδαιμικά φάρμακα, παρέχουν κάποιο αξιοσημείωτο όφελος, στην ομόζυγη μορφή η ευνοϊκή επίδραση είναι πολύ πτωχή, με συνέπεια οι ασθενείς να οδηγούνται σε μη φαρμακευτικές θεραπείες, όπως πλασμαφαίρεση (LDL αφαίρεση) ή μεταμόσχευση ήπατος.

## **8. Νεώτερα υπολιπιδαιμικά φάρμακα, μελέτες και αποτελέσματα**

Η επιτακτική ανάγκη για μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης στους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, αλλά και στους υπόλοιπους ασθενείς με άλλες μορφές υπερχοληστερολαιμίας που αδυνατούν να επιτύχουν το θεραπευτικό στόχο με τους γνωστούς φαρμακευτικούς παράγοντες, έχει οδηγήσει στην μελέτη διαφόρων φαρμάκων με πιθανή υπολιπιδαιμική δράση.

### **8.1. Αναστολείς της συνθετάσης του σκουαλενίου (*squalene synthase inhibitors*)**

Η συνθετάση του σκουαλενίου είναι ένα από τα ένζυμα που συμμετέχουν στη σύνθεση του μορίου της χοληστερόλης, και συγκεκριμένα το πρώτο βήμα της σύνθεσής της από τα ηπατοκύτταρα, κατά το τελικό στάδιο της βιοσύνθεσής της (20). Άλλα ένζυμα, τα οποία δρουν μετά τη συνθετάση του σκουαλενίου (*squalene synthase*) είναι η

εποξειδάση του σκουαλενίου (squalene epoxidase) και η κυκλάση του οξειδοσκουαλενίου (oxidosqualene cyclase). Οι αναστολείς των παραπάνω ενζύμων μελετώνται ως προς την ικανότητά τους να μειώνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες (μυοπάθεια), που σχετίζονται με την αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης. Η οξική λαπακουιστάτη (Ilaprost acetate), ένας αναστολέας της συνθετάσης του σκουαλενίου που έχει χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες, αποδείχτηκε ότι μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων του πλάσματος, ελαττώνοντας τις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη Β (apoB). Επίσης παρατηρήθηκε ότι αναστέλλει την ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης και των ξανθωμάτων, καθώς επίσης προκαλεί και μείωση της συσσώρευσης των οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών, των μακροφάγων και των εξωκυττάρων λιπιδίων σε πειραματόζωα (21). Η οξική λαπακουιστάτη, έδειξε αύξηση της συγκέντρωσης κολλαγόνου και συνέβαλλε στην μετατροπή των αθηρωματικών στεφανιαίων πλακών από ασταθείς, πλούσιες σε μακροφάγα και λιπίδια σε σταθερές ινομυώδεις βλάβες. Επίσης κατέστειλλε την έκφραση της μεταλλοπρωτεϊνάσης της θεμελίου ουσίας 1 (matrix metalloproteinase-1) και του αναστολέα του ενεργοποιητή 1 του πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor-1) στην πλάκα και αύξησε τα επίπεδα του συνενζύμου Q10 στην περιφέρεια, γεγονός που συνοδευόταν από βελτίωση της σύστασης της στεφανιαίας πλάκας. Ωστόσο, αν και το Ilaprost ήταν ο μόνος αναστολέας της συνθετάσης του σκουαλενίου που χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές μελέτες στη φάση III στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ, παρουσίασε ηπατοτοξικότητα, με αποτέλεσμα να μην μελετηθεί παραπάνω (20,22). Αντίθετα, ένα άλλο μόριο της ίδιας κατηγορίας, το EP2300, κατά τη δοκιμή του σε κουνέλια δεν παρουσίασε άνοδο των τρανσαμινασών, αλλά και καμία άλλη μορφή τοξικότητας, με αποτέλεσμα να παρέχει ελπίδες αφότου προηγηθούν οι απαραίτητες κλινικές μελέτες (23). Οι αναστολείς της συνθετάσης του σκουαλενίου μελετώνται σε κλινικές δοκιμές, και τα αποτελέσματα της δράσης τους στην μείωση της LDL χοληστερόλης αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

## *8.2. Αναστολείς της μεταφορικής πρωτεΐνης των τριγλυκεριδίων – Phospholipid transfer protein (PLTP) inhibitors (MTP)*

Μία άλλη κατηγορία μορίων που μελετώνται στα πλαίσια της ανακάλυψης νέων υπολιπιδαιμικών παραγόντων, είναι οι αναστολείς της μεταφορικής πρωτεΐνης των τριγλυκεριδίων (24). Οι MTP είναι εξίσου απαραίτητες με τις apoB για το σχηματισμό των λιποπρωτεϊνών στα ηπατοκύτταρα HepG2 αφού η δράση τους έγκειται στην μεταφορά των λιπιδίων στις apoB (25). Η δέσμευση μεταξύ MTP και apoB είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την έκκριση της apoB. Η μείωση της έκκρισης της apoB μπορεί να επιτευχθεί είτε μέσω ενός ανταγωνιστή που εμποδίζει την συνένωση των MTP-apoB, είτε μέσω καθοδηγούμενων μεταλλάξεων που εμποδίζουν την απαραίτητη συνένωση των MTP-apoB. Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές έρευνες προκειμένου να μελετηθεί η χορήγηση αναστολέων των MTP κυρίως σε μικρές δόσεις, ή σε μορφή μη συστηματικά απορροφήσιμη (26). Από μία μελέτη όπου συγκρίθηκε η μονοθεραπεία με εξετιμίμπη ή με αυξανόμενη δόση αναστολέων των MTP, και ο συνδυασμός των δύο παραπάνω, διαπιστώθηκε ότι η συνδυασμένη θεραπεία προκαλούσε παρόμοιες αλλά σημαντικότερες μειώσεις ανάλογα με την δόση, ενώ η κύρια αιτία διακοπής ήταν η αύξηση των τρανσαμινασών (27). Παρόμοια ικανοποιητικά αποτελέσματα ως προς την μείωση της LDL χοληστερόλης προέκυψαν και από μελέτη όπου χορηγήθηκε ο αναστολέας των MTP, BMS 201038 σε ασθενείς ομόζυγους για οικογενή υπερχοληστερολαιμία, με παρουσία όμως και σε αυτή την περίπτωση εναπόθεσης λίπους στο ήπαρ και υψηλές τιμές τρανσαμινασών (28). Συνεπώς, παρά την αποτελεσματικότητά τους στην ελάττωση των τιμών των λιπιδίων στο πλάσμα, η κλινική χρήση τους περιορίζεται λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης στεατοηπατίτιδας, οδηγώντας στην χορήγηση μικρότερων δόσεων ή μη συστηματικά απορροφήσιμων μορφών.

## *8.2. Λομιταπίδη*

Η λομιταπίδη είναι αναστολέας της μικροσωματικής πρωτεΐνης μεταφοράς τριγλυκεριδίων (microsomal triglyceride transport protein (MTP) inhibitor). Ο Liu XA και οι συνεγάτες του ανασκόπησαν τις υπάρχουσες μελέτες με λομεταπίδη ασθενών με υπερχολεστερολαιμία και ιδιαίτερα με ομόζυγο υπερχολεστερολαιμία (HoFH) (μία τυχαιοποιημένη, τρεις

στοχευμένες στη μείωση της LDL χοληστερόλης και πέντε ξεχωριστές περιπτώσεις ασθενών). Φαίνεται ότι στους ασθενείς με HoFH η λομεταπίδη μείωσε τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, την TC, την apo B και τα TG μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλη υπολιπιδαιμική αγωγή ή με LDL αφαίρεση. Στους ασθενείς με μη-ομόζυγο HF (non-HoFH), μέτρια υπερχοληστερολαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία, η λομεταπίδη έδειξε καλά αποτελέσματα στην μείωση της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, Παράλληλα, σημειώθηκε μείωση και της HDL χοληστερόλης, όπως και της απολιπρωτεΐνης A (ApoA-1).(29). Σε επόμενες μελέτες, η χορήγηση λομεταπίδης σε >60 εβδομάδες αγωγή μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 50%, την ολική χοληστερόλη κατά 26,5% και τα τριγλυκερίδια 54,8%, ενώ η μη υψηλής πυκνότητας χοληστερόλη (non-HDL-C) μειώθηκε κατά 37,4%, από τις αρχικές τους τιμές, με καλή ανοχή και ασφάλεια και χωρίς να αναφερθεί θάνατος. Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες της λομεταπίδης, περιλαμβάνουν συχνές γαστρεντερικές διαταραχές, αύξηση των ηπατικών ενζύμων και αύξηση του περιηπατικού λίπους. Η μακροχρόνια χρήση της μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη στεατοηπατίτιδας και ηπατικής ίνωσης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί το μακροχρόνιο όφελος για το καρδιαγγειακό σύστημα από την χρήση της (29). Έναντι αυτών θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν τα μακροχρόνια οφέλη της λομεταπίδης στην μείωση των λιπιδίων (30,31). Αντίθετα, μελέτη της λομεταπίδης σε 7 ασθενείς με αυξανόμενη αθηρωμάτωση που πληρούσαν κλινικά κριτήρια HoHF (επιλέχθηκαν με Dutch Lipid Clinic Network score > 5) και σε 2 από αυτούς που πληρούσαν γενετικά κριτήρια HoHF, από τους 3250 που αναφέρθηκαν στο κέντρο, φάνηκε μείωση της LDL χοληστερόλης έως 78% στον πρώτο και 86% στον δεύτερο. Στον δεύτερο ασθενή έγινε διακοπή των συνεδριών LDL αφαίρεσης παραμένοντας μόνο σε αγωγή με λομεταπίδη. Η λομεταπίδη ήταν καλά ανεκτή σε όλους τους ασθενείς με ήπιες μόνο αναφερόμενες γαστρεντερικές διαταραχές για τις οποίες δεν χρειάστηκε να διακόψουν την αγωγή (32).

### 8.3. Αναστολείς της μεταφορικής πρωτεΐνης των φωσφολιπιδίων –

#### *Phospholipid transfer protein (PLTP) inhibitor*

Η μεταφορική πρωτεΐνη των φωσφολιπιδίων προάγει την ανταλλαγή των ουδέτερων λιπιδίων και των φωσφολιπιδίων μεταξύ των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος. Η

πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων της χοληστερόλης [Cholesteryl ester transfer protein (CETP)] διευκολύνει την απομάκρυνση των εστέρων της χοληστερόλης από τα σωματίδια της HDL, μειώνοντας κατά συνέπεια τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης στο πλάσμα. Η αναστολή της CETP με φαρμακολογικούς παράγοντες μιμείται την κατάσταση που υπάρχει σε γενετική ετερόζυγο ένδεια CETP. Ο αναστολέας της CETP τορκετραπίμπη, ο οποίος δοκιμάστηκε σε κλινικές μελέτες, αποσύρθηκε λόγω σοβαρών παρενεργειών, που συμπεριλάμβαναν αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και κοιλιακά συμπτώματα (33).

Η μεταφορική πρωτεΐνη των φωσφολιπιδίων [phospholipid transfer protein (PLTP)] είναι υπεύθυνη για την μεταφορά των φωσφολιπιδίων από τις πλούσιες σε TG λιποπρωτεΐνες στα σωματίδια της HDL, αυξάνοντας τα επίπεδά της (34). Συνεπώς, διαδραματίζουν βασικό ρόλο στον μεταβολισμό των σωματιδίων της HDL αλλά και της αροΒ λιποπρωτεΐνης, επηρεάζοντας τη συγκέντρωση, τη σύσταση της απολιποπρωτεΐνης και το μέγεθος των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων στο πλάσμα (35). Από πειράματα σε ποντικούς έχει φανεί ότι η γενετικά καθορισμένη έλλειψη των PLTP επηρεάζει την έκκριση των αροΒ από το ήπαρ, ενώ μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι η δραστηριότητα των PLTP σχετίζεται με το γήρας, τον ΣΔ και την ΣΝ. Οι δύο μηχανισμοί μέσω των οποίων πιθανώς αναστέλλεται η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης κατά την γενετική ένδεια των PLTP είναι 1) η ελάττωση της παραγωγής, άρα και των επιπέδων της αροΒ λιποπρωτεΐνης και 2) η αύξηση της αντιοξειδωτικής δράσης. Οι αναστολείς της μεταφορικής πρωτεΐνης των φωσφολιπιδίων βρίσκονται ακόμα στη φάση των κλινικών μελετών, αποτελώντας ένα πιθανό μελλοντικό υπολιπιδαιμικό φάρμακο για τους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

#### *8.4. Διπλός αναστολέας της μεταφορικής πρωτεΐνης των φωσφολιπιδίων και της μικροσωματικής μεταφορικής πρωτεΐνης των τριγλυκεριδίων - Dual inhibitors for phospholipid transfer protein and microsomal triglyceride transfer protein*

Οι διπλοί αυτοί αναστολείς διαφέρουν δομικά από τους εκλεκτικούς αναστολείς της μεταφορικής πρωτεΐνης των φωσφολιπιδίων. Σε ανθρώπινα ηπατικά κύτταρα, διαπιστώθηκε ότι οι διπλοί αναστολείς είναι πιο αποτελεσματικοί στην μείωση της έκκρισης της αροΒ σε σχέση με τους απλούς αναστολείς των PLTP και των MTP.



Επιπλέον, οι διπλοί αναστολείς ελάττωσαν σημαντικά την έκκριση των τριγλυκεριδίων από τα ηπατοκύτταρα. Σε απουσία των PLTP οι διπλοί αναστολείς μείωσαν περαιτέρω την έκκριση της αροΒ, ενώ οι εκλεκτικοί αναστολείς των PLTP δεν είχαν καμία επίδραση (36).

#### *8.5. Αναστολείς της ακετυλ-συνένζυμο Α χολεστερολ-ακετυλτρανσφεράσης (ACAT) - Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase inhibitors*

Ο θεραπευτικός στόχος σε αυτή την περίπτωση είναι η αναστολή του ενδοκυττάριου ενζύμου ακετυλ-συνένζυμο Α χολεστερολ-ακετυλτρανσφεράσης (ACAT), που είναι υπεύθυνο για την εστεροποίηση της χοληστερόλης με λιπαρά οξέα. Οι εστέρες χοληστερόλης που παράγονται στο ήπαρ αποτελούν τον λιπιδικό πυρήνα των

VLDL. Από μελέτες έχει φανεί ότι τα β-VLDL σωματίδια ή τα υπολείμματα των χυλομικρών προκαλούν αύξηση των εστέρων χοληστερόλης στο εσωτερικό των κυττάρων και διεγείρουν την περαιτέρω σύνθεση αροΒ. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας 30ετίας η χρήση των αναστολέων του ενζύμου ACAT με σκοπό την ελάττωση της απορρόφησης των λιπιδίων έχει μελετηθεί εκτενώς, ενώ παρουσιάζει ενδιαφέρον και η ανάπτυξη αναστολέων του ACAT για τη θεραπεία της νόσου Alzheimer. Έχουν βρεθεί δύο ισομορφές του ACAT, το ACAT 1, παρόν σε πολλά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων, και το ACAT 2 που δρα στο έντερο και το ήπαρ. Στα εντερικά κύτταρα προωθεί την ενσωμάτωση της προσλαμβανόμενης με την τροφή χοληστερόλης στα χυλομικρά, ενώ στα ηπατοκύτταρα η εστεροποίηση της ελεύθερης χοληστερόλης προηγείται της ενσωμάτωσής της στα σωματίδια VLDL (37-39). Φαίνεται λοιπόν ότι οι αναστολείς του ACAT αποτελούν μία νέα θεραπευτική πρόκληση για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας. Το γεγονός μάλιστα ότι δρουν με διαφορετικό μηχανισμό σε σχέση με τις στατίνες, καθιστά έναν ενδεχόμενο συνδυασμό τους πιθανόν πιο αποτελεσματικό ως προς το υπολιπιδαιμικό αποτέλεσμα με τη χρήση μικρότερων και ασφαλέστερων δόσεων. Ανασταλτικοί παράγοντες για την χρησιμοποίηση των αναστολέων του ACAT, όπως η πτωχή βιοδιαθεσιμότητα και η τοξική επινεφριδιακή δράση τους, παράλληλα με την περιορισμένη αποτελεσματικότητά τους, σε σχέση με την αναμενόμενη σε διάφορες κλινικές μελέτες, και η εμφάνιση

ανεπιθύμητων δράσεων, καθιστούν αναγκαία την διενέργεια περισσότερων κλινικών ερευνών για τους πολλά υποσχόμενους αυτούς υπολιπιδαιμικούς παράγοντες (40).

#### 8.6. Μιπομερσένη

Η μιπομερσένη, ανήκει σε μία νέα κατηγορία φαρμάκων, τα λεγόμενα συμπληρωματικά ολιγονουκλεοτίδια [antisense oligonucleotides (ASO)]. Η χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος προσφέρει τη δυνατότητα, πέρα από την φαρμακευτική αναστολή ορισμένων πρωτεϊνών, (όπως για παράδειγμα στην περίπτωση των στατινών που αναστέλλουν την HMG-CoA αναγωγή), της στοχευμένης δράσης έναντι ορισμένων πρωτεϊνών, ανεξάρτητα από την λειτουργία που επιτελούν. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της χρήσης των ASO στο mRNA της συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Με την είσοδο του ASO στο κύτταρο και την ένωσή του με το συμπληρωματικό του RNA, αναστέλλεται η έκφραση του γονιδίου μέσω διαφόρων μηχανισμών, που έχουν σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της βιοσύνθεσης της συγκεκριμένης πρωτεΐνης (41). Ένας περιορισμός της θεραπείας με ASO, τουλάχιστον προς το παρόν, είναι η αδυναμία της χορήγησής τους από το στόματος. Η ενδοφλέβια θεραπεία, αν και αποτελεσματική δεν είναι ιδιαίτερα εύκολη για μακροχρόνια χρήση. Ευτυχώς, τα υποδορίως χορηγούμενα ASO χαρακτηρίζονται από ταχεία και αποτελεσματική απορρόφηση, με ποσοστό 83% της χορηγούμενης δόσης να φτάνει στη συστηματική κυκλοφορία.

Η μιπομερσένη αποτελεί ένα ASO δεύτερης γενιάς, που απευθύνεται στην απολιποπρωτεΐνη B-100 (apoB) και είναι το μόνο ASO που έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές, σε ομόζυγους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Η χορήγηση της έχει βρεθεί να μειώνει τη σύνθεση της LDL χοληστερόλης, αποτελώντας ένα σημαντικό θεραπευτικό όπλο για τους ασθενείς με FH (42). Πράγματι, από κλινικές μελέτες φάσης 3, φάνηκε ότι η μιπομερσένη ελάττωσε σημαντικά τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης σε hoFH και heFH που ήδη λάμβαναν την μέγιστη δόση υπολιπιδαιμικής θεραπείας (43,44). Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της μιπομερσένης ήταν τοπικές αντιδράσεις, αυξημένες τιμές των ηπατικών ενζύμων, συμπτώματα παρόμοια με εκείνα της κοινής γρίπης. Οι αντιδράσεις στα σημεία της τοπικής έγχυσης του φαρμάκου παρουσιάστηκαν στην πλειονότητα των ασθενών, με τη μορφή ήπιου ερυθήματος που εμφανιζόταν σε διάστημα 24 ωρών από την χορήγηση του φαρμάκου και υποχωρούσε

συνήθως αυτόματα τις επόμενες 2-5 ημέρες. Επιπλέον, αναφέρθηκαν υψηλές τιμές τρανσαμινασών (κατά κύριο αλανινική τρανσαμινάση (ALT) 3 φορές υψηλότερη από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα), χωρίς όμως να συνοδεύονται σε καμία περίπτωση από αύξηση της συγκέντρωσης της χολερυθρίνης στο πλάσμα. Οι σχετικές μελέτες έδειξαν ότι η μείωση των επιπέδων της apoB και της LDL χοληστερόλης με τη χορήγηση μιπομερσένης είναι δοσοεξαρτώμενη, γεγονός που ισχύει και για τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Συγκεκριμένα, σε μία μελέτη που συμπεριέλαβε 36 ασθενείς διαπιστώθηκε ότι σε άτομα που χορηγήθηκε μεγαλύτερη δόση (400mg) παρουσιάστηκαν συχνότερα ερύθημα, ναυτία, κεφαλαλγία, μυϊκή κόπωση και ρινοφαρυγγίτιδα, συμπτώματα που μειώθηκαν αισθητά σε εκείνους που έλαβαν μικρότερη δόση (200mg), χωρίς αυτό να επηρεάζει σημαντικά την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Έτσι, στην πρώτη ομάδα η μείωση της apoB, της LDL, και της ολικής χοληστερόλης ήταν κατά 47,4%, 40,7% και 40% αντίστοιχα με ταυτόχρονη μείωση των επιπέδων των VLDL κατά 60% και των TG κατά 43%, ενώ στην ομάδα της χαμηλότερης δόσης η μείωση της apoB, της LDL, της TC, των VLDL και των TG ήταν 42,4%, 33,9%, 27%, 30% και 27% αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη αναφέρεται πτώση της LDL χοληστερόλης κατά 21% με δόση 200mg/εβδομαδιαίως και κατά 34% με δόση 300mg/εβδομαδιαίως με ταυτόχρονη ελάττωση της apoB κατά 23% και 33% αντίστοιχα μετά από θεραπεία 6 εβδομάδων (45). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε κάποιους ασθενείς σημειώθηκε αύξηση των ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων χωρίς όμως να παρατηρηθεί στεατοηπατίτιδα (46). Από τα παραπάνω στοιχεία φαίνεται ότι η μιπομερσένη, με ιδιαίτερα υψηλό κόστος, μπορεί να αποτελέσει μία νέα θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση των ασθενών με ανθεκτική δυσλιπιδαιμία, όπως οι πάσχοντες από FH.

### *8.7. LDL-Αφαίρεση*

Η απορρόφηση της LDL και της Lp(α) με πολυακρυλικό/πολυακρυλαμίδιο (DALI), αποτελεί σήμερα την πιο απλή διαδικασία LDL αφαίρεσης. Η μέθοδος DALI εφαρμόστηκε για πρώτη φορά σε ασθενείς το 1994 και εισήχθη στην καθημερινή κλινική πράξη το 1996. Αποτελεί το πρώτο σύστημα LDL αιμοδιάλυσης, αφού είναι ικανό να απορροφήσει την LDL χοληστερόλη και την λιποπρωτεΐνη (α) [Lp(α)] κατευθείαν από το πλήρες αίμα χωρίς να είναι απαραίτητος ο διαχωρισμός του πλάσματος. Αυτό το

γεγονός απλοποιεί την εξωσωματική κυκλοφορία, καθιστώντας ιδιαίτερα εύχρηστο το σύστημα. Παράλληλα, μειώνει σημαντικά τη διάρκεια της θεραπευτικής διαδικασίας, κυρίως κατά τη λειτουργία με υψηλές ταχύτητες ροής αίματος (47). Χαρακτηρίζεται από υψηλή εκλεκτικότητα και ικανότητα απομάκρυνσης των λιποπρωτεϊνών (με μέγιστη αυτή των 8gr LDL ανά συνεδρία). Η ταχύτητα ροής αίματος είναι μεταβλητή (συνήθως 60-80ml/min) και η διάρκεια της θεραπείας είναι 2 ώρες. Όλοι οι ασθενείς φέρουν φλεβική γραμμή διαμέσου της οποίας το αίμα κατευθύνεται σε φίλτρο (απορροφητική γέλη πολυακρυλικού/ πολυακρυλαμιδίου) ικανό να κατακρατά την LDL (48). Στη συνέχεια, γίνεται επανεισαγωγή του κεκαθαρμένου σε LDL χοληστερόλη αίματος στον ασθενή σε περιφερική φλέβα, σε συνδυασμό με ηπαρίνη για την αποφυγή θρομβώσεων. Καθώς η διαδικασία της LDL αφαίρεσης με την χρησιμοποίηση μικρότερων φίλτρων (DALI -500), δεν ήταν ικανή να απομακρύνει επαρκή ποσότητα LDL χοληστερόλης, λόγω εξάντλησης των φίλτρων μετά την προσρόφηση του 65% του συνολικού όγκου αίματος. Η λύση στο συγκεκριμένο πρόβλημα δόθηκε από την εισαγωγή στη θεραπευτική διαδικασία της LDL-αφαίρεσης μεγαλύτερων φίλτρων (DALI-750), που επιτρέπουν μείωση της LDL χοληστερόλης (με αρχικές τιμές πριν τη συνεδρία  $179 \pm 44$  mg/dl) κατά  $73.4 \pm 7.7\%$ , ελάττωση της Lp(a) (με αρχική τιμή πριν τη συνεδρία  $43 \pm 33$  mg/dl) κατά  $69.5 \pm 8.3\%$  αλλά και αύξηση της HDL χοληστερόλης (με αρχική τιμή  $47 \pm 15$  mg/dl) κατά  $16.3 \pm 8.0\%$  με μακροχρόνια θεραπεία (49). Η διαδικασία πραγματοποιείται πάντα υπό στενή ιατρική παρακολούθηση του ασθενούς για τον ενδεχόμενο κίνδυνο εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων.

## 9. Γονιδιακή θεραπεία

Παρά τις έως τώρα αναφερόμενες θεραπείες, υπάρχουν ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τις στατίνες (50,51) ή δεν μπορούν να επιτύχουν το στόχο της υπολιπιδαιμικής αγωγής μόνο με στατίνες (52,53). Η μελέτη ατόμων με γενετικά αυξημένη ή μειωμένη χοληστερόλη και η ανάλυση του γονοτύπου τους οδήγησε στην ανακάλυψη της πρωτεΐνης (ενζύμου) proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), η οποία έχει άμεση σχέση με τον LDL υποδοχέα και τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης (54,55). Μεταλλάξεις του γονιδίου της PCSK9 (gain-of-function mutations) ενίσχυαν τη δράση της πρωτεΐνης μειώνοντας έτσι τη λειτουργία του LDL υποδοχέα. Η πρωτεΐνη PCSK9

αποτελούμενη από 692 αμινοξέα, αλληλεπιδρά άμεσα με το εξωκυττάριο τμήμα του LDL υποδοχέα (EGF-A περιοχή) σχηματίζοντας ένα σύμπλεγμα το οποίο ενδοκυτταρώνεται και με την βοήθεια άλλων πρωτεϊνών διαμέσου ενδοσωμάτων. Έτσι η PCSK9 αποτρέπει την ανακύκλωση του LDL υποδοχέα στην κυτταρική επιφάνεια, δίνοντας προτεραιότητα στην διάσπαση του από λυσοσωμιακές υδρολάσες (56). Επομένως, η παρουσία της πρωτεΐνης PCSK9 αυξάνει την αποδόμηση των LDL υποδοχέων, μειώνοντας τη συγκέντρωσή τους στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου, με αποτέλεσμα μείωση της ηπατικής πρόσληψης της LDL χοληστερόλης και αύξηση των επιπέδων της στο πλάσμα. Η σημαντική συμμετοχή της πρωτεΐνης PCSK9 στον καταβολισμό του LDL υποδοχέα την καθιστά κύριο ρυθμιστή του μεταβολισμού της χοληστερόλης και ως εκ τούτου ελκυστικό στόχο για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων (57,58). Η αναστολή της PCSK9 με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων (mAbs) αποτελεί την προκρινόμενη προσέγγιση, δεδομένου ότι με την αναστολή της αυξάνονται οι διαθέσιμοι υποδοχείς LDL-χοληστερόλης στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου με αποτέλεσμα να επιτυγχάνονται επιπρόσθετες μειώσεις της LDL-χοληστερόλης της τάξης του 50%, με πολύ καλό προφίλ ασφάλειας (59,60). Η απενεργοποίηση της PCSK9 και επομένως η αύξηση των διαθέσιμων LDL- υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων και επομένως η περαιτέρω μείωση της LDL-χοληστερόλης που κυκλοφορεί στο αίμα, έχει επιτευχθεί με την ανάπτυξη ανθρώπινων μονοκλωνικών αντισωμάτων. Σήμερα, η εβολοκουμάμπη και η αλιροκουμάμπη είναι τα δύο χορηγούμενα mAbs. Πρόκειται για σκευάσματα σε ενέσιμη μορφή με υποδόρια χορήγηση και δοσολογία ανά τακτά χρονικά διαστήματα (ανά δύο ή τέσσερις εβδομάδες) σε συγχορήγηση με στατίνες ή / και εξετιμίμπη (61,62). Από τις έως τώρα μελέτες δεν έχει αναφερθεί καμιά σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που να έχει οδηγήσει σε διακοπή της θεραπείας. Όσον αφορά στην εμφάνιση της ανεπιθύμητης ενέργειας των στατινών που σχετίζεται με τους μυς, η συχνότητα είναι χαμηλή, παρόμοια με την ομάδα ελέγχου (63-65). Χαμηλή συχνότητα είχε επίσης η αύξηση της CPK, ενώ σπάνια ήταν η αύξηση των τρανσαμινασών. Τέλος, δεν έχουν ανιχνευτεί αντισώματα έναντι του φαρμάκου, ενώ η ασφάλεια του θεωρείται πολύ καλή (66). Από τα παραπάνω φαίνεται ότι βρισκόμαστε ενώπιον μιας επανάστασης στον τομέα της υπολιπιδαιμικής αγωγής και κατά συνέπεια της πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων (67-71).

## **B. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΕΩΣ**

### *1. Ιστορική αναδρομή*

Από τις αρχές του αιώνα μας ερευνητές παρατήρησαν ότι η κόπωση αυξάνει τις απαιτήσεις της καρδιάς σε παροχή αίματος και προκαλεί στηθάγχη σε ασθενείς με στενώσεις των στεφανιαίων αγγείων. Η εμπειρική παρατήρηση του Bousfield (72) (1918) ότι σε ισχαιμία εμφανιζόταν κατάσπαση του διαστήματος ST-T αποτέλεσε το θεμέλιο λίθο της ηλεκτροκαρδιογραφικής δοκιμασίας κοπώσεως. Το 1908 ο Einthoven δημοσίευσε μελέτη όπου ανέφερε πτώση του ST-T διαστήματος σε εξεταζόμενους μετά από άσκηση, χωρίς όμως να το σχολιάσει, ενώ οι Feil και Siegel (73) το 1928 για πρώτη φορά υπέβαλλαν γνωστούς στεφανιαίους ασθενείς σε δοκιμασία σωματικής άσκησης, με αποτέλεσμα ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Ένα χρόνο μετά οι Master και Orpenheimer (74) με σταθερό πρωτόκολλο με το οποίο πέρα από το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) εκτιμούσαν την καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) και την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) έθεσαν τις πραγματικές βάσεις για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου με την μέθοδο της δοκιμασίας κοπώσεως.

Για πρώτη φορά ο Riesman το 1940 περιέγραψε ασθενείς να ασκούνται κάτω από συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση και ανέφερε ότι η κατάσπαση του ST-T διαστήματος εμφανιζόταν συνήθως πριν την έναρξη του στηθαγχικού πόνου και συνήθως επέμενε για ένα χρονικό διάστημα μετά την τέλος αυτού. Επιπροσθέτως παρατήρηση ότι ήπιες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (πτώση του ST-T μικρότερες από 1 mm) εμφανίζονται και σε φυσιολογικά άτομα κατά την άσκηση. Το 1931 οι Wood και Wolferth πρόσθεσαν τις προκάρδιες απαγωγές στις ήδη υπάρχουσες (75).

Το πρωτόκολλο Master (ανεβοκατέβασμα σκάλας από τους ασθενείς με έλεγχο των σφύξεων και της αρτηριακής πίεσης) ήδη χρησιμοποιείτο από το 1929 και έως το 1955 είχε γίνει ευρέως αποδεκτό. Το 1956 ο Bruce παρουσιάζει νέο πρωτόκολλο σε κυλιόμενο τάπητα το οποίο εξακολουθεί έως και σήμερα να είναι το πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενο από όλα τα υπάρχοντα πρωτόκολλα (Astrand, Balke, Bhung McHenry, Naughton) (76).

Οι Yu και Soffer το 1952 χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο Master με συνεχές monitoring παρατήρησαν αλλαγές στο ΗΚΓ ενδεικτικές ισχαιμίας: κατάσπαση του ST-T διαστήματος μεγαλύτερη από 1 mm, αρνητικοποίηση των θετικών ή θετικοποίηση των αρνητικών κυμάτων T, αύξηση του ύψους του κύματος T μεγαλύτερη από 50% με την πρόοδο της άσκησης σε σχέση με το αυτό του ΗΚΓ ηρεμίας.

Το 1967 οι Robb και Marks δημοσίευσαν εργασία 2224 ανδρών τους οποίους υπέβαλλαν σε δοκιμασία κόπωσης (ΔΚ) για ασφαλιστικούς λόγους και κατέληξαν ότι η οριζόντια και η κατιούσα κατάσπαση του ST-T διαστήματος ήταν πιο αξιόπιστη στην ανίχνευση μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Δύο χρόνια αργότερα ο Bruce και οι συνεργάτες του αναλύοντας τις μεταβολές του ST-T διαστήματος κατά την κόπωση, μέσω computer, συσχέτισαν τις μεταβολές αυτές με αγγειογραφικά ευρήματα (77,78).

Έτσι, ο στηθαγχικός ή στηθαγχοειδής πόνος συνδέθηκε για μεγάλο χρονικό διάστημα με τη στεφανιαία νόσο και πολλά άτομα στεφανιογραφήθηκαν με βάση τα ευρήματα της δοκιμασίας κοπώσεως. Από αυτούς, ένα ποσοστό 10-20% είχε φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, γεγονός που οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η στεφανιαία νόσος και η μυοκαρδιακή ισχαιμία δεν είναι ταυτόσημα και δεν συμπίπτουν πάντοτε (79,80).

Η ΔΚ με τη χρήση των διαφόρων σύγχρονων πρωτοκόλλων της αναδεικνύει μυοκαρδιακή ισχαιμία ως αποτέλεσμα ανατομικών στενώσεων των στεφανιαίων αγγείων (81-85) .

Η ΣΝ είναι γνωστό ότι εκδηλώνεται όταν οι στενώσεις των στεφανιαίων αρτηριών είναι τέτοιου βαθμού, ώστε να επηρεάζεται η στεφανιαία εφεδρεία ροής. Μείωση της διαμέτρου του αγγείου έως και 80% μπορεί να μην γίνεται κλινικά εμφανής στην ηρεμία, αποκαλύπτεται όμως κατά την άσκηση. Με αυτό το δεδομένο είναι δυνατόν να αποκαλυφθεί η βλάβη, εάν υποβάλλουμε το άτομο σε δοκιμασία κοπώσεως. Και επειδή η πρώτη εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου μπορεί να είναι δραματική, όπως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αιφνίδιος θάνατος, η ανάγκη για πρώιμη αποκάλυψή της γίνεται επιτακτική. Έτσι οι δοκιμασίες πρόκλησης ισχαιμίας, σημαντική θέση στις οποίες κατέχει και η δοκιμασία κόπωσης, αποδείχθηκαν χρήσιμες στη διάγνωση, εκτίμηση βαρύτητας και κυρίως πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου.

Η χρησιμότητα της ηλεκτροκαρδιογραφικής ΔΚ αφορά στην ανίχνευση μυοκαρδιακής ισχαιμίας, η οποία κυρίως αποτελεί λειτουργικό αντίκτυπο της ανατομικής στένωσης των

μεγάλων επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών, αν και υπάρχουν αρκετές καταστάσεις οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν μυοκαρδιακή ισχαιμία χωρίς να υπάρχει ανατομική στένωση των στεφανιαίων αρτηριών (Πίνακας 1)

**Πίνακας 1:** Αιτίες πτώσης του διαστήματος ST-T μη οφειλόμενες σε στεφανιαία νόσο

1. Στένωση αορτής
2. Μυοκαρδιοπάθειες
3. Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας
4. Αναιμία, υποκαλιαιμία
5. Λήψη δακτυλίτιδας
6. Σύνδρομο προδιέγερσης
7. Υπερκοιλιακές ταχυαρρυθμίες
8. Αρτηριακή υπέρταση
9. Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας
10. Υπεραερισμός
11. Διαταραχές ενδοκοιλιακής αγωγής
12. Αιφνίδια υπερβολική άσκηση
13. Λήψη υπερβολικής ποσότητας γλυκόζης
14. Σοβαρή υπερφόρτιση όγκου (σοβαρή ανεπάρκεια αορτής ή μιτροειδούς βαλβίδας)



## 2. Φυσιολογία της άσκησης

Ολόκληρος ο οργανισμός και ιδιαίτερα ο μυοκαρδιακός μυς όταν μεταπίπτει από συνθήκες ηρεμίας σε συνθήκες άσκησης υφίσταται μεταβολή όλων των φυσιολογικών παραμέτρων, η οποία είναι ανάλογη με την ένταση της άσκησης. Κατά την άσκηση αυξάνεται η ανάγκη των μυών σε  $O_2$ , η οποία επιτυγχάνεται με μια σειρά προσαρμοστικούς μηχανισμούς, οι οποίοι συνίστανται στην μείωση, κατ'αρχήν, των αγγειακών αντιστάσεων στους σκελετικούς μύες και στο μυοκάρδιο.

Η κατανάλωση  $O_2$  0.25 l/min στην ηρεμία μπορεί να φτάσει σε ένα μέγιστο 4-5 lt/min και φυσικά είναι ανάλογη με την ένταση της άσκησης.

Ο πνευμονικός αερισμός μπορεί να φτάσει από 8 lt σε 100-200 lt/min και η ικανότητα διάχυσης από τις κυψελίδες στα πνευμονικά τριχοειδή αυξάνεται από 15 σε 70 ml το λεπτό για κάθε για κάθε χιλιοστό της κυψελιδοτριχοειδικής διαφοράς  $pO_2$ .

Η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) αυξάνει σε ένα μέγιστο όριο 180 – 200 σφ/λεπτό, που μένει σταθερό έστω και αν αυξηθεί η ένταση της κόπωσης. Η μέγιστη ΚΣ που μπορεί να επιτευχθεί κατά την κόπωση εξαρτάται κυρίως από την ηλικία του ατόμου και υπολογίζεται από τον τύπο  $ΚΣ = 220 - \text{ηλικία του ατόμου σε έτη}$ . Επίτευξη του 85% της μέγιστης, για την ηλικία, αναμενόμενης καρδιακής συχνότητας, είναι απαραίτητη για να μπορεί η δοκιμασία να αξιολογηθεί διαγνωστικά.

Όμως ο όγκος παλμού δεν μεταβάλλεται σημαντικά. Για την αύξηση της καρδιακής παροχής ο βασικός μηχανισμός είναι η αύξηση της καρδιακής συχνότητας, με αποτέλεσμα τον πενταπλασιασμό της καρδιακής παροχής από 5 lt/min σε 25 lt/min.

Η αρτηριακή πίεση είναι επίσης μια σημαντική παράμετρος της άσκησης. Η συστολική πίεση αυξάνει κατά 50%, ενώ η διαστολική πίεση αυξάνεται πολύ λιγότερο.

Όσον αφορά στην κατανομή της ροής αίματος σε ηρεμία και άσκηση, γνωρίζουμε ότι η σπλαχνική κυκλοφορία ελαττώνεται, ενώ η εγκεφαλική παραμένει αμετάβλητη. Στα κάτω άκρα παρατηρείται εικοσαπλάσια αύξηση της ροής. Η στεφανιαία ροή αυξάνεται από 250 lt/min σε 1000 lt/min. Στη φάση της συστολής η ταχεία δίοδος του αίματος από τα στόμια των στεφανιαίων αρτηριών προκαλεί μείωση της πίεσης στα αγγεία, σύμφωνα με το φαινόμενο Venturi, χωρίς βέβαια να επηρεάζεται η στεφανιαία ροή, γιατί αυτή είναι κυρίως διαστολική (86).

Η αύξηση των μεταβολικών αναγκών των μυών κατά την άσκηση προκαλεί αύξηση του κατά λεπτό όγκου αίματος (ΚΛΟΑ), της ΚΣ και της συστολικής αρτηριακής πίεσης, αιμοδυναμικές μεταβολές που προκαλούν αύξηση της μυοκαρδιακής κατανάλωσης  $O_2$ . Επειδή η αποδέσμευση οξυγόνου από το αίμα που κυκλοφορεί στο στεφανιαίο αγγείο είναι ήδη μεγάλη στην ηρεμία (50%), η αυξημένη ανάγκη οξυγόνου ικανοποιείται από την αύξηση της στεφανιαίας ροής. Αυτό, σε συνδυασμό με τις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες που οφείλονται στην υψηλότερη τάση που ασκείται στην υπενδοκάρδια στιβάδα του μυοκαρδίου, εξηγεί την επιρρέπεια του υπενδοκαρδίου στρώματος στην ισχαιμία και την κατάσπαση του ST-T διαστήματος στο ΗΚΓ κοπώσεως (87).

### *3. Η επίδραση της άσκησης σε βιολογικές και βιοχημικές παραμέτρους*

Φυσιολογικά η άσκηση συνοδεύεται από μεταβολή ορισμένων βιοχημικών και βιολογικών παραγόντων του ανθρώπινου οργανισμού: ελαττώνεται ο ενδαγγειακός όγκος λόγω εφίδρωσης, με αποτέλεσμα την αιμοσυμπύκνωση και την αυξημένη γλοιότητα του αίματος. Η συνοδός αυξημένη γλυκόλυση έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της τιμής της γλυκόζης, της ινσουλίνης και των φωσφορικών στο πλάσμα.

Η συμπεριφορά της χοληστερόλης κατά την άσκηση παραμένει ασαφής. Η ελάττωσή της παραμένει αμφιλεγόμενη, αντίθετα με τα τριγλυκερίδια που κατά τη διάρκεια της άσκησης μειώνονται σημαντικά για να επανέλθουν στις βασικές τους τιμές μετά από 48 ώρες. Επομένως ένα καθημερινό πρόγραμμα άσκησης μέρα παρά μέρα μπορεί να επιτύχει χαμηλές τιμές τριγλυκεριδίων σε μόνιμη βάση. Με την άσκηση κινητοποιούνται και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα με αποτέλεσμα την αύξηση της τιμής τους στο πλάσμα. Επίσης είναι γνωστό ότι η HDL χοληστερόλη αυξάνεται με την άσκηση και κυρίως το κλάσμα HDL (88) καθώς και η Apo A1 λιποπρωτεΐνη (89,90). Με την άσκηση αυξάνεται η ευαισθησία των L-υποδοχέων στην νορεπινεφρίνη, με αποτέλεσμα την αυξημένη λιπόλυση και ανακατανομή του λίπους (91). Επιπλέον, η LDL χοληστερόλη κατευθύνεται προς τους ιστούς περισσότερο παρά στο προς το ενδοθήλιο, με αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου βλαβών στον αγγειακό αυλό (92).

Λόγω σύσπασης των μυών απελευθερώνεται στην κυκλοφορία κάλιο και μαγνήσιο και παρατηρείται αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK).

Οι μεταβολές του αιμοστατικού μηχανισμού επηρεάζουν ευνοϊκά την πηκτικότητα και την ινωδολυτική ικανότητα του αίματος. Έτσι, παρατηρείται μείωση του ινωδογόνου μείωση της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων και αύξηση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (93), μεταβολές που μειώνουν την πιθανότητα σχηματισμού θρόμβου πάνω σε αθηρωματική πλάκα και κατ' επέκταση απόφραξη του αγγείου.

Η απώλεια υγρών οδηγεί σε ελάττωση του ενδαγγειακού όγκου με αποτέλεσμα την ανακατανομή του κυκλοφορούντος αίματος προς τους μύες και ελάττωση της ροής του αίματος προς τα σπλάχνα.

Αν και ο μυϊκός κάματος αφορά τους σκελετικούς μύες, έχει περιγραφεί ανάλογο φαινόμενο και στο καρδιακό μυ. Έτσι, μετά από ακραίες αθλητικές επιδόσεις συμβαίνει αναστρέψιμη συστολική και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (94).

Η αύξηση της συχνότητας και του βάθους των αναπνοών (με αποτέλεσμα την αύξηση της κατανάλωσης Οξυγόνου ( $O_2$ ) από τους αναπνευστικούς μύες) και η αύξηση της κυψελιδοτριχοειδικής διάχυσης του  $O_2$  (σχεδόν πενταπλασιάζεται) αποτελούν τις μεταβολές που αφορούν στην προσαρμογή του αναπνευστικού συστήματος στην άσκηση.

Σε υπερτασικά άτομα, η συστηματική άσκηση προκαλεί μείωση της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, περίπου κατά 10 mmHg (95). Η άσκηση σε επίπεδο 40-60% της  $VO_{2max}$  (μέγιστης κατανάλωση οξυγόνου) είναι η πιο αποτελεσματική και θεωρείται ότι από αυτήν ωφελούνται ιδιαίτερα τα νεώτερα άτομα και κυρίως γυναίκες με χαμηλό σωματικό βάρος και ιδιαίτερα αυξημένη διαστολική αρτηριακή πίεση (96,97).

Η επίδραση της άσκησης στην καρδιά συνίσταται στην αύξηση του δικτύου των τριχοειδών, και του μεγέθους των στεφανιαίων αρτηριών. Παράλληλα, βελτιώνεται ο τόνος των αγγείων (τάση προς αγγειοδιαστολή), αυξάνεται η παράπλευρη κυκλοφορία, βελτιώνεται η απόληψη του  $O_2$  από τα μυοκαρδιακά κύτταρα, βελτιώνεται η ταχύτητα χάλασης των μυοκαρδιακών ινών και αυξάνεται η δραστηριότητα του ATP και ο αριθμός των μιτοχονδρίων (98). Αποτέλεσμα είναι τόσο η βελτίωση της λειτουργίας της καρδιάς ως αντλία, όσο και η βελτίωση της μέγιστης κατανάλωσης  $O_2$ , αυξάνοντας η αναερόβια ικανότητα του ασκούμενου ατόμου (99).

#### *4. Μέθοδοι δοκιμασίας κοπώσεως*

Τα διάφορα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται για τη ΔΚ, πρέπει να είναι έτσι σχεδιασμένα που να περιλαμβάνουν συνεχή ΗΚΓφική παρακολούθηση, και καταγραφή, συχνή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, ποικίλη φόρτιση έργου, όσον αφορά στα στάδια, ώστε να προσαρμόζεται ανάλογα με τη φυσική κατάσταση του εξεταζομένου, καθώς και τη μεγαλύτερη δυνατή ασφάλεια και άνεση για τον εξεταζόμενο. Η μέθοδος θα πρέπει να είναι όσον το δυνατό σύντομη και πρακτική.

Σήμερα, χρησιμοποιούνται δύο όργανα άσκησης, το εργομετρικό ποδήλατο και ο κυλιόμενος τάπητας, έχοντας το καθένα διαφορετικά πλεονεκτήματα. Η χρήση του ποδηλάτου φαίνεται να είναι πιο φιλική στον εξεταζόμενο. Η διαδικασία βοηθά περισσότερο στην καταγραφή του ΗΚΓ με λιγότερα παράσιτα, στην ευκολότερη και ακριβέστερη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, ενώ το σωματικό βάρος του εξεταζομένου δεν επηρεάζει την ανοχή του στην άσκηση. Η θέση του ασθενούς μπορεί να είναι καθιστή ή οριζόντια. Έχει αναφερθεί ότι στην οριζόντια θέση είναι πιο πιθανό να εμφανισθεί ισχαιμία από ότι στην καθιστή, λόγω αύξησης του προφορτίου δίδοντας υψηλότερη ευαισθησία στη μέθοδο όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τις ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές (100).

Παρόλα αυτά, σύμφωνα με τους περισσότερους συγγραφείς, ο κυλιόμενος τάπητας, αν και πιο δύσκολος σαν άσκηση, αλλά πιο αντιπροσωπευτικός της καθημερινής δραστηριότητας, πλεονεκτεί στην προσαρμογή της κλίσης και της ταχύτητας στη φυσική δυνατότητα του ατόμου, προσφέροντας μια πιο φυσιολογική φόρτιση έργου, καθώς οι ασθενείς είναι πιο πιθανό να φτάσουν τη μέγιστη για την ηλικία αναμενόμενη καρδιακή συχνότητα (101,102).

#### *5. Ευαισθησία και ειδικότητα της δοκιμασίας κόπωσης*

Η ΔΚ ως μέθοδος απλή, εύχρηστη, αναίμακτη και οικονομική γνώρισε ευρεία διάδοση, υπηρετώντας τους δύο ακρογωνιαίους λίθους της στεφανιαίας νόσου, τη διάγνωση και την πρόγνωση. Η εκτίμηση της αξιοπιστίας της σε σχέση με τη διαγνωστική της ικανότητα συνδέεται με την στεφανιαία αρτηριογραφία, η οποία θεωρείται ως μέθοδος αναφοράς για την ανίχνευση της στεφανιαίας νόσου (101,103).

Επομένως, η ευαισθησία της μεθόδου (η ικανότητα της να αποκαλύπτει το ποσοστό των ατόμων με παθολογική απάντηση, οι οποίοι έχουν στεφανιαία νόσο) σε μια μετανάλυση 150 εργασιών και σε σύνολο 24.074 ατόμων βρέθηκε  $68 \pm 16\%$ , με βάση τις μεταβολές του διαστήματος ST-T, η οποία αποτελεί ευρεία διακύμανση (104). Αυξάνεται όμως σημαντικά εάν συνδυαστεί και με άλλα ευρήματα, όπως με τον αλγόριθμο αρχικής πιθανότητας στεφανιαίας νόσου ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τα συμπτώματα του εξεταζόμενου (105).

Η ειδικότητα της μεθόδου (η ικανότητα της να αποκαλύπτει το ποσοστό των ατόμων με φυσιολογική δοκιμασία κοπώσεως, οι οποίοι έχουν φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία) σε μετανάλυση 132 εργασιών (104) βρέθηκε  $77 \pm 17\%$  και έχει, επίσης, ευρεία διακύμανση. Σε ασθενείς με νόσο ενός αγγείου, η ευαισθησία κυμαίνεται ευρέως (από 25% έως 71%), με συχνότερη εμφάνιση θετικής δοκιμασίας κοπώσεως σε άτομα με νόσο του προσθίου καπνόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Η χαμηλότερη ευαισθησία σε άτομα με νόσο ενός αγγείου απαντάται στην στένωση της περισπωμένη αρτηρίας. Η ειδικότητα της μειώνεται σε άτομα με αυξημένη πιθανότητα ψευδώς θετικής δοκιμασίας κόπωσης (103). Επειδή το 95% των ΗΚΓφικών πληροφοριών κατά τη δοκιμασία λαμβάνεται από τις απαγωγές του προσθίου τοιχώματος ( $V_3-V_6$ ), η ευαισθησίας της μειώνεται σε ασθενείς με εκτεταμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε άτομα με νόσο στελέχους ή νόσο τριών αγγείων, η ευαισθησία και η ειδικότητα είναι 86% και 53% αντιστοίχως (103).

Πολυάριθμες μελέτες έχουν γίνει με σκοπό τη συσχέτιση των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας κόπωσης και της έκτασης της στεφανιαίας νόσου (106-111). Σε αυτές τις μελέτες, επειδή χρησιμοποιήθηκε ανομοιογενές υλικό (ηλικία – φύλο), διάφορα πρωτόκολλα και είδη δοκιμασίας (μέγιστη, υπομέγιστη) και άλλοτε άλλες παράμετροι, υπάρχει μια ευρεία διακύμανση της ευαισθησίας της μεθόδου για την ανίχνευση πολυαγγειακής νόσου από 54% έως 90% και της ειδικότητας από 53% έως 94%. Ωστόσο, οι Akhras και συν. (112) χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο Bruce και εκτελώντας μέγιστη κόπωση, διαπίστωσαν ευαισθησία της μεθόδου 96% και ειδικότητα 94 %.

Παρακάτω παρατίθεται πίνακας αξιοπιστίας χρησιμοποιούμενων απαγωγών στην ανίχνευση της κατάσπασης του ST-T.

**Πίνακας** αξιοπιστίας των χρησιμοποιούμενων απαγωγών στην ανίχνευση της κατάσπασης του ST-T (113)

<b>Απαγωγές ΗΚΓ</b>	<b>Αξιοπιστία</b>
V <sub>5</sub>	89%
V <sub>5</sub> – V <sub>6</sub>	91%
V <sub>4</sub> , V <sub>5</sub> , V <sub>6</sub>	93%
V <sub>3</sub> , V <sub>4</sub> , V <sub>5</sub> , V <sub>6</sub>	95%
II, V <sub>3</sub> -V <sub>6</sub>	96%
II, AVF, V <sub>3</sub> -V <sub>6</sub>	100%

Επιπλέον, η καταγραφή κατά τη διάρκεια της δοκιμασία κοπώσεως των τριών δεξιών προκάρδιων απαγωγών V<sub>3</sub>R, V<sub>4</sub>R, V<sub>5</sub>R σε συνδυασμό με την καταγραφή των 12 καθιερωμένων απαγωγών βελτιώνει σημαντικά τη διαγνωστική αξία της ΗΚΓ-ΔΚ στην ανίχνευση της στεφανιαίας νόσου ενός αγγείου, ιδιαίτερα σε κλινικά σημαντική στένωση της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας και της περισπωμένης αρτηρίας (114).

<b>Βαρύτητα στεφανιαίας νόσου</b>	<b>Εντόπιση στεφανιαίας νόσου</b>	<b>Ευαισθησία</b>
		ΗΚΓ-ΔΚ + 3 ΔΑ
<b>Νόσος ενός αγγείου</b>	LAD	91%
	RCA	89%
	LCX	86 %

<b>Νόσος δύο αγγείων</b>	LAD + RCA	97%
	LAD + LCX	88%
	RCA + LCX	96%
<b>Νόσος τριών αγγείων</b>		95%

LAD (Left Anterior Descending Artery): Πρόσθιος Κατιόντας Κλάδος της Αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, RCA (Right Coronary Artery): Δεξιά στεφανιαία αρτηρία, LCX (Left Circumflex Artery): Περισπωμένη αρτηρία, ΔΑ: Δεξιές Απαγωγές

#### *6. Δοκιμασία κοπώσεως και απεικόνιση*

Η ΔΚ είναι η πιο ευρέως διαδεδομένη και χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την διάγνωση και την διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών με στεφανιαία νόσο. Όμως, είναι γνωστό ότι μόνο 40% των εξεταζομένων είναι σε θέση να εκτελέσει μια αληθώς διαγνωστική κόπωση και η εμφανιζόμενη κατάσπαση του διαστήματος ST-T ως αποτέλεσμα ισχαιμίας του μυοκαρδίου μπορεί τελικά να επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες.

Αυτοί οι παράγοντες και το γεγονός ότι η κατάσπαση του διαστήματος ST-T εμφανίζεται αργά στον ισχαιμικό καταρράκτη κάνουν στη δοκιμασία κόπωσης μια χαμηλής διαγνωστικής ακρίβειας μέθοδο για την αποκάλυψη της στεφανιαίας νόσου, με την ακρίβεια να μειώνεται όταν πρόκειται για ασθενείς ενδιάμεσης πιθανότητας στεφανιαίας νόσου (115-117).

#### *7. Σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με θάλλιο-201*

Έχουν περάσει πάνω από σαράντα χρόνια από τότε που οι ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά για τη μελέτη αιμάτωσης και της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου. Σε κάποιες σειρές μελετών με χρήση ραδιοϊσοτοπών, κυρίως θαλλίου, εμφανίζεται χαμηλή η ειδικότητα της τεχνικής (70%) στην ανίχνευση στεφανιαίας νόσου (118). Βελτίωση παρατηρείται με την βελτίωση του λογισμικού και των νέων ψηφιακών ανιχνευτών (119) και με τη χρήση νέων ραδιοϊχνηθέντων παραγώγων του τεχνητίου.

Ορισμένοι συγγραφείς (120) βρήκαν ότι η προσθήκη των αποτελεσμάτων του σπινθηρογραφήματος με θάλλιο στις ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές αυξάνει την προγνωστική ακρίβεια για την ύπαρξη πολυαγγειακής νόσου και άλλοι (121) ότι βοηθά στην ανίχνευση του μυοκαρδιακού τμήματος, το οποίο βρίσκεται σε κίνδυνο στους μετεμφραγματικούς ασθενείς.

Υπάρχουν πολλές αναφορές σε ότι αφορά στην ευαισθησία και την ειδικότητα του σπινθηρογραφήματος θαλλίου, τα ποσοστά των οποίων ποικίλλουν λόγω του διαφορετικού υλικού και των τεχνικών που χρησιμοποιούνται (122). Η ευαισθησία της μεθόδου για τη διάγνωση στεφανιαίας νόσου είναι περίπου 91% με οπτική εκτίμηση και 93% με ποσοτική εκτίμηση των σπινθηρογραφημάτων. Η ειδικότητα είναι 82% και 84% αντίστοιχα. Οι τιμές αυτές διαφοροποιούνται σημαντικά όταν αφορούν μεμονωμένα στεφανιαία αγγεία, (122-124) με τις βλάβες της περισπωμένης αρτηρίας να παρουσιάζουν τη μικρότερη ευαισθησία στην εκτίμηση και τις αντίστοιχες της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας τη μικρότερη ειδικότητα στην εκτίμηση.

**Πίνακας** με την ευαισθησία και την ειδικότητα ανιχνεύσεως περιοχής εμφράγματος με θάλλιο-201 σε σχέση με τα στεφανιαία αγγεία.

	Προκάρδιες απαγωγές		Απαγωγές των άκρων		Δεξιές προκάρδιες απαγωγές		Όλες οι απαγωγές	
	ΟΠΤ	ΠΟΣ	ΟΠΤ	ΠΟΣ	ΟΠΤ	ΠΟΣ	ΟΠΤ	ΠΟΣ
<b>Ευαισθησία %</b>	56	80	34	63	65	94	52	79
<b>Ειδικότητα %</b>	93	80	95	90	86	73	91	81

ΟΠΤ: οπτική εκτίμηση του σπινθηρογραφήματος με θάλλιο, ΠΟΣ: ποσοτική εκτίμηση του σπινθηρογραφήματος με θάλλιο



Το σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου είναι πιο ευαίσθητο στην διάγνωση των διατοιχωματικών εμφραγμάτων (88%), έναντι των μη διατοιχωματικών (63%). Η ευαισθησία αυξάνεται σημαντικά με την άσκηση λόγω αύξησης της ροής στο μυοκάρδιο. Ωστόσο, για να είναι μια μελέτη αξιόπιστη είναι απαραίτητο ο εξεταζόμενος να υποβληθεί σε μέγιστη κόπωση (125).

Από μελέτες έχουν αναφερθεί συγκριτικά στοιχεία για την ευαισθησία και την ειδικότητα που αφορούν τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου μεταξύ του ηλεκτροκαρδιογραφήματος της δοκιμασίας κοπώσεως και του σπινθηρογραφήματος με θάλλιο (126,127). Στην μετανάλυση αυτών των μελετών αναφέρεται 80% ευαισθησία και 92% ειδικότητα, όταν η αντίστοιχες τιμές για το ηλεκτροκαρδιογράφημα κόπωσης είναι 64% και 82% αντίστοιχα. Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνεται η ειδικότητα και η ευαισθησία της απεικόνισης με σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με θάλλιο (ποσοτική και οπτική) σε σύγκριση με το ηλεκτροκαρδιογράφημα κοπώσεως σε ασθενείς με νόσο τριών αγγείων (128).

	<b>ΥΜΚ</b>	<b>ΗΚΓΚ</b>	<b>ΟΕΘ</b>	<b>ΘΠΑ</b>	<b>ΗΚΓΚ+ΟΕΘ+ ΘΠΑ</b>	<b>ΗΚΓΚ+ΘΠΑ+ ΥΜΚ</b>
<b>Ευαισθησία %</b>	14	45	16	63	61	86
<b>Ειδικότητα %</b>	98	88	96	86	84	76

ΥΜΚ: Μέγιστη κόπωση σε ύπτια θέση, ΗΚΓΚ: ηλεκτροκαρδιογράφημα κόπωσης, ΟΕΘ: οπτική εκτίμηση του σπινθηρογραφήματος με θάλλιο, ΘΠΑ: Σπινθηρογράφημα με θάλλιο -ποσοτική εκτίμηση

#### *8. Υπερηχοκαρδιογραφία κοπώσεως*

Είναι μορφή δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης, που χρησιμοποιείται ευρέως σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Βασίζεται στην εντόπιση διαταραχής της συστολικής πάχυνσης του μυοκαρδιακού τοιχώματος μετά από πρόκληση ισχαιμίας, ως αποτέλεσμα μείωσης της αιματικής ροής στο αντίστοιχο αγγείο (129).

Η μέθοδος χρησιμοποιείται τόσο για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου-κυρίως σε γυναίκες, όσο και για την εκτίμηση ασθενών με χρόνια στεφανιαία νόσο. Η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου είναι 80-90%. Η μέθοδος θεωρείται εναλλακτική απεικονιστική επιλογή αξιολόγησης, συγκρινόμενη με το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με θάλλιο για ασθενείς με ενδιάμεση πιθανότητα στεφανιαίας νόσου και μη διαγνωστικό ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας (130). Η ευαισθησία της μεθόδου για τη διάγνωση στεφανιαίας νόσου είναι 85% και η ειδικότητα 87%.

Η άσκηση γίνεται σε κυλιόμενο τάπητα ή σε εργομετρικό ποδήλατο και η υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση πραγματοποιείται πριν την έναρξη της άσκησης και αμέσως μετά. Η μέθοδος είναι τεχνικώς δυσκολότερη από την αντίστοιχη φαρμακευτική δοκιμασία, αλλά υπερέχει επειδή πυροδοτεί μεγαλύτερης έκτασης ισχαιμία (131).

#### *9. Δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία*

Η εισαγωγή της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας, σαν διαγνωστικό εργαλείο της στεφανιαίας νόσου, έγινε στις αρχές του 1980 και καθιερώθηκε κατά τη διάρκεια των ετών σαν μια μέθοδος αξιόπιστη για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου και τη διαστρωμάτωση του κινδύνου ασθενών με γνωστή στεφανιαία νόσο.

Η ευαισθησία για την ανίχνευση στεφανιαίας νόσου ( για στένωση αγγείου 50%) ήταν 85%, 80% και 78% και η ειδικότητα 77%, 86% και 91% όταν γίνεται με δοκιμασία κόπωσης, φόρτιση με δοβουταμίνη ή διπυριδαμόλη αντίστοιχα (132,133).

#### *10. Δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία έναντι σπινθηρογραφήματος έναντι ηλεκτροκαρδιογραφήματος κοπώσεως*

Μετανάλυση 44 μελετών, με άμεση σύγκριση των δύο μεθόδων, σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου και χωρίς προηγούμενη γνωστή ισχαιμική νόσο, αλλά με μέτρια προς υψηλή πιθανότητα στεφανιαίας νόσου, η δυναμική υπερηχογραφία είχε ευαισθησία 85% (95% (CI -διάστημα εμπιστοσύνης 83%-87%), με ειδικότητα 77% (95% CI 74%-50%), ενώ το σπινθηρογράφημα είχε ευαισθησία 87% (95%(CI)86%-88%) με ειδικότητα 64% (95%(CI) 60%-68%) (134).

Σε πειραματικά μοντέλα, η ικανότητα διάκρισης των δυναμικών τεχνικών (υπερηχοκαρδιογραφίας και του σπινθηρογραφήματος) είναι σαφώς καλύτερη έναντι του

ΗΚΓ της κόπωσης. Μεταξύ των δύο δυναμικών τεχνικών υπερεπέρυσε η δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία (3.43%, 95% CI 2.74% έως 4.11%) έναντι του σπινθηρογραφήματος (1.49%, 95% CI 0.91% έως 2.08%) (134).

Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο τεχνικών όσον αφορά στην ευαισθησία για την εντόπιση στεφανιαίας νόσου ενός αγγείου (72% έναντι 69%) ή περισσότερων αγγείων (58% έναντι 50%).

### *11. Μη ηλεκτροκαρδιογραφικές παράμετροι κατά τη δοκιμασία κοπώσεως*

Πέραν των ΗΚΓ μεταβολών που συμβαίνουν κατά την διάρκεια και αμέσως μετά την άσκηση (φάση ανάνηψης), εξίσου σημαντικά στοιχεία αποτελούν η εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας του ατόμου και η αξιολόγηση αιμοδυναμικών παραμέτρων, όπως η μεταβολή της αρτηριακής πίεσης.

#### *11.1 Αρτηριακή πίεση*

Φυσιολογικά η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) αυξάνεται με την πρόοδο της άσκησης, μέχρι ενός ορίου, με μεγαλύτερες τιμές να καταγράφονται σε ηλικιωμένα άτομα, λόγω αρτηριοσκλήρυνσης και μείωσης της ευενδοτότητας του τοιχώματος των μεγάλων αρτηριών, όπως επίσης και στα άτομα της μαύρης φυλής (135).

Ο φυσιολογικός ρυθμός αύξησης της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) κατά την κόπωση είναι 7.5 mmHg – 12 mmHg ανά MET. Η διαστολική αρτηριακή πίεση στα φυσιολογικά άτομα δεν μεταβάλλεται σημαντικά και είναι δυνατόν να παρατηρηθεί μια μικρή διακύμανση της τάξεως του  $\pm 10$  mmHg σε σχέση με τη διαστολική πίεση ηρεμίας. (Εικόνα Β1)

Παθολογική απάντηση της ΑΠ κατά τη ΔΚ αποτελεί η αδυναμία αύξησης της συστολικής αρτηριακής πίεσης  $> 120$  mmHg. Η πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης  $> 10$  mmHg μετά την αρχική άνοδο, η οποία επιβεβαιώνεται και με μια δεύτερη μέτρηση μετά από 15 sec από την πρώτη μέτρηση. Τέλος, η μη αύξηση ή η πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κάτω από το επίπεδο αυτής που μετρήθηκε στην έναρξη της κόπωσης (ΣΑΠ ηρεμίας).

Η εμφάνιση υπότασης κατά την άσκηση παρατηρείται σε ποσοστό 3-9% των δοκιμασιών κόπωσης και συμβαίνει συχνότερα σε ασθενείς με νόσο του στελέχους της

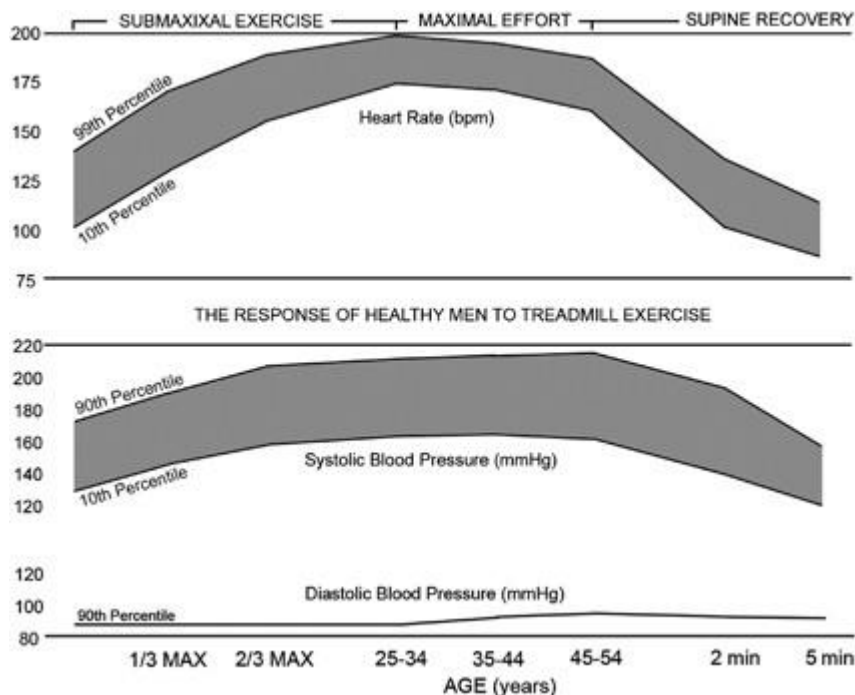
αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας ή σε ασθενείς με νόσο και των τριών στεφανιαίων αγγείων (136). Η υπόταση που οφείλεται σε μειωμένη αντλητική ικανότητα του μυοκαρδίου εξαιτίας της ισχαιμίας, συνήθως συνοδεύεται από ανάλογη κλινική εικόνα, ωχρότητα, εφίδρωση, αίσθημα ζάλης.

Εκτός από τη μυοκαρδιακή ισχαιμία υπάρχουν και άλλες αιτίες που δεν επιτρέπουν την αύξηση της ΣΑΠ, ή μπορεί να προκαλέσουν ακόμη και πτώση της κατά τη διάρκεια της κόπωσης, όπως οι μυοκαρδιοπάθειες, η σοβαρή στένωση αορτής, η υποβαλβιδική στένωση της αορτής, η λήψη αυξημένων δόσεων αντιυπερτασικών φαρμάκων προ της δοκιμασίας κόπωσης, η υποογκαιμία ή η έντονη βαγοτονική αντίδραση. Πτώση της ΑΠ μπορεί να παρατηρηθεί και σε υγιή άτομα, τα οποία ασκούνται πέραν των βιολογικών τους ορίων, σε ηλικιωμένα άτομα ή σε γυναίκες.

### **Απάντηση της αρτηριακής πίεσης στην άσκηση**

1. Υπέρμετρη αύξηση της ΣΑΠ (ΣΑΠ στο 2<sup>ο</sup> στάδιο άσκησης): αναλόγως το φύλο, η προβλεπόμενη ΣΑΠ BP  $\geq 95^{\text{η}}$  εκατοστιαία θέση κατά το δεύτερο στάδιο της άσκησης
2. Υπέρμετρη αύξηση της ΔΑΠ (ΔΑΠ στο 2<sup>ο</sup> στάδιο άσκησης): αναλόγως το φύλο, η προβλεπόμενη ΔΑΠ BP  $\geq 95^{\text{η}}$  εκατοστιαία θέση κατά το δεύτερο στάδιο της άσκησης.
3. Αυξημένη ΣΑΠ στην φάση αποκατάστασης (recovery) (ΣΑΠ στο 3<sup>ο</sup> λεπτό rec) : αναλόγως το φύλο, η προβλεπόμενη ΣΑΠ BP  $\geq 95^{\text{η}}$  εκατοστιαία θέση κατά το δεύτερο στάδιο της άσκησης.
4. Αυξημένη ΔΑΠ στην φάση αποκατάστασης (recovery) (ΔΑΠ στο 3<sup>ο</sup> λεπτό rec) : αναλόγως το φύλο, η προβλεπόμενη ΔΑΠ BP  $\geq 95^{\text{η}}$  εκατοστιαία θέση κατά το δεύτερο στάδιο της άσκησης.
5. Πρωτοεμφανιζόμενη υπέρταση: ΣΑΠ  $\geq 140$  mm Hg ή ΔΑΠ  $\geq 90$  mm Hg ή χρήση αντιυπερτασικής αγωγής.

*Arch Intern Med.1997; 157:2413–2446*



**Εικόνα Β1.** Φυσιολογική απάντηση της ΑΠ σε υπομεγίστη και megίστη ΔΚ υγιών ατόμων 24-54 ετών (*Wolthuis et al. Circulation 1977; 55: 153–157* και *Takase B, Hypertension Research 2012; 35: 706–707*)

## Γ. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

### 1. Παραγωγή υπερήχων - Ιδιότητες

Το υπερηχογράφημα καρδιάς είναι μια αναίμακτη εξέταση που βασίζεται στην εκπομπή και ανάκλαση δέσμης υπερήχων με στόχο την απεικόνιση των καρδιακών δομών (τοιχωμάτων, βαλβίδων, μεγάλων αγγείων της καρδιάς). Οι υπέρηχοι είναι ηχητικά κύματα πολύ υψηλής συχνότητας (2,5 - 5 MHz) που το ανθρώπινο αυτί δεν μπορεί να αντιληφθεί. Για την λήψη ενός υπερηχογραφήματος οι υπέρηχοι παράγονται από τον μορφομετατροπέα, ο οποίος αποτελείται από πολλούς πιεζοηλεκτρικούς κρυστάλλους και έχουν την ιδιότητα να μετατρέπουν την ηλεκτρική ενέργεια σε ηχητική διαστελλόμενοι και συστέλλόμενοι. Η εκπομπή τους γίνεται υπό μορφή δεσμών, οι οποίες κατευθύνεται προς στην καρδιά και έχουν την ιδιότητα να ανακλώνται εν μέρει κάθε φορά που

συναντούν εσωτερική επιφάνεια, διαχωρίζοντας ιστούς και ή όργανα με διαφορετική ακουστική πυκνότητα. Έτσι, έχουμε ανακλάσεις υπερήχων καρδιακών δομών οι οποίες διαχωρίζονται από το αίμα γιατί έχουν διαφορετική ακουστική πυκνότητα. Οι ανακλώμενοι υπερήχοι που επιστρέφουν στο σημείο εκπομπής ανιχνεύονται από τον μορφομετατροπέα, ο οποίος έχει την δυνατότητα να μετατρέπει την ηχητική σε ηλεκτρική ενέργεια και η οποία καταγράφεται σε εικόνα. Η ενέργεια της υπερηχητικής δέσμης μειώνεται καθώς διατρέχει τους διάφορους ιστούς, ενώ δεν διαπερνά οστά και πνεύμονες. Σημαντική ιδιότητα της υπερηχογραφικής δέσμης είναι η ικανότητα της «διακρίσεως» (resolution), δηλαδή καταγραφής ξεχωριστά δύο σημείων που απέχουν ελάχιστα μεταξύ τους. Η διακριτική ικανότητα ή ευκρίνεια αφορά το βάθος (axial resolution) και την πλάγια έκταση (lateral resolution). Είναι μεγαλύτερη όσο μικρότερο είναι το μήκος και υψηλότερη η συχνότητα (Hertz) των υπερηχογραφικών κυμάτων. Το μειονέκτημα της μεγάλης συχνότητας των υπερήχων είναι ότι, επειδή το μήκος τους είναι μικρό, δεν έχουν μεγάλη διεισδυτική ικανότητα, δηλαδή δεν μπορούν να φτάσουν π.χ. στους παχύσαρκους πολύ βαθιά στη θωρακική κοιλότητα. Το υπερηχοκαρδιογράφημα κατέχει σημαντική θέση στην καρδιολογία, γιατί απεικονίζοντας τις καρδιακές δομές και την λειτουργία τους, αφενός μεν μπορούμε να πάρουμε πληροφορίες, παρά την κλίνη του ασθενούς, για την επίλυση επειγόντων διαγνωστικών προβλημάτων, και αφετέρου για την περαιτέρω πορεία του, χρησιμοποιώντας επιπλέον πληροφορίες από τις νεότερες τεχνικές.

## *2. Μέθοδοι και κλινική εφαρμογή*

Σήμερα, χρησιμοποιείται κυρίως το δύο διαστάσεων υπερηχογράφημα (137), όπου παρακολουθούνται με δυνατότητα καταγραφής οι καρδιακές δομές κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου (real time echocardiogram) και λιγότερο το M-mode. Με το διδιάστατο υπερηχοκαρδιογράφημα μελετάται η καρδιά από διάφορες θέσεις, κατά τον εγκάρσιο και τον επιμήκη άξονα, με παραστερνικές και κορυφαίες λήψεις και επιπλέον υποξιφοειδικά και υπερστερνικά. Χρησιμοποιούνται συγκεκριμένες εξεταστικές θέσεις (υπερηχογραφικά-ακουστικά παράθυρα), από τα οποία μελετώνται ανατομικά και λειτουργικά οι κοιλίες, οι κόλποι, οι βαλβίδες, τα μεγάλα αγγεία της καρδιάς και το περικάρδιο. Επιπλέον, χρησιμοποιώντας την τεχνική Doppler μελετώνται η κατεύθυνση

και η ταχύτητα ροής του αίματος διαμέσου των βαλβίδων, των καρδιακών κοιλοτήτων και των μεγάλων αγγείων. Η μέθοδος Doppler γίνεται με την τεχνική του συνεχούς και του παλμικού κύματος, με το παλμικό Doppler να έχει μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα (resolution) από το συνεχές. Με το έγχρωμο Doppler, στο οποίο έχουμε την ταυτόχρονη απεικόνιση σημάτων ροής από πολλές θέσεις, μελετάμε την κατεύθυνση της ροής του αίματος χρησιμοποιώντας το κυανό, το κόκκινο και ένα μωσαϊκό χρωμάτων. Ενδείκνυται για την ποιοτική απεικόνιση τυχόν παλίνδρομης ροής αίματος σε φυσική ή προσθετική βαλβίδα ή σε ενδοκαρδιακή επικοινωνία.

### **3. Οι νεότερες τεχνικές Strain και Strain rate**

#### *3. 1 Η διάταξη των μυοκαρδιακών ινών*

Η υπερηχοκαρδιογραφία είναι η πιο διαδεδομένη αναίμακτη μέθοδος εκτίμησης της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της καρδιάς. Οι μυοκαρδιακές ίνες διακρίνονται ανάλογα με τον προσανατολισμό τους σε επιμήκεις και κυκλωτερείς και έχουν ελικοειδή διάταξη στον χώρο. Οι επιμήκεις ίνες εντοπίζονται στην υπενδοκαρδιακή στοιβάδα, με δεξιόστροφη ελικοειδή κατεύθυνση και στην υποεπικαρδιακή στοιβάδα με αριστερόστροφη ελικοειδή κατεύθυνση. Στο μεσοκάρδιο οι ίνες διατάσσονται κυρίως κυκλωτερώς (138). Η διάταξη αυτή των καρδιακών ινών σε τρία διαφορετικά στρώματα, με διαφορετική κατεύθυνση, ευοδώνει την χαρακτηριστική κίνηση της καρδιάς στον χώρο κατά την διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Ειδικότερα κατά την περίοδο εξώθησης συμβαίνει μια ελικοειδής κίνηση κατά την οποία η κορυφή της καρδιάς στρέφεται αντιωρολογιακά και η βάση ωρολογιακά, με ταυτόχρονη επιμήκη βράχυνση και εγκάρσια πάχυνση των τοιχωμάτων της καρδιάς με την συμμετοχή των κυκλωτερών ινών. Με αυτό τον τρόπο η καρδιά υφίσταται ελικοειδή παραμόρφωση (συσπείρωση) με αποτέλεσμα την εξώθηση του αίματος προς την αορτή. Η αντίθετη ελικοειδής κίνηση (αποσυσπείρωση) συντελείται κατά τη διάρκεια της διαστολής, ξεκινώντας από την κορυφή προς την βάση, ώστε να δημιουργηθεί κλίση πίεση και με την διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας να ξεκινήσει η κοιλιακή πλήρωση. Η μελέτη της λειτουργίας των μυοκαρδιακών ινών, δηλαδή της ελαστικής παραμόρφωσης του καρδιακού τοιχώματος, κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου θα μπορούσε να δώσει πληροφορίες για την

καλύτερη κατανόηση της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου και κατ' επέκταση την καλύτερη αντιμετώπιση του καρδιολογικού ασθενούς.

### *3.2 Η τεχνική Tissue Tracking*

Η απεικόνιση της λειτουργίας των καρδιακών ινών σήμερα γίνεται με την χρήση του ιστικού Doppler (Tissue Doppler Imaging-TDI) και της τεχνικής Tissue Tracking (139-140) με την οποία απεικονίζεται διδιάστατα η ιστική παραμόρφωση (Εικόνα Γ4). Με το ιστικό Doppler, το οποίο βασίζεται σε κατάλληλες τροποποιήσεις του συμβατικού έγχρωμου Doppler, δίδεται η δυνατότητα μέτρησης πολύ χαμηλών ταχυτήτων (<10 cm/sec), ταχύτητα κίνησης των ιστών, άρα και του μυοκαρδιακού ιστού. Δηλαδή, το ιστικό Doppler με την προσθήκη φίλτρων, χρησιμοποιείται για την μέτρηση όχι της ταχύτητας ροής του αίματος, αλλά της ταχύτητας του ιστού, η οποία είναι πολύ μικρότερη από την ταχύτητα του αίματος(141). Έτσι, μπορεί offline να απεικονίζει την παραμόρφωση-μετατόπιση του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της συστολής, σαν μείωση της απόστασης δύο επιλεγμένων μυοκαρδιακών σημείων, ενώ παράλληλα αποδίδει τις επιμέρους αποστάσεις της συστολικής μετατόπισης σε mm. Η μετατόπιση μπορεί να αποδοθεί και με καμπύλη, η οποία αποτελεί το ολοκλήρωμα της μυοκαρδιακής ταχύτητας κίνησης σε συνάρτηση με το χρόνο. Από τις κορυφαίες λήψεις, θα πρέπει να επιλεγεί η αρχή και το τέλος της συστολής. Τα μυοκαρδιακά τμήματα που έχουν την ίδια συστολική μετατόπιση (διανυόμενη απόσταση κατά τη συστολή) χρωματίζονται με το ίδιο χρώμα.

### *3.3 Από το ιστικό Doppler στην τεχνική της διδιάστατης ιστικής παραμόρφωσης (Tissue Doppler Imaging-2D strain)*

Το 2D strain είναι μέθοδος ποσοτικής υπερηχοκαρδιογραφικής εκτίμησης της περιοχικής παραμόρφωσης του μυοκαρδίου κατά την διάρκεια του μυοκαρδιακού κύκλου (142). Έτσι, μπορεί offline, να μετρηθεί η μυοκαρδιακή ταχύτητα και η παραμόρφωση ενός σημείου λαμβάνοντας μία τιμή, γεγονός που οδηγεί στην δυνατότητα μέτρησης της ταχύτητας παραμόρφωσης (strain) καθώς και περαιτέρω του ρυθμού παραμόρφωσης σε σχέση με το χρόνο (strain rate) ενός μυοκαρδιακού τμήματος. Όταν η καρδιά κινείται κατά τον επιμήκη άξονά της, η κυματομορφή της ταχύτητας που καταγράφει ο



ηχοβολέας, αποτελείται από μια συστολική φάση, κατά την οποία η καρδιά κατευθύνεται προς αυτόν και μια διαστολική, κατά τη οποία απομακρύνεται. Τοποθετώντας το δείγμα όγκου εντός της ενδοκαρδιακής επιφάνειας κάθε τμήματος του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας μετράμε άμεσα την μέγιστη μυοκαρδιακή ταχύτητα στις διάφορες φάσεις του καρδιακού κύκλου, καταγράφοντας μια καμπύλη με τέσσερα κύματα, δύο συστολικά και δύο διαστολικά. Η έγχρωμη ιστική υπερηχοκαρδιογραφία Doppler έχει παρόμοια χρωματική κωδικοποίηση με την συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία Doppler, χρησιμοποιώντας το κόκκινο χρώμα για την κίνηση προς τον ηχοβολέα και το μπλε για την απομάκρυνσή του. Οι χαμηλές ταχύτητες κωδικοποιούνται με σκούρα χρώματα, ενώ οι υψηλές με έντονα φωτεινά χρώματα (κίτρινο ή πράσινο). Η δύο κατευθύνσεων χρωματική κωδικοποίηση επιτρέπει την ημιποσοτικοποίηση της μυοκαρδιακής κίνησης γρήγορα και εύκολα. Από την κορυφαία λήψη τεσσάρων κοιλοτήτων, τοποθετώντας τον δείκτη όγκου εντός του μυοκαρδιακού τοιχώματος, μπορούμε να μετρήσουμε τη μέση περιοχική μυοκαρδιακή ταχύτητα κίνησης στις διάφορες φάσεις του καρδιακού κύκλου, αφού κάθε pixel αντιστοιχεί σε διαφορετικό χρώμα, αντιπροσωπεύοντας μία μέση τιμή ταχύτητας κίνησης. Σημαντικό μειονέκτημα στην τεχνική Doppler παραμένει η γωνία πρόσπτωσης της υπερηχοκαρδιογραφικής δέσμης (πρέπει να είναι  $<30^\circ$ ), στην οποία οφείλονται τα σφάλματα κατά την προσπάθεια ακριβούς ποσοτικοποίησης της μυοκαρδιακής κίνησης. Ένα ακόμη μειονέκτημα που έπρεπε να ξεπερασθεί ήταν ότι οι καταγραφόμενες μυοκαρδιακές ταχύτητες δεν απεικονίζουν αποκλειστικά αυτές καθ'αυτές τις ταχύτητες αλλά και την συνολική κίνηση του καρδιακού σχηματισμού μέσα στο θώρακα.

### *3.4 Η τεχνική strain και strain rate*

Οι περιορισμοί αυτοί ελαχιστοποιήθηκαν με την μέτρηση της ταχύτητας μεταξύ δύο σημείων στο ίδιο τμήμα, γεγονός που οδήγησε στην εισαγωγή του όρου της «κλίσης»/διαφορά της ταχύτητας της ενδομυοκαρδιακής κίνησης (strain - παραμόρφωση) και ακολούθως στην ανάπτυξη της τεχνικής της μέτρησης του ρυθμού της τοπικής μυοκαρδιακής παραμόρφωσης σε σχέση με την μονάδα του χρόνου (strain rate - ρυθμός παραμόρφωσης), ποσοτικοποιώντας την τμηματική μυοκαρδιακή παραμόρφωση. Πρόκειται δηλαδή για μέθοδο ποσοτικής υπερηχοκαρδιογραφικής

εκτίμησης της περιοχικής παραμόρφωσης του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου, μετρώντας την σχετική ταχύτητα των μυοκαρδιακών τμημάτων. Ο υπολογισμός του strain και του strain rate είναι ανεξάρτητος τόσο της κίνησης των γειτονικών μυοκαρδιακών τμημάτων όσο και της συνολικής κίνησης της καρδιάς μέσα στον θώρακα. Το strain απεικονίζει την απάντηση της μυοκαρδιακής ίνας σε μια ασκούμενη δύναμη. Μετράται ως λόγος και ή εκατοστιαία αναλογία (%) και αποδίδει την σχετική παραμόρφωση της μυοκαρδιακής ίνας. Σύμφωνα με τον ορισμό του Lagrangian το strain υπολογίζεται από τον τύπο  $\text{Strain} = (L_0 - L_1)/L_0$ , όπου  $L_0$  είναι το αρχικό μήκος της μυοκαρδιακής ίνας και  $L_1$  το τελικό. Κατά σύμβαση το συστολικό strain είναι αρνητικό και το διαστολικό θετικό. Κλινική εφαρμογή έχει η συστολική επιμήκης παραμόρφωση (Global Longitudinal Strain – GLS ) με φυσιολογικές τιμές >- 18% (143). (Εικόνες Γ1, Γ2 ,Γ3)

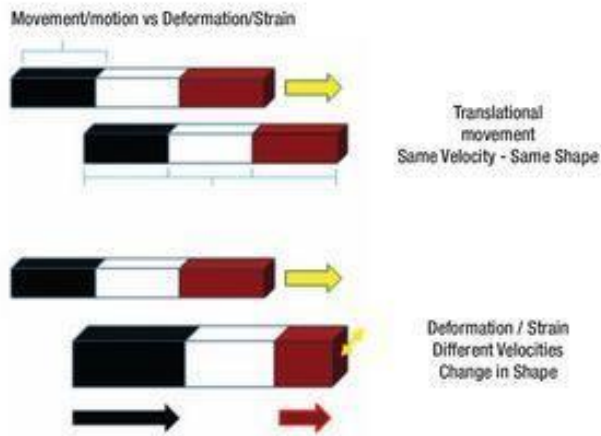
Το strain rate προκύπτει από το ολοκλήρωμα του strain και μετράται σε  $\text{sec}^{-1}$ , αποδίδοντας το ρυθμό παραμόρφωσης δύο σημείων διορθωμένο ως προς την απόσταση μεταξύ αυτών σε συνάρτηση με τον χρόνο. Εάν δηλαδή η συστολική παραμόρφωση γίνεται σε χρόνο  $t$ , τότε το strain rate αποδίδει την εκατοστιαία αναλογία της παραμόρφωσης κατά τον επιμήκη άξονα του μυοκαρδιακού τμήματος ανά sec. Ο υπολογισμός του strain rate γίνεται από την καταγραφή των ταχυτήτων της κίνησης των μυοκαρδιακών τοιχωμάτων με την έγχρωμη ιστική υπερηχοκαρδιογραφία Doppler με βάση τον τύπο  $\text{Strain rate} = \text{Strain}/\Delta t = V_2 - V_1/L_1$ , όπου  $V_2$  και  $V_1$  είναι οι ταχύτητες στα δύο άκρα ενός μυοκαρδιακού τμήματος (144,145). Το strain rate ενός μυοκαρδιακού τμήματος μετράται τοποθετώντας τον δείγμα όγκου στο ενδοκάρδιο του τμήματος και αποδίδεται με την καμπύλη εκατοστιαίας αναλογίας παραμόρφωσης του αντίστοιχου τμήματος κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου με ένα αρνητικό έπαρμα κατά την συστολή και δύο θετικά κατά τη διαστολή (strain rate curve). Παράλληλα υπάρχει δυνατότητα χρονισμού και ποσοτικοποίησης των καρδιακών φάσεων (146,147,148,149). Σε περίπτωση μείωσης της συστολικής πάχυνσης ενός μυοκαρδιακού τμήματος υπάρχει παράλληλη μείωση του συστολικού strain rate, η οποία αποδίδεται με παθολογική κυματομορφή της καμπύλης. Για την πλήρη απεικόνιση της μυοκαρδιακής κίνησης πρέπει να καταγράφεται το strain rate ταυτόχρονα και στους τρεις άξονες στο χώρο: τον ακτινικό, τον επιμήκη και τον κυκλοτερή. Μέχρι τώρα μετράμε το

μυοκαρδιακό strain σε κάθε άξονα χωριστά. Το επίμηκες strain μπορεί να μετρηθεί σε όλα τα μυοκαρδιακά τμήματα από τις προβολές δύο, τριών και τεσσάρων κοιλοτήτων, το ακτινικό μπορεί να μετρηθεί μόνο στο οπίσθιο τοίχωμα από τις παραστερνικές λήψεις κατά τον επιμήκη και βραχύ άξονα και το κυκλωτές στο πλάγιο τοίχωμα από τον βραχύ άξονα.

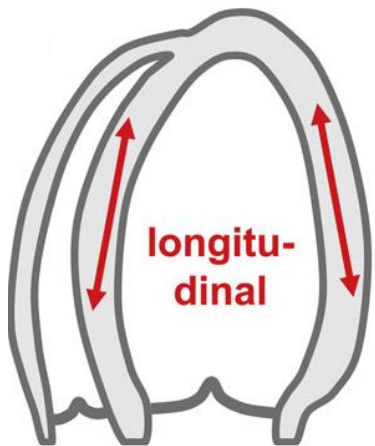
Η παραμόρφωση της μυοκαρδιακής ίνας είναι ένα σύνθετο φαινόμενο και εξαρτάται από ενδοκαρδιακούς και εξωκαρδιακούς παράγοντες. Στους ενδοκαρδιακούς παράγοντες περιλαμβάνεται η δύναμη σύσπασης της ίνας και η ανελαστικότητα αυτής, ενώ στους εξωκαρδιακούς οι μεταβολές του προφόρτιου και του μεταφόρτιου (150). Η μέτρηση του strain rate φαίνεται να είναι ανεξάρτητη του προφόρτιου και του μεταφόρτιου, δίδοντας μια πιο αντικειμενική εικόνα της συστολικής λειτουργίας της καρδιάς. Διακρίνονται οι ταχύτητες που καταγράφονται λόγω μυοκαρδιακής σύσπασης/πάχυνσης και αυτές που καταγράφονται λόγω συμπαράσυρσης του τμήματος από τα γειτονικά τμήματα, χωρίς να υπάρχει πραγματική μυοκαρδιακή πάχυνση.

Η απεικόνιση της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης (εικόνα Γ5) φαίνεται να έχει κλινική εφαρμογή κατά κύριο λόγο στην αξιολόγηση της κοιλιακής λειτουργίας στην στεφανιαία νόσο (151,152,153) και κατά δεύτερο στην μελέτη βαλβιδικών παθήσεων και μυοκαρδιοπαθειών.

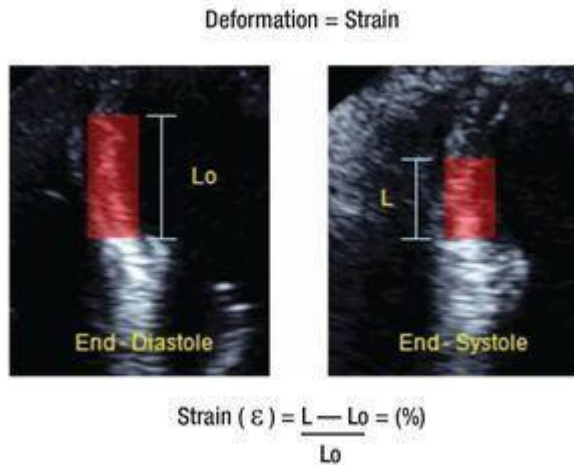
Συμπερασματικά, οι νέες υπερηχοκαρδιογραφικές τεχνικές απεικόνισης του μυοκαρδίου διευρύνουν τα πεδία έρευνας στον τομέα των αναίμακτων τεχνικών, συνεισφέροντας αφενός μεν στη διάγνωση υποκλινικής δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου και αφετέρου στην περαιτέρω διαχείριση ασθενών με καρδιακή νόσο.



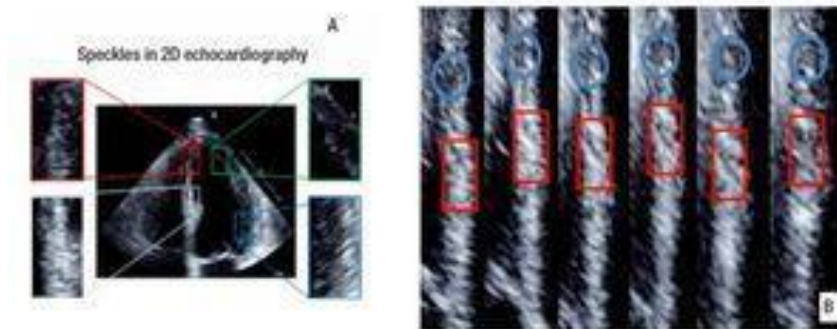
**Εικόνα Γ1:** Μετακίνηση έναντι παραμόρφωσης: Ένα κινούμενο αντικείμενο «μετακινείται» όταν κάθε σημείο του κινείται με την ίδια ταχύτητα. Η «παραμόρφωση» συμβαίνει όταν διαφορετικά σημεία του κινούνται με διαφορετική ταχύτητα με αποτέλεσμα το αντικείμενο να αλλάζει σχήμα κατά την μετακίνησή του. (Arias-Godínez JA et al 2011)



**Εικόνα Γ2:** Με τις τεχνικές Doppler μπορεί να γίνει ανίχνευση μετατόπισης και παραμόρφωσης του μυοκαρδίου κατά τον επιμήκη άξονα (J.U. Voigt et al, 2010)

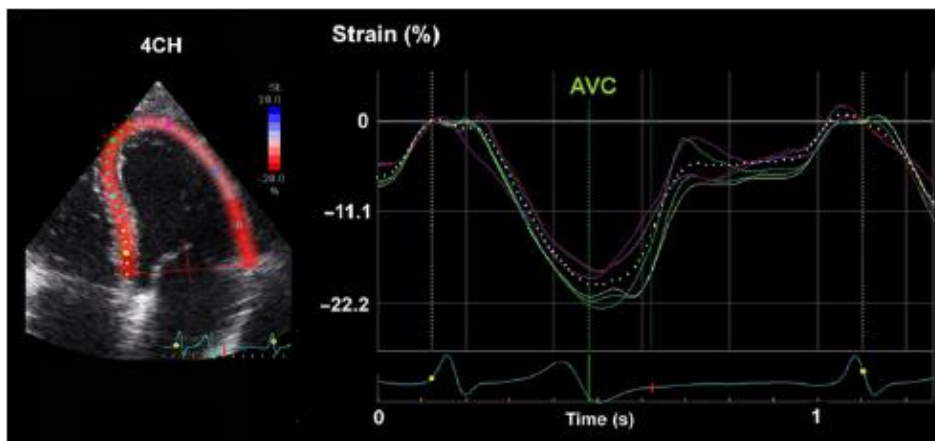


**Εικόνα Γ3:** Η παραμόρφωση (Strain) ορίζεται σαν εκατοστιαία μεταβολή του τελικού μήκους (L) της μυοκαρδιακής ίνας σε σχέση με το αρχικό μήκος ( $L_0$ ).

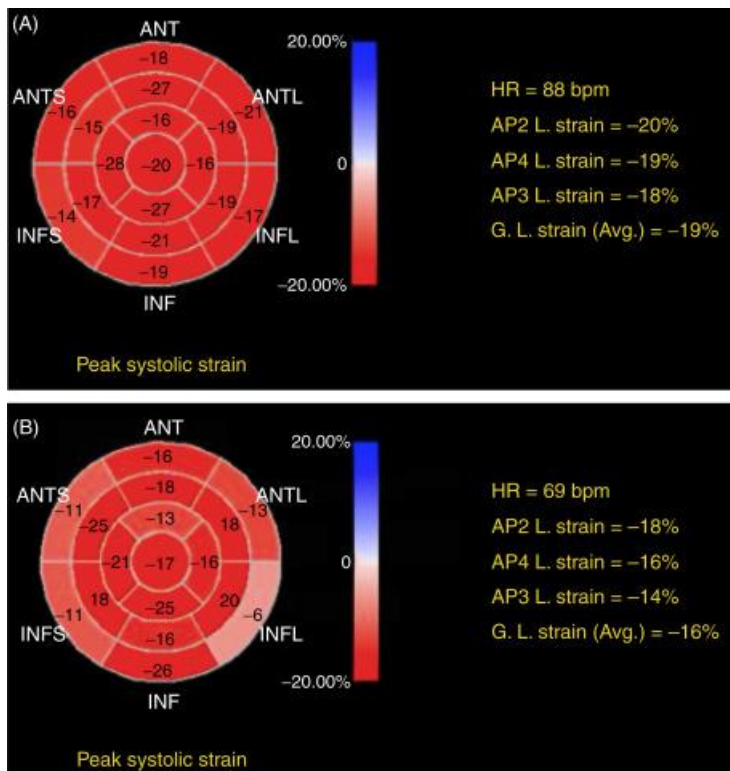


**Εικόνα Γ4:** Τεχνική Speckle tracking : A) Τα speckles είναι ακουστικοί «δείκτες» εντός του μυοκαρδίου στην συμβατική γκρι χρωματική κλίμακα της υπερηχογραφικής εικόνας, B) Το άνωσμα της μετακίνησης σε σχέση με το χρόνο μιας ομάδας speckles (kernels-πυρήνες) κατά τη διάρκεια ενός μυοκαρδιακού κύκλου δίνει την καμπύλη ιστικής ταχύτητας του μυοκαρδιακού τμήματος (συστολική μετατόπιση). Η σχετική μετακίνηση δύο ή περισσότερων kernels-πυρήνων στο χρόνο κατά τη διάρκεια ενός καρδιακού κύκλου δίνει την καμπύλη παραμόρφωσης του μυοκαρδιακού τμήματος (συστολική παραμόρφωση). (Arias-Godínez JA, et al 2011)

**Εικόνα Γ5 (α,β) :** 2D μυοκαρδιακή παραμόρφωση (strain) και bull's eye plot (Victor Mor-Avi, 2011)



**Εικόνα Γ5-α):** Strain μυοκαρδιακών τμημάτων με φυσιολογική συσπαστικότητα (κορυφαία τομή τεσσάρων κοιλοτήτων). Κάθε χρωματική καμπύλη (δεξιά) αντιστοιχεί σε διαφορετικό μυοκαρδιακό τμήμα (αριστερά). Η λευκή καμπύλη απεικονίζει το συνολικό επίμηκες strain.



**Εικόνα Γ5-β):** Συνολική επίμηκης παραμόρφωση του μυοκαρδίου - Global longitudinal strain (GLS) (%). Κάθε τμήμα του bull's eye plot αντιστοιχεί σε διαφορετικό μυοκαρδιακό τμήμα της αριστερής κοιλίας

## **Δ. Σκοπός**

Παρά τη ευρεία εφαρμογή της δοκιμασίας κοπώσεως στην διάγνωση και πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου, υπάρχουν ακόμη πεδία έρευνας, όπως η μεταβολή των παραμέτρων της ΔΚ σε ασθενείς με heFH. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει τη μεταβολή της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη δοκιμασία κοπώσεως, καθώς και την τυχούσα μεταβολή των υπόλοιπων παραμέτρων της σε νέους ενήλικες άνδρες με heFH. Στην συνέχεια, να διερευνηθεί η δυνατότητα συσχέτισης των ευρημάτων της ΔΚ με την μέτρηση της συνολικής επιμήκους συστολικής παραμόρφωσης του μυοκαρδίου, όπως προκύπτει εφαρμόζοντας την τεχνική speckle tracking της υπερηχοκαρδιογραφίας.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. Υλικό και μέθοδος**

Ο πληθυσμός που μελετήθηκε ήταν Έλληνες (Καυκάσιοι) πάσχοντες από ετερόζυγο οικογενή υπερλιπιδαιμία, παρακολουθούμενοι στο Εξωτερικό Ιατρείο Λιπιδίων του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου, όλοι σε σταθερή κλινική κατάσταση. Η heFH διαγνώσθηκε εργαστηριακά ως αύξηση της χοληστερόλης TC>290 mg/dL, ή LDL >190 mg/dL, αυξημένη απολιποπρωτεΐνη B (apo-B)] και συνήθως φυσιολογικά επίπεδα των τριγλυκεριδίων (TG) αν και ενδέχεται να συνυπάρχει μέτρια υπερτριγλυκεριδαιμία και χαμηλή HDL σύμφωνα με τα Κριτήρια Simon Broome και > 8 βαθμοί σύμφωνα με τα κριτήρια Dutch.

#### **1.1. Κλινικές πληροφορίες**

Τα κλινικά δεδομένα των ασθενών ήταν διαθέσιμα από το αρχείο του Ιατρείου Λιπιδίων. Κατά την επίσκεψη του κάθε ασθενούς που μελετήθηκε στο ιατρείο, τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώθηκαν / συμπληρώθηκαν / εμπλουτίστηκαν ή/και τροποποιήθηκαν από τη λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού. Για κάθε ασθενή καταγράφηκαν δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία, κάπνισμα) και κλινικά στοιχεία (νοσηλείες κατά το τελευταίο έτος). Επίσης, είχε καταγραφεί το βάρος, το ύψος, και η περίμετρος μέσης τους. Μικρό ποσοστό αυτών ήταν πρώην καπνιστές.

Οι ασθενείς της μελέτης δεν είχαν γνωστή στεφανιαία νόσο, σακχαρώδη διαβήτη, ή αρτηριακή υπέρταση, και είχαν τεθεί σε υπολιπιδαιμική αγωγή. Όλοι είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία και δεν παρουσίαζαν διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος, ούτε οποιαδήποτε λοίμωξη.

#### **1.2. Ομάδα ελέγχου**

Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν άνδρες υγείς, μη καπνιστές, με φυσιολογικό δείκτη σωματικής επιφάνειας, με φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης χωρίς αγωγή, χωρίς υπερλιπιδαιμία ή σακχαρώδη διαβήτη και το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών είχε αθλητική δραστηριότητα.



Όλοι είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία και δεν παρουσίαζαν διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος, ούτε οποιαδήποτε λοίμωξη.

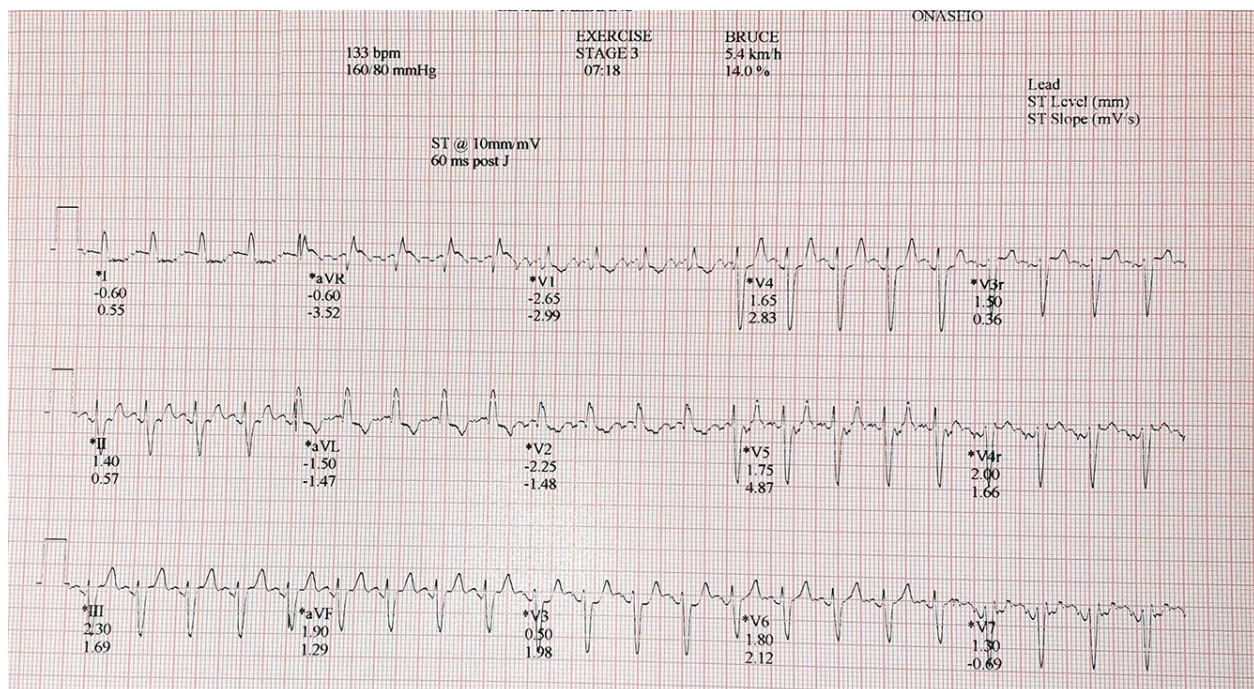
### **1.3. Λιπιδαιμικό προφίλ**

Τα εργαστηριακά δεδομένα των ασθενών ήταν διαθέσιμα, επίσης, από το αρχείο του Ιατρείου και από τον ιατρικό φάκελο του κάθε ασθενούς. Ο εργαστηριακός έλεγχος έγινε στο αιματολογικό και βιοχημικό εργαστήριο του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου. Πριν την έναρξη της υπολιπιδαιμικής αγωγής είχαν υποβληθεί σε αιμοληψία και μετρήθηκαν η ολική χοληστερόλη, η LDL χοληστερόλη, η HDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια. Επίσης μετρήθηκαν αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη, σάκχαρο ορού, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, και επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών (TSH-θυρεοειδής διεγερτική ορμόνη και T4- θυροξίνη). Η αιμοληψία έγινε 8-9 το πρωί και οι ασθενείς ήταν νηστικοί 8 ώρες, ενώ την προηγούμενη ημέρα η διατροφή τους ήταν η συνήθης, σύμφωνα με τις οδηγίες ιατρών των εργαστηρίων.

### **1.4. Δοκιμασία κοπώσεως**

Οι ασθενείς πριν την έναρξη της υπολιπιδαιμικής αγωγής είχαν υποβληθεί σε δοκιμασία κοπώσεως. Αναζητήθηκαν οι ΔΚ τους από το αρχείο του εργαστηρίου εργοσπιρομετρίας. Οι ΔΚ είχαν διενεργηθεί σε κυλιόμενο τάπητα με πρωτόκολλο Bruce και καταγραφή του ΗΚΓ, της ΚΣ και της ΑΠ ηρεμίας, στο τέλος κάθε τρίλεπτου σταδίου, καθώς και κατά το στάδιο της αποκατάστασης. Η μέτρηση της ΑΠ γινόταν πάντοτε με χειροκίνητο μανόμετρο.

Ακολούθως, όλοι οι άνδρες της ομάδας ελέγχου υποβλήθηκαν σε ΔΚ με το ίδιο πρωτόκολλο, στο ίδιο εργαστήριο. Ομοίως καταγράφηκαν και μελετήθηκαν το ΗΚΓ, η ΚΣ και η ΑΠ όπως και στους ασθενείς με heHF.

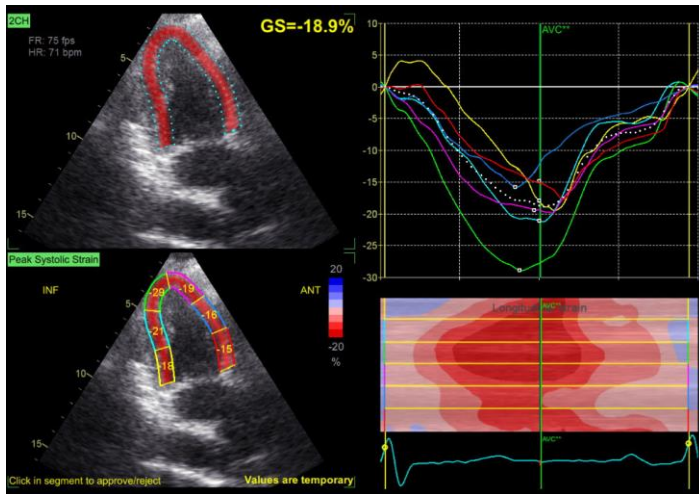


Ηλεκτροκαρδιογράφημα ασθενούς με heFH στο μέγιστο της δοκιμασίας κοπώσεως.

### 1.5. Υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη

Παράλληλα, από την ομάδα ελέγχου όλοι υποβλήθηκαν σε δύο διαστάσεων διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς με τις τεχνικές 2D, έγχρωμου, παλμικού και συνεχούς Doppler. Εκτιμήθηκε αδρά η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (ΑΚ). Παράλληλα, αξιολογήθηκε αδρά η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας και η λειτουργία των καρδιακών βαλβίδων, προς αποκλεισμό αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας/μείζονος πάθησης της μιτροειδούς ή της αορτικής βαλβίδας. Ακολούθησε τεχνική speckle tracking και μέτρηση της συνολικής επιμήκους συστολικής παραμόρφωσης του μυοκαρδίου από την κορυφαία τομή 4, 3 και 2 κοιλοτήτων. Χρησιμοποιήθηκε υπερηχογραφικό μηχάνημα Vivid 7 GE με frame rate 55-75/sec. Από το υπερηχοκαρδιογραφικό αρχείο των μελετών αναζητήθηκαν οι μελέτες των ασθενών με heHF που είχαν υποβληθεί σε δοκιμασία κοπώσεως και αξιολογήθηκαν κατά τον ίδιο τρόπο όπως και οι μελέτες της ομάδας ελέγχου. Ειδικότερα, αναζητήθηκε η κορυφαία τομή τεσσάρων, τριών και δύο κοιλοτήτων και με εφαρμογή της τεχνικής speckle

tracking μετρήθηκε η συνολική επιμήκης συστολική παραμόρφωση του μυοκαρδίου. Σε όσους ασθενείς υπήρχε διαθέσιμη επαναληπτική υπερηχογραφική μελέτη μετά την παρέλευση κατάλληλου χρονικού διαστήματος (τουλάχιστον 3 έτη) υπό συστηματική υπολιπιδαιμική αγωγή, η μελέτη αυτή ανασκοπήθηκε και συγκρίθηκε με την αρχική μελέτη.



Μέτρηση της συνολικής επιμήκους συστολικής παραμόρφωσης του μυοκαρδίου (GLS- Global Longitudinal Strain) στο βασικό, μέσο και κορυφαίο τμήμα της ΑΚ από την κορυφαία τομή δύο κοιλοτήτων σε ασθενή με heFH, AVC: σύγκλειση αορτικής βαλβίδας.

## 2. Στατιστική επεξεργασία

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με τη βοήθεια φύλλων δεδομένων excel (.xls) και spss (.sav). Για τα ποιοτικά δεδομένα υπολογίστηκαν οι συχνότητες εμφάνισής τους σε διάφορες ομάδες ασθενών/υγιών και η μεταξύ τους σύγκριση έγινε με τις δοκιμασίες  $\chi^2$  κατά Pearson και Fischer, αναλόγως του αριθμού των συγκρινόμενων παρατηρήσεων.

## 3. Αποτελέσματα

### 3.1. Γενικά-Σωματομετρικά χαρακτηριστικά

Μελετήθηκαν 46 άνδρες ασθενείς, με heHF, ηλικίας 29.0 - 51.0 ετών και 39 υγιείς μάρτυρες ηλικίας 35.0 - 43.0 ετών. Ο μέσος όρος του δείκτη επιφάνειας σώματος των

ασθενών με heFH ήταν  $25,77 \pm 22,4$  και της περιφέρειας μέσης ήταν  $94,8 \pm 6,9$ .

Τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά παραθέτονται στον Πίνακα 1

**Πίνακας 1**

	Ύψος	Βάρος	Δείκτης Σωματικής επιφάνειας	Περίμετρος Μέσης
1.	180	80	24,69	94
2.	165	69	25,34	95
3.	175	72	23,51	90
4.	183	85	25,38	98
5.	188	90	25,46	100
6.	175	74	24,16	87
7.	189	74	20,72	88
8.	186	77	22,26	85
9.	178	80	25,25	82
10.	170	80	27,68	97
11.	181	85	25,95	93
12.	172	82	27,72	98
13.	182	89	26,87	97
14.	177	74	23,62	85
15.	183	78	23,29	95
16.	166	65	23,59	92
17.	178	78	24,62	104

18.	168	75	26,57	96
19.	180	83	25,62	91
20.	190	80	22,16	89
21.	176	76	24,5	90
22.	190	100	27,7	104
23.	166	75	27,2	91
24.	175	70	22,9	80
25.	178	77	24,3	87
26.	177	100	31,92	96
27.	176	78	25,18	91
28.	175	83	27,1	102
29.	183	79	23,59	101
30.	176	80	25,8	93
31.	182	93	28,1	99
32.	177	81	25,9	92
33.	183	95	28,4	105
34.	183	93	27,8	104
35.	165	78	28,7	99
36.	172	80	27,04	105
37.	171	80	27,36	91
38.	175	95	31,02	109
39.	167	85	30,48	97
40.	160	74	28,91	95

41.	175	85	27,76	101
42.	166	75	27,22	110
43.	164	67	24,91	99
44.	174	63	20,8	83
45.	178	73	23,04	92

## 2. Εργαστηριακά ευρήματα

Οι ασθενείς με heHF είχαν μέσο όρο ολικής χοληστερόλης  $325,47 \pm 62,7$  mg/dl, τριγλυκεριδίων  $148,26 \pm 77,5$  mg/dl, HDL χοληστερόλης  $44,39 \pm 10,89$  mg/dl και LDL χοληστερόλης  $250,23 \pm 62,6$  mg/dl. Οι εργαστηριακές τιμές των λιπιδίων παρατίθενται στον Πίνακα 2

**Πίνακας 2:** Εργαστηριακές τιμές του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών

Ολική χοληστερόλη	Τριγλυκερίδια	HDL	LDL
329	63	62	254
306	134	39	240
321	76	40	266
268	141	40	200
305	284	41	207
284	205	36	207
270	83	40	213
343	233	33	263

300	146	37	234
509	70	34	460
288	69	32	242
336	117	51	262
272	199	25	207
306	73	54	237
404	194	34	336
375	109	48	305
339	247	24	266
277	172	48	195
281	66	46	222
257	134	39	191
315	103	63	231
341	165	32	256
401	102	39	342
264	110	43	199
320	148	54	236
326	54	39	276
371	119	58	241
306	166	58	214
247	55	43	193
312	303	44	207
303	191	38	227

243	102	55	199
319	339	33	218
322	342	34	222
469	263	72	324
320	220	48	228
323	119	58	241
261	75	61	185
328	80	50	262
221	158	36	153
298	139	48	222
349	120	37	288
355	280	37	262
320	119	68	228
500	63	47	440

### 3.3. Ευρήματα από την δοκιμασία κοπώσεως

Τα δεδομένα των ασθενών από τη ΔΚ ήταν διαθέσιμα από το αρχείο του Εργαστηρίου Εργοσπιρομετρίας. Στον πίνακα 3 παρατίθεται η μεταβολή των παραμέτρων των συμμετεχόντων στην μελέτη (ομάδα Α και Β) κατά την δοκιμασία κοπώσεως.



**Πίνακας 3:** Μεταβολή των παραμέτρων των συμμετεχόντων στην μελέτη (ομάδα Α και Β) κατά την δοκιμασία κοπώσεως. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε όταν  $p \leq 0.05$

Μεταβλητές	Πληθυσμός μελέτης	Ομάδα ατόμων με οικογενή ετερόζυγο υπερχολεστερολαιμία (Ομάδα Α)	Ομάδα Υγιών Ατόμων (Ομάδα Β)	p-value
Ομάδες	85	46	39	N/A
Ηλικία	38.0 (33.0-43.0)	35.5 (29.0-51.0)	38.0 (35.0-43.0)	0.48
ΚΣ ηρεμίας	80.1±14.0	79.7±13.6	80.6±14.6	0.76
ΚΣ στο μέγιστο της ΔΚ	173.0 (162.0-181.0)	173.0 (162.0-181.0)	173.0 (162.0-181.0)	0.75
ΔΚΣ	89.6±15.7	88.7±16.9	90.6±14.3	0.57
ΔΚΣ (%)	52.7±7.3	52.5±7.0	53.0±7.6	0.77
ΚΣ στο 3 <sup>ο</sup> λεπτό της ΔΚ	103.0 (93.0-115.0)	107.0 (96.0-118.0)	97.0 (88.0-109.0)	0.088
ΣΑΠ ηρεμίας	120.0 (110.0-130.0)	120.0 (115.0-130.0)	120.0 (110.0-125.0)	0.17
ΣΑΠ στο μέγιστο της ΔΚ	170.0 (160.0-190.0)	180.0 (165.0-200.0)	165.0 (160.0-180.0)	<b>0.002*</b>
ΔΣΑΠ	50.0 (40.0-65.0)	55.0 (50.0-70.0)	45.0 (35.0-60.0)	<b>0.008*</b>
ΔΣΑΠ (%)	30.1±8.3	31.8±8.4	28.1±7.7	<b>0.036*</b>
ΔΑΠ ηρεμίας	80.0 (75.0-80.0)	80.0 (75.0-80.0)	80.0 (75.0-80.0)	0.66
ΔΑΠ στο μέγιστο της ΔΚ	85.0 (80.0-90.0)	90.0 (85.0-100.0)	80.0 (80.0-80.0)	<b>&lt;0.001*</b>
ΔΔΑΠ	5.0 (5.0-10.0)	10.0 (10.0-20.0)	0.0 (0.0-5.0)	<b>&lt;0.001*</b>
ΔΔΑΠ (%)	6.3 (5.6-12.5)	12.1 (10.0-20.0)	0.0 (0.0-6.3)	<b>&lt;0.001*</b>
Διπλό Γινόμενο (ΣΑΠΧΚΣ στο μέγιστο της ΔΚ)	29380.5±5291.9	30475.3±5492.5	28089.2±4797.5	<b>0.038*</b>

Διάρκεια ΔΚ (sec)	720.0 (660.0-781.0)	660.0 (600.0-720.0)	780.0 (750.0-840.0)	<b>&lt;0.001*</b>
Μέγιστη ΚΣ σε σχέση με την ηλικία	182.0 (177.0-187.0)	184.5 (169.0-191.0)	182.0 (177.0-185.0)	0.48
% της μέγιστης ΚΣ των ασθενών	94.2 (91.0-99.0)	94.5 (91.4-97.7)	93.8 (90.5-100.0)	0.74
METs	13.6 (13.0-17.1)	13.0 (11.0-13.7)	17.1 (15.1-17.3)	<b>&lt;0.001*</b>
ΚΣ στο 3 <sup>ο</sup> λεπτό άσκησης	64.9±18.8	61.2±20.9	69.2±15.0	0.051
Δ (μέγιστη ΚΣ - ΚΣ στο 3 <sup>ο</sup> λεπτό) %	38.2±10.1	36.2±10.9	40.6±8.4	<b>0.043*</b>

ΚΣ: Καρδιακή Συχνότητα, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, Διπλό Γινόμενο: ΚΣ Χ ΣΑΠ στο μέγιστο της ΔΚ, ΜΕΤ: μεταβολικό ισοδύναμο, ΔΚΣ (DeltaΚΣ): διαφορά ΚΣ στο μέγιστο της ΔΚ- ΚΣ ηρεμίας, ΔΣΑΠ(Delta ΣΑΠ): διαφορά ΣΑΠ στο μέγιστο της ΔΚ-ΣΑΠ ηρεμίας, ΔΔΑΠ(Delta ΔΑΠ): διαφορά ΔΑΠ στο μέγιστο της ΔΚ-ΔΑΠ ηρεμίας

### 3.4. Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα

#### 3.4.1 2D διαθωρακική μελέτη

Οι νέοι ενήλικες άνδρες με heFH, των οποίων οι μελέτες ανασύρθηκαν από το υπερηχοκαρδιογραφικό αρχείο (ανασύρθηκαν μελέτες 38 ασθενών, 82% των ασθενών της ομάδας Α ), είχαν κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) της ΑΚ μεγαλύτερο από 50%. Ειδικότερα, φαίνεται ότι το ΚΕ μεταξύ των δύο ομάδων ήταν παρόμοιο (Πίνακας 3). Η συνολική επιμήκης συστολική παραμόρφωση του μυοκαρδίου ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς με heFH σε σχέση με τους υγιείς, όπως φαίνεται στον πίνακα (p=0.014). Από τη σύγκριση των υπερηχογραφικών μελετών των ασθενών πριν και μετά

την χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής (για χρονικό διάστημα τουλάχιστον τρία έτη), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση των τιμών της συνολικής επιμήκους συστολικής παραμόρφωσης του μυοκαρδίου σε ποσοστό 84% των ασθενών (32 ασθενείς), χωρίς αξιολογη μεταβολή του ΚΕ.

Στον παρακάτω πίνακα αποτυπώνονται τα ευρήματα του υπερηχοκαρδιογραφικού ελέγχου: [ΚΕ (%)] και συνολική επιμήκης συστολική μυοκαρδιακή παραμόρφωση [Global Longitudinal Strain (%)] τόσο των υγιών όσο και των νέων ενηλίκων ανδρών με heHF και η μεταξύ τους σύγκριση. (Πίνακας 4)

**Πίνακας 4:** ΚΕ (%) και Global Longitudinal Strain (%) ασθενών με heFH και υγιών της ομάδας ελέγχου

	Ομάδα υγιών	Ομάδα heFH N=38 (82%)	p
ΚΕ >50%	54.5±8.2	54.5±5.3	1.000
GLS %	-19.2±3.8	-16.7±2.3	0.014

**Πίνακας 5:** ΚΕ (%) και GLS (%) σε ασθενείς με heFH κατά την αρχική αξιολόγηση στο λιπιδαιμικό ιατρείο (χωρίς υπολιπιδαιμική αγωγή) και μετά από υπολιπιδαιμική αγωγή

HeFH χωρίς αγωγή	ΚΕ% 55.3±5.4	GLS% -15.5±2.7
HeFH σε υπολιπιδαιμική αγωγή N=32 (84%)	ΚΕ% 56.5±2.4	GLS% -17.2±2.2
	p=0.706	p=0.040

## 4. Συζήτηση

### 4.1. Δοκιμασία κοπώσεως

Ο κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμήσει τη δυναμική απόκριση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη δοκιμασία κοπώσεως, καθώς και την τυχούσα μεταβολή των υπόλοιπων παραμέτρων της ΔΚ σε νέους ενήλικες άνδρες με heFH. Στην συνέχεια τα ευρήματα συσχετίστηκαν με τα ευρήματα της μέτρησης της συνολικής επιμήκους συστολικής παραμόρφωσης του μυοκαρδίου από την υπερηχογραφική μελέτη ηρεμίας με εφαρμογή της τεχνικής speckle tracking. Στην παρούσα μελέτη οι νέοι ενήλικοι άνδρες με heFH παρουσίασαν αύξηση της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στο μέγιστο της ΔΚ και αντιστοίχως αύξηση της εκατοστιαίας μεταβολής τους, σε σχέση με την ομάδα των υγιών ανδρών. Η μέγιστη συστολική και διαστολική πίεση των νέων ενηλίκων ανδρών με hFH είναι κοντά στην 90<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση των αναμενόμενων τιμών για το φύλο και την ηλικία (101). Έως τώρα ο αριθμός των μελετών που υπάρχει σχετικά με την μεταβολή των παραμέτρων ΑΠ κατά την ΔΚ σε ασθενείς με heFH είναι μικρός. Παράμετροι της ΔΚ λαμβάνουν προγνωστική σημασία σε άτομα με heFH τα οποία δεν παρουσιάζουν καρδιαγγειακή νόσο. Πρόσφατη μελέτη παρατήρησης μεγάλης διάρκειας (πάνω από τρεις δεκαετίες) 451 ασυμπτωματικών ασθενών με heFH χωρίς ενδείξεις ισχαιμίας, ανέδειξε ότι μέσω της μελέτης των παραμέτρων της ΔΚ θα μπορούσε ενδεχομένως να προβλεφθεί η εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (154). Προηγούμενη μελέτη της ίδιας ομάδας η οποία συμπεριέλαβε 639 ασθενείς με heFH ανέδειξε ότι η μειωμένη ανοχή στην κόπωση, η καθυστερημένη αύξηση της ΚΣ κατά το πρώτο λεπτό της διαβαθμισμένης άσκησης και το αυξημένο γινόμενο πίεσης-καρδιακής συχνότητας είναι ισχυροί δείκτες καρδιακών επεισοδίων (155). Ειδικότερα, οι συγγραφείς ανέφεραν ότι αυξημένο γινόμενο πίεσης-καρδιακής συχνότητας αντικατοπτρίζει έμμεσα αυξημένη σκληρία των αρτηριών. Επιπλέον, σε άλλη μελέτη, έχειδειχθεί ότι η αυξημένη σκληρία των αρτηριών μπορεί να αποτελέσει καθοριστικό παράγοντα εμφάνισης μυοκαρδιακής ισχαιμίας (156).

Μη φυσιολογική απάντηση της ΑΠ κατά την ΔΚ ασθενών με heFH έχει αναφερθεί και σε άλλες μελέτες. Η ομάδα της Κολοβού κ.α. έδειξε ότι γυναίκες με heFH παρουσίασαν μη ικανοποιητική αύξηση της ΣΑΠ και ΔΑΠ συγκρινόμενες με ομάδα υγιών γυναικών (157). Σε παλαιότερη μελέτη του Kubozono et al. (158) έχει αναφερθεί μεγαλύτερη αύξηση της ΔΑΠ πίεσης στο μέγιστο της δοκιμασίας κοπώσεως σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και υπερλιπιδαιμία από την αναμενόμενη, χωρίς όμως να μεταβάλλεται η ΣΑΠ. Η μη μεταβολή της ΣΑΠ οφειλόταν πιθανών στο γεγονός ότι οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο ελάμβαναν και αντιυπερτασική αγωγή (αγγειοδιασταλτικά, β-αναστολείς, διουρητικά, υπολιπιδαιμικά φάρμακα). Επίσης, στην μελέτη δεν υπήρχε σύγκριση με ομάδα υγιών ατόμων, αλλά μελετήθηκε η αύξηση της συστολικής και διαστολικής πίεσης στη μέγιστη κόπωση μόνο σε ομάδα ασθενών, ανδρών και γυναικών, με στεφανιαία νόσο υπό αγωγή. Ο πληθυσμός της μελέτης του Kavey et al. (159) περιελάμβανε παιδιά 10-18 ετών με υπερλιπιδαιμία (σημαντικά αυξημένη η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη LDL – low density lipoprotein), τα οποία υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κοπώσεως με τροποποιημένο πρωτόκολλο Bruce. Η απάντηση της ΣΑΠ και ΔΑΠ κατά την ΔΚ ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με αυτήν των παιδιών χωρίς υπερλιπιδαιμία (ομάδα ελέγχου). Ας σημειωθεί ότι η αρτηριακή πίεση ηρεμίας των παιδιών με υπερλιπιδαιμία ήταν υψηλότερη σε σχέση με αυτή των παιδιών της ομάδας ελέγχου. Από τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών φαίνεται ότι οι ασθενείς με heFH έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπερτάσεως.

Στην μελέτη The Framingham heart study (160) η εμφάνιση υψηλής αρτηριακής πίεσης στην ΔΚ αποτελεί πρόδρομο σημείο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης, εύρημα που πιθανών αντικατοπτρίζει αδρά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά ενός προκλινικού συνδρόμου υπερτάσεως. Ωστόσο, και από μελέτες προηγούμενων δεκαετιών, ήταν ήδη γνωστό ότι η αύξηση της ΣΑΠ κατά την άσκηση προδηλώνει ανάπτυξη υπέρτασης και αυξημένο αριθμό καρδιαγγειακών συμβαμάτων στο μέλλον. Βέβαια στις μελέτες αυτές δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την άσκηση, ούτε λεπτομερείς κλινικές πληροφορίες για τους συμμετέχοντες (161,162).

Στην αναδρομική μελέτη των Schultz et al. (163) μελετήθηκαν η μεταβολή των παραμέτρων της δοκιμασίας κοπώσεως και ειδικά η σχέση της αύξησης της ΑΠ κατά την άσκηση, σε πάνω από 46.000 ασθενείς με μη σημαντική στεφανιαία νόσο, με την

εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσο) σε 15ετή παρακολούθηση αυτών. Η υπερτασική απάντηση (ΥΑ) στην δοκιμασία κοπώσεως αναδείχτηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας. Συγκεκριμένα, μετά από συσχέτιση με την μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο, την ηλικία και άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, ασθενείς με ΥΑ σε μέτριας έντασης άσκηση (υπομεγίστη φόρτιση), παρουσίασαν αύξηση κατά 36% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνητότητας σε σχέση με αυτούς που δεν παρουσίασαν ΥΑ. Ακόμη, για κάθε 10 mmHg αύξηση της ΣΑΠ κατά την μέτριας έντασης άσκηση παρατηρήθηκε 4% αύξηση των συμβαμάτων και της θνητότητας, ανεξάρτητα με την ΑΠ που καταγραφόταν στο ιατρείο, την ηλικία και άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στη ίδια μελέτη η τιμή της ΣΑΠ στη μέγιστη φόρτιση δεν έδειξε σημαντική συσχέτιση με την αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά την 15ετή παρακολούθηση των ασθενών, τόσο στην συνεχή ανάλυση, όσο και στις κατηγορικές μεταβλητές.

Μελέτη της δοκιμασίας κοπώσεως (164) 44.089 ασθενών χωρίς στεφανιαία νόσο, αλλά με παράγοντες κινδύνου, έδειξε αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όταν η απάντηση της ΣΑΠ ήταν χαμηλότερη της αναμενόμενης. Ο κίνδυνος δε των συμβαμάτων αυξανόταν όταν παρουσίαζαν μείωση της ΣΑΠ κατά την άσκηση. Στην μελέτη αυτή συμπεριλαμβανόταν και υπομάδα 11.720 υπερλιπιδαιμικών ασθενών χωρίς αγωγή. Από την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης παρατηρείται ότι 80% αυτών των ασθενών με υπερλιπιδαιμία και χωρίς αγωγή φαίνεται να αυξάνει την ΣΑΠ > 20 mmHg ( $p < 0,001$ ) κατά την άσκηση, εύρημα που συμφωνεί με τα ευρήματα της δική μας μελέτης.

Όσον αφορά στην ΔΑΠ υγιών ατόμων κατά την διάρκεια της, φαίνεται ότι η προοδευτική μείωση της (164,165) ή η μεταβολή της έως  $\pm 10$  mmHg (135) είναι φυσιολογική. Στη δική μας μελέτη παρατηρείται αύξηση της ΔΑΠ των ασθενών με heFH κατά την διάρκεια της ΔΚ. Από τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης 12ετούς παρακολούθησης 20760 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΔΚ φάνηκε ότι η αύξηση της ΔΑΠ κατά την άσκηση δεν σχετιζόταν με αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνητότητας σε σχέση με αυτούς που η απάντηση της ΔΑΠ στην άσκηση ήταν φυσιολογική, σχετιζόταν όμως με

τον κίνδυνο εμφάνισης συμβαμάτων λόγω των παραγόντων κινδύνου που εμφάνιζαν οι εξεταζόμενοι κατά το χρόνο της διενέργειας της δοκιμασίας, όπως ΑΥ, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα και παχυσαρκία (166).

Όσον αφορά στους πιθανούς μηχανισμούς, σε ασθενείς με heFH η αύξηση της αρτηριακής πίεσης με την άσκηση ίσως είναι αποτέλεσμα αυξημένης σκληρίας ή δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου των αρτηριών, γεγονός που μπορεί να θεωρηθεί ως πρώιμο σημείο αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου (167-169). Αυξημένη αντίσταση του τοιχώματος των περιφερικών αγγείων και συνεπώς μειωμένη αγγειοδιαστολή κατά την άσκηση προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης πέραν του αναμενόμενου κατά την διάρκεια της άσκησης (166). Δεδομένου ότι αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη χοληστερόλη από νεαρή ηλικία, έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη πρώιμης αγγειακής νόσου και ιδιαίτερα στεφανιαίας νόσου (170,171). Σε μικρές ομάδες ασθενών προηγούμενων μελετών έχει καταδειχθεί η δυσμενής επιπτώση της υπερχοληστερολαιμίας στον τόνο των αγγείων. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε άτομα με υπερχοληστερολαιμία είναι γενικότερη και δεν αφορά μόνο τα στεφανιαία αγγεία (172-174). Τα παραπάνω ευρήματα καταδεικνύουν την επερχόμενη ΑΥ σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς (172,175,176). Επιπροσθέτως, σε μελέτες ασθενών με υπερχοληστερολαιμία, αναδείχθηκε η μειωμένη δράση των αγγειοδιασταλτικών ουσιών στο ενδοθήλιο, όπως του μονοξειδίου του αζώτου (NO), παράγοντα χάλασης εκκρινόμενο από το υγιές ενδοθήλιο των αρτηριών, το οποίο δρα επί των λείων μυικών ινών των αρτηριών (177,178).

Η μειωμένη ενδοθηλιακή χάλαση μπορεί να ερμηνεύσει την πέραν της αναμενόμενης αύξηση της ΣΑΠ και της ΔΑΠ με την άσκηση, όπως ακριβώς συνέβει και στην δική μας μελέτη. Ο Brett κ.α. κατέδειξαν σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς, θετική συσχέτιση μεταξύ υπέρμετρης αύξησης της ΔΑΠ κατά την άσκηση ( $\Delta$ ΔΑΠ) και της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων του ορού τους, υποστηρίζοντας έτσι, την σχέση υπερχοληστερολαιμίας και υπέρτασης, δίνοντας ως πιθανή εξήγηση την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (179). Η υπερλιπιδαιμία ίσως να αναστέλλει την λειτουργία των αγγειοδιασταλτικών μηχανισμών των αγγείων, με αποτέλεσμα την πέραν του αναμενόμενου αύξηση της ΑΠ κατά την άσκηση υπερχοληστερολαιμικών ασθενών.

Παρά το γεγονός ότι η ΔΚ είναι μια αναίμακτη μέθοδος, με όχι ιδιαίτερα υψηλή ευασθησία και ειδικότητα, εντούτοις φαίνεται ότι μπορούν να εξαχθούν σημαντικά συμπεράσματα σε ασθενείς με heFH. Στην παρούσα μελέτη αναδείξαμε για πρώτη φορά την υπέρμετρη αύξηση της ΣΑΠ και ΔΑΠ κατά την διάρκεια της ΔΚ σε ασυμπτωματικούς, χωρίς αγωγή υπερλιπιδαιμικούς νέους ενήλικες άνδρες, χωρίς γνωστή στεφανιαία νόσο και με καλή λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, με βάση το κλάσμα εξώθησης εκτιμώμενο υπερηχογραφικά. Όμως, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την επιβεβαίωση των ευρημάτων την παρούσης μελέτης.

#### **4.2. Υπερηχοκαρδιογραφικά Ευρήματα**

Από τα ευρήματα των υπερηχοκαρδιογραφικών μελετών των νέων ενηλίκων ανδρών με heFH, φαίνεται ότι το ΚΕ της ΑΚ ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια, με τιμές παρόμοιες με το ΚΕ της ομάδας των υγιών μαρτύρων. Οι τιμές της συνολικής επιμήκους συστολικής παραμόρφωσης του μυοκαρδίου από την κορυφαία τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων των ασθενών με heFH ήταν ελαφρώς μειωμένες ( $-16.7\% \pm 2.3$ ), συγκρινόμενες με τις αντίστοιχες τιμές της συνολικής επιμήκους συστολικής παραμόρφωσης του μυοκαρδίου των υγιών μαρτύρων ( $-19.2\% \pm 3.8$ ) ( $p=0.014$ ). Αν και στην διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν πολλές μελέτες ελαστικής παραμόρφωσης του μυοκαρδίου σε heFH ασθενείς, το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί την τελευταία δεκαετία. Σε μελέτη παχύσαρκων, δυσλιπιδαιμικών παιδιών και εφήβων (6-18 ετών) η τιμές της ελαστικής παραμόρφωσης της ΑΚ (Left Ventricle strain – LV strain) ήταν μειωμένες. Ειδικότερα, η συνολική επιμήκης συστολική παραμόρφωση της ΑΚ (LV Global Longitudinal Strain - GLS) ήταν μικρότερη στα δυσλιπιδαιμικά παιδιά σε σχέση με την αντίστοιχη της ομάδας ελέγχου των υγιών παιδιών. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο πληθυσμός της μελέτης είχε φυσιολογική καρδιακή δομή και ήταν ελεύθερος παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (180). Σε παρόμοια μελέτη παχύσαρκων, δυσλιπιδαιμικών παιδιών, η συνολική επιμήκης συστολική παραμόρφωση της ΑΚ ήταν μειωμένη συγκρινόμενη με τη αντίστοιχη στα φυσιολογικού βάρους παιδιά. ( $-18.2 \pm 2.0\%$  vs  $-20.5 \pm 2.3\%$ ,  $p<0.001$ ) (181). Τα αποτελέσματα φαίνεται να συμφωνούν με αυτά από την πρόσφατη μελέτη των Saracoglu E et al, στην οποία συμπεριελήφθησαν παιδιά με heFH, με ομόζυγο οικογενή



υπερχολεστερολαιμία (hoFH) και επιπλέον ομάδα υγιών μαρτύρων. Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ήταν παρόμοιο και στις τρεις ομάδες. Η συνολική επιμήκης συστολική παραμόρφωση της ΑΚ ήταν μειωμένη τόσο στους ασθενείς με ομόζυγο, όσο και σε αυτούς με ετερόζυγο FH. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι όσο αυξανόταν η τιμή της LDL χοληστερόλης, τόσο μειωνόταν η τιμή της συνολικής επιμήκους συστολικής παραμόρφωσης του μυοκαρδίου(182). Το ίδιο αποτέλεσμα ανέδειξε και η ομάδα των Leng Z,et al σε μελέτη 49 ασθενών με heFH, όπου η συνολική επιμήκης συστολική παραμόρφωση του μυοκαρδίου ήταν μειωμένη σε σχέση με την αντίστοιχη της ομάδας υγιών μαρτύρων. Ομοίως, παρατηρήθηκε ότι όσο μεγαλύτερη ήταν η αύξηση των επιπέδων της ολικής και της LDL χοληστερόλης, τόσο μεγαλύτερη ήταν η μείωση της τιμής της συνολικής επιμήκους συστολικής παραμόρφωσης του μυοκαρδίου (183). Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της ομάδας του Di Salvo G et al σε μελέτη 45 παιδιών με heFH όπου η συνολική επιμήκης συστολική παραμόρφωση του μυοκαρδίου ήταν μειωμένη. Επιπλέον, μετρήθηκε η ακτινική παραμόρφωση, η οποία φάνηκε να είναι αυξημένη, γεγονός που ερμηνεύθηκε ως πιθανή ικανότητα αντιρρόπησης της μειωμένης συνολικής επιμήκους συστολικής παραμόρφωσης με την αύξηση της ακτινικής, έτσι ώστε η μορφολογία της αριστερής κοιλίας να παραμένει φυσιολογική και να μην επηρεάζεται η συνολική της λειτουργικότητα, όπως εκφράζεται με το KE (184). Στην παρούσα μελέτη οι μειωμένες τιμές της συνολικής επιμήκους παραμόρφωσης του μυοκαρδίου (GLS) των ασθενών με heFH θα μπορούσε να αποδοθεί είτε σε αύξηση του μεταφορτίου, είτε σε εγγενώς μειωμένη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου. Όσον αφορά στην πρώτη υπόθεση, η ερμηνείας της βασίζεται στην μεγαλύτερη αύξηση της ΣΠΑ και της ΔΑΠ των ασθενών κατά την δοκιμασία κοπώσεως, αν και η ΑΠ ηρεμίας δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών με heFH και των υγιών ατόμων της μελέτης. Η ενδογενώς μειωμένη μυοκαρδιακή συσπαστικότητα φαίνεται να είναι μια ακόμη εξήγηση των ευρημάτων, οφειλόμενη ίσως σε μια πιο διάχυτα μειωμένη λειτουργία του τοιχώματος των αγγείων, η οποία πιθανών να είναι και υπεύθυνη για την μη ικανοποιητική απάντηση της ΑΠ των ασθενών με heFH κατά την άσκηση. Μιά ακόμη δικαιολόγηση της μειωμένης ελαστικής παραμόρφωσης του μυοκαρδίου της ΑΚ, θα μπορούσε να είναι η άμεση επίδραση, πιθανών τοξική, της εναπόθεσης περίσσειας λίπους στα μυοκαρδιακά κύτταρα, μειώνοντας την ελαστικότητα των μυοκαρδιακών

ινών, αποτέλεσμα που συμφωνεί με τα ευρήματα παλαιότερης πειραματικής μελέτης (185).

Από τα αποτελέσματα της μελέτης, η συνολική επιμήκης συστολική παραμόρφωση φάνηκε να βελτιώνεται όταν οι ασθενείς ήταν επί μακρόν σε υπολιπιδαιμική αγωγή με σημαντική μείωση της τιμής της ολικής και της LDL χοληστερόλης, γεγονός που συμφωνεί με τα έως τώρα ευρήματα προηγούμενων μελετών. Αυτό διαπιστώθηκε σε ποσοστό 84% των ασθενών με heFH της μελέτης (32 ασθενείς), από τους 38 ασθενείς (82%), στους οποίους υπήρχαν εν σειρά μελέτες και ήταν τεχνικά δυνατόν να μετρηθεί η μυοκαρδιακή παραμόρφωση και κατ'επέκταση να συγκριθούν τα αποτελέσματα (Πίνακας 5). Στους ασθενείς αυτούς, μελετήθηκε η πλέον παλαιά, χρονολογικά, μελέτη που υπήρχε στο ψηφιακό αρχείο του εργαστηρίου και ήταν τεχνικά δυνατή η διενέργεια tissue tracking. Αυτός ήταν και ο λόγος που μετρήθηκε μόνο το strain των ασθενών της μελέτης και όχι και το strain rate, διότι ο υπερηχογραφικός θόρυβος θα επηρέαζε τις μετρήσεις και τα αποτελέσματα και δεν θα ήταν αξιόπιστα. Όταν διεξήχθη η παλαιότερη χρονικά υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη, οι ασθενείς είχαν μόλις αρχίσει υπολιπιδαιμική αγωγή, αφού είχε προηγηθεί η κλινική εξέταση και αξιολόγηση τους στο λιπιδαιμικό ιατρείο. Από την μακρά παρακολούθηση του λιπιδαιμικού τους προφίλ (τουλάχιστον για 3 έτη) φαινόταν προοδευτική βελτίωση των τιμών της ολικής και της LDL χοληστερόλης τους, καθώς και των σωματομετρικών/συμπεριφορικών χαρακτηριστικών τους, όσον αφορά στον δείκτη μάζας σώματος (BMI), στην διακοπή της καπνιστικής συνήθειας και στην έναρξη/διατήρηση σωματικής άσκησης.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που διερευνά την μεταβολή της ΑΠ κατά την ΔΚ σε ασθενείς με heFH και φυσιολογική λειτουργικότητα της ΑΚ όπως εκτιμάται με το ΚΕ και παράλληλα διερευνά την λειτουργικότητα του μυοκαρδίου, με την εφαρμογή των νεότερων τεχνικών, μετρώντας την συνολική επιμήκη συστολική παραμόρφωση του μυοκαρδίου της ΑΚ. Από τα αποτελέσματα φαίνεται ότι εκτός από την αθηρογόνο δράση των λιπιδίων πάνω στο καρδιαγγειακό σύστημα, η heFH επηρεάζει και τις μυοκαρδιακές ίνες μειώνοντας πιθανών την ελαστικότητά τους.

Ο συνδυασμός αφενός μεν, της ΔΚ, μιας απλής, αναίμακτης και οικονομικής μεθόδου, στην οποία η μη φυσιολογική αύξηση της ΣΑΠ και ΔΑΠ, ενδεχομένως θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως πρόδρομο σημείο ανάπτυξης υπερτασικού συνδρόμου στο μέλλον, ή

να σηματοδοτεί την ύπαρξη αθηρωμάτωσης και μειωμένης ελαστικότητας των αγγείων, ως αποτέλεσμα μη ρυθμισμένης σωστά υπερλιπιδαιμίας, και αφετέρου των πληροφοριών από την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη ηρεμίας για την λειτουργικότητα της ΑΚ συνολικά και ειδικότερα με την εφαρμογή των νεότερων τεχνικών για τον βαθμό που οι μυοκαρδιακές ίνες έχουν ενδεχομένως επηρεασθεί από την υπερλιπιδαιμία, έχοντας απολέσει μέρος της ελαστικότητας τους, συνεισφέρουν στην πιο ολοκληρωμένη αξιολόγηση των ασθενών με heFH. Εντούτοις, η καρδιά σαν σύνολο, φαίνεται ότι αναπτύσσει μηχανισμούς αντιρρόπησης, έτσι ώστε, τόσο η μορφολογία, όσο και η συνολική λειτουργία του μυοκαρδίου να παραμένει φυσιολογική, όπως αυτή η λειτουργικότητα αντικατοπτρίζεται στην υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη ηρεμίας και το κλάσμα εξώθησης.

## 5. Συμπεράσματα

Από την παρούσα μελέτη, φαίνεται ότι στους νέους ενήλικες άνδρες με heFH, από την μέτρηση της ΑΠ ηρεμίας, καθώς και από την διδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη δεν αναδείχθηκαν παθολογικά ευρήματα. Απεναντίας, η χρήση της δοκιμασίας κοπώσεως, με την αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, ανέδειξε μάλλον την ύπαρξη υποκλινικά αρτηριακής υπέρτασης. Παράλληλα, με την εφαρμογή των νεότερων υπερηχοκαρδιογραφικών τεχνικών, αναδείχθηκε μειωμένη συνολική επιμήκης συστολική παραμόρφωση του μυοκαρδίου κατά τον επιμήκη άξονα της αριστερής κοιλίας, γεγονός που πιθανόν σημαίνει μείωση της ελαστικής «δύναμης» των επιμήκων μυοκαρδιακών ινών. Η βελτίωση της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης μετά από μακρό χρονικό διάστημα υπολιπιδαιμικής αγωγής ενισχύει τον ισχυρισμό.

Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να διερευνηθεί σε βάθος και να τεκμηριωθεί η συσχέτιση των δυναμικών μεταβολών των παραμέτρων της δοκιμασίας κοπώσεως και των ευρημάτων των νεότερων υπερηχογραφικών τεχνικών σε ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερλιπιδαιμία.

## 6. Βιβλιογραφία

1. Soutar AK. Familial hypercholesterolemia and LDL receptor mutations. *J Intern Med* 1992, 231:633-641
2. Davignon J, Genest J. Genetics of lipoprotein disorders. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998, 27:521-550
3. Brown SM, Goldstein LJ. A receptor pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986, 232:34-47
4. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Br Med J* 1991, 303:893-896
5. Dammerman M, Breslow LJ. Genetic basis of lipoprotein disorders. *Circulation* 1995, 91:505-512
6. Palacio CH, Harring TR, Nguyen NT, Goss JA, O'Mahony CA. Homozygous familial hypercholesterolemia: Case series and review of the literature. *Case Reports in Transplantation* 2011:154908.
7. Kolovou G, Daskalova D, Mastorakou I, Anagnostopoulou K, Cokkinos DV. Regression of Achilles tendon xanthomas evaluated by CT scan after hypolipidemic treatment with simvastatin. A case report. *Angiology* 2004, 55(3):335-339
8. Bhatnagar D. Diagnosis and screening for familiar hypercholesterolaemia: finding the patients, finding the genes. *Ann Clin Biochem* 2006,43 (Pt 6):41-56
9. Davidson MH. Clinical significance of statin pleiotropic effects: hypotheses versus evidence. *Circulation* 2005, 111(18): 2280-2281
10. Landmesser U, Engeberding N, Bahlmann FH, et al. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularisation, left ventricular function, and survival after experimental

- myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2004, 110(14):1933-1939
11. Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg PL, Edmonds ME. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Monckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell mediated vascular calcification. *Circulation* 1999,100:2168-2176
  12. Wada H, Mori Y, Kaneko T, et al. Elevated plasma levels of vascular endothelial cell markers in patients with hypercholesterolemia. *Am J Hematol* 1993, 44 (2):112- 116
  13. Serebruany VL, Miller M, Pokov AN, et al. Effect of statins on platelet PAR-1 thrombin receptor in patients with the metabolic syndrome (from the PAR-1 inhibition by statins [PARIS] study). *Am J Cardiol* 2006, 97(9):1332-1336
  14. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4s). *Circulation* 1997, 96(12) 4211-4218
  15. Jiang JL, Jiang DJ, Tang YH, Li NS, Deng HW, Li YJ. Effect of simvastatin on endothelium-dependent vaso-relaxation and endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *Acta Pharmacol Sin* 2004, 25 (7):893-901
  16. Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Kim SB. Effects of simvastatin in high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am Kidney Dis* 2002, 39(6):1213-1217
  17. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, Hayman LL, Daniels SR. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007, 115:1948-1967.
  18. Knoop RH, Tsunehara C, Retzius BM, et al. Lipoprotein effects of combined ezetimibe and colesvelam hydrochloride versus ezetimibe alone in

- hypercholesterolemic subjects: a pilot study. *Metabolism* 2006, 55(12):1697-1703
19. Miltiadows G, Xenophontos S, Bairaktari E, Ganotakis M, Cariolou M, Elisaf M. Genetic and environmental factors affecting the response to statin therapy in patients with molecularly defined familial hypercholesterolaemia. *Pharmacogenet Genomics* 2005, 15(4):219-225.
  20. Seiki S, Frishman WH. Pharmacologic inhibition of squalene synthase and other downstream enzymes of the cholesterol synthesis pathway: a new therapeutic approach to treatment of hypercholesterolemia. *Cardiol Rev* 2009, 17(2):70-76
  21. Shiomi M, Yamada S, Amano Y, Nishimoto T, Ito T Br. Lapaquistat acetate, a squalene synthase inhibitor, changes macrophage/lipid rich coronary plaques of hypercholesterolaemic rabbits into fibrous lesions. *J Pharmacol* 2008, 154(5):949-957.
  22. Elsayed RK, Evans JD. Emerging lipid-lowering drugs: squalene synthase inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008, 13(2):309-322
  23. Tavridou A, Manolopoulos VG. EP2300 compounds: focusing on the antiatherosclerotic properties of squalene synthase inhibitors. *Curr Pharm Des* 2009, 15(27):3167-3178
  24. Nachimuthu S, Raggi P. Novel agents to manage dyslipidemias and impact atherosclerosis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2006, 6(3):209-217
  25. Wetterau JR, Zilversmit DB. A triglyceride and cholesteryl ester transfer protein associated with liver microsomes. *J Biol Chem* 1984, 259:10863-10866.
  26. Wierzbicki AS, Hardman T, Prince WT. Future challenges for microsomal transport protein inhibitors. *Curr Vasc Pharmacol* 2009, 7(3):277-286.
  27. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, Sasiela WJ, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008, 5(8):497-505

28. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS, Ikewaki K, Siegelman ES, Gregg RE. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007, 356(2):148-156
29. Liu X, Men P, Wang Y, Zhai S, Zhao Z, Liu G. efficacy and safety of lomitapide in hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017 Aug;17(4):299-309
30. Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, Ikewaki K, Harada-Shiba M, Jurecka A. safety and efficacy of lomitapide in japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733-301 Long-Term Extension Study. *J Atheroscler Thromb* 2019 Apr 1;26(4):368-377
31. Khoury E, Brisson D, Roy N, Tremblay G, Gaudet D. Review of the long-term safety of lomitapide: a microsomal triglycerides transfer protein inhibitor for treating homozygous familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Saf* 2019 May;18(5):403-414.
32. Sperlongano S, Gragnano F, Natale F, D'Erasmo L, Concilio C, Cesaro A, Golia E, Crisci M, Sperlongano R, Fimiani F, Russo M, Arca M, Limongelli G, Calabrò P. Lomitapide in homozygous familial hypercholesterolemia: cardiology perspective from a single-center experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2018 Mar;19(3):83-90
33. Joy T, Hegele RA. The end of the road for CETP inhibitors after torcetrapib? *Curr Opin Cardiol* 2009, 24(4):364-367
34. Masson D, Jiang XC, Lagrost L, Tall AR. The role of plasma lipid transfer proteins in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res* 2009, 50 Suppl:S201-206
35. Jiang XC. The effect of phospholipid transfer protein on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Front Biosci* 2002, 7: d1634-1641
36. Luo Y, Shelly L, Chang G, Jiang X. Identification and characterization of dual inhibitors for phospholipid transfer protein and microsomal triglyceride transfer protein. *J Pharmacol Exp Ther* 2010, 335(3):653-658.



37. Luo Y, Shelly L, Sand T, Reidich B, Chang G, Macdougall M, Peakman MC, Jiang XC. Pharmacologic inhibition of phospholipid transfer protein activity reduces apolipoprotein-B secretion from hepatocytes J Pharmacol Exp Ther 2010, 332 (3):1100-1106
38. Miyazaki A, Sakai M, Sakamoto Y Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase inhibitors for controlling hypercholesterolemia and atherosclerosis. Curr Opin Investig Drugs 2003, 4 (9):1095-9
39. Leon C, Hill JS, Wasan KM. Potential role of acyl-coenzyme A: cholesterol transferase (ACAT) Inhibitors as hypolipidemic and antiatherosclerosis drugs. Pharm Res 2005, 22(10):1578-1588
40. Leon C, Hill JS, Wasan KM. Potential role of Acyl-Coenzyme A: Cholesterol transferase (ACAT) inhibitors as hypolipidemic and antiaterosclerosis drugs. Pharmaceutical Research 2005, 22, No. 10,
41. Tiffany Thomas, Henry Ginsberg. Development of apolipoprotein B antisense molecules as a therapy for hyperlipidemia. Curr Atheroscler Rep 2010, 12:58-65
42. Visser ME, Kastelein JJ, Stroes ES. Apolipoprotein B synthesis inhibition: results from clinical trials. Curr Opin Lipidol 2010, 21(4):319-323
43. Patel N, Hegele RA. Mipomersen as a potential adjunctive therapy for hypercholesterolemia. Curr Opin Investig Drugs 2003, 4(9):1095-1099.
44. Akdim F, Stroes ES, Sijbrands EJ, Tribble DL, Trip MD, Jukema JW, Flaim JD, Su J, Yu R, Baker BF, Wedel MK, Kastelein JJ. Efficacy and safety of mipomersen, an antisense inhibitor of apolipoprotein B, in hypercholesterolemic subjects receiving stable statin therapy. J Am Coll Cardiol 2010, 55(15):1611 1618
45. Akdim F, Visser ME, Tribble DL, Baker BF, Stroes ES, Yu R, Flaim JD, Su J, Stein EA, Kastelein JJ. Effect of mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor on low-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2010, 105(10):1413-1419.
46. Patel N, Hegele RA. Mipomersen as a potential adjunctive therapy for hypercholesterolemia. Expert Opin Pharmacother 2010, 11(15):2569-2572.

47. Bosch T. Direct adsorption of lipoproteins from whole blood by DALI apheresis: technique and effects. *Ther Apher* 2001, 5(4):239-243.
48. Dräger LJ, Julius U, Kraenzle K, Schaper J, Toepfer M, Zygan K, Otto V, Steinhagen-Thiessen E. DALI-the first human whole-blood low-density lipoprotein and lipoprotein (a) apheresis system in clinical use: procedure and clinical results. *Eur J Clin Invest* 1998, 28(12):994-1002.
49. Jansen M, Banyai S, Schmaldienst S, Goldammer A, Rohac M, Hörl WH, Derfler K. Direct adsorption of lipoproteins (DALI) from whole blood: first long term clinical experience with a new LDL-apheresis system for the treatment of familial hypercholesterolaemia. *Wien Klin Wochenschr* 2000, 112(2):61-69.
50. Matteucci E, Giampietro O, Statin intolerance: Why and what to do – with a focus on diabetic people. *Curr Med Chem* 2013;20:1397-1408
51. Harper CR, Jacobson TA, The broad spectrum of statin myopathy: From myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:401-408
52. Eurospire IV Adverse lifestyle trends counter improvements in CV risk factor management. ESC Congress Amsterdam 2013
53. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials *Lancet* 2010, 376:1670-1681
54. Abifadel M, Varret M, Rabbes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al: Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003, 34:154-156
55. Zhao Z, Thakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006;79:514-523
56. Poirier S, Mayer G. The biology of PCSK9 from the endoplasmic reticulum to lysosomes: New and emerging therapeutics to control low-density lipoprotein cholesterol. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:1135-1148

57. Maxwell KN, Breslow JI, Adenoviral-mediated expression of PCSK9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101:7100-7105
58. Poirier S, Mayer G. The biology of PCSK9 from the endoplasmic reticulum to lysosomes: New and emerging therapeutics to control low-density lipoprotein in cholesterol. *Drug Des Dev ther* 2013;7:1135-1148
59. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis* 2013;228:18-28
60. Ni YG, Di Marco S, Condra JH, Peterson LB, Wang W, Wang F et al. A PCSK9-binding antibody that structurally mimics the EGF(A) domain of LDL-receptor reduces LDL cholesterol in vivo. *J Lipid Res* 2011;52:78-86
61. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langlet G, et al. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52 week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation* 2014;129:234-243
62. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to PCSK9 serine protease, SAR236553/RENGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2344-2353
63. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol level in statin-intolerant patients: The GAUSS randomized trial. *JAMA* 2012;308:2497-2506.
64. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F et al. Efficacy, safety and tolerability of a monoclonal antibody to PCSK9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): A randomized, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet* 2012;380:2007-2017

65. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to PCSK9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012; 126:2408-2417
66. Roth EM, McKenney JM, Hanotic C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl Med* 2012;367:1891-1900
67. Norata GD, Ballantyne CM, Catapano AL. New therapeutic principles in dyslipidaemia: Focus on LDL and Lp(a) lowering drugs. *Eur Heart J* 2013;34:1783-1789
68. Devito F, Zito A, Ricci G, Carbonara R, Dentamaro I, Cortese F, Carbonara S, Ciccone MM. Focus on alirocumab: A PCSK9 antibody to treat hypercholesterolemia. *Pharmacol Res* 2015 Oct 8;102:168-175
69. Farnier ML. An evaluation of alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015 Dec;13(12):1307-23. Epub Nov 2013
70. Whayne TF Jr. Defining the role of PCSK9 inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016 Apr;16(2):83-92
71. Joseph L, Robinson JG. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibition and the future of lipid lowering therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 2015 Jul-Aug;58(1):19-31.
72. Bousfield G: Angina pectoris: Changes in ECG duration paroxysm, *Lancet* 2:427,1918
73. Field H and Siegel M: Electrocardiographic changes during attacks of angina pectoris. *Am J Med Sci* 175:225, 1928
74. Master AM and Oppenheimer EJ: A simple exercise tolerance test for circulatory efficiency with standard tables for normal individuals. *Am J Med Sci* 177:223, 1929

75. Wood FC and Wolferth CC. Angina pectoris: The clinical and electrocardiographic phenomena of the attack and their comparison with the effects of experimental temporary coronary occlusion. Arch Int Med 47:339, 1931.
76. Bruce RA et al. Electrocardiographic responses to maximal exercise in American and Chinese population samples. In Blackburn H (ed) Measurement in Exercise Electrocardiography-Charles C. Thomas, Springfield IL 1969.
77. Marvin H. Ellestad. Stress Testing. Principles and practice. 5th edition Oxford University Press 2003; p.p.: 1-7.
78. Η δοκιμασία κόπωσης στην κλινική πράξη Περικλής Κουνατιάδης Κεφ. Ιστορική αναδρομή.
79. Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM: Selective cine coronary angiography: Correlation with clinical findings in 1000 patients. Circulation 1966;33:901-910.
80. Kemp HG, Elliott WC, Gorlin R: The angina syndrome with normal coronary arteriography. Trans Assoc Am Physicians 1967; 88:59-70.
81. Martin C, McConahary DR. Maximal treadmill exercise electrocardiography. Correlations with coronary arteriography and cardiac hemodynamics. Circulation 1972; 46: 956.
82. Goldschlager N, Seizer A, Cohn K. Treadmill stress tests as indicators of presence and severity of coronary artery disease. Ann Intern Med 1976; 85:277.
83. Goldman S, Tselos, Cohn K Marked depth of ST segment depression during treadmill exercise testing. Indicator of severe coronary artery disease. Chest 1976;69:729.
84. McHenry PL, Phillips JE, Knoebel SB. Correlation of computer quantitated treadmill exercise electrocardiogram with arteriographic location of coronary artery disease. Cardiology 1972; 30:747.
85. Kleiner Jp, Boland MJ, Brudage BH. The markedly positive stress test. Is it an indicator of left main coronary disease (Abstr). Circulation 1976;54 (suppl II):206.

86. Braunwald E: An analysis of the cardiac response to exercise. *Circulation Research* 1967; 20-21 (suppl): 44-58.
87. Schwartz JS, Carlyle PF, Cohn JN: Effect of coronary arterial pressure on coronary stenosis resistance. *Circulation* 1980; 61:70-76.
88. Bonen A, Tom MH, Clune P, Kirby PL: Effects of exercise on insulin binding to human muscle. *Am J Physiol* 1985; 248: Suppl E 403-406.
89. Hollszy JO, Skinner JS, Toro G, Cureton TK: Effect of six-month program for endurance exercise on serum lipids of middle-aged men. *Am J Cardiol* 1964;14:753-760.
90. Nikkila EA, Cuusi T, Myllynen P. High density lipoprotein and apolipoprotein AI during physical inactivity. *Atherosclerosis* 1980;37: 457-462.
91. Stefanick ML. Relationships of changes in post-heparin hepatic ann lipoprotein lipase activity to HDL-cholesterol changes following weight loss achieved by dieting versus exercise. In: Gallo L, (Ed): *Cardiovascular disease: Molecular and cellular mechanisms. Prevention and treatment*. New YorkPlenum Press 1988; pp 61-69.
92. Haskell NL. Influence of exercise on plasma lipids and lipoproteins. In Horton ES and Terjung RJ, eds. *Exercise, nutrition and energy expenditure*, Burlington VT. The Collamore Press 1988; Chapt 15: pp 213-227.
93. Rauzamaa R, Salonen JT, Seppanen K, Salonen R, Vnaleinen JM, Ihanainen M, et al: Inhibition of platelet aggregability by moderate intensity physical exercise. *Circulation* 1986; 74 939-944.
94. Douglas PC, O'Toole ML, Douglas W, Hiller B. Cardiac fatigue after prolonged exercise. *Circulation* 1987; 1206-1213.
95. Bjorntorp P: Hypertension and exercise. *Hypertension* 1982; 4 (suppl. 3): 56-59.
96. Pte RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al: Physical activity and public health: *JAMA* 1995; 273: 402-407.
97. Langer RD, Klauber MR, Criqui MH, Barret-Connor EL. Exercise and survival in the very old. *Am. J Geriatric Cardiol* 1994; 3: 24-34.

98. Froelicher VFF. Exercise and the heart: Clinical concepts. Second ed. Chicago: Year Book Medical Publishers 1987; pp 101-145.
99. Laundry F, Bouchard C, Dumesnil J. Cardiac dimension changes with endurance training. JAMA 1985; 254: 77-80.
100. Currie DJ, Kelly MJ, Pitt A. A comparison of supine and erect bicycle exercise electrocardiology in coronary heart disease. Accentuation of exercise induced ischemic ST depression by supine posture. Am J Cardiol 1983;2: 1167-73.
101. Fletcher GF, Balady GL, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: A statement for health care professionals from the AHA. Circulation 2001; 4: 1964.
102. Balady GJ, Berra KA, Golding LA, et al. ACSM 'S Guidelines for exercise testing and prescription. 6th edition. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2000.
103. Braunwald E. Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7th edition. Edited by D.P. Zipes, Philadelphia 2005; pp: 162-186.
104. Gianrossi R, Detrano R, Multihill D, et a.: Exercise induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. Circulation 1989; 80:87- 98.
105. Diamond GA, Forester TS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary arteriy disease. N Engl J Med 1979: 1350-58.
106. Starling MR, Crawford MH, Kennedy GT, et al. Exercise testing after myocardial infarction: Pradictive value for subsequent unstable angina and death. Am J Cardiol 1980: 46:909.
107. Fuller CM, Raizner AE, Verani MS, et al. Early post-myocardial infarction treadmill stress testing: An accurate predictor of multivessel coronary disease and subsequent cardiac events. Ann Intern Med 1981: 94:734.
108. Schwartz Km, Turner JD, Sheffield LT, et al. Limited exercise testing soon after myocardial infarction: Correlation with early coronary and left ventricular angiography. Ann Intern Med 1981: 94: 727.

109. Tubau JF, Chaitman BR, Bourassa MG, et al. Detection of multivessel coronary artery disease after myocardial infarction using exercise stress testing and multiple ECG lead system. *Circulation*; 61:44.
110. Castellanet MJ, Greenberg PS, Ellestad MH. Comparison of ST segment changes on exercise testing with angiographic findings in patients with prior myocardial infarction. *Am. J Cardiol* 1978; 42:29.
111. Dilahunt PH, Miller AB. Early treadmill testing after myocardial infarction: Angiographic and hemodynamics correlations. *Chest* 1979; 76:150.
112. Akhras F, Upwad J, Stott R, Jackson G. Early exercise testing and coronary angiography after uncomplicated myocardial infarction. *Br Med J* 1982;128: 1293.
113. Λουρίδας Γ: Στεφανιαία νόσος. Εκτίμηση-Διάγνωση-Αντιθρομβωτική θεραπεία. University studio press, 1993: σελ. 24.
114. Michailidis AP, et al: Best detection of coronary artery disease and identification of the significantly narrowed coronary artery (ies) using a new technique in exercise testing . *JACC* 1996; 27 (suppl): 129A, 932.
115. Okin PM, Anderson KM, Levy D, et al. Heart rate adjustment of exercise-induced ST segment depression: improved risk stratification in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 1991; 83: 866–874.
116. Gibbons LW, Mitchell TL, Wei M, et al. Maximal exercise test as a predictor of risk for mortality from coronary heart disease in asymptomatic men. *Am J Cardiol*. 2000; 863–858.
117. Rywik TM, O'Connor FC, Gittings NS, et al. Role of nondiagnostic exercise-induced ST segment abnormalities in predicting future coronary events in asymptomatic volunteers. *Circulation*. 2002; 106: 2787–2792.
118. Iskonolrian AE, Maddahi J, Nuclear cardiology: New developments and future directions. *J. Nucl Cardiol*. 1997; 45: 189-192.
119. King MA, Tsui BM, Pan TS. Attenuation compensation for cardiac single-photon computed tomography imaging. Part 1. *J Nucl Cardiol* 1995;2:513-24.



120. Gibson RS, Taylor GJ, Watson DD, et al. Predicting the extent and location of coronary artery disease during the early post period by quantitative Thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1981;47:1010.
121. Turner JD, Schwartz KM, Logic JR, et al. Detection of residual jeopardized myocardium 3 weeks after scintigraphy. *Circulation* 1981;61:729.
122. Van Train K, Garcia E, Maddahi J, et al. Improved space-time quantitation of segmental thallium-201 myocardial scintigrams. *Clin Nucl Med* 1981;6: 449
123. Van Train K, Berman D, Garcia E, et al. Quantative analysis of stress thallium-201 myocardial scintigrams: A multicenter trial validation utilizing standard normal limits. *J Nucl Med* 1986;27:17.
124. Bailey I, Griffith L, Rouleau J, et al. Thallium-201 myocardial perfusion imaging at rest and during exercise. Comparative sensivity to electrocardiography in coronary artery disease. *Circulation* 1977;55:79.
125. Ritchie J, Trobaugh G, Hamilton G, et al. Myocardial imaging with thallium-201 at rest and during exercise. Comparison with coronary arteriography and resting and stress echocardiography. *Circulation* 1977; 56: 66.
126. Maddahi J, Abdulla A, Garcia E, et al. Noninvasive identification of left main and triple vessel coronary artery disease: improved accuracy using quantitative analysis of regional myocardial stress distribution and wash-out of thallium-201. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 53.
127. Rentrop K, Thorton J, Feit F, Van Bursirk M. Determinants and protective potential of coronary artery collaterals as assessed by an angioplasty model. *Am J Cardiol* 1988; 61: 677.
128. Kaul S, Boucher C, Newell B, et al. Determination of the quantitative thallium imaging variables that optimize detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7; 527.
129. Kaul S. Echocardiography in coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1990;15:235-98
130. Armonstrong WF, Zoghbi WA. Stress echocardiography - Current methodology and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1739-47

131. Rallidis L, Cokkinos P, Tousoulis D, et al. Comparison of dobutamine and treadmill exercise echocardiography in inducing ischemia in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1660-8.
132. Previtali M, Lanzarini L, Fétique R, Poll A, Ferrario M, Falcone C, Mussini A. Comparison of dobutamine stress echocardiography, dipyridamole stress echocardiography and exercise stress testing for diagnosis of coronary artery disease. *Am J of Cardiol* 1993; 72 (12); 865-870
133. Marcovitz PA, Armstrong WF. Accuracy of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992;69(16):1269-73
134. Noguchi Y, Nagata-Kobayashi S, Stahl JE, Wong JB. A meta-analytic comparison of echocardiographic stressors. *Int J Cardiovasc Imaging* 2005;21(2-3):189-207.
135. Gibbons RJ, Balady GL, Bricker JT, et al.: ACC/AHA 2002 guidelines updated for exercise testing. Summary article: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1531.
136. Braunwald's HEART DISEASE. A textbook of Cardiovascular Medicine 7<sup>th</sup> edition. 2005; pp: 162-176.
137. Schiller NB, Shah PM, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367
138. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J of Echocard*, March 2011(12), Issue 3:167–205.
139. Hatle L, Sutherland GR. The Gruntzing Lecture. Regional myocardial function – a new approach. *Eur Heart J* 2000;21:1337-1357.
140. Price DJA, Wallbridge DR, Stewart MJ. Tissue Doppler imaging: current and potential clinical applications. *Heart* 2000;84(Suppl II):ii11-ii18.

141. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstrom KWE, et al. Colour Doppler myocardial imaging: A new technique for the assesment of the myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:441-458.
142. Garcia MJ, Rodrigueuz L, Ares M, et aL Myocardial wall velocity assesment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic finding in normal subjects. *Am Heart J* 1996;1232:648-656.
143. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. *Eur Heart J*. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? 2016; 37(15): 1196–1207.
144. Pan C, Hoffman R, Kuhl H, Severin E, Franke A, Hanrath P. Tissue tracking allows rapid and accurate visual evaluation of the left ventricular function. *Eur J Echocardiogr* 2001;2:197-202.
145. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1013-1019.
146. Nakayama K, Miyatake K, Uematsu M, et al. Application of tissue Doppler imaging technique in evaluating early ventricular contact associated with accesory atrioventricular pathways in Wolf-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1998;135:99-106.
147. Tchnitz A, Schmitt C, Von Bibra H, et al. Non-invasive localisation of accessory pathways in patients with Wolf-Parkinson-White syndrome with the use of myocardial Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:32-40.
148. Puleo JA, Aranda JM, Weston MW, Cinton G, French M, Clark L, Fontanet HJ. Noninvasive detection of allograft rejection in heart transplant recipients by use of Doppler tissue imaging. *J Heart Lung Transplant* 1998;17(2):176-184.
149. Mankad S, Murali S, Kormos RL, Mandarino W, Gorscan J. Evaluation of the potential role of colour-coded tissue Doppler echocardiography in the detection of allograft rejection in cardiac transplant recipients. *Am Heart J* 1999;138:721-730.

150. Voigt JU, Lindenmeir G, Werner G, Flachskampf FA, Nixdorff U, Hatle L, Sutherland GR, Daniel WG. Strain rate imaging for the assesment of preload dependent changes in regional left ventricular diastolic function. J Am Soc Echocardiogr 2001;15:13-19.
151. Voigt JU, Arnold M, Kukulski T, Karlsson M, Sutherland GR. Is strain rate imaging applicable to the clinical setting? Preliminary in vivo data. J Am Coll Cardiol 1993;33 (Suppl A): 429A.
152. EdvardsenT, Skulstad H, Aakhus S, Urheim S, Ihlen H. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assesed by strain Doppler Echocardiography. J Am Coll Cardiol 2001; Vol 37.
153. Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad K, Wiseth R, Vik-Mo H, Torp H, Angelsen B, Skjaerpe T. Stain rate imaging by ultrasound in the diagnosis of coronary artery diseases. J Am Soc Echocardiogr 2000;13:1053-1064.
154. Papaioannou I, Lampropoulos EC, Panagiotakos BD, et al. Prognostic value of exercise tolerance test for predicting cardiovascular disease in asymptomatic individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia. Heart Vessels 2020;35(2):259-267.
155. Pitsavos HC, Chrysohoou C, Panagiotakos BD, et al. Exercise capacity and heart rate recovery as predictors of coronary heart disease events, in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2004;173(2):347-52.
156. Kingwell BA, Waddell TK, Medley TL, et al. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2002;40(4):773-779.
157. Kolovou GD, Damaskos DS, Anagnostopoulou KK, et al. Stress testing response in women heterozygous for familial hypercholesterolemia. Int J Card 2007;122(1):96-97.
158. Kubozoto T, Koike A, Ngayama O, et al. Hight diastolic blood pressure during exercise is associated with hypercholesterolemia in patients with coronary artery disease. Int Heart J 2005;46:79-87

159. Kavey RE, Kveselis DA, Gaum WE. Exaggerated blood pressure response to exercise in children with increased low-density lipoprotein cholesterol. *Am Heart J* 1977;133:162-8
160. Singh JP; Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M; Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. The Framingham Heart Study. *Circul* 1999;99:1831-1836
161. Wilson NV, Meyer BM. Early prediction of hypertension using exercise blood pressure. *Prev Med* 1981;10:62-68
162. Jette M, Landry F, Sindey K Exaggerated blood pressure response to exercise in detection of hypertension. *J. Cardiopulm Rehabil* 1988;8:171-177
163. Schultz M, Otahal P, Cleland VJ, Blizzard L, Marwick TH, Sharman JE. Exercise-induced hypertension. Cardiovascular events and mortality in patients undergoing exercise stress testing: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 2013;26:357-366
164. Wesley T. O'Neal, Wagas T. Qureshi, Michael J Blaha, \steven J Keteyian, Cinton A Brawner, Mouaz H Al-Mallah. Systolic blood pressure response during exercise stress testing: The Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project *JAHA* 2015;4:1-8
165. Bruce RA, Gey GO Jr, Cooper MN, Fisher LD, Peterson DR. Seattle heart watch: initial clinical, circulatory and electrocardiographic responses to maximal exercise. *Am J Cardiol* 1974; 33:459–469.
166. Wolthuis RA, Froelicher VF Jr, Fischer J, Triebwasser JH. The response of healthy men to treadmill exercise. *Circulation* 1977; 55:153–157.
167. Sydí N, Sydí T, Carta KA, Hussain N, Murphy JG, Ray W. Squires, Lopez-Jimenez F, Allison TG. Significance of an increase in diastolic blood pressure during a stress test in terms of comorbidities and long-term total and CV mortality. *Am J Hypertens* 2018;31:976-980.
168. Kolodgie FD, Virmani R, Rice HE, et al. Vascular reactivity during the progression of atherosclerotic plaque. *Circulation Res* 1990;66:1112-1126

169. Lambiase MJ, Dorn J, Thurston RC, Roemmich JN. Flow-mediated dilation and exercise blood pressure in healthy adolescents. *J Sci Med Sport* 2014; 17:425–429
170. Thanassoulis G, Lyass A, Benjamin EJ, Larson MG, Vita JA, Levy D, Hamburg NM, Widlansky ME, O'Donnell CJ, Mitchell GF, Vasan RS. Relations of exercise blood pressure response to cardiovascular risk factors and vascular function in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2012; 125:2836–2843.
171. George Yuan, Jian Wang, Robert A. Hegele heterozygous familial hypercholesterolemia: an underrecognized cause of early cardiovascular disease *CMAJ*. 2006 Apr 11; 174(8): 1124–1129
172. Austin MA<sup>1</sup>, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):421-9.
173. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hyper-cholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228-234.
174. Chowienczyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, et al. Impaired endothelium dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemia. *Lancet* 1992;340:1430-1432.
175. Goode GK, Heagerty AM. In vitro responses of human peripheral small arteries in hypercholesterolemia and effects of therapy. *Circulation* 1995;91:2898-2903.
176. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
177. Cohen RA, Zitnay KM, Haudenschild CC, et al. Loss of selective endothelial cell vasocactive functions caused by hypercholesterolemia in pig coronary arteries. *Circ Res* 1988;63:903-10.

178. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, et al. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1993;88:2541-2547.
179. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993;87(5):1468-1474.
180. Brett SE, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Diastolic blood pressure changes during exercise positively correlate with serum cholesterol and insulin resistance. *Circulation* 2000;101:611-615.
181. Vitarelli A, Martino F, Capotosto L, et al. Early myocardial deformation changes in hypercholesterolemic and obese children and adolescents A 2D and 3D speckle tracking. *Echocardiography Medicine (Baltimore)* 2014;93(12):e71.
182. Mangner N, Scheuermann K, Winzer E, Wagner I, Hoellriegel R, et al. Childhood obesity: impact on cardiac geometry and function. *JACC Cardiovascular Imaging* 2014;(12):1198-1205.
183. Saracoglu E, Kılıç S, Vuruşkan E, Düzen I, Çekici Y, Kuzu Z, Yıldırım A, Küçükosmanoğlu M, Çetin M. Prediction of subtle left ventricular systolic dysfunction in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia: Genetic analyses and speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography* 2018;35(9):1289-1299.
184. Leng Z, Li R, Li Y, Wang L, Wang Y, Yang Y. Myocardial layer-specific analysis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia using speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*.2017;34(3):390-396.
185. Di Salvo G, D'Aiello AF, Castaldi B, Fadel B, Limongelli G, D'Andrea A, Pergola V, Pacileo G, Del Giudice EM, Perrone L, Calabrò R, Russo MG. Early left ventricular abnormalities in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25(10):1075-82.
186. Park TS, Hu Y, Noh HL, et al. Ceramide is a cardiotoxin in lipotoxic cardiomyopathy. *Journal Lipid Research* 2008;49:2101-2112.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οικογενής ετερόζυγος υπερχοληστερολαιμία (heFH) οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL). Το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών χαρακτηρίζεται κυρίως από αυξημένα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης. Η σημαντικότερη επιπλοκή της νόσου είναι η αυξημένη επίπτωση πρώιμης και επιταχυνόμενης αθηρωμάτωσης. Για την διάγνωση της νόσου έχουν ορισθεί κριτήρια, με βάση τα κλινικά, εργαστηριακά και γονιδιακά χαρακτηριστικά του ασθενούς. Η θεραπευτική προσέγγιση της FH στοχεύει φαρμακευτικά, στην αναστολή της ενδογενούς σύνθεσης της χοληστερόλης και στην παρεμπόδιση της απορρόφησής της από το έντερο, και στην LDL- μηχανική αφαίρεση από το αίμα. Η θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα (αναστολή της PCSK9) επιτυγχάνει επιπρόσθετη μείωση.

Η δοκιμασία κοπώσεως (ΔΚ) είναι η πιο ευρέως διαδεδομένη και χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την διάγνωση και την διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών με στεφανιαία νόσο. Φυσιολογικά η αρτηριακή πίεση (ΑΠ), σημαντική παράμετρος της δοκιμασίας κοπώσεως, αυξάνεται αναλογικά με την πρόοδο της άσκησης.

Για την απεικόνιση της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου πέραν της κλασσικής διδιάστατης υπερηχογραφίας, η χρήση της τεχνικής speckle tracking, επιτρέπει την μέτρηση της συνολικής επιμήκους συστολικής παραμόρφωσης του μυοκαρδίου.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμήσει την μεταβολή της συστολικής(ΣΑΠ) και διαστολικής (ΔΑΠ) αρτηριακής πίεσης, καθώς και την μεταβολή των υπόλοιπων παραμέτρων κατά τη ΔΚ σε κυλιόμενο τάπητα με πρωτόκολλο Bruce, σε νέους ενήλικες άνδρες με heFH σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου υγιών ανδρών. Αφού εκτιμήθηκε η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) με διδιάστατο υπερηχογράφημα καρδιάς, ακολούθησε μέτρηση της συνολικής επιμήκους συστολικής παραμόρφωσης του μυοκαρδίου (Global Longitudinal Strain) από τις κορυφαίες τομές 4, 3 και 2 κοιλοτήτων με την τεχνική speckle tracking. Από την συσχέτιση των ευρημάτων, φαίνεται ότι οι νέοι ενήλικες άνδρες με heFH παρουσίασαν μεγαλύτερη αύξηση της ΣΑΠ και ΔΑΠ στο



μέγιστο της ΔΚ, σε σχέση με την ομάδα των υγιών ανδρών. Οι τιμές της συνολικής επιμήκους συστολικής παραμόρφωσης του μυοκαρδίου των νέων ενηλίκων ανδρών με heFH ήταν ελαφρώς μειωμένες, συγκρινόμενες με τις αντίστοιχες τιμές των υγιών μαρτύρων, ενώ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση αυτών σε ποσοστό 84% των ασθενών μετά από μακροχρόνια λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής. Το κλάσμα εξώθησης της ΑΚ ήταν φυσιολογικό και στις δύο ομάδες.

Συμπερασματικά, από την παρούσα μελέτη, φαίνεται ότι στους ασθενείς με heFH, από την μέτρηση της ΑΠ ηρεμίας καθώς και από την 2D υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη ηρεμίας δεν αναδείχθηκαν παθολογικά ευρήματα. Απεναντίας, η χρήση της ΔΚ, με την αύξηση της ΣΑΠ και της ΔΑΠ, ανέδειξε μάλλον την ύπαρξη υποκλινικά αρτηριακής υπέρτασης. Παράλληλα, με την εφαρμογή των νεότερων υπερηχοκαρδιογραφικών τεχνικών, η μέτρηση της συνολικής επιμήκους συστολικής παραμόρφωσης του μυοκαρδίου ανέδειξε παθολογική τιμή παραμόρφωσης των μυοκαρδιακών ινών κατά τον επιμήκη άξονα της ΑΚ, γεγονός που σημαίνει μείωση της ελαστικής «δύναμης» των επιμήκων ινών. Η βελτίωση της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης μετά από μακρό χρονικό διάστημα υπολιπιδαιμικής αγωγής ενισχύει τον ισχυρισμό.

## ABSTRACT

Familiar hypercholesterolemia (FH) is mainly due to mutations of the gene coding the LDL-receptor. The lipidemic profile of such patients is characterized by elevated levels of both total (TC), and LDL cholesterol. Elevated triglyceride (TG) and low HDL levels might also coexist. The most important consequence is the increased prevalence of early and accelerated atherosclerotic disease, particularly in the homozygotes, who develop coronary artery disease (CAD) before the age of 10. Nowadays, the management of FH includes a spectre of hypolipidemic drugs, aiming to the inhibition of the hepatic production or prevention of the intestinal absorption of cholesterol. The non pharmacological therapy includes LDL-apheresis, a procedure being able to directly remove LDL cholesterol from circulation with beneficial results mainly in homozygotes and severe heterozygotes as well. Monoclonal antibodies that inhibit PCSK9 are a new class of drugs that lower LDL cholesterol in patients that can not tolerate hypolipidemic drugs or when the LDL cholesterol reduction could not been achieved.

Exercise treadmill testing (ETT) is a well-established, easy, safe and low-cost procedure, used for many decades as a noninvasive test to diagnose CAD. The normal response of the blood pressure in progressive exercise testing is the systolic blood pressure (SBP) to increase, while the diastolic blood pressure (DBP) to be maintained or to decrease slightly.

Furthermore, the visual assessment of two-dimensional (2D) echocardiography provides a rapid evaluation of left ventricle (LV) systolic function. A more thorough evaluation of LV systolic function requires calculation of LV ejection fraction (LVEF) using Simpson's biplane method. Novel echocardiographic techniques allow the assessment of myocardial strain, which can measure myocardial deformation as an intrinsic mechanical property of the myocardium.

In our study, we evaluated the change of the SBP and DBP during the ETT in asymptomatic adult heFH men without known CAD and with normal LVEF. Furthermore, we combined it with probable early detection of myocardial systolic abnormality assessed by measuring GLS. We found that heFH men showed a higher peak SBP and

DBP at ETT and higher corresponding delta values, compared with healthy men. A slight but statistically significant reduction of GLS was also documented, although no difference in LVEF was identified. These findings lead to the assumption of preclinical cardiovascular impairment presence in a heFH male population.

## ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΚΑΙ ΑΓΓΛΙΚΑ

**ΑΚ** Αριστερή Κοιλία

**ΑΠ** Αρτηριακή Πίεση

**ΑΥ** Αρτηριακή υπέρταση

**ΔΑΠ** Διαστολική Αρτηριακή Πίεση

**ΔΚ** Δοκιμασία Κοπώσεως

**ΗΚΓ** Ηλεκτροκαρδιογράφημα

**ΚΕ** Κλάσμα Εξώθησης

**ΚΣ** Καρδιακή Συχνότητα

**ΟΕΜ** Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

**ΟΣΣ** Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο

**ΣΑΠ** Συστολική Αρτηριακή Πίεση

**ΣΔ** Σακχαρώδης Διαβήτης

**ΣΝ** Στεφανιαία Νόσος

**ΥΑ** Υπερτασική Απάντηση

**FH** (Familial Hypercholesterolemia) Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

**HoFH** (Homozygous Familial Hypercholesterolemia) Ομόζυγος Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

**HeFH** (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) Ετερόζυγος Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

**TC** (Total Cholesterol) Ολική Χοληστερόλη

**HDL** (High-Density Lipoprotein) Υψηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη

**LDL** Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη

**IDL** (Intermediate-Density Lipoprotein) Ενδιαμέσης Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη

**Lp(α)** Λιποπρωτεΐνη (α)

**apo-A1** Απολιποπρωτεΐνη A1

**apoB** Απολιποπρωτεΐνη B

**TG** (Triglyceride) Τριγλυκερίδια

**TF** (Tissue Factor ή platelet Tissue Factor) Ιστικός Παράγοντας

**VLDL** (Very-Low-Density Lipoprotein) Πολύ Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη

**Non-HDL-C** (Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol) Μη Υψηλής Πυκνότητας Χοληστερόλη

**PCSK9** Proprotein Convertase Subtilisin/kexin Type 9

**mAbs** (monoclonal Antibodies) Μονοκλωνικά Αντισώματα

**CPK** (Creatine Phosphokinase) Κρεατινική Φωσφοκινάση

**ALT** (Alanine Aminotransferase) Αλανινική Τρανσαμινάση

**MTP** (Microsomal Triglyceride Transport Protein) Μικροσωμιακή Πρωτεΐνη Μεταφοράς Τριγλυκεριδίων

**PLTP** (Phospholipid Transfer Protein) Πρωτεΐνη Μεταφοράς Φοσφολιπιδίων

**CETP** (Cholesteryl Ester Transfer Protein) Πρωτεΐνη Μεταφοράς Εστέρων της Χοληστερόλης

**ACAT** (Acetyl-CoA Acetyltransferase) Ακετυλ-συνένζυμο Α Χολεστερολ-ακετυλτρανσφεράσης

**ASO** (Antisense Oligonucleotides) Συμπληρωματικά Ολιγονουκλεοτίδια

**CAD** (Coronary Artery Disease) Στεφανιαία Νόσος

**LAD** (Left Anterior Descending Artery) Πρόσθιος Κατιόντας κλάδος της Αριστερής Στεφανιαίας αρτηρίας

**RCA** (Right Coronary Artery) Δεξιά Στεφανιαία Αρτηρία

**LCX** (Left Circumflex Artery) Περισπωμένη Αρτηρία

**ETT** (Exercise Treadmill Testing) Δοκιμασία Κοπώσεως

**SBP** Systolic Blood Pressure Συστολική Αρτηριακή Πίεση

**DBP** Diastolic Blood Pressure Διαστολική Αρτηριακή Πίεση

**2D** (2-Dimension) Δύο Διαστάσεων Υπερηχοκαρδιογραφία

**LV** Left Ventricle Αριστερή Κοιλία

**EF** (Ejection Fraction) Κλάσμα Εξώθησης

**TDI** (Tissue Doppler Imaging) Ιστικό Doppler

**Strain** Ταχύτητα Παραμόρφωσης

**Strain Rate** Ρυθμός Παραμόρφωσης

**Τεχνική 2D Strain** (2-Dimension Strain) Τεχνική Δύο Διαστάσεων Μέτρησης της Ταχύτητας Μυοκαρδιακής Παραμόρφωσης

**Τεχνική 2D Strain Rate** (2-Dimension Strain Rate) Τεχνική Δύο Διαστάσεων Μέτρησης του Ρυθμού Μυοκαρδιακής Παραμόρφωσης

**GLS** (Global Longitudinal Strain) Συνολική Επιμήκης Συστολική Παραμόρφωση του Μυοκαρδίου

**O<sub>2</sub>** Οξυγόνο

**VO<sub>2</sub>max** (Maximum Volume of O<sub>2</sub> uptake - per unit of time) Μέγιστη Κατανάλωση Οξυγόνου

