



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ- ΤΟΜΕΑΣ Κ.Ι.Ψ.Υ.
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ ΣΕ
ΣΥΝΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ ΜΕ ΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΤΜΗΜΑ
ΒΑΣΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ Τ.Ε.Ι ΑΘΗΝΑΣ
ΠΜΣ: «Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

*Χαρακτηριστικά και Τυπικότητα θωρακικού πόνου σε ασθενείς με υποψία
για σταθερή στεφανιαία νόσο –
Συσχέτιση με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και την παρουσία και
έκταση στεφανιαίας νόσου*

Νάκας Κ. Γεώργιος

Επιβλέπουσα: Αικατερίνη Κ. Νάκα αναπληρώτρια καθηγήτρια Καρδιολογίας
Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2017

Ευχαριστίες

Για τη διεκπεραίωση και ολοκλήρωση της παρούσας Πτυχιακής Εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον διδάκτορα Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων και επικουρικό καρδιολόγο της Β Καρδιολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων Άρη Μπεχλιούλη, την αναπληρώτρια καθηγήτρια Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Αικατερίνη Κ. Νάκα καθώς και τον καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Μιχάλη Κ. Λάμπρο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν την υπομονή που έκαναν και την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση που μου παρείχαν κατά τη διάρκεια υλοποίησής της.

Πρόλογος

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θνητότητας και νοσηρότητας παγκοσμίως. Η διάγνωση της σταθερής ΣΝ (σταθερή στηθάγχη), μια από τις κλινικές εκφράσεις της ΣΝ, βασίζεται κατά κύριο λόγο στο ιστορικό του ασθενή και χρήζει ιδιαίτερης προσοχής από τον κλινικό ιατρό. Ο θωρακικός πόνος αποτελεί το κυρίαρχο σύμπτωμα της σταθερής στηθάγχης. Η εμφάνιση στηθαγχικού πόνου στον ασθενή ανεξαρτήτως της παρουσίας παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σηματοδοτεί την έναρξη μιας διαγνωστικής διερεύνησης προκειμένου να αποκλειστεί ή να επιβεβαιωθεί η παρουσία σημαντικής ΣΝ αγγειογραφικά και οδηγεί τελικά στη λήψη αποφάσεων για την αντιμετώπισή της. Η σημασία της παρουσίας και των χαρακτηριστικών της στηθάγχης (τυπικότητα συμπτωμάτων) είναι εξέχουσα καθώς ο πόνος αποτελεί σημαντικό παράγοντα σταδιοποίησης του κινδύνου για παρουσία ΣΝ συμβάλλοντας στον καθορισμό της πιθανότητας για ΣΝ πριν τη διενέργεια οποιασδήποτε δοκιμασίας ισχαιμίας. Διάφορες κλινικές μελέτες προσπάθησαν να εκτιμήσουν την πιθανότητα παρουσίας ΣΝ σε ασθενείς με υποψία σταθερής στηθάγχης λαμβάνοντας υπ' όψιν διάφορα χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο, τα χαρακτηριστικά του θωρακικού πόνου κ.α.. Τα διάφορα μοντέλα εκτίμησης της πιθανότητας παρουσίας ΣΝ που προέκυψαν από τις μελέτες αυτές προτείνονται ακόμη και σήμερα από τις κατευθυντήριες οδηγίες σε Ευρώπη και Αμερική για τη χρήση τους στην καθημερινή κλινική πράξη. Η παρουσία και ο χαρακτήρας του θωρακικού πόνου αποτελεί ίσως τον πιο σημαντικό παράγοντα πρόγνωσης της ΣΝ σε αυτά τα μοντέλα. Ωστόσο, τα περισσότερα από τα δεδομένα των μελετών αυτών προέρχονται από παλαιότερες και λιγότερο σύγχρονες κοόρτες ασθενών οι οποίοι θεραπεύονταν με διαφορετικό τρόπο από ότι σήμερα (πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη) με αποτέλεσμα να αμφισβητείται η εφαρμογή των μοντέλων πρόγνωσης σε σύγχρονους πληθυσμούς. Επιπλέον, αναμένεται να υπάρχουν διαφορές που σχετίζονται με αλλαγές ως προς την επίπτωση και τη σχετική συνεισφορά διαφόρων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στην εμφάνιση ΣΝ.

Για το λόγο αυτό η παρούσα μελέτη προσπάθησε να διερευνήσει τη συσχέτιση της παρουσίας και την τυπικότητας του στηθαγχικού πόνου με την παρουσία και έκταση της ΣΝ σε μια σύγχρονη κοόρτη ατόμων που υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αρτηριογραφία λόγω υποψίας σταθερής ΣΝ. Επιπλέον, διερευνήθηκε η

συσχέτιση του στηθαγχικού πόνου με την παρουσία κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά και ο προγνωστικός ρόλος της στηθάγχης για την παρουσία ΣΝ σε διάφορες υπο-ομάδες ασθενών (π.χ. διαβητικοί και μη διαβητικοί, άντρες και γυναίκες, ηλικιωμένοι και νεότεροι κ.α.).

Περιεχόμενα

Συντομογραφίες	6
----------------------	---

I. Εισαγωγή

Καρδιαγγειακά νοσήματα και στεφανιαία νόσος

A. Ορισμός και επιδημιολογικά στοιχεία	8
--	---

B. Προδιαθεσικοί Παράγοντες Καρδιαγγειακών Νοσημάτων και Στεφανιαίας Νόσου

B1. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	10
--	----

1.Κάπνισμα	10-11
------------------	-------

2.Δυσλιπιδαιμία	11
-----------------------	----

3.Σακχαρώδης διαβήτης.....	11-12
----------------------------	-------

4.Αρτηριακή υπέρταση	12-13
----------------------------	-------

5.Παχυσαρκία	13-14
--------------------	-------

6.Διαιτητικές συνήθειες	13-14
-------------------------------	-------

7.Φυσική δραστηριότητα	15
------------------------------	----

8.Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες κινδύνου	15
--	----

B2. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	16
---	----

Γ. Αθηροσκλήρωση – Αθηρωμάτωση

Γ1. Παθογενετικοί μηχανισμοί αθηρωμάτωσης.....	17-21
--	-------

α. Ενδοθήλιο και Αθηρωμάτωση	17-18
------------------------------------	-------

β. Αθηρογένεση – Αθηροθρόμβωση.....	18-21
-------------------------------------	-------

Γ2. Μηχανισμοί ισχαιμίας του μυοκαρδίου	21-23
---	-------

α. Σταθερές ή δυναμικές στενώσεις των επикаρδιακών στεφανιαίων αρτηριών.....	21-22
--	-------

β. Μικροαγγειακή δυσλειτουργία	22
--------------------------------------	----

γ. Αγγειόσπασμος	22-23
------------------------	-------

Δ. Κλινικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου

Δ1. Οξεία στεφανιαία σύνδρομα	23-24
-------------------------------------	-------

Δ2. Σταθερή στεφανιαία νόσος	24
1. Επιδημιολογία.....	24-25
2 α. Κλινικές εκφράσεις σταθερής στεφανιαίας νόσου	25
2 β. Ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια	25
Ε. Στηθάγχη	
1. Χαρακτηριστικά στηθαγχικού πόνου.....	27-29
α. Ο χαρακτήρας/ ποιότητα του στηθαγχικού πόνου.....	27-28
β. Η εντόπιση του πόνου.....	28
γ. Αντανάκλαση του στηθαγχικού πόνου	28
δ. Τρόποι έκλυσης και υποχώρησης του στηθαγχικού πόνου	28-29
ε. Διάρκεια του πόνου.....	29
2. Ισοδύναμα στηθάγχης.....	29-30
3. Διαφορική διάγνωση του στηθαγχικού πόνου.....	30
4. Διάγνωση και εκτίμηση της βαρύτητας της στηθάγχης	31-33
5. Νευροφυσιολογία του στηθαγχικού πόνου.....	33-39
α. Νευροφυσιολογικοί μηχανισμοί της στηθάγχης.....	33-24
β. Αναφερόμενος – προβαλλόμενος πόνος.....	34-35
γ. Το ανατομικό υπόστρωμα της στηθάγχης από το μυοκάρδιο στον εγκεφαλικό φλοιό.....	36-38
i. Επιδράσεις της ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε ιστικό επίπεδο.....	36
ii. Αισθητικές νευρικές απολήξεις στο μυοκάρδιο.....	36-37
iii. Στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού.....	37
iv. Οι προβολές των καρδιακών σπλαχνικών αισθητικών οδών στο κεντρικό νευρικό σύστημα.....	38
δ. Σιωπηλή μυοκαρδιακή ισχαιμία	38
6. Διαγνωστική προσέγγιση θωρακικού άλγους και λήψη κλινικών αποφάσεων.....	39-42

II. Σκοπός της μελέτης.....	43-44
III. Μεθοδολογία	
1. Πληθυσμός.....	45-46
2. Αξιολόγηση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου	46
3. Heart score & Framingham Scoring Systems	46-48
4. Αξιολόγηση και ταξινόμηση θωρακικού άλγους.....	49-51
5.Υπολογισμός πιθανότητας στεφανιαίας νόσου	51-52
6. Εκτίμηση αγγειογραφικών αποτελεσμάτων στεφανιογραφίας	52-56
α. Gensini Scoring System.....	52-53
β. Syntax Score	53-56
7. Στατιστική ανάλυση	57
IV. Αποτελέσματα	
1. Βασικά χαρακτηριστικά της κοόρτης.....	58-59
2. Συμπτώματα και έκταση ΣΝ στην κοόρτη.....	59-60
3. Τυπικότητα συμπτωμάτων και κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου	60-61
4. Συμπτώματα και βασικά χαρακτηριστικά της κοόρτης	62-63
5. Συσχέτιση συμπτωμάτων με την παρουσία ΣΝ	63-65
6. Πολυπαραγοντική ανάλυση πρόγνωσης ΣΝ	65-66
7. Προγνωστική ικανότητα στηθάγχικής συμπτωματολογίας και κλασικών παραγόντων κινδύνου για την παρουσία ΣΝ	66-67
8. Έκταση στεφανιαίας αθηρωμάτωσης (υποομάδα ασθενών με τεκμηριωμένη ΣΝ – Gensini>0).....	68
V. Συζήτηση.....	69-75
VI. Συμπεράσματα.....	75
VII. Βιβλιογραφία	76-93
VIII. Περίληψη.....	94-96

Συντομογραφίες

AHA = American Heart Association

ATP = Adenosine Tri-Phosphate

CAD = Coronary Artery Disease

FFR = Fractional Flow Reserve

H⁺ = Ανιόν Υδρογόνου

HbA1c = Hemoglobin A1c

HDL = High Density Lipoprotein

Hs-CRP = High sensitive C-Reactive Protein

IVUS = Intravascular Ultrasound

K⁺ = Ανιόν Καλίου

LAD = Left Anterior Descending

LCX = Left Circumflex (artery)

LM = Left Main (artery)

LDL = Low Density Lipoprotein

Lp(a) = Lipoprotein a

MDRD = Modification of Diet in Renal Disease

Na⁺ = Ανιόν Νάτριου

NO = Μονοξείδιο του Αζώτου

NCDs = Non-Communicable Diseases

NON-STEACS = Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes

NSTEMI = Non-ST-Elevation Myocardial Infarction

NYHA = New York Heart Association

OCT = Optical Coherence Tomography

PCI = Percutaneous Coronary Intervention

PET = Positron Emission Tomography

PTP = Pre Test Probability

RAQ = Rose Angina Questionnaire

RCA = Right Coronary Artery

SDC = Sudden Cardiac Death

STE-ACS = ST-Elevation Acute Coronary Syndrome

STEMI = ST-Elevation Myocardial Infarction

TRG = Triglycerides

UA = Unstable Angina

ΑΚΘ = Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος

ΑΝΣ = Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα

ΑΥ = Αρτηριακή Υπέρταση

ΔΑΠ = Διαστολική Αρτηριακή Πίεση

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος

ΚΑΝ = Καρδιαγγειακοί Νόσοι / Καρδιαγγειακή Νόσος

ΡΑΑ = Ρενίνη Αγγειοτενσίνη Αλδοστερόνη

ΣΑΠ = Συστολική Αρτηριακή Πίεση

ΣΝ = Στεφανιαία Νόσος

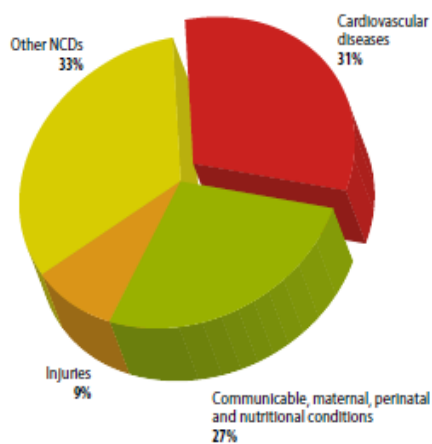
ΣΝΣ = Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα

ΣΣΝ = Σταθερή Στεφανιαία Νόσος

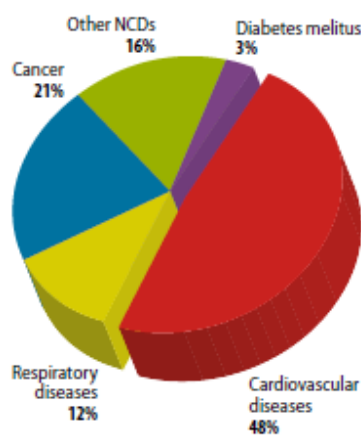
I Εισαγωγή

A. Καρδιαγγειακά νοσήματα και στεφανιαία νόσος - Ορισμός και επιδημιολογικά στοιχεία

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα (KAN) περιλαμβάνουν ένα μεγάλο φάσμα επιμέρους παθήσεων που αφορούν την καρδιά ή/και τα αιμοφόρα αγγεία. Σε αυτά ανήκουν η στεφανιαία νόσος (ΣΝ), το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η περιφερική αρτηριοπάθεια, το αορτικό ανεύρυσμα, η θρομβοεμβολική νόσος, οι βαλβιδοπάθειες, οι συγγενείς καρδιοπάθειες, διάφορες μυοκαρδιοπάθειες και άλλες λιγότερο συχνές παθήσεις της καρδιάς και των αγγείων [1]. Τα KAN σύμφωνα με νεότερα δεδομένα του παγκόσμιου οργανισμού υγείας αποτελούν την πρώτη αιτία θνητότητας παγκοσμίως. Το 2008 ήταν υπεύθυνα για το θάνατο 17.3 εκατομμυρίων ανθρώπων, δηλαδή για το 30% του συνόλου των θανάτων παγκοσμίως ξεπερνώντας τις νεοπλασματικές νόσους (13% των θανάτων) (*Εικόνα 1*). Εκτιμάται δε ότι από το σύνολο των θανάτων που οφείλονταν σε KAN περίπου 7.3 εκατομμύρια απεβίωσαν από ΣΝ. Έως το 2030 αναμένεται να αυξηθεί ο αριθμός των ατόμων που πεθαίνουν από KAN προσεγγίζοντας τα 23.3 εκατομμύρια [1].



Εικόνα 1 α



Εικόνα 1 β

Εικόνα 1. 1 α) Κατανομή των κύριων αιτίων θανάτου παγκοσμίως και 1β) Κατανομή των κύριων αιτίων θανάτου παγκοσμίως μη περιλαμβανομένου των μεταδιδόμενων και περιγενετικών ασθενειών και του υποσιτισμού. Πηγή: Mendis, S., Puska, P., & Norrving, B. (2011). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization)

Cardiovascular diseases = καρδιαγγειακές νόσοι

Communicable , maternal,perinatal and nutritional conditions = μεταδιδόμενες , ενδομήτριες , περιγενετικές ασθένειες και καταστάσεις υποσιτισμού

Others NCDs = others non communicable diseases = άλλες μη μεταδιδόμενες ασθένειες

Injuries = τραυματισμοί

Cancer =καρκίνος

Respiratory diseases =νοσήματα του αναπνευστικού

Diabetes mellitus = σακχαρώδης διαβήτης

Ο όρος «στεφανιαία νόσος» χρησιμοποιείται για να περιγράψει την προσβολή των στεφανιαίων αρτηριών με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου και επομένως της τροφοδότησής του με τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά για την ικανοποίηση των μεταβολικών του αναγκών. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η ΣΝ οφείλεται στην αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών [2]

B. Προδιαθεσικοί Παράγοντες Καρδιαγγειακών Νοσημάτων και Στεφανιαίας Νόσου

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης και ΣΝ σύμφωνα με τη μελέτη Framingham κατατάσσονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τους τροποποιήσιμους και τους μη τροποποιήσιμους [3]. Στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου ανήκουν η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, ο καθιστικός τρόπος ζωής και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες όπως το άγχος. Στη τροποποίηση αυτών των παραγόντων στοχεύει η πρωτογενής και η δευτερογενής πρόληψη των ΚΑΝ. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς υπό τη βέλτιστη θεραπευτική αγωγή και τον επιτυχή έλεγχο των παραγόντων κινδύνου εξακολουθούν αναλογικά να εμφανίζουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου ανήκει η ηλικία, το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου καθώς και διάφοροι γενετικοί παράγοντες προδιάθεσης σε αθηρωμάτωση [4].

B1. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

1.Κάπνισμα

Το κάπνισμα επιταχύνει την ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης και των θρομβωτικών επεισοδίων. Φαίνεται να επιδρά αρνητικά στη λειτουργία του ενδοθηλίου, την οξειδωτική διαδικασία, τη φλεγμονή και στον αγγειακό τόνο [5]. Ένας καπνιστής καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής έχει 50% πιθανότητα να πεθάνει εξ' αιτίας του καπνίσματος και συνολικά αναμένεται να χάσει 10 χρόνια ζωής. Πρόκειται για έναν καλά τεκμηριωμένο παράγοντα υπεύθυνο για πληθώρα ασθενειών και ευθύνεται για το 50% των θανάτων στους καπνιστές, οι μισοί εκ των οποίων λόγω εμφάνισης ΚΑΝ. Ο δεκαετής καρδιαγγειακός κίνδυνος στους καπνιστές είναι διπλάσιος από τους μη-καπνιστές και ο σχετικός κίνδυνος πενταπλάσιος στους καπνιστές ηλικίας μικρότερης των 50 ετών σε σχέση με τους μη-καπνιστές [6]. Υπάρχει μια δόσο-εξαρτώμενη συσχέτιση του καπνίσματος με τις επιβλαβείς επιπτώσεις στην υγεία του γενικού πληθυσμού. Ακόμη και μέτρια ως χαμηλά επίπεδα καπνίσματος αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [7]. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των πρώην καπνιστών φαίνεται να βρίσκεται μεταξύ των ενεργών

καπνιστών κι εκείνων που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές. Η διακοπή του καπνίσματος μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί το πιο αποτελεσματικό από όλα τα μέτρα πρόληψης. Επίσης, ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος ατόμων που διέκοψαν το κάπνισμα πλησιάζει αλλά ποτέ δεν εξισώνεται με αυτόν ατόμων που δεν κάπνισαν ποτέ σε 10 - 15 έτη μετά την διακοπή [8].

2. Δυσλιπιδαιμία

Η συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης με την ανάπτυξη ΚΑΝ έχει επιβεβαιωθεί σε πληθώρα μελετών [9,10,11,12]. Στην κυκλοφορία του αίματος τα λιπίδια, όπως η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, κυκλοφορούν συνδεδεμένα με πρωτεΐνες (λιποπρωτεΐνες). Ο κύριος μεταφορέας της χοληστερόλης στο αίμα, η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (Low Density Lipoprotein – LDL) είναι ιδιαίτερα αθηρογόνος. Υπάρχει μια ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ολικής και LDL χοληστερόλης με τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, η οποία ισχύει ανεξαρτήτως φύλου, σε ασθενείς χωρίς αλλά και με γνωστά ΚΑΝ. Αποτελέσματα κλινικών μελετών δείχνουν μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με την μείωση της συγκέντρωσης της LDL [13,14,15,16]. Η υπερτριγλυκεριδαιμία αποτελεί έναν ανεξάρτητο αλλά λιγότερο ισχυρό προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου από την υπερχοληστερολαιμία [17]. Ο συνδυασμός αυξημένων επιπέδων τριγλυκεριδίων (TRG) με χαμηλή συγκέντρωση υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) (αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία) είναι συχνός σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και μειωμένη φυσική δραστηριότητα και σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [18]. Τέλος, υψηλές συγκεντρώσεις λιποπρωτεΐνης a (Lp(a)) μιας χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης σχετίζονται επίσης με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και πρόσφατες μελέτες αναγνωρίζουν την Lp(a) ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αυξημένης επίπτωσης ΚΑΝ σε διάφορους πληθυσμούς [19].

3. Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) προδιαθέτει ή/και επιταχύνει την αθηρωματική διαδικασία μέσω ποικίλων επιδράσεων σε άλλους κλασικούς παράγοντες κινδύνου αλλά και με την άμεση επίδραση στο αγγειακό τοίχωμα (υπεργλυκαιμία, φλεγμονή). Ο ΣΔ τύπου 2 σχετίζεται με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και την

εμφάνιση υπερινσουλιναϊμίας. Η υπερινσουλιναϊμία οδηγεί σε ποικίλες μεταβολικές (υπερτριγλυκεριδαιμία, μείωση HDL χοληστερόλης, αύξηση μικρών πυκνών LDL) και αγγειακές διεργασίες (αύξηση πολλαπλασιασμού λείων μυϊκών κυττάρων και των κυττάρων του συνδετικού ιστού) οι οποίες σχετίζονται με την εμφάνιση και ταχεία εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας. Πολύ σημαντικό χαρακτηριστικό της αθηρογένεσης σε διαβητικούς ασθενείς είναι η έντονη φλεγμονή και η μεγάλη συσσώρευση μακροφάγων στις αθηρωματικές πλάκες [20,21]. Οι ασθενείς με ΣΔ έχουν περίπου διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Παρατηρείται μια ανομοιογένεια όσον αφορά τον καθορισμό του κινδύνου για μελλοντικά ΚΑΝ σε ασθενείς με ΣΔ. Συγκεκριμένα, ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΣΔ χωρίς άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ σε σχέση με ασθενείς μακράς διάρκειας ΣΔ (>10-15 έτη) με πολλαπλές συννοσηρότητες (λευκωματουρία, νεφρική βλάβη κτλ) [22,23,24]. Οι ασθενείς με ΣΔ χρήζουν μιας προσεκτικής και πολύπλευρης προσέγγισης στην καρδιαγγειακή πρόληψη σε ότι αφορά τη ρύθμιση των επιπέδων του σακχάρου, της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων, της μείωσης του σωματικού βάρους και της γενικότερης αλλαγής του τρόπου ζωής [25]. Η εντατική ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας μειώνει τον κίνδυνο μικροαγγειακών επιπλοκών ενώ η επίδραση στις μακροαγγειακές επιπλοκές είναι αμφίβολη [5]. Συνολικά οι ασθενείς με ΣΔ φαίνεται να επωφελούνται στη μείωση εμφάνισης ΚΑΝ από την επιθετική ρύθμιση όλων των παραγόντων κινδύνου ταυτόχρονα και συστηματικά [26,27,28,].

4. Αρτηριακή υπέρταση

Με τον όρο ΑΥ ορίζεται η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) >140 mmHg ή/και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ) >90 mmHg. Συνολικά ο επιπολασμός της κυμαίνεται στο 30-45% στους ενήλικες άνω των 18 ετών με μία τάση αύξησης στις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες. Το 2010 η αρτηριακή υπέρταση ήταν υπεύθυνη για 9,4 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως. Ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά ή αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αυξάνεται προοδευτικά και γραμμικά με την αύξηση της ΣΑΠ πάνω από το επίπεδο των 115 mmHg και της ΔΑΠ πάνω από τα 75 mmHg [29,30]. Όπως προέκυψε από την μελέτη Framingham οι υπερτασικοί ηλικίας 50 ετών σε σχέση με τους νορμοτασικούς ζούν 5 χρόνια λιγότερα και έχουν μικρότερο προσδόκιμο ελεύθερο καρδιαγγειακών νοσημάτων

κατά 7 χρόνια [31]. Περίπου το 65-80% των ασθενών που προσέρχονται στο νοσοκομείο λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιακής ανεπάρκειας είναι υπερτασικοί [31]. Στην παθογένεια της ΑΥ ενέχονται διάφοροι μηχανισμοί όπως η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ), οι διαταραχές αποβολής νατρίου από τους νεφρούς, η αγγειακή αναδιαμόρφωση, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία, η γενετική προδιάθεση κ.α.[32,33,34,35]. Η αρτηριακή υπέρταση είναι μια κατεξοχήν αγγειακή νόσος που προκαλεί επιπλοκές σε όλα τα ζωτικά όργανα: καρδία, εγκέφαλο, νεφρούς, οφθαλμούς και αγγεία. Παρουσιάζει μια αργή συνήθως εξελικτική πορεία που αρχικά προκαλεί λειτουργικές και δομικές υποκλινικές καρδιαγγειακές μεταβολές (υπερτροφία αριστερής κοιλίας, πάχυνση αγγειακού τοιχώματος, αυξημένη αρτηριακή σκληρότητα, μέτρια αύξηση της κρεατινίνης του ορού, μικροαλβουμινουρία) οι οποίες εξελίσσονται σε κλινικά εμφανείς βλάβες [36].

5. Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία αποτελεί μια επιδημία της σύγχρονης εποχής με συνεχώς αυξανόμενα ποσοστά ατόμων με παθολογικό βάρος σώματος ακόμη και σε μικρές ηλικίες. Η παρουσία της οδηγεί σε αύξηση της επίπτωσης του ΣΔ τύπου 2 και πιθανώς σε αυξημένη επίπτωση ΚΑΝ. Επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν ότι ο αυξανόμενος επιπολασμός της παχυσαρκίας «αναιρεί» τις πιθανές επωφελείς επιδράσεις διαφόρων μέτρων πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης στη σύγχρονη εποχή [37,38,]. Οι κύριες επιπλοκές του αυξημένου σωματικού βάρους είναι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η δυσλιπιδαιμία, η συστηματική φλεγμονή, η προθρομβωτική κατάσταση, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αλβουμινουρία [39]. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος φαίνεται να παρουσιάζει μια γραμμική συσχέτιση με τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και τους άλλους δείκτες σωματικού λίπους. Η συνολική θνησιμότητα αυξάνεται όταν ο ΔΜΣ είναι μικρότερος του 20 Kg/m². Τόσο ο υπέρβαρος όσο και ο παχύσαρκος σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και συνολική θνησιμότητα. Συνεπώς η συνολική θνησιμότητα είναι χαμηλότερη όταν ο ΔΜΣ διατηρείται μεταξύ των ορίων του 20 και 25 Kg/m² [40]. Σύμφωνα με δεδομένα του παγκόσμιου οργανισμού υγείας που αφορούν κυρίως την καυκάσια φυλή, περιφέρεια μέσης ≥ 94 cm στους άνδρες και ≥ 80 cm στις γυναίκες αποτελεί

το όριο παθολογικής κεντρικής παχυσαρκίας [5]. Το λίπος που συσσωρεύεται στη κοιλιακή χώρα και τα σπλάχνα (κοιλιακή παχυσαρκία) ενοχοποιείται για μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σχέση με το υποδόριο λίπος [41]. Μια μετανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τόσο ο ΔΜΣ όσο και η περίμετρος μέσης αποτελούν το ίδιο ισχυρούς παράγοντες που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο και τον ΣΔ τύπου 2 [38]. Η επίτευξη και διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους έχει ευεργετικές επιδράσεις στους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου (αρτηριακή πίεση, λιπίδια, ανοχή στη γλυκόζη) και μειώνει τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο [42,43]. Η αναφορά στο «παράδοξο της παχυσαρκίας» αναφέρεται σε επιδημιολογικές συσχετίσεις της παχυσαρκίας με καλύτερη πρόγνωση σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου και χρειάζεται προσοχή στην όποια εφαρμογή του στην καθημερινή κλινική πράξη [44].

6. Διαιτητικές συνήθειες

Οι διαιτητικές συνήθειες σχετίζονται με το ενεργειακό ισοζύγιο του οργανισμού και την πρόσληψη διαφόρων ειδών τροφών τα οποία μπορεί να έχουν άμεσες και έμμεσες επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η καθημερινή ενεργειακή πρόσληψη με τις τροφές θα πρέπει να περιορίζεται στο ποσό επίτευξης ή/και διατήρησης ενός υγιούς σωματικού βάρους για την αποφυγή εμφάνισης παχυσαρκίας. Η επίδραση των διαιτητικών συνηθειών στον καρδιαγγειακό κίνδυνο σχετίζεται τόσο με την αύξηση της επίπτωσης συγκεκριμένων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η ΑΥ, ο ΣΔ και η υπερλιπιδαιμία όσο και μέσω άμεσων επιδράσεων στο καρδιαγγειακό σύστημα [45]. Η αυξημένη ποσότητα και ο τύπος των λιπαρών οξέων και χοληστερόλης που καταναλώνονται καθημερινά έχουν σημαντικές επιδράσεις στην εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας και σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [46,47,48]. Η κατανάλωση φυτικών ινών, φρούτων και λαχανικών σχετίζεται με βελτίωση των παραγόντων κινδύνου και του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου [49,50,51]. Η κατανάλωση ψαριού 1-2 φορές την εβδομάδα έχει συσχετιστεί με μειωμένη επίπτωση μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων έως και κατά 16% σε σχέση με εκείνους που δεν καταναλώνουν καθόλου [52]. Τέλος η κατανάλωση οινοπνεύματος θα πρέπει να περιορίζεται στα 20gr/ημερησίως για τους άνδρες και τα 10gr για τις γυναίκες, ενώ σε γενικές γραμμές η κατανάλωση γλυκών και αλκοολούχων ποτών θα πρέπει να αποφεύγεται [5]

7. Φυσική δραστηριότητα

Η τακτική φυσική δραστηριότητα μειώνει τον συνολικό κίνδυνο θνησιμότητας καθώς και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 20-30% στο γενικό πληθυσμό. Τα ίδια ευεργετικά αποτελέσματα επίσης παρατηρούνται και σε ομάδες υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον η φυσική δραστηριότητα βελτιώνει την φυσική κατάσταση του ατόμου και επιδρά θετικά στην ψυχική του υγεία [53,54,55]. Η αεροβική φυσική δραστηριότητα είναι ο περισσότερο καλά μελετημένος και προτεινόμενος τύπος άσκησης με δοσο-εξαρτώμενα οφέλη όσο αναφορά την πρόγνωση. Προτείνεται για τους υγιείς ενήλικες όλων των ηλικιών να εκτελούν το λιγότερο 150 λεπτά μέτριας έντασης αεροβικής φυσικής δραστηριότητας την εβδομάδα ή τουλάχιστον 75 λεπτά έντονης αεροβικής άσκησης [56,57]. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων επιτυγχάνονται οι ευεργετικές αυτές επιδράσεις δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί. Η φυσική δραστηριότητα έχει ευεργετικές επιδράσεις σε πολλούς παράγοντες κινδύνου όπως η ΑΥ, ο ΣΔ, το λιπιδαιμικό προφίλ και η παχυσαρκία αλλά φαίνεται επίσης να βελτιώνει και την λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου (απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών και αντιθρομβωτικών ουσιών) [58,59].

8. Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες κινδύνου

Το χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο, η έλλειψη κοινωνικής πρόνοιας, το stress στον εργασιακό τομέα και στην οικογενειακή ζωή, η κατάθλιψη, το άγχος καθώς και άλλες ψυχικές διαταραχές αποτελούν ένα μέρος από τους αναφερόμενους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΚΑΝ αλλά και δυσμενέστερης πρόγνωσης αυτών. Οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες δρουν συχνά και ως φραγμοί στην συμμόρφωση στην θεραπευτική αγωγή και στη προσπάθεια βελτίωσης του τρόπου και της ποιότητας ζωής [5].

B 2. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Με τον όρο αυτό αναφερόμαστε στους παράγοντες εκείνους καρδιαγγειακής νόσου που δεν επιδέχονται τροποποίησης και ακολουθούν το άτομα εφ' όρου ζωής. Σε αυτούς ανήκουν η ηλικία, το φύλο, η φυλή, το οικογενειακό ιστορικό ΚΑΝ καθώς και άλλοι γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες [2]. Η προχωρημένη ηλικία είναι ένας από τους πιο ισχυρούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων και τα περισσότερα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 65 ετών βρίσκονται ήδη σε υψηλό ή πολύ υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης ΚΑΝ [60]. Τα ΚΑΝ είναι πιο συχνά στους άνδρες και εμφανίζονται περίπου μια δεκαετία νωρίτερα σε σχέση με τις γυναίκες (εμμηνόπαυση, μείωση ενδογενών οιστρογόνων). Ωστόσο στις μέρες μας παρατηρείται αύξηση των ΚΑΝ κυρίως σε νεότερες γυναίκες και μάλιστα η εμφάνιση ΚΑΝ στις γυναίκες φαίνεται να σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση [5]. Το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ορίζεται ως η παρουσία ενός θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου ή η διάγνωση καρδιαγγειακής νόσου σε έναν πρώτου βαθμού άρρενα συγγενή μικρότερο των 55 ετών ή θήλυ συγγενή πρώτου βαθμού μικρότερο των 60 ετών [61]. Στους γενετικούς παράγοντες ανήκουν διάφορες μονογονιδιακές μεταλλάξεις υπεύθυνες για ορισμένες διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων ενώ πολυγονιδιακές μεταλλάξεις ενοχοποιούνται για την ΑΥ, το ΣΔ και την ομοκυστεϊναιμία, αλλά ο ρόλος τους δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί [62]. Τέλος, η φυλή φαίνεται να κατέχει κάποιο ρόλο στην επίπτωση των διάφορων καρδιαγγειακών νοσημάτων. Έτσι, οι Νοτιοασιάτες και οι υποσαχάριοι Αφρικανοί έχουν υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο ενώ οι Κινέζοι και οι Νοτιοαμερικάνοι φαίνεται να παρουσιάζουν μικρότερο κίνδυνο. Οι Νοτιοασιάτες χαρακτηρίζονται από υψηλή επίπτωση ΣΔ και ανεπαρκή διαχείριση αυτού [5].

Γ. Αθηροσκλήρωση ή Αθηρωμάτωση

Η αθηροσκλήρωση των αρτηριών (ή αθηρωμάτωση) αποτελεί μια συστηματική νόσο που χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση λιπιδίων και χοληστερόλης στα τοιχώματα των αρτηριών και τη δημιουργία αθηρωματικών πλακών [2,63]. Φυσιολογικά το τοίχωμα μιας αρτηρίας αποτελείται από 3 χιτώνες: έσω , μέσω και έξω (*Εικόνα 2*). Ο έσω χιτώνας καλύπτεται από μια στοιβάδα κυττάρων το ενδοθήλιο. Ο μέσος χιτώνας αποτελείται κυρίως από λεία μυϊκά κύτταρα, που παίζουν ρόλο στη διατήρηση του τόνου του τοιχώματος των αγγείων, και από συνδετικό ιστό. Τέλος, ο έξω χιτώνας αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό (ινοβλάστες, εξωκυττάριο δίκτυο συνδετικού ιστού και τα τροφοφόρα αγγεία των αγγείων) [36]. Η αθηρωμάτωση προσβάλλει κυρίως τους έσω και μέσο χιτώνα και προκαλεί αλλαγή της αρχιτεκτονικής και του πάχους του τοιχώματος των αρτηριών καθώς και περιορισμό της διαμέτρου του αυλού τους και κατά συνέπεια της αιματικής ροής. Η εμφάνιση των πρώιμων μορφών αθηρωμάτωσης γίνεται στη νεαρή ηλικία και για αρκετές δεκαετίες διαλάθει ασυμπτωματική. Οι αθηρωματικές πλάκες προοδευτικά μπορεί να προκαλέσουν σημαντική στένωση του αυλού του αγγείου που εκδηλώνεται κλινικά ως σταθερή στηθάγχη ή ως κάποιο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο μετά από ρήξη ή διάβρωση της πλάκας και την εναπόθεση θρόμβου επί αυτής (αθηροθρόμβωση) [31].

Γ1. Παθογενετικοί μηχανισμοί αθηρωμάτωσης

α. Ενδοθήλιο και Αθηρωμάτωση

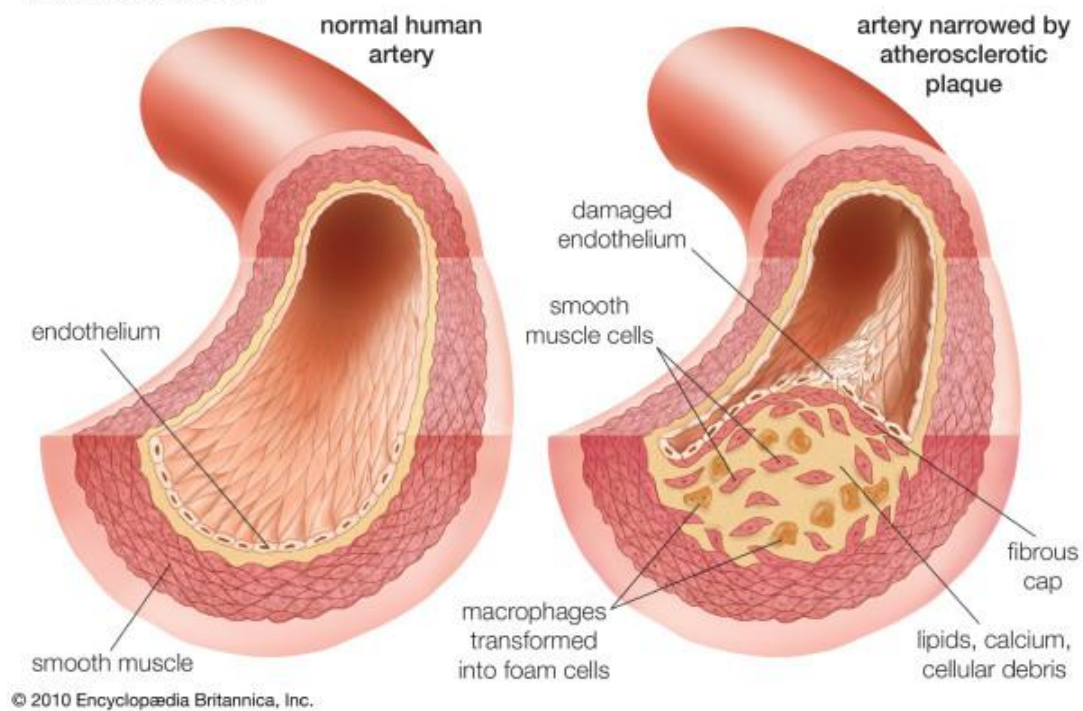
Το ενδοθήλιο είναι μια στοιβάδα λεπτών κυττάρων που επενδύουν τον έσω χιτώνα των αρτηριών, τα οποία είναι διατεταγμένα σε απλή στοιβάδα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα κύτταρα αυτά δεν επιτρέπουν την παθητική διείσδυση μακρομορίων ή έμμορφων στοιχείων του αίματος στο τοίχωμα των αγγείων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν την ιδιότητα να παράγουν διάφορες ουσίες με ενδοκρινική και παρακρινική δράση (αγγειοσυσπαστικές, αγγειοδιασταλτικές, προθρομβωτικές και αντιθρομβωτικές ουσίες, μόρια προσκόλλησης, αυξητικούς και ανασταλτικούς παράγοντες της αθηρωματικής πλάκας). Μια από τις βασικές λειτουργίες του ενδοθηλίου είναι η διατήρηση του φυσιολογικού τόνου των αγγείων

με την παραγωγή αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών. Γενικά, υπό φυσιολογικές συνθήκες υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ αγγειοδιασταλτικών (ο πιο σημαντικός το μονοξείδιο του αζώτου – NO) και αντιθρομβωτικών παραγόντων με τους αγγειοσυσπαστικούς και προθρομβωτικούς παράγοντες, αλλά σε περιπτώσεις αθηρωματικών αλλοιώσεων διαταράσσεται αυτή η ισορροπία και επικρατεί η δράση των αγγειοσυσπαστικών και προθρομβωτικών παραγόντων [64,65]. Η δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου εμφανίζεται πρώιμα στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης και ευοδώνει περαιτέρω την αθηρογενετική διαδικασία. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι το καταληκτικό αποτέλεσμα της χρόνιας επίδρασης των κλασικών (υπέρταση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία κτλ) και νεότερων (φλεγμονή) παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στα αγγεία [66,67,68].

β. Αθηρογένεση - Αθηροθρόμβωση

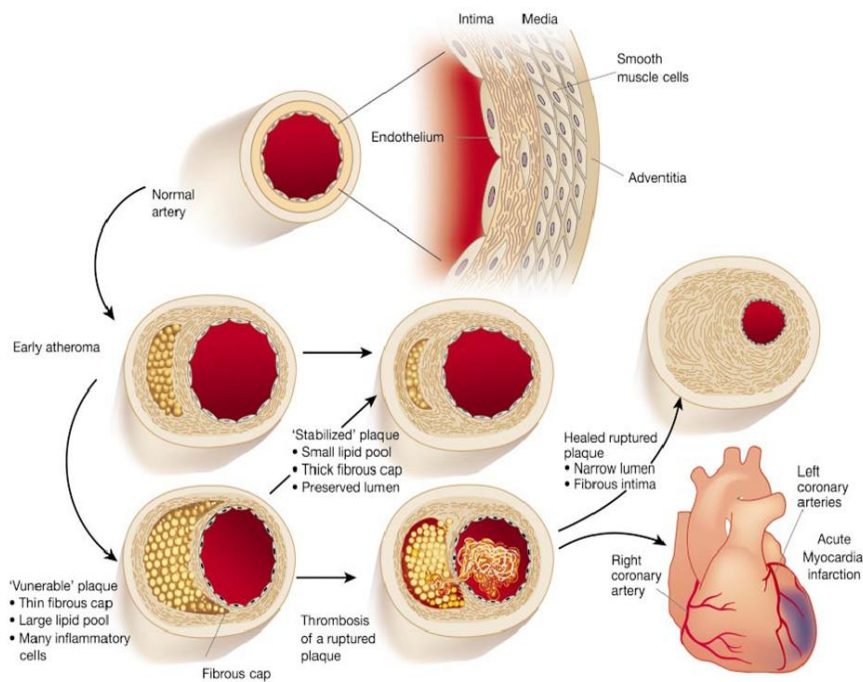
Η παρουσία δυσλειτουργικού ενδοθηλίου επιτρέπει τη διείσδυση στο αγγειακό τοίχωμα σωματιδίων λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) τα οποία οξειδώνονται και δρουν ως χημειοτακτικοί παράγοντες προσκαλώντας φλεγμονώδη κύτταρα (μονοκύτταρα) και ενισχύοντας την φλεγμονώδη αντίδραση στο αγγειακό τοίχωμα. Τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα εισέρχονται στην υποενδοθηλιακή περιοχή και μετατρέπονται σε μακροφάγα τα οποία προσλαμβάνουν τα οξειδωμένα μόρια της LDL και μετατρέπονται σταδιακά σε αφρώδη κύτταρα. Τα αφρώδη κύτταρα αποτελούν το υπόστρωμα των πρωταρχικών αθηρωματικών αλλοιώσεων των αγγείων (λιποειδείς γραμμώσεις). Παράλληλα παρατηρείται η ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων του τοιχώματος και η παραγωγή εξωκυττάριου συνδετικού ιστού από αυξητικούς παράγοντες που εκκρίνονται από τα μακροφάγα αλλά και από άλλα κύτταρα στη περιοχή της βλάβης. Οι παραπάνω διαδικασίες ευνοούν τη δημιουργία και την σταδιακή αύξηση της αθηροσκληρωτικής βλάβης (αθηρωματική πλάκα) (*Εικόνες 2 και 3*) [69].

Atherosclerosis



Εικόνα 2. Αθηρωμάτωση στεφανιαίων αγγείων. Πηγή : Atherosclerosis. Britannica Online Encyclopaedia. By courtesy of Encyclopaedia Britannica, Inc., copyright © 2010 Encyclopaedia Britannica

Μετάφραση : atherosclerosis = αθηρωσκλήρυνση/αθηρωμάτωση , normal lumen artery = ο αυλός της φυσιολογικής αρτηρίας , endothelium = ενδοθήλιο , smooth muscle = λείες μυϊκές ίνες , artery narrowed by atherosclerotic plaque = στενωμένη αρτηρία από αθηρωματική πλάκα , damaged endothelium = ενδοθήλιο που έχει υποστεί βλάβη, macrophages transformed into foam cells = μετατροπή μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα, fibrous cap = ινώδης κάψα, lipids = λιπίδια, calcium = ασβέστιο, cellular debris = κυτταρικά υπολείμματα



Εικόνα 3. Η φλεγμονή στην αθηρωμάτωση. Πηγή : Inflammation in Atherosclerosis.

Nature 202;420:868

Μετάφραση : normal artery = φυσιολογική αρτηρία, endothelium = ενδοθήλιο , intima = έσω χιτώνας , media = μέσος χιτώνας , adventitia = έξω χιτώνας , smooth muscle cells = λεία μυϊκά κύτταρα , early atheroma = πρώιμη αθηρωμάτωση , vulnerable plaque = ευάλωτη πλάκα, thin fibrous cap = λεπτή ινώδης κάψα, large lipid pool = μεγάλος λιποειδής πυρήνας, many inflammatory cells = πολλά φλεγμονώδη κύτταρα, stabilized plaque = σταθερή πλάκα, small lipid pool = μικρός λιποειδής πυρήνας, thick fibrous cap = παχιά ινώδης κάψα, preserved lumen = διατηρημένος αυλός, thrombosis of a ruptured plaque = θρόμβωση ραγίσας πλάκας, healed ruptured plaque = επουλωμένη ραγίσια πλάκα, narrow lumen = στενωμένος αυλός, fibrous intima = ίνωση του έσω χιτώνα , right coronary artery = δεξιά στεφανιαία αρτηρία, left coronary artery = αριστερή στεφανιαία αρτηρία, acute myocardial infarction = οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η αθηρωματική πλάκα εντοπίζεται κυρίως στον έσω χιτώνα και προσεκβάλλει προς τον αυλό της αρτηρίας. Αποτελείται από τον κεντρικό λιπώδη πυρήνα που περιβάλλεται από την ινώδη κάψα (**Εικόνα 3**). Στα αρχικά στάδια δημιουργίας της αθηρωματικής βλάβης, η διάμετρος του αυλού της αρτηρίας διατηρείται σχεδόν σταθερή και οφείλεται στην προς τα έξω αύξηση του αρτηριακού τοιχώματος (θετική αναδιαμόρφωση) και αφορά αγγειακές βλάβες που προκαλούν αγγειογραφικές

στενώσεις έως 40%. Όταν η αθηρωματική βλάβη προβάλλει έντονα μέσα στον αυλό του αγγείου προκαλώντας στένωση, τότε υπάρχει στο τοίχωμα του αγγείου αθηρωματικό υπόστρωμα τουλάχιστον διπλάσιο από αυτό που απεικονίζεται αγγειογραφικά [31,70].

Η διάβρωση ή/και ρήξη της πλάκας (**Εικόνα 3**) φέρει τα στοιχεία του αίματος σε άμεση επαφή με τα διάφορα υλικά της αθηρωματικής πλάκας και πυροδοτείται το σύστημα της πήξης δημιουργώντας ένα σύμπλεγμα ινικής και αιμοπεταλίων (θρομβογένεση) το οποίο επιδεινώνει περαιτέρω την αιματική ροή στο αγγείο. Αθηρωματικές πλάκες ευάλωτες για ρήξη είναι συνήθως μαλακές σε σύσταση με μεγάλο λιποειδή πυρήνα που περιβάλλεται από λεπτή ινώδη κάψα. Η ρήξη της αθηρωσκληρωτικής πλάκας δύναται να προκληθεί ενεργητικά με την δραστηριοποίηση των μακροφάγων τα οποία αποδομούν την ινώδη κάψα και επιπρόσθετα αυξάνουν την απόπτωση των λείων μυϊκών κυττάρων. Επιπλέον η πλάκα είναι δυνατόν να ραγεί με παθητικό μηχανισμό μέσω της διατμητικής τοιχωματικής τάσης που ασκείται στην ινώδη κάψα της [71]. Στη χρόνια φάση της, η αθηρωματική πλάκα μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να εκδηλώνεται ως σταθερή στηθάγχη. Αντίθετα η ρήξη/διάβρωση της πλάκας εκδηλώνεται με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο [36].

Γ2. Μηχανισμοί ισχαιμίας του μυοκαρδίου

Η μειωμένη αιμάτωση του μυοκαρδίου (ισχαιμία) μπορεί να οφείλεται σε σταθερές ή δυναμικές στενώσεις των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών, δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας και τοπικό ή διάχυτο σπασμό επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών. Οι μηχανισμοί αυτοί μπορεί να δρουν μεμονωμένα ή σε συνδυασμό μεταξύ τους [72].

α. Σταθερές ή δυναμικές στενώσεις των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών

Οι σταθερές επικαρδιακές αθηρωματικές στενώσεις σε ιστολογικό επίπεδο είναι βλάβες τυπικά ινώδεις, πτωχές σε κύτταρα, με μικρούς νεκρωτικούς πυρήνες,

παχιές ινώδεις κάψες και μικρό ή καθόλου υπερκείμενο θρόμβο. Παρουσιάζουν λιγότερο συχνά ρήξη ή διάβρωση του ενδοθηλίου σε σύγκριση με αυτές των ασθενών με οξεία στεφανιαία συμβάματα [73]. Η στεφανιογραφία αποτελεί την πιο αξιόπιστη μέθοδο για την μορφολογική απεικόνιση του αυλού των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών. Στεφανιογραφικά η στεφανιαία νόσος ορίζεται ως η στένωση σε μια ή περισσότερες στεφανιαίες αρτηρίες σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% της διαμέτρου του αυλού τους. Ένα μειονέκτημα της στεφανιογραφίας είναι η αδυναμία της να προσδιορίσει κατά πόσον επικαρδιακές στενώσεις ιδίως μέτριας βαρύτητας επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την ροή του αίματος ώστε να προκαλούν λειτουργική διαταραχή στη στεφανιαία κυκλοφορία [74,36]. Έτσι νεότερες τεχνικές όπως η μέτρηση της κλασματικής εφεδρείας ροής (FFR) βοηθούν στην αξιολόγηση τέτοιων βλαβών [75,76].

β. Μικροαγγειακή δυσλειτουργία

Η μικροαγγειακή δυσλειτουργία αφορά τις μικρές στεφανιαίες αρτηρίες διαμέτρου μικρότερης των 500 μm. Σε αυτή την κατάσταση η στεφανιαία εφεδρεία ροής (FFR) είναι επηρεασμένη παρά την απουσία σημαντικών στενώσεων στις επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες. Αυτό συμβαίνει λόγω μη ομοιογενούς αγγειοδιαστολής ή λόγω απρόσφορης αγγειοσύσπασης των αρτηριολίων τα οποία αποδίδονται σε γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των μικρών αγγείων και οδηγούν σε φαινόμενα υποκλοπής. Καταστάσεις όπως η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και ο ΣΔ μπορεί να επιδρούν στην μικροκυκλοφορία και να επηρεάζουν την αιμάτωση του μυοκαρδίου χωρίς να υπάρχουν σημαντικές στενώσεις στις επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες [77,78].

γ. Αγγειόσπασμος

Η εμφάνιση εστιακού ή διάχυτου σπασμού των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών με ή χωρίς την παρουσία αθηρωματικών βλαβών οδηγεί σε μείωση της αιματικής ροής στο μυοκάρδιο και πρόκληση μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Ο διάχυτος σπασμός είναι περισσότερο έκδηλος στα άπω τμήματα των στεφανιαίων αγγείων [79,80]. Ο σπασμός αποδίδεται συνήθως σε υπέρμετρη διέγερση υπεραντιδραστικών λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων ενώ φαίνεται να εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες όπως η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Οι αιτίες αυτής της υπερ-

αντιδραστικότητα των λείων μυϊκών κυττάρων δεν έχουν τεκμηριωθεί. Διάφοροι πιθανοί αιτιοπαθογενετικοί παράγοντες αναφέρονται όπως η αυξημένη δραστηριότητα της κυτταρικής IhO -κινάσης, ανωμαλίες στα κανάλια K^+ -ATP και στους μεμβρανικούς αντιμεταφορείς Na^+H^+ , η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ), η αυξημένη συγκέντρωση αγγειοσυσπαστικών ουσιών στις στεφανιαίες αρτηρίες (π.χ. ενδοθηλίνη) καθώς και ορμονικές διαταραχές (π.χ. διαταραχές ορμονών φύλου)[81]. Ο αγγειόσπασμος όταν είναι εστιακός και προκαλεί ολική απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας συνοδεύεται με παροδική ανάσπαση του διαστήματος ST και ανακουφίζεται με την χορήγηση νιτρωδών (αγγειοσυσπαστική στηθάγχη ή στηθάγχη Prinzmetal). Όταν ο αγγειόσπασμος αφορά τα περιφερικά τμήματα των στεφανιαίων αρτηριών σπάνια προκαλεί πλήρη απόφραξη του αυλού των αρτηριών και συνήθως προκαλεί ηλεκτροκαρδιογραφικά κατασπάσεις του διαστήματος ST [79,80].

Δ. Κλινικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου

Η στεφανιαία νόσος εκδηλώνεται κλινικά σε χρόνια μορφή με τη σταθερή στηθάγχη που αποτελεί εκδήλωση της σταθερής ΣΝ ή της χρόνιας ισχαιμικής καρδιοπάθειας και σε οξεία μορφή με τα οξέα στεφανιαία επεισόδια (ΟΣΣ) και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (ΑΚΘ) [31].

Δ1. Οξέα στεφανιαία σύνδρομα

Με τον όρο οξέα στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) χαρακτηρίζονται οι καταστάσεις εκείνες κατά τις οποίες εμφανίζεται μυοκαρδιακή ισχαιμία με ή χωρίς μυοκαρδιακή νέκρωση λόγω αιφνίδια μειωμένης αιματικής ροής στο στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο. Αναλόγως των ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων τα ΟΣΣ διακρίνονται περαιτέρω α) στο έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (ST – Elevation Myocardial Infarction, STEMI) και β) στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (Non – ST Elevation Acute Coronary Syndrome, NSTEMI-ACS). Το δεύτερο με τη σειρά του διακρίνεται σε έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (Non ST Elevation

Myocardial Infarction, NSTEMI) και την ασταθή στηθάγχη (Unstable Angina, UA) [36]. Τα ΟΣΣ έχουν κοινό παθογενετικό μηχανισμό που κατά κύριο λόγο είναι η ρήξη ή διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας που οδηγεί σε σχηματισμό θρόμβου ο οποίος αποφράσει μερικώς (NSTEMI) ή πλήρως (STEMI) τον αυλό της στεφανιαίας αρτηρίας προκαλώντας διαταραχές στην αιματική κυκλοφορία με αποτέλεσμα την μυοκαρδιακή ισχαιμία ή/και νέκρωση. Συχνά στην παθογένεια των ΟΣΣ συμμετέχουν μικροεμβολές στην περιφέρεια των στεφανιαίων αγγείων από θρόμβο που έχει προηγουμένως σχηματιστεί σε αθηρωματική πλάκα που έχει υποστεί ρήξη ή διάβρωση. Λιγότερο συχνοί παθογενετικοί μηχανισμοί είναι οι αυξημένες ενεργειακές ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο παρουσία σταθερών στενώσεων των στεφανιαίων αρτηριών και η δυναμική απόφραξη των επικαρδιακών στεφανιαίων αγγείων λόγω σπασμού (στηθάγχη Prinzmetal) [31].

Δ2. Σταθερή στεφανιαία νόσος (ΣΣΝ)

1. Επιδημιολογία

Η σταθερή στεφανιαία νόσος (ΣΣΝ) είναι πολυπαραγοντική και η συχνότητά της είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Η διάγνωση της ΣΣΝ βασίζεται στη λήψη του ιστορικού και ως εκ τούτου εναπόκειται συχνά στην κλινική κρίση. Η επίπτωση της σταθερής στηθάγχης σε πληθυσμιακές μελέτες αυξάνει με την ηλικία και στα δύο φύλα από 5-7% στις γυναίκες ηλικίας 45-64 ετών, σε 10-12% σε γυναίκες ηλικίας 65-84 ετών και από 4-7% στους άνδρες ηλικίας 45-64 ετών, σε 12-14% στους άνδρες ηλικίας 65-84 ετών. Η ετήσια θνησιμότητα σε μεικτούς πληθυσμούς κυμαίνεται από 1.2-2.4% με μια ετήσια επίπτωση για καρδιακό θάνατο μεταξύ 0.6-1.4%. Σε γενικές γραμμές η πρόγνωση των ασθενών με ΣΣΝ είναι σχετικά καλοήθης, με τις εκβάσεις να είναι χειρότερες στους ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και καρδιακή ανεπάρκεια, πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο, εκτεταμένη ισχαιμία, επιδεινωμένη λειτουργική κατάσταση, μεγαλύτερη ηλικία και σοβαρή στηθαγχική συμπτωματολογία [82,83]. Η πρόγνωση αποτελεί από τα σημαντικότερα σημεία στη διαχείριση ασθενών με ΣΣΝ. Από τη μία είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε αυτούς τους ασθενείς με τις πιο σοβαρές μορφές της νόσου που

μπορεί να επωφεληθούν με πιο επιθετική αντιμετώπιση συμπεριλαμβάνοντας την επαναγγείωση και να έχουν βελτίωση στην έκβασή τους. Από την άλλη, είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε εκείνους τους ασθενείς με τη λιγότερο σοβαρή μορφή της νόσου και καλύτερη πρόγνωση, ώστε να αποφεύγουμε τις μη αναγκαίες επεμβατικές και μη επεμβατικές μεθόδους [72].

2 α. Κλινικές εκφράσεις σταθερής στεφανιαίας νόσου

Οι κλινικές εκφράσεις της ΣΣΝ ποικίλουν και περιλαμβάνουν α) στηθάγχη προσπαθείας που προκαλείται από στένωση ανατομική ή/και λειτουργική των επικάρδιων στεφανιαίων αρτηριών ή από αγγειοσύσπαση ή από μικροαγγειακή δυσλειτουργία β) χρόνια στηθάγχη ηρεμίας που μπορεί να είναι αποτέλεσμα τοπικής ή διάχυτης αγγειοσύσπασης των επικάρδιων στεφανιαίων αρτηριών ή της μικροαγγειακής κυκλοφορίας και γ) ασυμπτωματική σταθερή στεφανιαία νόσο [31].

2 β. Ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια

Σε αυτή τη κατάσταση κυριαρχούν τα συμπτώματα της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια εμφανίζεται συχνά ως διατακτική μυοκαρδιοπάθεια ως αποτέλεσμα ενός προηγούμενου μεγάλου εμφράγματος (συνήθως >20% της μυοκαρδιακής μάζας) ή πολλαπλών μικρότερων εμφραγμάτων με επακόλουθη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και διάταση αυτής. Σε μερικούς ασθενείς όμως, η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι αποτέλεσμα μιας έντονα υπολειτουργικής κατάστασης του μυοκαρδίου που ισχαιμεί (χειμάζον μυοκάρδιο) χωρίς να υπάρχει συνοδός μυοκαρδιακή νέκρωση [84].

Ε . Στηθάγχη

Ο θωρακικός πόνος είναι μια από τις πιο κοινές αιτίες προσέλευσης των ασθενών στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Αποτελεί την κύρια εκδήλωση καρδιολογικών παθήσεων αλλά μπορεί να προέρχεται και από άλλες ενδοθωρακικές δομές όπως παραδείγματος χάριν από τον οισοφάγο ή από παθήσεις οργάνων που δεν εντοπίζονται στο θώρακα. Η στηθάγχη είναι ο χαρακτηριστικός πόνος που παρατηρείται κατά την ισχαιμία του μυοκαρδίου και αποτελεί το κυριότερο σύμπτωμα της χρόνιας ισχαιμικής καρδιοπάθειας και της ΣΣΝ (*Εικόνες 4 και 5*). Η πρώτη περιγραφή της στηθάγχης έγινε από τον Heberden το 1772 [85,86]. Η κλινική διάγνωση της στηθάγχης βασίζεται σε πέντε χαρακτηριστικά [87].



Εικόνα 4. Πιθανές εντοπίσεις στηθαγχικού πόνου. Η κόκκινη περιοχή είναι η πιο κοινή εντόπιση του πόνου. Οι πορτοκαλί περιοχές είναι περιοχές του προβαλλόμενου πόνου και πιθανόν πιο κοινές στο γυναικείο φύλο. Τέλος ο στηθαγχικός πόνος μπορεί να εντοπίζεται οπουδήποτε στο θώρακα (κίτρινες περιοχές). Πηγή : elsevier items and derived items 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier inc.



Εικόνα 5 : ο στηθαγχικός πόνος όπως απεικονίζεται στο Netter's Cardiology (2004)

1. Χαρακτηριστικά στηθαγχικού πόνου

α. Ο χαρακτήρας/ποιότητα του θωρακικού πόνου

Εκδηλώνεται συνήθως ως άλγος που άλλοτε περιγράφεται ως αίσθημα σφιξίματος, πνιγμονής, καψίματος, βάρους ή περιορισμού στο στήθος. Πολλές φορές οι ασθενείς περιγράφουν τον πόνο φέροντας την γροθιά τους μπροστά στο στήρνο (σημείο Levine) [88]. Άλλες φορές οι ασθενείς δεν περιγράφουν στηθάγχη αλλά ισοδύναμα αυτής όπως η δύσπνοια. Ως ισοδύναμα στηθάγχης οι ασθενείς μπορεί

επίσης να παρουσιάζουν πόνο μόνο στα σημεία επέκτασης αυτής (π.χ. γνάθος, τράχηλος, άνω άκρα, επιγάστριο) ή εμφάνιση συμπτωμάτων όπως ερυγές, ναυτία, δυσπεψία, ζάλη ή/και εφίδρωση [2].

β. Η εντόπιση του πόνου

Η στηθάγχη εντοπίζεται τυπικά οπισθοστερνικά ή και στις δύο πλευρές του θωρακικού τοιχώματος συνηθέστερα όμως αριστερά (προκάρδιο). Μερικοί ασθενείς όμως μπορεί να παραπονούνται επίσης για πόνο στη μεσοπλάτια χώρα, τη γνάθο, τον τράχηλο, τα άνω άκρα ή το επιγάστριο. Επειδή πρόκειται για σπλαχνικό τύπο άλγους, οι ασθενείς δεν μπορούν να εντοπίσουν με ακρίβεια την προέλευσή του και συνήθως το περιγράφουν διάχυτα στο θωρακικό τοίχωμα. Στις περιπτώσεις που το άλγος εντοπίζεται με ακρίβεια από τον ασθενή στο δέρμα ή σε άλλες επιφανειακές δομές και ιδίως εάν αναπαράγεται με την τοπική πίεση, τις κινήσεις του θωρακικού τοιχώματος ή την αναπνοή τότε κατά πάσα πιθανότητα η διάγνωση του ιατρού που παίρνει το ιστορικό απομακρύνεται από την στηθάγχη [31,36].

γ. Αντανάκλαση του στηθαγχικού πόνου

Συχνά ο στηθαγχικός πόνος πέραν της κύριας εντόπισης μπορεί να αντανακλά στην κάτω γνάθο, τον τράχηλο ή τα άνω άκρα. Το άλγος της στηθάγχης όταν αντανακλά στα άνω άκρα, συνήθως αφορά την έσω (ωλένια) επιφάνεια του αριστερού άνω άκρου. Συχνά επίσης επεκτείνεται μέχρι τους καρπούς και τον αριστερό ώμο. Κάποιες φορές το σημείο αντανάκλασης του άλγους μπορεί να είναι περισσότερο αντιληπτό στον ασθενή απ' ό τι το σημείο από το οποίο ξεκινάει με αποτέλεσμα να αναφέρονται συμπτώματα που αφορούν μόνο την γνάθο ή μόνο τα άνω άκρα [36,88].

δ. Τρόποι έκλυσης του στηθαγχικού άλγους

Η στηθάγχη συνήθως εκλύεται στη κόπωση, δηλαδή το άλγος αναπαράγεται μετά από συγκεκριμένο έργο στη προσπάθεια, για παράδειγμα κατά την άνοδο μιας σκάλας ή κατά την ταχεία βάρδια στην ανηφόρα. Οι ασθενείς συνήθως αποφεύγουν το συγκεκριμένο έργο προσπάθειας που τους προκαλεί στηθαγχικό πόνο. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με την έκλυση του στηθαγχικού πόνου μπορεί να είναι η εμφάνιση ταχυαρρυθμίας, μια μεγάλη αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η έκθεση σε ψυχρό περιβάλλον, ένα βαρύ γεύμα, συναισθηματική φόρτιση ή ακόμη και

μικρότερη προσπάθεια τις πρωινές ώρες. Συχνά το άλγος μπορεί να παρουσιάζει διακυμάνσεις μετά την επέλευσή του, δηλαδή να εμφανίζεται μετά από κάποιο έργο και στη συνέχεια να υποχωρεί παρά τη συνέχιση της κόπωσης (warm-up angina). Στην ασταθή στηθάγχη το άλγος εμφανίζεται με προοδευτικά μεγαλύτερη συχνότητα, σε μικρότερη προσπάθεια, με περισσότερη διάρκεια ή εμφανίζεται στην ηρεμία. Στην αγγειοσπαστική στηθάγχη (Prinzmetal) το άλγος παρουσιάζεται στην ηρεμία και δεν επηρεάζεται από την κόπωση [31,72].

ε. Διάρκεια του άλγους και τρόποι υποχώρησης

Η στηθάγχη είναι συνήθως παροδικό σύμπτωμα και διαρκεί 2-10 λεπτά. Ανακουφίζεται με την άρση των εκλυτικών παραγόντων όπως η άσκηση ή μετά τη χορήγηση αγγειοδιασταλτικής θεραπείας όπως τα νιτρώδη [89]. Εάν ο πόνος είναι στιγμιαίος και διαξιφιστικός που διαρκεί λίγα δευτερόλεπτα τότε συνήθως δεν πρόκειται για στηθαγχικό αλλά μπορεί να είναι αποτέλεσμα μυϊκού σπασμού, διαφραγματοκήλης ή λειτουργικός. Θωρακικός πόνος που διαρκεί περισσότερο από 30 λεπτά είναι περισσότερο συμβατός με ασταθή στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής, πνευμονική εμβολή, πνευμονοθώρακα ή μπορεί να οφείλεται σε μη οργανικά αίτια [72].

2.Ισοδύναμο στηθάγχης

Αρκετοί ασθενείς με χρόνια ισχαιμική καρδιοπάθεια/ΣΣΝ ή ΟΣΣ δεν παρουσιάζουν τυπικά συμπτώματα στηθάγχης προσπάθειας ή ηρεμίας αλλά εκδηλώνουν άλλα συμπτώματα που προκαλούνται από τους ίδιους παράγοντες και υποχωρούν με τον ίδιο τρόπο όπως η στηθάγχη. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου πολλές φορές μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με αποτέλεσμα την αύξηση των πιέσεων πλήρωσης αυτής, του αριστερού κόλπου, των πνευμονικών φλεβών και των πνευμονικών τριχοειδών με αποτέλεσμα την εμφάνιση δύσπνοιας ή ακόμη και οξέος πνευμονικού οιδήματος. Η δύσπνοια μπορεί να είναι και το μοναδικό σύμπτωμα του ασθενή κατά την εκδήλωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας οπότε μιλάμε για ισοδύναμο στηθάγχης ή μπορεί να είναι το προεξάρχον σύμπτωμα σε ασθενείς που έχουν ταυτόχρονα και θωρακικό άλγος. Επιπλέον, σοβαρή ισχαιμία του μυοκαρδίου μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές κοιλιακές

αρρυθμίες οι οποίες μπορεί να γίνονται αντιληπτές από τον ασθενή σαν αίσθημα παλμών ή να οδηγήσουν σε καρδιογενή συγκοπή. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, επεισόδια μυοκαρδιακής ισχαιμίας μπορεί να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία των θηλοειδών μυών και σε σοβαρή ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας οπότε να εκδηλωθούν ως οξύ πνευμονικό οίδημα [31,36].

3. Διαφορική διάγνωση της στηθάγχης

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ των ποικίλων κλινικών εκδηλώσεων της ΣΝ εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του πόνου, όπως η διάρκεια και ο τρόπος έναρξης τα οποία διαφέρουν μεταξύ ΣΣΝ και ΟΣΣ. Ωστόσο, ο θωρακικός πόνος θα πρέπει να αποκλειστεί ότι οφείλεται σε άλλα καρδιαγγειακά αίτια, όπως η περικαρδίτιδα, η πνευμονική εμβολή, το διαχωριστικό ανεύρυσμα της αορτής και η πνευμονική υπέρταση. Επίσης θα πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από άλλες θωρακικές παθήσεις στις οποίες συγκαταλέγονται ο πνευμονοθώρακας, η πλευρίτιδα, η μεσοθωρακίτιδα, η οισοφαγίτιδα, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ο σπασμός του οισοφάγου, η μυϊκή θλάση, νοσήματα οστών και αρθρώσεων της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και των πλευρών (π.χ. πλευροχονδρίτιδα), το σύνδρομο Mallory Weiss και ο έρπητας ζωστήρας. Τέλος, θα πρέπει να αποκλειστούν και διάφορα υποδιαφραγματικά αίτια, κυρίως νοσήματα του γαστρεντερικού όπως το γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, η χολοκυστίτιδα/χολαγγειίτιδα και η παγκρεατίτιδα [36]. Με βάση τα χαρακτηριστικά του πόνου και τις λοιπές κλινικές πληροφορίες είναι εφικτό να τεκμηριωθεί με σχετική ακρίβεια εάν πρόκειται για άλγος καρδιακής ή άλλης αιτιολογίας. Έτσι λοιπόν, πόνος οξύς και βραχύς έχει περίπου 3 φορές μικρότερο σχετικό κίνδυνο να οφείλεται σε κάποιο καρδιολογικό πρόβλημα, ο πόνος που αναπαράγεται με την ψηλάφηση ή ο πλευριτικού τύπου πόνος έχουν περίπου 3-5 φορές μικρότερο σχετικό κίνδυνο να είναι καρδιακής αιτιολογίας. Από την άλλη πλευρά, αίσθημα δυσφορίας που αντανακλά στους ώμους και τα άνω άκρα και επιτείνεται με την άσκηση παρουσιάζει 2-4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να οφείλεται σε καρδιολογικό αίτιο [90].

4. Διάγνωση και εκτίμηση βαρύτητας της στηθάγχης

Ακρογωνιαίος λίθος στη διάγνωση της στηθάγχης και την κλινική ταξινόμηση της βαρύτητας αυτής αποτελεί η προσεκτική λήψη του ιατρικού ιστορικού. Η διάγνωση της στηθάγχης βασίζεται στην αναγνώριση τριών καθοριστικών χαρακτηριστικών που κατά γενική ομολογία εκφράζουν την «τυπική» στηθάγχη που οφείλεται σε ισχαιμία του μυοκαρδίου [91]. Ο γιατρός λοιπόν κατά τη λήψη του ιστορικού θα πρέπει να εκμαιεύσει από τον ασθενή τις παρακάτω πληροφορίες:

1. Είναι η δυσφορία οπισθοστερνική; - Ο όρος οπισθοστερνική προσδίδει ανατομική ακρίβεια. Συνεπώς αποκλείει τις περιπτώσεις εμφάνισης πόνου στο επιγάστριο, σε άλλες περιοχές στο θώρακα εκτός κι αν συνυπάρχει η οπισθοστερνική δυσφορία.

2. Η δυσφορία εκλύεται στην άσκηση/προσπάθεια; - Ο όρος εκλύεται σημαίνει μια γενική αλλά όχι αποκλειστική συσχέτιση με την φυσική δραστηριότητα. Έτσι δυσφορία που ξεκάθαρα σχετίζεται με την άσκηση αλλά εκλύεται μόνον μερικές φορές στην άσκηση θεωρείται «δυσφορία στην άσκηση/προσπάθεια».

3. Υπάρχει άμεση ανακούφιση με την ανάπαυση ή τη λήψη νιτρωδών; - Ο όρος άμεση αναφέρεται σε ένα χρονικό διάστημα που κυμαίνεται μεταξύ 30 δευτερολέπτων μέχρι 10 λεπτών από την διακοπή της δραστηριότητας ή από την λήψη του υπογλώσσιου νιτρώδους.

Όταν η θωρακική δυσφορία πληρεί και τα τρία παραπάνω χαρακτηριστικά τότε ταξινομείται ως «τυπική στηθάγχη». Όταν συναντά δύο από τα παραπάνω χαρακτηριστικά κατατάσσεται ως «μη τυπική στηθάγχη» (πιθανή). Τέλος, όταν πληρούνται ένα ή κανένα από τα τρία αυτά κριτήρια τότε ταξινομείται ως «μη στηθαγγική θωρακική δυσφορία» (*Πίνακας 1*) [89].

Τυπική στηθάγχη	Παρουσιάζει και τα τρία από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: Οπισθοστερνικός πόνος συγκεκριμένης ποιότητας και διάρκειας Πυροδοτείται από την άσκηση ή την συναισθηματική καταπόνηση Ανακουφίζεται με την ξεκούραση ή/και την λήψη νιτρωδών μέσα σε λίγα λεπτά
Μη τυπική στηθάγχη	Παρουσιάζει δύο από τα τρία χαρακτηριστικά
Μη στηθαγγικός θωρακικός πόνος	Στερείται ή παρουσιάζει μόνο ένα από τα χαρακτηριστικά

Πίνακας 1. Παραδοσιακή κλινική ταξινόμηση θωρακικού πόνου. Πηγή: Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. J Am Coll Cardiol 1983

Πέραν της διάγνωσης του στηθαγγικού πόνου σημαντική είναι και η εκτίμηση της σοβαρότητάς του. Έτσι λοιπόν αναπτύχθηκαν διάφορα συστήματα βαθμολόγησης της βαρύτητας της στηθάγχης. Ένα από αυτά που τυγχάνει ευρείας αποδοχής από την ιατρική κοινότητα, είναι αυτό που έχει προταθεί από την Καναδική Καρδιαγγειακή Εταιρία. Αποτελεί μια τροποποίηση της λειτουργικής ταξινόμησης κατά New York Heart Association (NYHA) στην καρδιακή ανεπάρκεια και προσπαθεί να ποσοτικοποιήσει τον ουδό εμφάνισης των συμπτωμάτων σε σχέση με το μέγεθος της φυσικής δραστηριότητας (**Πίνακας 2**). [92].

Κλάση I	Η συνηθισμένη δραστηριότητα δεν προκαλεί <u>στηθάγχη</u> , όπως το περπάτημα ή το ανέβασμα της σκάλας. Στηθάγχη με επίπονη ή έντονη ή παρατεταμένη προσπάθεια στη δουλειά ή στη διασκέδαση.
Κλάση II	<u>Ήπιος περιορισμός της καθημερινής δραστηριότητας.</u> Στηθάγχη στο περπάτημα ή στο ανέβασμα της σκάλας γρήγορα, στο περπάτημα ή ανέβασμα της σκάλας μετά από γεύμα ή στο κρύο, τον αέρα ή υπό συναισθηματικής καταπόνησης, ή μόνο κατά την διάρκεια των λίγων πρώτων ωρών από την αφύπνιση. Στηθάγχη στο περπάτημα περισσότερο από δύο τετράγωνα στην ίδια υψομετρική απόσταση ή ανέβασμα περισσότερο από έναν όροφο με συνηθισμένες σκάλες, σε συγκεκριμένο ρυθμό και σε φυσιολογικές συνθήκες.
Κλάση III	<u>Σημαντικός περιορισμός της καθημερινής φυσιολογικής δραστηριότητας.</u> Στηθάγχη στο περπάτημα ενός με δύο τετραγώνων στην ίδια υψομετρική απόσταση ή στο ανέβασμα ενός ορόφου με συνηθισμένες σκάλες σε φυσιολογικές συνθήκες και με συγκεκριμένο ρυθμό.
Κλάση IV	<u>Ανικανότητα να διεξάγει οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα χωρίς ενόχληση-</u> το στηθαγχικό σύνδρομο μπορεί να είναι παρόν στην ηρεμία.

Πίνακας 2: Ταξινόμηση της σοβαρότητας της στηθάγχης σύμφωνα με την Καναδική Καρδιαγγειακή Εταιρία. Πηγή: Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. Circulation 1976

5. Νευροφυσιολογία του στηθαγχικού πόνου

α. Νευροφυσιολογικοί μηχανισμοί του στηθαγχικού πόνου

Η στηθάγχη είναι αποτέλεσμα της εμφάνισης ισχαιμίας του μυοκαρδίου, δηλαδή μιας διαταραχής στην προσφορά και ζήτηση οξυγόνου από τα μυοκαρδιακά κύτταρα. Τυπικά, η σειρά των γεγονότων είναι η ακόλουθη: Η ανεπαρκής αιμάτωση του μυοκαρδίου οδηγεί σε ιστική υποξία και μεταβολικές διαταραχές που οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή ενέργειας και προκαλούν συστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου. Ακολούθως εμφανίζονται οι ηλεκτροκαρδιογραφικές ισχαιμικές

αλλοιώσεις και τέλος εκδηλώνεται ο στηθαγχικός πόνος. Η στηθάγχη λοιπόν, είναι ο καρδιακός πόνος που τυπικά εκδηλώνεται ως «αναφερόμενος/προβαλλόμενος» πόνος στο στήθος [93]. Ο όρος μη τυπική στηθάγχη χρησιμοποιείται για να περιγράψει κυρίως την εντόπιση του αναφερόμενου καρδιακού πόνου που προβάλλεται στη πλάτη, τον τράχηλο ή/και την γνάθο κ.α.

Πολλοί νευροφυσιολογικοί μηχανισμοί συμμετέχουν και διαμορφώνουν τα χαρακτηριστικά εκείνα της τυπικής στηθάγχης και σε μικρότερη έκταση του μη τυπικού στηθαγχικού άλγους. Σε γενικές γραμμές 3 είναι τα βασικά στοιχεία που χαρακτηρίζουν τον τυπικό στηθαγχικό πόνο. Α) Αλγαισθητικές πληροφορίες που προέρχονται από την καρδιά βιώνονται κυρίως ως πόνος σε σωματικές δομές που νευρώνουν το ίδιο νευροτόμιο που επίσης δέχεται προσαγωγές συνεισφορές από την καρδιά. Β) Ο πόνος αναφέρεται σε εγγύτερες και κεντρικότερες σωματικές δομές και γενικά όχι σε απομακρυσμένα μέλη του σώματος. Γ) Τέλος, ο πόνος περιγράφεται ως βύθιος και οδυνηρός και όχι ως επιφανειακός επιδερμικός πόνος [94,95,96]. Νωτιαίες καρδιακές προσαγωγές ίνες εμπλέκονται στον τυπικό στηθαγχικό πόνο μέσω μονοπατιών από τον νωτιαίο μυελό στο θάλαμο και τον εγκεφαλικό φλοιό [97]. Η νευρομεταβίβαση στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού περιλαμβάνει την ουσία P, τη γλουταμίνη και τους προσωρινούς δυναμικούς υποδοχείς της βαλίνης. Η απελευθέρωση διαφόρων νευροκινινών στον νωτιαίο μυελό διαφοροποιεί την νευρομεταβίβαση [98,99,100,101]. Οι παρασυμπαθητικές καρδιακές προσαγωγές ίνες κυρίως εμπλέκονται στον μη τυπικό στηθαγχικό πόνο και συμμετέχουν στην σιωπηλή ισχαιμία μέσω μεταβιβάσεων από τον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας και των A1-A2 νωτιαίων νεύρων [102,103,104]. Η ψυχολογική κατάσταση του ατόμου μπορεί να διαφοροποιεί την καρδιακή αλγαισθησία μέσω μονοπατιών που περιλαμβάνουν την αμυγδαλή. Φυγόκεντρες οδοί από τον πυρήνα της ραφής του Magnous και τη γέφυρα φαίνεται να εμπλέκονται στη διαφοροποίηση της αλγαισθησίας του καρδιακού πόνου [105,106].

β. Αναφερόμενος – προβαλλόμενος πόνος

Συχνά ένα άτομο αισθάνεται πόνο σε σημείο του σώματος που απέχει σημαντικά από τους ιστούς που έχουν υποστεί βλάβη και προκαλούν τον πόνο. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται αναφερόμενος ή προβαλλόμενος πόνος. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνήθως το αίτιο του πόνου εντοπίζεται σε κάποιο εσωτερικό όργανο

και αναφέρεται σε περιοχή της επιφάνειας του σώματος. Σύμφωνα με την θεωρία της σύγκλισης των προβολών που προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Ruth, κλάδοι από σπλαχνικές ίνες πόνου πραγματοποιούν συνάψεις στον νωτιαίο μυελό στους ίδιους δεύτερους αισθητικούς νευρώνες που δέχονται συνάψεις και από νευρικές ίνες πόνου από το δέρμα [107]. Όταν διεγείρονται οι νευρικές ίνες πόνου από τα σπλάχνα άγονται σε ένα μικρό ποσοστό από τους ίδιους νευρώνες που άγουν σήματα πόνου από το δέρμα, οπότε το άτομο έχει την αίσθηση ότι ο πόνος προέρχεται πράγματι από το ίδιο το δέρμα. Οι αισθήσεις στην κοιλιά και το θώρακα μεταδίδονται προς το κεντρικό νευρικό σύστημα με δυο διαφορετικές οδούς. Τη γνήσια σπλαχνική οδό και την τοιχωματική οδό. Το γνήσιο σπλαχνικό άλγος μεταδίδεται με αισθητικές νευρικές ίνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος (συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού) και οι αισθήσεις αυτές αναφέρονται σε περιοχές της επιφάνειας του σώματος οι οποίες συχνά μπορεί να βρίσκονται μακριά από το πάσχον όργανο. Οι αισθήσεις από τα τοιχωματικά στοιχεία μεταδίδονται κατευθείαν στα τοπικά νωτιαία νεύρα από το περίτονο πέταλο του περιτοναίου, του υπεζωκότα ή του περικαρδίου και οι αισθήσεις αυτές εντοπίζονται ακριβώς πάνω από την υπεύθυνη περιοχή. Η εντόπιση του αναφερόμενου πόνου όταν μεταφέρεται με την σπλαχνική οδό κατά κανόνα το άτομο που πονά τον εντοπίζει στο δερμοτόμιο από το οποίο το σπλάχνο προέρχεται κατά την εμβρυογένεση και όχι υποχρεωτικά στη θέση που βρίσκεται το σπλάχνο στην ενήλικη ζωή. Η καρδιά εμβρυολογικά αναπτύσσεται από το άνω μέρος του θώρακα και τον τράχηλο, γι' αυτό ο σπλαχνικός πόνος που προέρχεται από την καρδιά μεταφέρεται προς τον νωτιαίο μυελό στα νευροτόμια από Α-3 έως Θ-5. Έτσι, ο πόνος από την καρδιά αναφέρεται στη περιοχή του θώρακα πίσω από το στέρνο, στον ώμο, το πλάγιο του τραχήλου, πάνω από τους θωρακικούς μύες και τα άνω άκρα. Στις περισσότερες περιπτώσεις αφορά την αριστερή πλευρά διότι η αριστερή πλευρά της καρδιάς είναι που συχνότερα εμφανίζει στεφανιαία νόσο παρά η δεξιά [108].

γ. Το ανατομικό υπόστρωμα της στηθάγχης από το μυοκάρδιο στον εγκεφαλικό φλοιό

i. . Επιδράσεις της ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε ιστικό επίπεδο

Σε ιστικό επίπεδο η ισχαιμία και ιδιαίτερα το έμφραγμα του μυοκαρδίου που σχετίζεται με ρήξη ή διάβρωση ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας οδηγούν στην απελευθέρωση χημικών μεσολαβητών, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και σχηματισμό θρόμβου που προκαλεί πλήρη απόφραξη του αυλού ή σημαντική μείωση της αιματικής ροής. Τα γεγονότα αυτά με τη σειρά τους οδηγούν στην απελευθέρωση πλειάδας χημικών μεσολαβητών όπως η σεροτονίνη, η ισταμίνη, η θρομβοξάνη A₂, η βραδυκινίνη, οι ενεργές ρίζες οξυγόνου, το γαλακτικό οξύ, τα ιόντα υδρογόνου, η αδενοσίνη και προσταγλανδίνες. Αυτοί οι μεσολαβητές διεγείρουν ειδικούς χημειούποδοχείς των αισθητικών νευρικών απολήξεων και οδηγούν στην εκπόλωση των καρδιακών σπλαχνικών κεντρομόλων νευρικών ινών δημιουργώντας το αρχικό ερέθισμα που θα οδηγήσει στην εκδήλωση της στηθάγχης [109,110,111,112,113,114,115,116]. Η αδενοσίνη έχει μελετηθεί εκτενώς στη διαδικασία της γένεσης του καρδιακού πόνου. Οι δράσεις της άγονται μέσω της διέγερσης των A₁ και σε μικρότερη έκταση των A₂ υποδοχέων και εκτός από την συμμετοχή της στα μονοπάτια της αλγαισθησίας παίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία της ρύθμισης της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας [117]. Πρόσφατα έχει μελετηθεί και η δράση της καψαϊκίνης μέσω της διέγερσης των βαλινικών υποδοχέων. Αυτοί οι υποδοχείς απαντούν στο ερέθισμα της καψαϊκίνης, της θερμότητας και των ιόντων υδρογόνου σε μυοκαρδιακό επίπεδο και στον νωτιαίο μυελό. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων οδηγεί στην εισροή κατιόντων και στην απελευθέρωση του γονιδιακού πεπτιδίου της καλσιτονίνης και της ουσίας P. Φαίνεται πως αυτοί οι υποδοχείς παίζουν σημαντικό ρόλο στην αλγογένεση αλλά και τη μυοκαρδιακή προστασία κατά το φαινόμενο της «προπόνησης του μυοκαρδίου» (preconditioning) [118].

ii. . Αισθητικές νευρικές απολήξεις στο μυοκάρδιο

Πρόκειται για νευρικές αισθητικές απολήξεις μεικτών εμμύελων Aδ και αμύελων C ινών που σχηματίζουν δεμάτια τα οποία πορεύονται στο μεσοκοιλιακό

διάφραγμα μεταξύ των μυοκαρδιακών κυττάρων. Σταδιακά αυτά τα δεμάτια σχηματίζουν νευρικούς κλάδους που συγχωνεύονται για να σχηματίσουν τα συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά καρδιακά στοιχεία. Θεωρείται ότι οι συμπαθητικές κεντρομόλες ίνες κατανέμονται στο πρόσθιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας πιο κοντά στην επικαρδιακή επιφάνεια ενώ οι παρασυμπαθητικές ίνες βρίσκονται πιο κοντά στο ενδοκάρδιο και κατανέμονται κυρίως στο κατώτερο και οπίσθιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας [119]. Οι εντοπίσεις αυτές φαίνεται να εξηγούν και τις βασικές κλινικές εκδηλώσεις των πρόσθιων και κατώτερων εμφραγμάτων της αριστερής κοιλίας.

iii. . Στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού

Τα σώματα των νευρώνων των συμπαθητικών νευρικών ινών βρίσκονται στα νωτιαία γάγγλια μεταξύ των Α8 και Θ9 σπονδυλικών σωμάτων και ιδιαίτερα μεταξύ των Θ2 και Θ6. Οι νευράξονες των νευρικών κυττάρων των νωτιαίων γαγγλίων αρχικά ανέρχονται μέσω του δεματίου του Lissauer και προοδευτικά συνεχίζουν κυρίως μέσω του νωτιοθαλαμικού δεματίου και του διάμεσου μονοπατιού του πόνου προς τον οπίσθιο θάλαμο. Είναι επίσης γνωστό ότι πολλές περισσότερες σωματικές από ότι σπλαχνικές ίνες εισέρχονται σε αυτές τις νευρικές οδούς. Επιπλέον ένας σημαντικός αριθμός παρασυμπαθητικών νευρικών ινών, που συνδέονται με τον πυρήνα της μοναχικής οδού (nucleus of tractus solitarius) και έπειτα με τον οπίσθιο θάλαμο, συμμετέχουν στην αγωγή των αλγεϊκών ερεθισμάτων [119]. Η σύγκλιση των σωματικών συνεισφορών του πόνου από το στήθος και το άνω άκρο φαίνεται να συνδέεται με τις συμπαθητικές οδούς σε αντίθεση με αυτές του τραχήλου και της γνάθου που συνδέονται κυρίως με τις παρασυμπαθητικές οδούς. Οι προσαγωγές ίνες συνεχίζουν κυρίως με τα νωτιοθαλαμικά δεμάτια αφού πρώτα χιαστούν στην αντίθετη πλευρά στο προσθιοπλάγιο τεταρτημόριο μεταξύ ενός ή δύο σπονδυλικών σωμάτων μετά την είσοδό τους στον νωτιαίο μυελό. Μια μειοψηφία των προσαγωγών ινών συνεχίζουν να πορεύονται ομόπλευρα και μερικές μέσω του πλαγιοραχιαίου τεταρτημορίου [93,94,119]. Πέραν των ανατομικών συσχετίσεων, το πλήθος των σωματικών νευρικών προσαγωγών ινών ξεπερνά αυτή των σπλαχνικών και αυτό εξηγεί την πτωχή εντόπιση του σπλαχνικού πόνου (σε σχέση με τον σωματικό/επιφανειακό) και τη σχετικά διάχυτη αντίληψη που δημιουργεί.

iv. . Οι προβολές των καρδιακών σπλαχνικών αισθητικών οδών στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Οι συμπαθητικές προσαγωγές ίνες πορεύονται κυρίως διαμέσου των νωτιαίων οδών, στον κοιλιακό οπισθοπλάγιο θάλαμο (κοιλιακό τμήμα του έξω τμήματος του θαλάμου). Οι κοιλιακοί οπισθοπλάγιοι νευρώνες επίσης δέχονται σπλαχνικές προσαγωγές συνεισφορές διαμέσου των νωτιαιοθαλαμικών δεματίων. Οι ίνες του πνευμονογαστρικού κυρίως συνδέονται με τον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας και από εκεί με τον παραβραχιόνιο πυρήνα στη γέφυρα και με την μικροκυτταρική (παρακυτταρική) περιοχή κοιλιακά του οπίσθιου κοιλιακού θαλάμου. Οι καρδιοπνευμονικές συνεισφορές έχει φανεί να ενεργοποιούν νευρώνες στην κοιλιακή και ουραία ζώνη της νήσου του Reil (νησιώτικος φλοιός) στο θάλαμο. Οι περιοχές αυτές συνδέονται με τις μέσες προμετωπιαίες φλοιϊκές περιοχές και με τον ετερόπλευρο ουραίο νησιώτικο φλοιό. Οι παραβραχιόνιοι πυρήνες επίσης έχουν απαγωγές συνδέσεις με τον υποθάλαμο και την αμυγδαλή [93,120,121]. Σε σύγκριση με την κατάσταση ηρεμίας, η εμφάνιση επεισοδίων στηθάγχης συνοδεύεται από αύξηση της αιματικής ροής σε τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography – PET)σε περιοχές του εγκεφάλου όπως ο υποθάλαμος, οι θάλαμοι, ο πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός, ο αριστερός οπίσθιος ουραίος φλοιός της έλικας του προσαγωγίου και η φαιά ουσία γύρο από τον υδραγωγό του silvius. Σημαντική παρατήρηση σε πολλές αντίστοιχες μελέτες ήταν η παραμονή της διέγερσης του θαλάμου αρκετά λεπτά από τον τερματισμό των συμπτωμάτων και των σημείων της μυοκαρδιακής ισχαιμίας [122,123,124].

δ. Σιωπηλή μυοκαρδιακή ισχαιμία

Έχει παρατηρηθεί ότι μυοκαρδιακή ισχαιμία ή ακόμη και έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να συμβούν απουσία στηθαγχικού άλγους. Τέτοια επεισόδια συνήθως αποκαλύπτονται τυχαία σε ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές που πραγματοποιούνται για άλλο λόγο είτε λόγω εκδήλωσης κάποιας επιπλοκής τους (π.χ. νεοδιαγνωσθείσα καρδιακή ανεπάρκεια). Δεδομένα μελετών αποκαλύπτουν ότι ένα μεγάλο ποσοστό ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο μπορεί να διαλάθουν ασυμπτωματικά, ενώ το 30% περίπου των οξέων μυοκαρδιακών

εμφραγμάτων εκδηλώνονται απουσία στηθαγχικού άλγους. Η σιωπηλή ισχαιμία φαίνεται να αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα σε περίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου [125,126,127,128]. Πολλές είναι οι υποθέσεις που προσπαθούν να εξηγήσουν αυτό το φαινόμενο. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν τον ήπιο χαρακτήρα του ισχαιμικού επεισοδίου, την διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, την αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών του εγκεφάλου καθώς και άλλους κεντρικούς παράγοντες [129]. Ωστόσο, το γεγονός ότι σιωπηλά ισχαιμικά επεισόδια μπορεί να συνυπάρχουν με επεισόδια στηθάγχης στον ίδιο ασθενή αποκλείει κάθε απλή ερμηνεία. Από μελέτες προκύπτει ότι αμφότερα σιωπηλά και αλγεινά ισχαιμικά επεισόδια προκαλούν ενεργοποίηση στο επίπεδο των θαλάμων. Έτσι η περιφερική νευρική δυσλειτουργία δεν μπορεί να προσφέρει μια ολοκληρωμένη εξήγηση του φαινομένου [130,131]. Επίσης η ενεργοποίηση του μετωπιαίου φλοιού είναι απαραίτητη για την αίσθηση των αλγεινών ερεθισμάτων. Έτσι η σιωπηλή ισχαιμία φαίνεται να βρίσκει την ερμηνεία της στην ανώμαλη κεντρική επεξεργασία των προσαγωγών αλγεινών μηνυμάτων [131].

6. Διαγνωστική προσέγγιση θωρακικού άλγους και λήψη κλινικών αποφάσεων

Πρώτο βήμα στη διαδικασία αποτελεί η κλινική εκτίμηση της πιθανότητας παρουσίας στεφανιαίας νόσου στο υπό εξέταση άτομο, δηλαδή ο υπολογισμός της πιθανότητας πριν τη διενέργεια κάποιας εξέτασης να έχει ΣΝ (PreTestProbability-PTP) [72,91]. Ο υπολογισμός της πιθανότητας παρουσίας ΣΝ (PTP) βασίζεται σε ένα μοντέλο πρόβλεψης της πιθανότητας παρουσίας ΣΣΝ σε άτομα που παρουσιάζουν συμπτώματα και σημεία που εγείρουν την υποψία ΣΣΝ. Επηρεάζεται από τον επιπολασμό της νόσου στον πληθυσμό που μελετάται, καθώς και από τα κλινικά χαρακτηριστικά (συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας παραγόντων κινδύνου ΚΑΝ) του κάθε ατόμου ξεχωριστά. Οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες της PTP σε αυτό το μοντέλο είναι η ηλικία, το φύλο και η φύση των συμπτωμάτων. Το παρόν μοντέλο που προτείνεται από τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες είναι μια αναθεωρημένη και αναβαθμισμένη εκδοχή του μοντέλου των Diamond και Forrester της δεκαετίας του 1970 που έχει επεκταθεί και σε ηλικίες άνω των 70 ετών (**Πίνακας 3**) [91,132].

	Τυπική στηθάγχη		Μη τυπική στηθάγχη		Μη στηθαγγικός πόνος	
Ηλικία	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
≥80	93	76	78	47	65	32

Πίνακας 3. Κλινική προ δοκιμασιών πιθανότητα ΣΣΝ ατόμων με σταθερά συμπτώματα θωρακικού άλγους. Πηγή: Montalescot, Gilles, et al. "2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology." *European heart journal* 34.38 (2013): 2949-3003.

Οι πιθανότητες για αποφρακτική στεφανιαία νόσο που αναγράφονται στα κελία δείχνουν τις εκτιμήσεις για τους ασθενείς ηλικίας 35 , 45 , 55 , 65 , 75 και > 80 ετών. Οι ομάδες στα λευκά κελία έχουν PTP < 15% και επομένως μπορεί να διαχειριστούν χωρίς περαιτέρω δοκιμασίες. Οι ομάδες στα μπλέ κελία έχουν PTP μεταξύ 15% και 65%. Αυτές οι ομάδες θα μπορούσαν να υποβληθούν σε μια δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα ως αρχική εξέταση εάν αυτό καθίσταται εφικτό. Ωστόσο, εάν η εκάστοτε εμπειρία και διαθεσιμότητα επιτρέπουν μια μη επεμβατική απεικονιστική δοκιμασία ισχαιμίας λόγω της διαγνωστικής της ανωτερότητας. Οι ομάδες στα ανοιχτά κόκκινα κελία έχουν PTP μεταξύ 66% και 85% και πρέπει να υποβάλλονται σε μια μη επεμβατική λειτουργική απεικονιστική δοκιμασία ισχαιμίας για την διάγνωση της ΣΣΝ. Τέλος, οι ομάδες σε σκούρα κόκκινα κελία έχουν PTP μεγαλύτερο του > 85% και συνεπώς η διάγνωση της στεφανιαίας νόσου έχει τεθεί οπότε η προσέγγισή τους συνεχίζεται απευθείας με την διαστρωμάτωση του κινδύνου για μεταγενέστερα συμβάματα.

Ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα για ΣΝ PTP <15% δεν χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Ασθενείς με ενδιάμεση πιθανότητα ύπαρξης ΣΝ PTP 15-85% θα μπορούσαν να υποβληθούν σε μια δοκιμασία ελέγχου ισχαιμίας του μυοκαρδίου για την διάγνωση της ΣΝ. Τέλος, ασθενείς με υψηλή πιθανότητα ύπαρξης ΣΝ PTP> 85%

θεωρείται ότι έχουν επιβεβαιωμένα ΣΝ και πρέπει να αποφασιστεί η περαιτέρω διαγνωστική και θεραπευτική διαχείρισή τους.

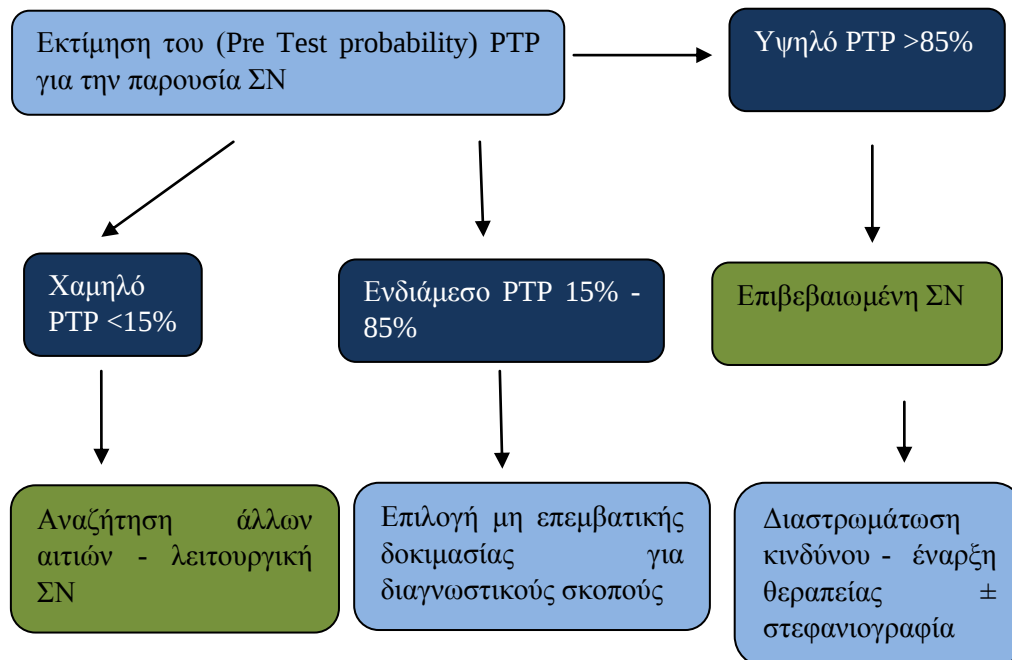
Εν συνεχεία στο δεύτερο βήμα, λαμβάνοντας υπ' όψιν το αποτέλεσμα του πρώτου βήματος, άτομα ενδιάμεσης πιθανότητας υποβάλλονται σε μια μη επεμβατική δοκιμασία (**Πίνακας 4**), η οποία θα επανασταδιοποιήσει τον ασθενή, θα θέσει ή θα αποκλείσει τη διάγνωση της ΣΝ και θα οδηγήσει στην διενέργεια στεφανιογραφίας [72].

	Διάγνωση στεφανιαίας νόσου	
	Εναισθησία (%)	Ειδικότητα (%)
Δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα	45-50	85-90
Υπερηχογραφική δοκιμασία φόρτισης με άσκηση	80-85	80-88
Υπερηχογραφική δοκιμασία φόρτισης με δοβουταμίνη	73-92	63-87
Σπινθηρογραφική δοκιμασία φόρτισης με άσκηση	73-92	63-87
Μαγνητική τομογραφία με φόρτιση με δοβουταμίνη	79-88	81-91
Υπερηχογραφική δοκιμασία φόρτισης με αγγειοδιασταλτικά	72-79	92-95
Σπινθηρογραφική δοκιμασία φόρτισης με αγγειοδιασταλτικά	90-91	75-84
Μαγνητική τομογραφία με φόρτιση με αγγειοδιασταλτικά	67-94	64-83
Αξονική τομογραφία στεφανιαίων αγγείων	95-99	64-83
Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με φόρτιση με αγγειοδιασταλτικά	81-97	74-91

Πίνακας 4. χαρακτηριστικά των διαγνωστικών δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου. Πηγή : Montalescot, Gilles, et al. "2013 ESC guidelines on

the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology." European heart journal 34.38 (2013): 2949-3003.

Το τρίτο βήμα αποτελεί την έναρξη της βέλτιστης θεραπείας και την διαστρωμάτωση του κινδύνου για μελλοντικά κλινικά συμβάματα. Η διαστρωμάτωση του κινδύνου συνήθως γίνεται μέσω των διαθέσιμων μη επεμβατικών δοκιμασιών με σκοπό να επιλεγούν εκείνοι οι ασθενείς που θα επωφεληθούν από μια επεμβατική διερεύνηση (στεφανιογραφία) και πιθανή περαιτέρω επαναιμάτωση (*Σχεδιάγραμμα 1*) [72].



Σχεδιάγραμμα 1. Διαγνωστική προσέγγιση θωρακικού άλγους βάση του PTP

II. Σκοπός της μελέτης

Η εμφάνιση στηθαγχικού πόνου ανεξαρτήτως της παρουσίας παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς, σηματοδοτεί την έναρξη μιας διαγνωστικής διερεύνησης προκειμένου να αποκλειστεί ή να επιβεβαιωθεί η παρουσία σημαντικής στεφανιαίας νόσου και η λήψη αποφάσεων για την αντιμετώπισή της. Η σημασία της παρουσίας και των χαρακτηριστικών της στηθάγχης (τυπικότητα συμπτωμάτων) είναι εξέχουσα καθώς ο πόνος αποτελεί σημαντικό παράγοντα σταδιοποίησης του κινδύνου για παρουσία ΣΝ συμβάλλοντας στον καθορισμό της πιθανότητας για ΣΝ πριν τη διενέργεια οποιασδήποτε δοκιμασίας ισχαιμίας. Οι Diamond και Forrester στα τέλη της δεκαετίας του 1970 εισήγαγαν ένα μοντέλο εκτίμησης της πιθανότητας για παρουσία ΣΝ σε άτομα ηλικίας 30-70 ετών λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, την ηλικία και τα χαρακτηριστικά του θωρακικού πόνου [91]. Το μοντέλο αυτό με μικρές διαφοροποιήσεις (π.χ. επέκταση σε ασθενείς >70 ετών) όπως φαίνεται στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα στην καθημερινή κλινική πράξη [72]. Ωστόσο, σε πρόσφατη μελέτη όπου διερευνήθηκε η εγκυρότητα της χρήσης αυτού του μοντέλου στη σύγχρονη εποχή παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε σχέση με το παλαιό μοντέλο στην πιθανότητα ύπαρξης ΣΝ στις διάφορες υπο-ομάδες που προκύπτουν [132,133]. Οι διαφορές αυτές σχετίζονται πιθανόν με αλλαγές που παρατηρούνται σε βάθος δεκαετιών ως προς την επίπτωση και τη σχετική συνεισφορά διαφόρων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στην εμφάνιση ΣΝ αλλά και στην αλματώδη πρόοδο στον τομέα της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης των ΚΑΝ (π.χ. μεγάλο ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν στατίνες στην πρωτογενή πρόληψη). Ο αυξανόμενος επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη στις δυτικές κοινωνίες στη σύγχρονη εποχή μπορεί να είναι μια από τις βασικές αιτίες στις οποίες μπορεί να αποδοθεί η ανεπαρκής εφαρμογή του κλασικού μοντέλου των Diamond-Forrester στην σύγχρονη κλινική πρακτική. Ο διαβήτης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ ακόμη και σε μικρότερες ηλικίες αλλά επιπλέον αλλάζει και τη συσχέτιση του στηθαγχικού πόνου με την παρουσία ΣΝ καθώς πολύ συχνά οι διαβητικοί ασθενείς με ΣΝ εμφανίζουν άτυπα ή και καθόλου συμπτώματα (σιωπηλή ισχαιμία – αυτόνομη νευροπάθεια) [134,135].

Στόχος, της παρούσης μελέτης είναι η συσχέτιση της επίπτωσης, έκτασης και βαρύτητας της αγγειογραφικής στεφανιαίας νόσου με την παρουσία και την τυπικότητα του στηθαγχικού πόνου σε μια σύγχρονη κοόρτη ατόμων που υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αρτηριογραφία λόγω υποψίας σταθερής στεφανιαίας νόσου. Επιπλέον, διερευνήθηκε η συσχέτιση του στηθαγχικού πόνου με την παρουσία κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά και ο προγνωστικός ρόλος της στηθάγχης για την παρουσία ΣΝ σε διάφορες υπο-ομάδες ασθενών (π.χ. διαβητικοί και μη διαβητικοί, άντρες και γυναίκες, ηλικιωμένοι και νεότεροι κ.α.).

III. Μεθοδολογία

1. Πληθυσμός

Ασθενείς οι οποίοι παραπέμφθηκαν για τη διενέργεια διαγνωστικής στεφανιογραφίας στα πλαίσια διερεύνησης ΣΝ σε ένα ακαδημαϊκό νοσοκομειακό κέντρο (ΠΓΝ Ιωαννίνων) και στους οποίους διενεργήθηκε στεφανιογραφία από έναν συγκεκριμένο χειριστή κατά το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 2010 – Ιανουάριος 2013 ήταν επιλέξιμοι για την παρούσα μελέτη. Από τους 1107 διαδοχικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επείγουσα ή εκλεκτική διαγνωστική στεφανιογραφία λόγω ΟΣΣ ή υποψίας σταθερής ΣΝ στη μελέτη συμμετείχαν τελικά 690 ασθενείς.

Η υποψία ΣΝ βασίζονταν είτε στην παρουσία στηθαγχικών συμπτωμάτων ή/και στη διενέργεια μη επεμβατικών δοκιμασιών ισχαιμίας (απλή δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα, φαρμακευτική υπερηχοκαρδιογραφική δοκιμασία κόπωσης, σπινθηρογράφημα αιματώσεως μυοκαρδίου) οι οποίες είχαν θετικά ευρήματα για ΣΝ. Ασθενείς οι οποίοι είχαν τυπική στηθάγχη οδηγούνταν συχνά σε στεφανιογραφία χωρίς απαραίτητα να προϋπήρχε δοκιμασία ισχαιμίας ενώ ασυμπτωματικοί ασθενείς οδηγούνταν σε στεφανιογραφία μετά από τη διενέργεια θετικών δοκιμασιών ισχαιμίας (π.χ. ασθενείς διαβητικοί ή άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου). Ασθενείς οι οποίοι είχαν γνωστό ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή/και είχαν υποβληθεί σε επέμβαση επαναγγείωσης εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Από την μελέτη αποκλείστηκαν επίσης ασθενείς με σοβαρή βαλβιδοπάθεια, συγγενή καρδιοπάθεια και άλλου είδους μυοκαρδιοπάθεια. Ασθενείς με ιστορικό σοβαρών χρόνιων νοσημάτων ή νεοπλασιών, ασθενείς τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση και ασθενείς με ενεργό φλεγμονώδη νόσο εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Σε όλους τους ασθενείς έγινε πλήρη λήψη ιατρικού ιστορικού και φυσική εξέταση πριν τη διενέργεια της στεφανιογραφίας. Δείγματα αίματος για τη διενέργεια ενός τυπικού καρδιολογικού μεταβολικού ελέγχου (σάκχαρο, λιπίδια, νεφρική λειτουργία) και τον προσδιορισμό υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ελήφθησαν το πρωί πριν τη στεφανιογραφία σε κατάσταση νηστείας (για τουλάχιστον 8 ώρες). Η μελέτη εγκρίθηκε από την τοπική επιτροπή δεοντολογίας και ήταν

σύμφωνη με την διακήρυξη του Ελσίνκι. Όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν γραπτή συγκατάθεση.

2. Αξιολόγηση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου

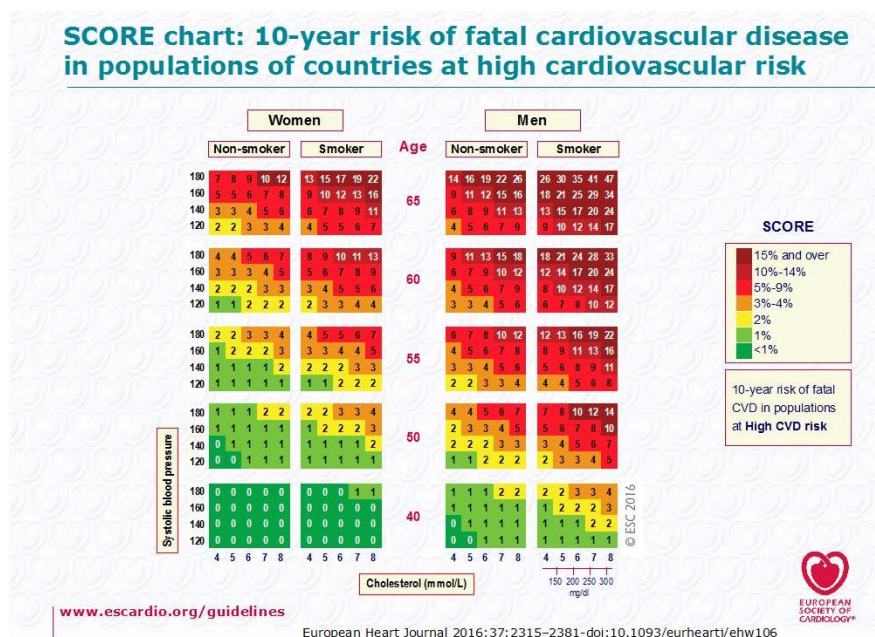
Σε όλους τους ασθενείς μετρήθηκαν το ύψος και το σωματικό βάρος και έγινε υπολογισμός του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) (= ο λόγος του σωματικού βάρους προς το τετράγωνο του ύψους). Η ΑΥ ορίστηκε ως η ΣΑΠ > 140 mmHg ή/και η ΔΑΠ > 90 mmHg ή η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής. Η υπερχοληστερολαιμία ορίστηκε ως LDL > 115 mg/dl ή εάν ο ασθενής βρισκόταν σε υπολιπιδαιμική αγωγή με στατίνη ή φιβράτη. Ο ΣΔ ορίστηκε ως γλυκόζη νηστείας ≥ 126 mg/dl ή η λήψη αντιδιαβητικής αγωγής. Η υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας έγινε με την εξίσωση MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Ως καπνιστές ορίστηκαν αυτοί που ήταν ενεργείς κατά την διενέργεια της μελέτης καθώς κι εκείνοι που είχαν διακόψει σε διάστημα μικρότερο του ενός έτους. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΝ ορίστηκε από την παρουσία ενός τουλάχιστον πρώτου βαθμού συγγενή με γνωστό ιστορικό/επεισόδιο ΣΝ ηλικίας <55 ετών εάν πρόκειται για άνδρα και <65 ετών για γυναίκα. Οι μετρήσεις των μεταβολικών παραμέτρων στο αίμα έγιναν με την ενδεδειγμένη τυποποιημένη μεθοδολογία.

3. Heart Score & Framingham Scoring Systems

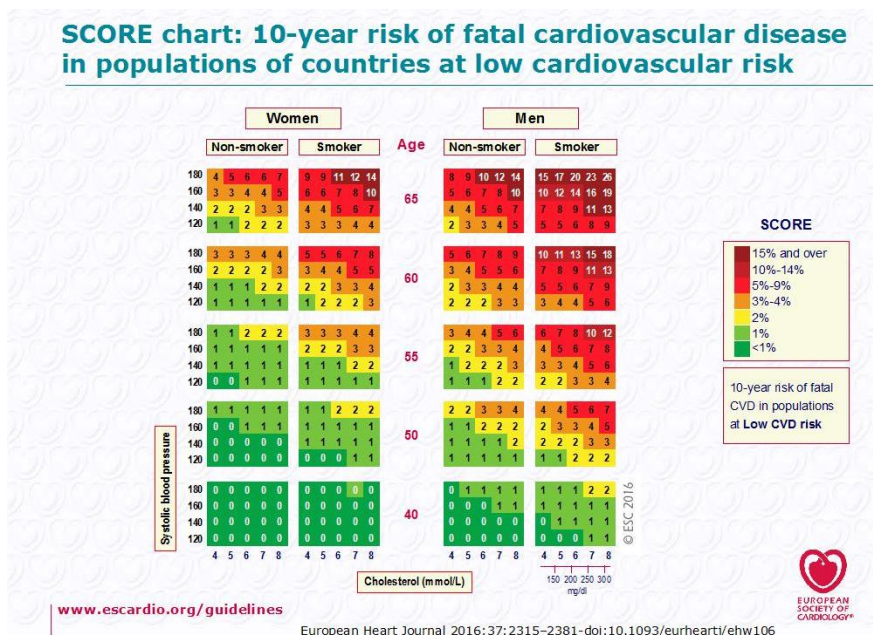
Σε όλους τους ασθενείς της κοόρτης υπολογίστηκε ο καρδιαγγειακός κίνδυνος με τη χρήση του Heart Score και του Framingham Score.

Το Heart Score είναι ένα μοντέλο πρόβλεψης και διαχείρισης του ατομικού κινδύνου καρδιαγγειακού επεισοδίου σε πληθυσμούς της Ευρώπης. Στοχεύει στην υποστήριξη των κλινικών ιατρών για την βελτιστοποίηση της μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ατομική βάση. Πρόκειται για την ηλεκτρονική και διαδραστική μορφή των πινάκων κινδύνου SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) των Ευρωπαϊκών Οδηγιών Καρδιαγγειακής Πρόληψης που συντάχθηκαν από την 4^η κοινή ομάδα εργασίας των ευρωπαϊκών εταιριών για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου στην κλινική πράξη. Το SCORE υπολογίζει τον δεκαετή κίνδυνο για καρδιαγγειακό θάνατο. Οι πίνακες SCORE χρησιμοποιούνται σε

φαινομενικά υγιή άτομα και όχι σε άτομα με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή με υψηλό ή πολύ υψηλό κίνδυνο ή άλλη αιτία που χρήζει ούτως ή άλλως εντατική συμβουλευτική μείωσης του κινδύνου. Υπάρχει πίνακας SCORE για τις χαμηλού κινδύνου ευρωπαϊκές χώρες και διαφορετικός πίνακας για τις υψηλού κινδύνου χώρες της Ευρώπης καθώς και πίνακας για τον υπολογισμό του SCORE σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 40 ετών με παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (**Πίνακας 5 και 6**). Για την εκτίμηση του δεκαετή κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου βρίσκουμε τον πίνακα που αντιστοιχεί στο φύλο, την κατάσταση καπνίσματος και την πλησιέστερη ηλικία του ατόμου που θέλουμε να υπολογίσουμε. Μέσα στον πίνακα βρίσκουμε το κελί πλησιέστερα στην συστολική πίεση και ολική χοληστερόλη του ατόμου που περικλείει το ποσοστό του κινδύνου το οποίο κυμαίνεται από 0% έως 47%. Η εκτίμηση του κινδύνου θα πρέπει να προσαρμόζεται προς τα πάνω καθώς το άτομο πλησιάζει την επόμενη ηλικιακή κατηγορία. Ένας υπολογισμένος κίνδυνος <1% , ≥1% και <5%, ≥5% και <10% και ≥10% ερμηνεύεται σε χαμηλό, μέτριο, υψηλό και πολύ υψηλό κίνδυνο δεκαετούς καρδιαγγειακού θανάτου αντίστοιχα [5].



Πίνακας 5. Υπολογισμός του δεκαετή κινδύνου θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου στο γενικό πληθυσμό ευρωπαϊκών χωρών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Πηγή: Binnpo, Simone. "2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice." (2016).



Πίνακας 6. Υπολογισμός του δεκαετή κινδύνου θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου στο γενικό πληθυσμό ευρωπαϊκών χωρών χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Πηγή : Binno, Simone. "2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice." (2016).

Το Framingham risk Score είναι και αυτό ένα σύστημα εκτίμησης της πιθανότητας ενός ατόμου να αναπτύξει την επόμενη δεκαετία κάποια καρδιαγγειακή νόσο. Δεδομένου λοιπόν ότι παρέχει μια ένδειξη καρδιαγγειακού κινδύνου προτείνει επίσης ποιός αναμένεται να επωφεληθεί με συγκεκριμένα μέτρα πρόληψης. Πρόκειται λοιπόν για ένα διαδραστικό μοντέλο υπολογισμού του δεκαετή κινδύνου καρδιαγγειακού συμβάματος που βασίζεται στην ηλικία, το φύλο, την κατάσταση καπνίσματος, την αρτηριακή πίεση, την ολική χοληστερόλη και την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη καθώς και τον σακχαρώδη διαβήτη. Ένας υπολογισμένος κίνδυνος <10% , ≥10% και ≤20% και >20% ερμηνεύεται έως χαμηλού, μετρίου και υψηλού κινδύνου καρδιαγγειακού συμβάματος την επόμενη δεκαετία αντίστοιχα.

4.Αξιολόγηση και ταξινόμηση θωρακικού άλγους

α. Αξιολόγηση

Η αξιολόγηση της στηθαγχικής συμπτωματολογίας έγινε με τη βοήθεια απλών ερωτήσεων οι οποίες περιλαμβάνονται στο ερωτηματολόγιο «Rose Angina Questionnaire» (RAQ) (*Εικόνα 6*) [137] σύμφωνα με το οποίο οι ασθενείς κλήθηκαν να απαντήσουν σε 7 ερωτήσεις

- 1.Είχατε ποτέ κάποιο πόνο ή αίσθημα δυσφορίας στο στήθος ; α.Ναί ☐ β. Όχι ☐
2. Αναπαράγεται ο πόνος ή η δυσφορία όταν περπατάτε σε κλίση ή με έντονο ρυθμό στην ευθεία; α.Ναί ☐ β.Όχι ☐
3. Αναπαράγεται ο πόνος ή η δυσφορία όταν περπατάτε με φυσιολογικό ρυθμό στην ευθεία; α.Ναί ☐ β.Όχι ☐
4. Όταν αισθάνεσθε πόνο ή δυσφορία οπουδήποτε στο στήθος κατά τη βάρδια τι κάνετε; α. Σταματάτε ☐ β.Επιβραδύνετε το ρυθμό σας ☐ γ.Συνεχίζετε με τον ίδιο ρυθμό ☐
5. Υποχωρεί ο πόνος ή η δυσφορία στο στήθος όταν μένετε ακίνητος; α.Ναί ☐ β.Όχι ☐
- 6.Σε πόσο χρονικό διάστημα υποχωρεί; α. Σε 10 λεπτά ή και λιγότερο ☐ β. Σε περισσότερο από 10 λεπτά ☐
7. Που ακριβώς εντοπίζετε τον πόνο ή τη δυσφορία μπορείτε να μου δείξετε ;

Για τους ασθενείς που έλαβαν νιτρώδη ερωτήθηκαν επιπλέον κατά πόσο ο πόνος ή η δυσφορία υποχώρησαν ή όχι και σε πόσο χρονικό διάστημα από τη λήψη των νιτρωδών.

THE LONDON SCHOOL OF HYGIENE
CHEST PAIN QUESTIONNAIRE — THE
ROSE QUESTIONNAIRE¹

(version for self-administration)

Part A

(a) Have you ever had any pain or discomfort in your chest?

1. Yes
2. No

(b) Do you get this pain or discomfort when you walk uphill or hurry?

1. Yes
2. No

(c) Do you get it when you walk at an ordinary pace on the level?

1. Yes
2. No

(d) When you get any pain or discomfort in your chest what do you do?

1. Stop
2. Slow down
3. Continue at the same pace

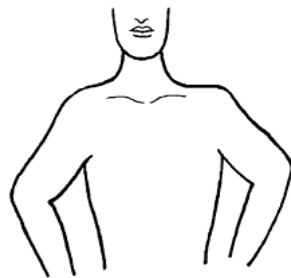
(e) Does it go away when you stand still?

1. Yes
2. No

(f) How soon?

1. 10 minutes or less
2. More than 10 minutes

(g) Where do you get this pain or discomfort? Mark the place(s) with an X on the diagram.



Part B

Have you ever had a severe pain across the front of your chest lasting for half an hour or more?

1. Yes
2. No

DEFINITIONS OF POSITIVE
CLASSIFICATIONS

A. Angina 'Yes' to (a) and (b),
'Stop' or 'Slow down' to (d),
'Yes' to (e),
'10 minutes or less' to (f).
Site must include either sternum (any level) or L. anterior chest and left arm.
GRADE 1 = 'No' to (c), GRADE 2 = 'Yes' to (c).
B. Possible infarction 'Yes' in this section.

Reference

1. Rose G, McCartney P, Reid DD. Self-administration of a questionnaire on chest pain and intermittent claudication. *Br J Prev Soc Med* 1977; **31**: 42-48.

Reproduced with permission of BMJ Publishing Group.

Εικόνα 6. Ερωτηματολόγιο «Rose Angina Questionnaire» (RAQ). Πηγή: Rose, Geoffrey, P. McCartney, and D. D. Reid. "Self-administration of a questionnaire on chest pain and intermittent claudication." *Journal of Epidemiology & Community Health* 31.1 (1977)

β. Ταξινόμηση θωρακικού πόνου

Σύμφωνα με τις απαντήσεις των ασθενών στις παραπάνω ερωτήσεις ο πόνος ταξινομήθηκε ως «τυπική», «μη τυπική» στηθάγχη ή μη στηθαγχικός θωρακικός πόνος. Για την ταξινόμηση του θωρακικού πόνου χρησιμοποιήθηκε η πιο σύντομη

προτεινόμενη από τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες κλινική ταξινόμηση του θωρακικού πόνου [89] (**Πίνακας 7**).

Τυπική στηθάγχη	Παρουσιάζει και τα τρία από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: Οπισθοστερνικός πόνος συγκεκριμένης ποιότητας και διάρκειας Πυροδοτείται από την άσκηση ή την συναισθηματική καταπόνηση Ανακουφίζεται με την ξεκούραση ή/και την λήψη νιτρωδών μέσα σε λίγα λεπτά
Μη τυπική στηθάγχη	Παρουσιάζει δύο από τα τρία χαρακτηριστικά
Μη στηθαγχικός θωρακικός πόνος	Στερείται ή παρουσιάζει μόνο ένα ή κανένα από τα χαρακτηριστικά

Πίνακας 7. Παραδοσιακή κλινική ταξινόμηση θωρακικού άλγους/δυσφορίας. Πηγή: Montalescot, Gilles, et al. "2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology." *European heart journal* 34.38 (2013): 2949-3003.

5. Υπολογισμός πιθανότητας στεφανιαίας νόσου

Για όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη υπολογίστηκε η πιθανότητα εκ των προτέρων για παρουσία ΣΝ όπως προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας. Το βασικό μοντέλο περιλαμβάνει τις 3 κλασικές μεταβλητές την ηλικία, το φύλο και το χαρακτήρα των συμπτωμάτων. Το κλινικό μοντέλο περιλαμβάνει επιπλέον το διαβήτη, την υπέρταση, την δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα. Τέλος το ολοκληρωμένο μοντέλο συνυπολογίζει επιπλέον την ύπαρξη ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία σύμφωνα με το "coronary calcium score" [91,132,133,138]. Στόχος των μοντέλων αυτών είναι να βοηθήσει τον κλινικό ιατρό στην επιλογή της καταλληλότερης διαγνωστικής δοκιμασίας για τον ασθενή και να αποφασίσει για την περαιτέρω διαχείρισή του βάσει του αποτελέσματος της PTP. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με πολύ μεγάλη πιθανότητα ΣΝ μπορεί να ξεκινήσουν άμεσα ιατρική θεραπεία, ενώ σε ασθενείς με ενδιάμεση πιθανότητα θα πρέπει να πραγματοποιηθεί πρόσθετη διαγνωστική δοκιμασία. Σε ασθενείς με (πολύ) χαμηλή πιθανότητα ΣΝ, μπορεί κανείς να εξετάσει το ενδεχόμενο να μην προχωρήσει σε πρόσθετες εξετάσεις. Βάσει λοιπόν του αποτελέσματος οι ασθενείς μας χωρίστηκαν

σε χαμηλής πιθανότητας παρουσίας σημαντικής ΣΝ με PTP <15% , ενδιάμεσης πιθανότητας PTP 15% - 85% και υψηλής PTP > 85%.

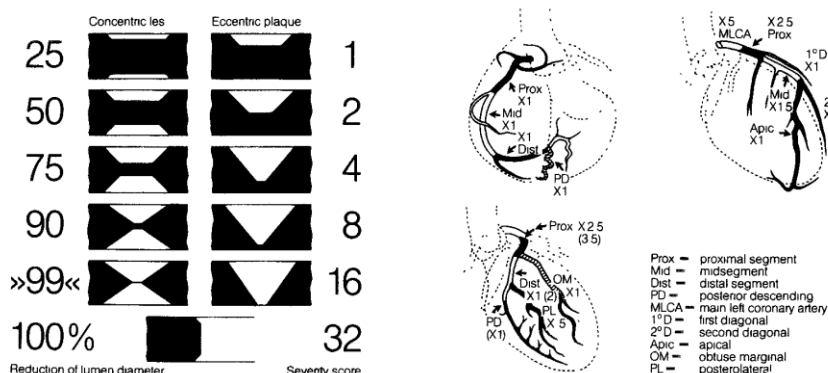
6. Εκτίμηση αγγειογραφικών αποτελεσμάτων της στεφανιογραφίας

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε καρδιακό καθετηριασμό και στεφανιογραφία σύμφωνα με την καθιερωμένη τεχνική κατά Judkins [139]. Ελήφθησαν πολλαπλές ακτινοσκοπικές προβολές για την εκτίμηση των στεφανιαίων αγγείων και τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν από δύο ανεξάρτητους έμπειρους επεμβατικούς καρδιολόγους και επετεύχθη συμφωνία ως προς το τελικό πόρισμα. Κανείς από τους δύο καθετηριαστές δεν γνώριζε το κλινικό σύνδρομο ή κάποια άλλη κλινική πληροφορία από το ιστορικό του ασθενή. Η ύπαρξη σημαντικής ΣΝ ορίστηκε ως η παρουσία στένωσης $\geq 50\%$ της εσωτερικής διαμέτρου του αυλού τουλάχιστον μιας στεφανιαίας αρτηρίας ή $\geq 30\%$ εάν επρόκειτο για το στέλεχος. Η έκταση της στεφανιαίας νόσου μελετήθηκε περαιτέρω με τον προσδιορισμό 2 γενικώς αποδεκτών και χρησιμοποιούμενων στην κλινική πράξη και έρευνα "scores": το Gensini Score και το Syntax Score.

6 α. Gensini Scoring System

Το σύστημα βαθμολόγησης κατά Gensini χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό της έκτασης και βαρύτητας της ΣΝ [140]. Αυτή η μέθοδος βαθμολογεί την έκταση και το βαθμό στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας και ταξινομεί τη ΣΝ ανάλογα με το άθροισμα των επιμέρους συστατικών του μοντέλου (π.χ. εντόπιση, έκταση, βαθμός στένωσης) (**Σχεδιάγραμμα 2**) . Σύμφωνα με αυτό το σύστημα βλάβη που προκαλεί στένωση σε κύρια αρτηρία $\geq 25\%$ παίρνει 1 βαθμό, 26% - 50% 2 βαθμούς, 51% - 75% 4 βαθμούς, 76% - 99% 16 βαθμούς και τέλος μια πλήρης απόφραξη του αυλού παίρνει 32 βαθμούς. Στη συνέχεια, αυτή η βαθμολογία πολλαπλασιάζεται με ένα συντελεστή που δείχνει τη σημασία της εντόπισης της βλάβης στο στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο και επομένως της έκτασης του μυοκαρδίου που κινδυνεύει. Αναλόγως της εντόπισης ο συντελεστής λαμβάνει την τιμή 5 όταν η βλάβη εντοπίζεται στο στέλεχος (LM –Left Main), 2.5 για τον εγγύς πρόσθιο κατιόντα κλάδο (LAD – Left Anterior Descending) και την εγγύς περισπωμένη αρτηρία (LCX –Left Circumflex), 1.5 για τα μέσα τμήματα LAD και LCX, 1 για τα

άπω τμήματα του LAD και LCX, του πρώτου διαγωνίου κλάδου, του πρώτου επιχειλίου κλάδου, της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας (RCA – Right Coronary Artery), του οπισθίου κατιόντα κλάδου και τους ενδιάμεσους κλάδους και τέλος 0.5 για τον δεύτερο διαγώνιο και δεύτερο επιχειλίο κλάδο. Ωστόσο, δεν υπάρχουν καθιερωμένες τιμές (cut-off values) στη βαθμονόμηση αυτή για τη διάκριση μεταξύ ήπιας αθηρωμάτωσης ή πιο εκτεταμένης ΣΝ.



Σχεδιάγραμμα 2. Gensini Scoring System. Πηγή: Gensini, Goffredo G. "A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease." The American journal of cardiology 51.3 (1983): 606

Επεξήγηση: α. το αριστερό μέρος παρουσιάζει σχηματικά συγκεντρικές και έκκεντρες βλάβες που προκαλούν διαφορετικά ποσοστά απόφραξης του αυλού του αγγείου από 25% έως πλήρη απόφραξη 100%. Δεξιά κάθε βλάβης υπάρχει ο αντίστοιχος συντελεστής σοβαρότητας της βλάβης ο οποίος είναι 1 για βλάβη που προκαλεί στένωση 25% και διπλασιάζεται καθώς αυξάνεται το ποσοστό της απόφραξης όπως φαίνεται στο σχήμα. β. Το δεξιό μέρος παρουσιάζει τα τμήματα των στεφανιαίων αρτηριών και τον συντελεστή βαρύτητας που αντιστοιχεί σε κάθε τμήμα (π.χ. 5 για το στέλεχος) ο οποίος εξαρτάται από την λειτουργική σημασία και έκταση της περιοχής που τροφοδοτεί κάθε τμήμα.

6 β. Syntax Score (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery)

Το Syntax Score αναπτύχθηκε για να βαθμολογήσει την ανατομική πολυπλοκότητα των στεφανιαίων βλαβών σε ασθενείς με νόσο στελέχους ή πολυαγγειακή νόσο και βρέθηκε ότι είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης κλινικών συμβαμάτων σε αυτούς τους ασθενείς. Διευκολύνει

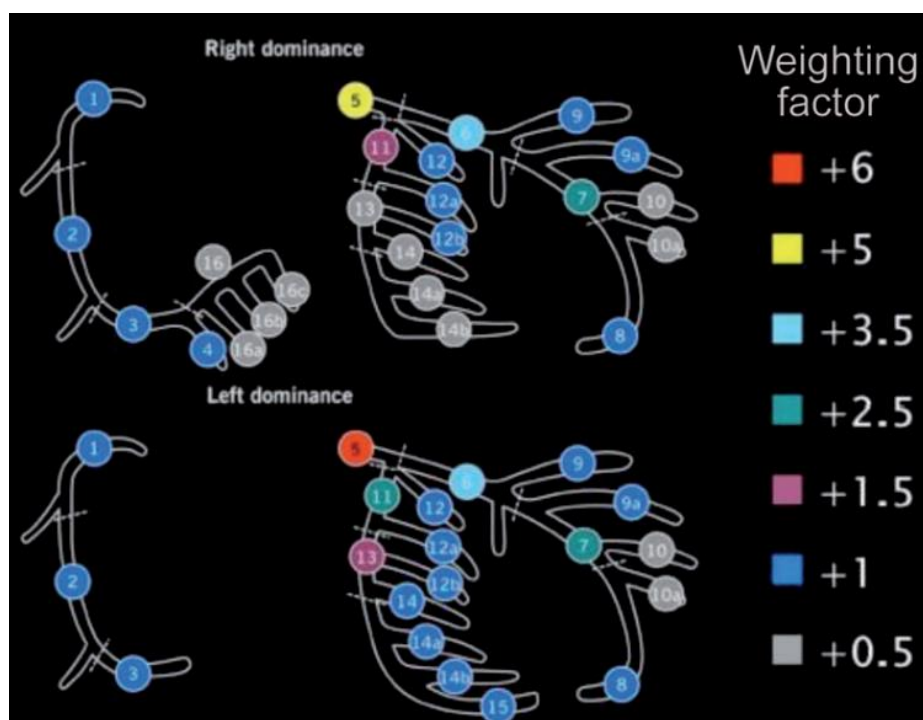
την επιλογή της βέλτιστης στρατηγικής επαναγγείωσης, προσδιορίζοντας τους ασθενείς που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από PCI ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Το Syntax Score προκύπτει από το άθροισμα των πόντων που αποδίδεται σε κάθε αγγειογραφική βλάβη ξεχωριστά που προκαλεί στένωση >50% του αυλού αρτηριών >1.5mm διαμέτρου (**Πίνακας 8**). Με βάση το σύστημα βαθμονόμησης το στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο διαιρείται σε 16 τμήματα σύμφωνα με την κατάταξη κατά τον Αμερικάνικο Οργανισμό για την Καρδιά (American Heart Association - AHA) (**Σχεδιάγραμμα 3**). Κάθε τμήμα βαθμολογείται με 1 ή 2 βάσει της παρουσίας ή όχι βλάβης και στη συνέχεια η βαθμολογία αυτή σταθμίζεται σύμφωνα με τα στοιχεία ενός γραφήματος με τιμές που κυμαίνονται από 3.5 για τον εγγύς πρόσθιο κατιόντα κλάδο έως 0.5 για τους μικρότερους αρτηριακούς κλάδους ανάλογα με το μέγεθος της μυοκαρδιακής περιοχής σε κίνδυνο από την εν λόγω στένωση. Περαιτέρω χαρακτηρισμός των βλαβών προσθέτει πόντους: η μορφολογία μιας ολικής απόφραξης, η παρουσία παράπλευρων αγγείων, η μορφολογία βλαβών σε διχασμούς ή τριχασμούς (bifurcation – trifurcation lesions), η ύπαρξη στοματικών βλαβών, σοβαρή ελίκωση των αγγείων, σοβαρή ασβέστωση των αγγείων κ.α. Τελικά, ο αλγόριθμος του Syntax Score συνυπολογίζει όλα αυτά τα χαρακτηριστικά απ' όπου προκύπτει το τελικό αποτέλεσμα το οποίο δίνει προγνωστικές πληροφορίες αλλά και ενδείξεις για την καταλληλότερη μέθοδο αντιμετώπισης των ασθενών. Πιο πρόσφατα ο συνυπολογισμός κλινικών παραμέτρων με το αγγειογραφικό score αποτελεί την αναβάθμιση του συστήματος (SYNTAX 2) και δίνει περισσότερες πληροφορίες για την κλινική πρόγνωση των ασθενών [141,142,143].

Βήματα	Μεταβλητή αξιολόγηση	Περιγραφή
1 ^ο	Σύστημα στεφανιαίας κυριαρχίας (αριστερό –δεξιό)	Ο συντελεστής των επιμέρους στεφανιαίων τμημάτων ποικίλει ανάλογα με την κυριαρχία του στεφανιαίου συστήματος (δεξί ή αριστερό). Η συγκυριαρχία δεν υπάρχει ως επιλογή στη βαθμολογία SYNTAX SCORE.
2 ^ο	Το στεφανιαίο τμήμα	Το στεφανιαίο τμήμα που φέρει βλάβη επηρεάζει άμεσα τη βαθμολογία καθώς σε κάθε στεφανιαίο τμήμα

		αποδίδεται ένας συντελεστής βαρύτητας , ανάλογα με τη θέση του, που κυμαίνεται από 0,5 (π.χ. κατωτεροπλάγιο κλάδο) έως 6 (π.χ. στέλεχος σε περίπτωση αριστεράς κυριαρχίας).
3°	Διάμετρος της στένωσης	Η βαθμολογία κάθε βλάβης στεφανιαίου τμήματος πολλαπλασιάζεται επί 2 σε περίπτωση στένωσης 50-99% και επί 5 σε περίπτωση ολικής απόφραξης. Σε περίπτωση ολικής απόφραξης, προστίθενται επιπλέον πόντοι ως εξής: Ηλικία της στένωσης > 3 μήνες ή άγνωστη + 1 Παρουσία γέφυρας (παράπλευρη κυκλοφορία) +1 Το πρώτο τμήμα περιφερικά της βλάβης δεν είναι ορατό +1 Παρουσία Πλευρικού κλάδου στο σημείο της απόφραξης +1 εάν η διάμετρός του είναι < 1,5mm +1 εάν η διάμετρος και των δύο αγγείων < 1,5 mm ή ≥ 1,5 mm (διάμετρος αγγείου εγγύτερα της απόφραξης και του κλάδου στο σημείο της απόφραξης) +0 εάν διάμετρός του είναι ≥1.5mm (βλάβη σε διχασμό)
4°	Βλάβη σε σημείο διακλάδωσης τριών αγγείων (trifurcation)	Η παρουσία μίας βλάβης σε σημείο διακλάδωσης 3 αγγείων προσθέτει επιπλέον πόντους βάσει του αριθμού των τμημάτων που φέρουν βλάβη 1 τμήμα + 3 2 τμήματα +4 3 τμήματα +5 4 τμήματα +6
5°	Βλάβη σε σημείο διακλάδωσης δύο αγγείων	Η παρουσία βλάβης σε σημείο διακλάδωσης 2 αγγείων προσθέτει επιπρόσθετους πόντους βάσει του τύπου διακλάδωσης σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Medina: Medina 1,0,0 ή 0,1,0 ή 1,1,0 + 1 πόντο Medina 1,1,1 ή 0,0,1 ή 1,0,1 ή 0,1,1 + 2 πόντοι Η παρουσία μιας γωνίας διακλάδωσης <70 ° προσθέτει ένα επιπλέον πόντο + 1
6°	Αορτο-Στομακή βλάβη	Κάθε αορτο - στομακή βλάβη προσθέτει ένα επιπλέον πόντο

7°	Σοβαρή ελίκωση	Η παρουσία σοβαρής ελίκωσης εγγύτερα της βλάβης προσθέτει δύο επιπλέον πόντους
8°	Μήκος της βλάβης	Βλάβη μήκους > 20mm προσθέτει έναν επιπλέον πόντο
9°	Ασβέσωση	Παρουσία σοβαρής ασβέσωσης προσθέτει δύο επιπλέον πόντους
10°	Θρόμβος	Η παρουσία θρόμβου συνεισφέρει με έναν επιπλέον πόντο
11°	Διάχυτη βλάβη/μικρά αγγεία	Η παρουσία διάχυτων βλαβών και στενώσεων περιφερικά της κύριας βλάβης (Όταν τουλάχιστον το 75% του μήκους του τμήματος του αγγείου που απέχει από τη βλάβη έχει διάμετρο <2 mm) προσθέτει ένα επιπλέον πόντο ανά τμήμα.

Πίνακας 8. Οδηγός για τον υπολογισμό της βαθμολογίας SYNTAX (SYNTAX SCORE).
Πηγή: Windecker, Stephan, et al. "2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization." *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)* 72.12 (2014): 1253-1379.



Σχεδιάγραμμα 3. Ο συντελεστής βαρύτητας κάθε στεφανιαίου τμήματος ποικίλει σύμφωνα με το επικρατούν σύστημα (δεξιό ή αριστερό). Η παρουσία νόσου σε κάθε τμήμα φέρει έναν επιπλέον συντελεστή βαρύτητας που εξαρτάται από την τοποθεσία του και κυμαίνεται από 0.5 (π.χ. σε βλάβη στον οπισθοπλάγιο κλάδο) έως 6 (π.χ. σε βλάβη στελάχους με επικρατούν αριστερό σύστημα) και επηρεάζει το αποτέλεσμα του score. Πηγή : Windecker, Stephan, et al. "2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization." *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)* 72.12 (2014): 1253-1379.

7. Στατιστική ανάλυση

Για τον ορισμό των συνεχών μεταβλητών που δεν κατανέμονται κανονικά χρησιμοποιήθηκε το Kolmogorov-Smirnov Z-test. Τα συνεχή δεδομένα παρουσιάζονται με τη μορφή της διαμέσου τιμής (εύρος) για τις μη κανονικά κατανεμημένες μεταβλητές και ως ο μέσος όρος ($\pm$ σταθερές αποκλίσεις) για τις κανονικά κατανεμημένες μεταβλητές. Οι δοκιμές ANOVA One way, Kruskal-Wallis και η χ^2 χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση διαφόρων παραμέτρων μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών σύμφωνα με την παρουσία/ τυπικότητα των συμπτωμάτων. Για αναλύσεις παλινδρόμησης, όλες οι κανονικά κατανεμημένες μεταβλητές υπέστησαν λογαριθμικό μετασχηματισμό. Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν για τον εντοπισμό σημαντικών συσχετίσεων της παρουσίας και τυπικότητας των στηθαγχικών συμπτωμάτων με την παρουσία ΣΝ σε όλο τον πληθυσμό και σε διάφορες υποομάδες. Παρόμοια ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για την αναγνώριση της συσχέτισης της παρουσίας και τυπικότητας των στηθαγχικών συμπτωμάτων με την έκταση και την σοβαρότητα της ΣΝ (Gensini 1-20 έναντι Gensini > 20). Η ανάλυση ROC χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της προγνωστικής ακρίβειας των στηθαγχικών συμπτωμάτων, άλλων παραγόντων κινδύνου και της hs-CRP, καθώς και ενός πολυπαραγοντικού μοντέλου για την πρόβλεψη της ΣΝ. Υπολογίστηκε η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) των μοντέλων παλινδρόμησης και η προβλεπτική τους ακρίβεια/αξία συγκρίθηκε με τη μεθοδολογία που περιγράφεται από τους Hannley και McNeil (c-στατιστική) [173]. Οι τιμές P ήταν πάντοτε δύο όψεων και η τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Τέλος χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο λογισμικού SPSS (IBM SPSS Statistics, Έκδοση 23).

IV. Αποτελέσματα

1.Βασικά χαρακτηριστικά της κοόρτης

Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη παρουσιάζονται στον **Πίνακα 9**. Η μέση ηλικία των ασθενών που συμμετείχαν ήταν τα 65 έτη, 69% ήταν άνδρες, 37% ήταν ενεργοί καπνιστές, 81% είχαν δυσλιπιδαιμία, 77% αρτηριακή υπέρταση και 45% του συνόλου είχαν σακχαρώδη διαβήτη. Όσον αφορά τη φαρμακευτική αγωγή το 26% ελάμβανε αντιαιμοπεταλιακά, 27% διουρητικά, 24% β-αναστολείς, 29% αναστολείς διαύλων ασβεστίου, 42% αποκλειστές του άξονα – PAA (Ρενίνη- Αγγειοτενσίνη- Αλδοστερόνη), 43% στατίνες, 19% μετφορμίνη, ενώ το 5% των συμμετεχόντων έκαναν υποδορίως ινσουλίνη. Ο μέσος δεκαετής κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων στον υπό μελέτη πληθυσμό χαρακτηρίστηκε ενδιάμεσος σύμφωνα με τα αποτελέσματα των Framingham και Heart Scores με τιμές 16% και 3% αντίστοιχα.

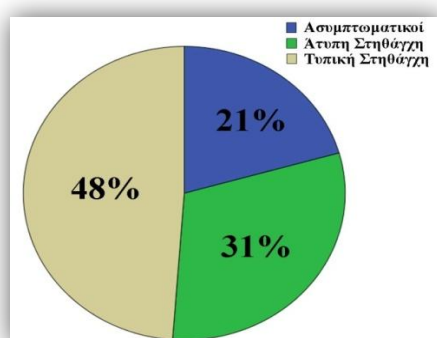
Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης (N=690)	
Ηλικία (έτη)	65±11
Άρρεν φύλο	479 (69)
Κάπνισμα	256 (37)
Δυσλιπιδαιμία	565 (81)
Αρτηριακά υπέρταση	531 (77)
Σακχαρώδης διαβήτης	313 (45)
Φάρμακα	
Αντιαιμοπεταλιακά	176 (26)
Διουρητικά	185 (27)
B- αναστολείς	164 (24)
Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου	203 (29)
Αποκλειστές του άξονα PAA	292 (42)
Στατίνες	294 (43)
Μετφορμίνη	133 (19)
Ινσουλίνη	37 (5)
Συστολική αρτηριακή πίεση	134±22

Διαστολική αρτηριακή πίεση	79±13
Δείκτης μάζας σώματος	28.6±4.1
Γλυκόζη νηστείας	109 (96, 141)
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη	6.0±1.3
Κάθαρση κρεατινίνης (MDRD)	72.6±17.9
Ολική χοληστερόλη	190±44
HDL	45±12
TRG	118 (95, 170)
LDL	118±40
Hs-CRP	4.01 (.05, 8.65)
Framingham Score	16 (10, 27)
Heart Score	3 (2, 5)

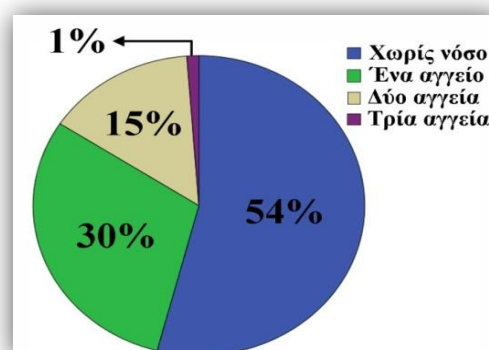
Πίνακας 9. Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης

2. Συμπτώματα και έκταση ΣΝ στην κοόρτη

Τα συμπτώματα των ασθενών με βάση τα οποία οδηγήθηκαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο ήταν ενδεικτικά τυπικής στηθάγχης στο 48% των ασθενών, άτυπης συμπτωματολογίας (άτυπης στηθάγχης ή μη στηθαγχικού θωρακικού άλγους) στο 31% ενώ το υπόλοιπο 21% των ασθενών ήταν ασυμπτωματικοί (*Σχεδιάγραμμα 4*).

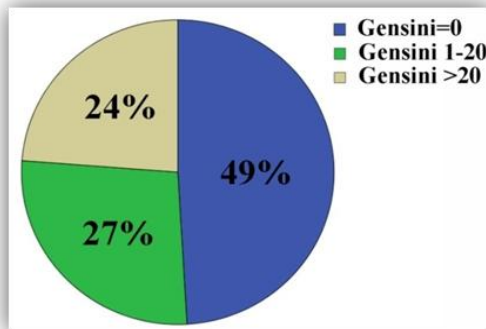


Σχεδιάγραμμα 4

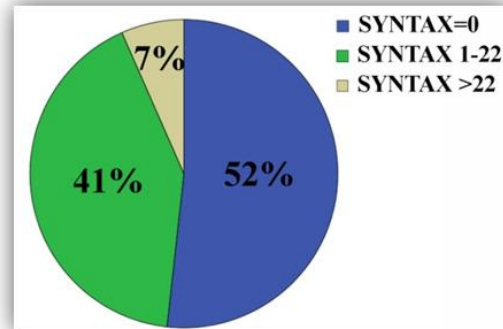


Σχεδιάγραμμα 5

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της στεφανιογραφιάς το 54% των ασθενών δεν παρουσίασε σημαντικές στενώσεις στα στεφανιαία αγγεία, 30% διαγνώσθηκε με ΣΝ ενός αγγείου, 15% με ΣΝ 2 αγγείων και 1% με ΣΝ 3 αγγείων (**Σχεδιάγραμμα 5**). Αντίστοιχα, το 49% των ασθενών παρουσίαζε Gensini Score 0 , το 27% 1-20 και το 24% >20 (**Σχεδιάγραμμα 6**). Επίσης το 52% της κοόρτης είχε Syntax Score 0 , το 41% 1-22 και το 7% >22 (**Σχεδιάγραμμα 7**).



Σχεδιάγραμμα 6



Σχεδιάγραμμα 7

3. Τυπικότητα συμπτωμάτων και κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

Όσον αφορά τη συσχέτιση της τυπικότητας των συμπτωμάτων με κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η ηλικία, η ΑΥ, η δυσλιπιδαιμία, ο ΣΔ και το κάπνισμα δεν φάνηκε να παρουσιάζει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά. Η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στο φύλο σύμφωνα με την οποία πιο εύκολα παραπέμπονται για στεφανιογραφικό έλεγχο ασυμπτωματικοί άνδρες 24% έναντι μόλις του 12% των (αντίστοιχων) γυναικών ($p<0.001$) (**Πίνακας 10**).

	Ασυμπτωματικοί N=142	Άτυπη συμπτωματολογία N=211	Τυπική στηθάγχη N=337	Τιμή p
Φύλο				<0.001
Άνδρες	117 (24)	130 (27)	232 (49)	
Γυναίκες	25 (12)	81 (38)	105 (50)	
Αρτηριακή υπέρταση				0.137
Ναι	107 (20)	154 (29)	270 (51)	
Όχι	35 (22)	57 (36)	67 (42)	
Δυσλιπιδαιμία				0.127
Ναι	113 (20)	164 (29)	285 (51)	
Όχι	27 (22)	46 (37)	51 (41)	
Σακχαρώδης διαβήτης				0.224
Ναι	61 (20)	87 (28)	164 (53)	
Όχι	81 (22)	122 (32)	173 (46)	
Κάπνισμα				0.814
Ναι	52 (20)	82 (32)	122 (48)	
Όχι	90 (21)	129 (30)	215 (49)	
Ηλικία				0.561
<65	78 (20)	111 (29)	193 (51)	
≥65	64 (21)	100 (32)	144 (47)	

Πίνακας 10. Συσχέτιση της τυπικότητας των συμπτωμάτων με κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

4. Συμπτώματα και βασικά χαρακτηριστικά της κοόρτης

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της συσχέτισης των συμπτωμάτων με βασικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού (**Πίνακας 11**) διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία μεταξύ των τριών ομάδων (ασυμπτωματικοί, άτυπη συμπτωματολογία, τυπική στηθάγχη) με βάση τα συμπτώματα ($p=0.002$). Οι ασθενείς με τυπικά συμπτώματα (τυπική στηθάγχη) παρουσίαζαν μεγαλύτερη ηλικία σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες ($p<0.05$ και για τις δύο συγκρίσεις). Επιπλέον, στατιστικά σημαντική διαφορά υπήρξε στον ΔΜΣ μεταξύ των τριών ομάδων με βάση τα συμπτώματα ($p=0.029$). Σε post hoc ανάλυση μόνο οι ασυμπτωματικοί ασθενείς παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος σε σύγκριση με τους ασθενείς με άτυπη συμπτωματολογία ($p=0.028$). Στατιστικά σημαντική διαφορά διαπιστώθηκε επίσης στις τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) μεταξύ των τριών ομάδων με βάση τα συμπτώματα ($p=0.019$). Σε post hoc ανάλυση μόνο οι ασθενείς με τυπικά συμπτώματα παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερη τιμή HbA1c σε σύγκριση με τους ασθενείς με άτυπη συμπτωματολογία ($p=0.037$). Οι τιμές της ολικής χοληστερόλης ήταν ένα ακόμη από τα βασικά χαρακτηριστικά στη κοόρτη που παρουσίαζε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων με βάση τα συμπτώματα ($p=0.030$). Σε post hoc ανάλυση μόνο οι ασθενείς με τυπική στηθάγχη παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερες τιμές χοληστερόλης σε σύγκριση με τους ασθενείς με άτυπη συμπτωματολογία ($p=0.024$). Όσο αναφορά τα τριγλυκερίδια οι ασθενείς με τυπική στηθάγχη είχαν υψηλότερες τιμές τριγλυκεριδίων σε σύγκριση τις άλλες ομάδες ασθενών ($p=0.003$). Τα επίπεδα της hs-CRP παρουσίαζαν σταδιακά αύξηση καθώς εξελίσσεται η τυπικότητα των συμπτωμάτων από τους ασυμπτωματικούς ασθενείς σε αυτούς με άτυπα και τυπικά συμπτώματα ($p<0.001$).

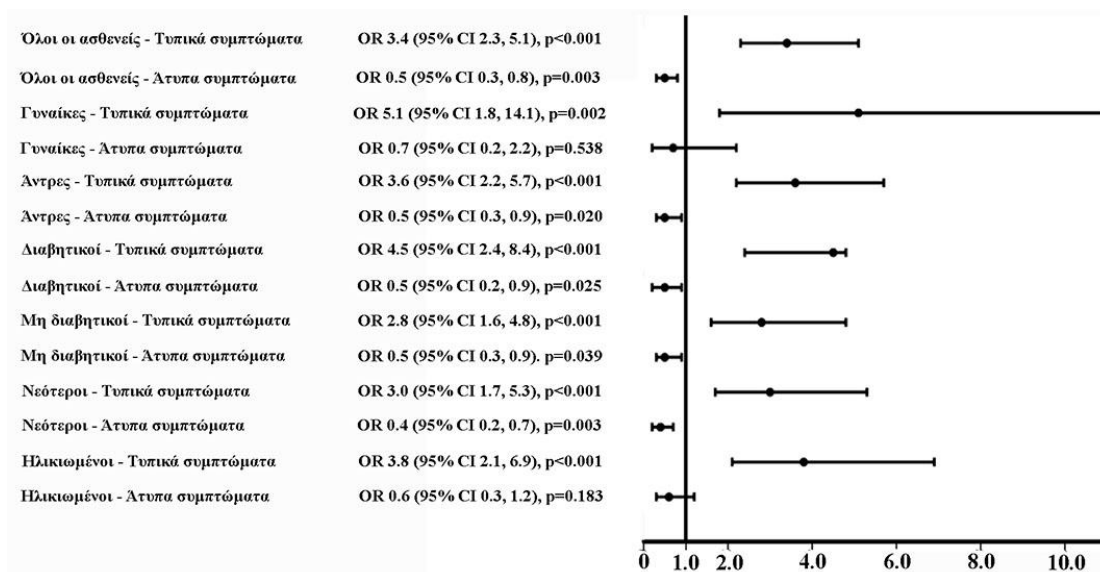
	Συμπτώματα			p value
	Ασυμπτωματικοί N=142	Άτυπη Στηθάγχη N=211	Τυπική στηθάγχη N=337	
Ηλικία	64±9	63±12	66±10	0.002
ΔΜΣ	29.4±4.3	28.2±4.2	28.5±3.9	0.029
ΣΑΠ	134±23	133±22	134±21	0.770
ΔΑΠ	79±15	79±13	80±12	0.490
GFR	73±16	74±21	71±17	0.114
Γλυκόζη	109(96,127)	107(95,129)	111(97,146)	0.078
Γλυκοζυλιωμένη	5.9±1.2	5.8±1.3	6.2±1.4	0.019
Ολική χοληστερόλη	188±43	185±38	195±47	0.030
HDL	45±12	45±12	45±12	0.904
TRG	115(84,162)	114(94,152)	127(97,177)	0.003
LDL	116±38	115±36	122±43	0.113
Hs-CRP	1.69(0.89,5.21)	2.60(0.89,6.63)	5.57(1.46,11.22)	<0.001
Framingham score	18(13,31)	16(10,27)	18(11,31)	0.037
Heart score	4(264)	3(1,4)	3(2,5)	0.001

Πίνακας 11. Συσχέτιση συμπτωμάτων με βασικά χαρακτηριστικά της κοόρτης

5. Συσχέτιση συμπτωμάτων με την παρουσία ΣΝ

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων σχετικά με την συσχέτιση των συμπτωμάτων με την παρουσία ΣΝ διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με τυπικά συμπτώματα (τυπική στηθάγχη) είχαν OR (odds ratio) 3.4 (95% CI 2.3, 5.1) $p < 0.001$ για παρουσία ΣΝ σε σύγκριση με τους ασυμπτωματικούς ενώ οι ασθενείς με άτυπα συμπτώματα (άτυπη στηθάγχη και μη στηθαγγικός θωρακικός πόνος) είχαν OR 0.5 (95% CI 0.3, 0.8) $p = 0.003$ για παρουσία ΣΝ σε σύγκριση με τους ασυμπτωματικούς.

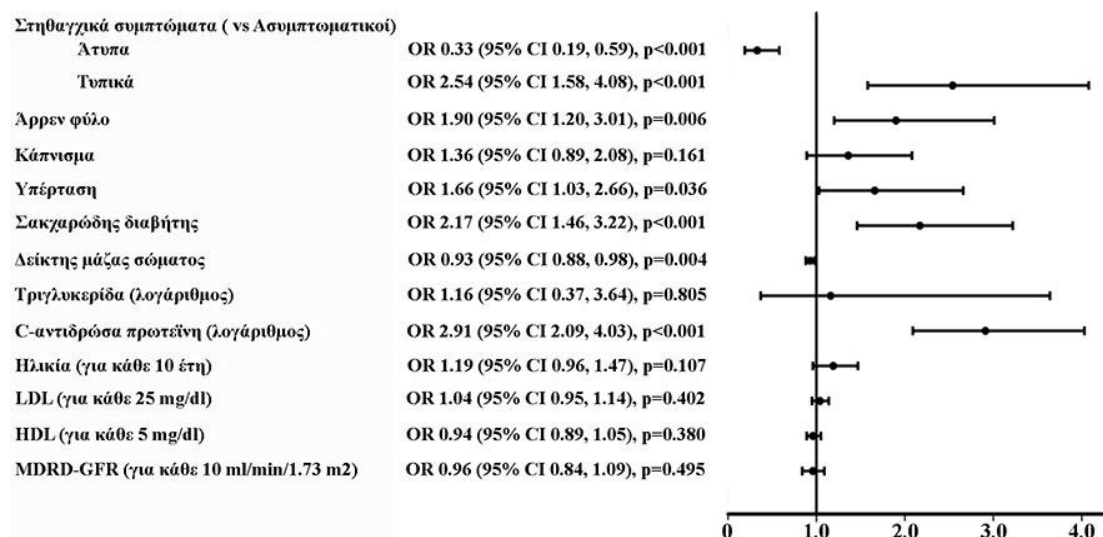
(Σχεδιάγραμμα 8) Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και τα αποτελέσματα σε διάφορες υποομάδες ασθενών με βάση το φύλο, το ΣΔ και την ηλικία. Στην υποομάδα με βάση το φύλο οι γυναίκες με τυπική στηθάγχη είχαν OR 5.1 (95% CI 1.8, 14.7) $p=0.002$ για παρουσία ΣΝ σε σύγκριση με τις ασυμπτωματικές, ενώ οι γυναίκες με άτυπα συμπτώματα είχαν OR 0.7 (95% CI 0.2, 2.2) $p=0.538$ για παρουσία ΣΝ σε σύγκριση με τις ασυμπτωματικές. Όσο αναφορά το αρρεν φύλο, οι άνδρες με τυπική στηθάγχη είχαν OR 3.6 (95% CI 2.2, 5.7) $p<0.001$ για παρουσία ΣΝ σε σύγκριση με τους ασυμπτωματικούς, ενώ εκείνοι με άτυπα συμπτώματα είχαν OR 0.5 (95% CI 0.3, 0.9) $p=0.020$ για παρουσία ΣΝ σε σύγκριση με τους ασυμπτωματικούς. (Σχεδιάγραμμα 8) Στην υποομάδα ασθενών με ΣΔ, ασθενείς με τυπική στηθάγχη είχαν OR 4.5 (95% CI 2.4, 8.4) $p<0.001$ για παρουσία ΣΝ σε σύγκριση με τους ασυμπτωματικούς, ενώ διαβητικοί ασθενείς με άτυπα συμπτώματα είχαν OR 0.5 (95% CI 0.2, 0.9) $p=0.025$ για παρουσία ΣΝ σε σύγκριση με τους ασυμπτωματικούς. Οι μη διαβητικοί ασθενείς με τυπική στηθάγχη είχαν OR 2.8 (95% CI 1.6, 4.8) $p<0.001$ για παρουσία ΣΝ σε σύγκριση με τους ασυμπτωματικούς, ενώ μη διαβητικοί με άτυπα συμπτώματα είχαν OR 0.5 (95% CI 0.3, 0.9) $p=0.039$ για παρουσία ΣΝ σε σύγκριση με τους ασυμπτωματικούς. (Σχεδιάγραμμα 8) Στις υποομάδες των ασθενών με βάση την ηλικία ασθενείς ηλικίας ≤ 65 έτη με τυπική στηθάγχη είχαν OR 3.0 (95% CI 1.7, 5.3) $p<0.001$ για παρουσία ΣΝ σε σύγκριση με τους ασυμπτωματικούς ενώ εκείνοι ηλικίας ≤ 65 έτη με άτυπα συμπτώματα είχαν OR 0.4 (95% CI 0.2, 0.7) $p=0.003$ για παρουσία ΣΝ σε σύγκριση με τους ασυμπτωματικούς. Όσο αναφορά την ηλικιακή υποομάδα ≥ 65 ετών, ασθενείς με τυπική στηθάγχη είχαν OR 3.8 (95% CI 2.1, 6.9) $p<0.001$ για παρουσία ΣΝ σε σύγκριση με τους ασυμπτωματικούς ενώ εκείνοι με άτυπα συμπτώματα είχαν OR 0.6 (95% CI 0.3, 1.2) $p=0.183$ για παρουσία ΣΝ σε σύγκριση με τους ασυμπτωματικούς. (Σχεδιάγραμμα 8)



Σχεδιάγραμμα 8. Συσχέτιση στηθαγχικών συμπτωμάτων με παρουσία αγγειογραφικής ΣΝ στο συνολικό πληθυσμό και σε υπο-ομάδες ασθενών με βάση το φύλο, την παρουσία ΣΔ και την ηλικία

6. Πολυπαραγοντική ανάλυση πρόγνωσης ΣΝ

Σε πολυπαραγοντική ανάλυση για την πρόβλεψη σημαντικής ΣΝ και μετά από στάθμιση για την παρουσία διαφόρων παραγόντων κινδύνου τα τυπικά συμπτώματα (τυπική στηθάγχη) ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αγγειογραφικά σημαντικής στεφανιαίας νόσου OR 2.54 (95% CI 1.58, 4.08) p<0.001. Άλλοι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες ΣΝ στην ίδια ανάλυση ήταν: το αρρεν φύλο OR 1.9 (95% CI 1.20, 3.01) p=0.006, η αρτηριακή υπέρταση OR 1.66 (95% CI 1.03, 2.66) p=0.036, ο σακχαρώδης διαβήτης OR 2.17 (95% CI 1.46, 3.22) p<0.001, ο δεκαδικός λογάριθμος της hs-CRP OR 2.91 (95% CI 2.09, 4.03) p<0.001 και ο ΔΜΣ OR 0.93 (95% CI 0.88, 0.98) p=0.004. (Σχεδιάγραμμα 9)



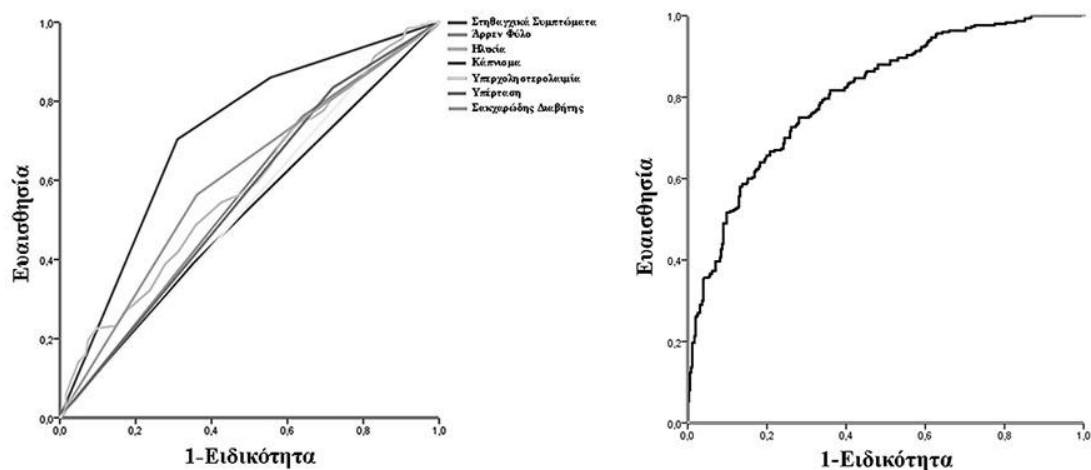
Σχεδιάγραμμα 9. Πολυπαραγοντική ανάλυση συσχέτισης στηθαγγικών συμπτωμάτων και άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου με την παρουσία αγγειογραφικά σημαντικής ΣΝ.

7. Προγνωστική ικανότητα στηθαγγικής συμπτωματολογίας και κλασικών παραγόντων κινδύνου ως προς την παρουσία ΣΝ

Στη παρούσα κοόρτη, ο χαρακτήρας των συμπτωμάτων ήταν ο παράγοντας που μπορούσε με την μεγαλύτερη ακρίβεια (σε σχέση με άλλους κλασικούς κλινικούς παράγοντες κινδύνου) να προβλέψει την παρουσία σημαντικής ΣΝ (AUC 0.71 $p<0.001$). Η χρήση άλλων κλινικών παραγόντων κινδύνου και της hs-CRP (φλεγμονή) επιπλέον των συμπτωμάτων βελτιώνει την προγνωστική ακρίβεια του μοντέλου (AUC 0.81 $p<0.001$) (**Πίνακας 12 & Σχεδιάγραμμα 10**)

	AUC (area under the curve)	Standard error	P value
Στηθαγχικά συμπτώματα	0.71	0.02	<0.001
ΣΔ	0.60	0.02	<0.001
Ηλικία	0.59	0.02	<0.001
Άρρεν φύλο	0.56	0.02	0.006
ΑΥ	0.56	0.02	0.010
Δυσλιπιδαιμία	0.53	0.02	0.150
Κάπνισμα	0.52	0.02	0.383
Πολυπαραγοντικό μοντέλο	0.81	0.02	<0.001

Πίνακας 12. Προγνωστική ικανότητα στηθαγχικής συμπτωματολογίας και κλασικών παραγόντων κινδύνου ως προς την παρουσία ΣΝ



Σχεδιάγραμμα 10. Μελέτη ROC για τον καθορισμό ακρίβειας πρόγνωσης ΣΝ με κάθε παράγοντα ξεχωριστά (αριστερά) και σε πολυπαραγοντικό μοντέλο (δεξιά).

8. Έκταση στεφανιαίας αθηρωμάτωσης (υποομάδα ασθενών με τεκμηριωμένη ΣΝ- GENSINI>0)

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων στην υποομάδα των ασθενών με τεκμηριωμένη ΣΝ (Gensini >0) ανέδειξε ότι η παρουσία τυπικής στηθάγχης σχετίζεται με αυξημένη έκταση ΣΝ (Gensini>20) OR 1.98 (95%CI 1.08, 3.63) $p=0.027$ ενώ η παρουσία άτυπης στηθάγχης παρουσιάζει μη στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την έκταση στεφανιαίας νόσου OR 1.79 (95% CI 0.84,3.85) $p=0.134$. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση μετά από στάθμιση για την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου (φύλο, κάπνισμα, ηλικία, διαβήτη, λιπίδια, υπέρταση) και υποκλινικής φλεγμονής (hs-CRP) η σχέση των συμπτωμάτων με την έκταση της ΣΝ δεν ήταν πλέον σημαντική ($p=0.657$). Επιπλέον, το αρρεν φύλο (OR 2.97 $p=0.001$), ο σακχαρώδης διαβήτης (OR 1.70 $p=0.03$), τα επίπεδα της hs-CRP (λογαριθμική τιμή OR 2.37 $p<0.001$) και η κάθαρση κρεατινίνης (OR 0.76 για κάθε 10ml/min αύξηση $p=0.001$) αποτέλεσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της έκτασης στεφανιαίας νόσου όπως εκτιμήθηκε με το Gensini score. Τέλος, όταν η έκταση της στεφανιαίας νόσου εκτιμάται με το Syntax score δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του χαρακτήρα των στηθαγχικών συμπτωμάτων και της έκτασης της ΣΝ ($p=0.180$).

V. Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια προσπάθεια αποτύπωσης της σημασίας της παρουσίας και των χαρακτήρων του θωρακικού πόνου (στηθάγχης) κυρίως ως προς τη συσχέτιση με την εμφάνιση ΣΝ σε μια ομάδα ασθενών με υποψία σταθερής στηθάγχης που υποβάλλονται σε διαγνωστική στεφανιογραφία. Οι ασθενείς της μελέτης μας ήταν καθ' υπεροχή (70%) άρρενες με σημαντικά υψηλό επιπολασμό κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (45% διαβητικοί, >70% δυσλιπιδαιμικοί και υπέρταστικοί, 40% καπνιστές) και αποτυπώνουν σε μεγάλο βαθμό τη σύγχρονη πρακτική στη θεραπευτική (πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων) με σημαντικά μεγάλο ποσοστό αυτών να λαμβάνουν στατίνες >40% αλλά και άλλες φαρμακευτικές αγωγές που έχουν αποδειχτεί ότι αυξάνουν την επιβίωση (αντι-αιμοπεταλιακά, β αποκλειστές, ανταγωνιστές του άξονα). Αυτά τα χαρακτηριστικά είναι διαφορετικά σε σχέση με κοόρτες προηγούμενων μελετών σε αντίστοιχους πληθυσμούς και θα μπορούσε να αλλοιώσουν τη σχέση των συμπτωμάτων με την παρουσία ΣΝ. Για παράδειγμα, η αυξημένη χρήση των διαφόρων φαρμάκων μπορεί να αλλοιώνει τη συσχέτιση των συμπτωμάτων με τη ΣΝ όπως η αυξημένη χρήση β- αποκλειστών ή ακόμη και στατινών.

Παρά την υψηλή υποψία για παρουσία ΣΝ από τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται ότι μόνο οι μισοί ασθενείς είχαν τελικά σημαντική αγγειογραφικά ΣΝ κάτι που έρχεται σε συμφωνία με άλλες μεγάλες σύγχρονες καταγραφές αντίστοιχων πληθυσμών [144]. Από την άλλη περίπου οι μισοί ασθενείς εμφανίστηκαν με τυπική αναφερόμενη στηθαγχική συμπτωματολογία γεγονός που αναδεικνύει ότι δεν υπάρχει απόλυτη συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων και της παρουσίας ΣΝ. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η περιγραφή των συμπτωμάτων από τον ασθενή αλλά και η αντίληψη των συμπτωμάτων από τον θεράποντα ιατρό υπόκεινται σε υποκειμενικά κριτήρια και αποτυπώνουν σαφώς και τη σημασία αυτών στη διαλογή (screening) και τη σύσταση των θεραπόντων (referral bias) για τη διενέργεια στεφανιογραφίας.

Ιδιαίτερος σημαντικό εύρημα της παρούσης μελέτης ήταν και η απουσία συσχέτισης της τυπικότητας των συμπτωμάτων με τους διάφορους παράγοντες κινδύνου. Ανεξαρτήτως ηλικίας, καπνίσματος, αρτηριακής υπέρτασης ή δυσλιπιδαιμίας η επίπτωση της τυπικής στηθάγχης ήταν η ίδια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαγνωστική στεφανιογραφία. Όσο αναφορά την συσχέτιση της

τυπικότητας των συμπτωμάτων με κλασικούς παράγοντες κινδύνου ΣΝ η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στο φύλο, σύμφωνα με την οποία ασυμπτωματικοί άνδρες (24%) παραπέμπονται πιο εύκολα για στεφανιογραφικό έλεγχο σε σχέση με τις αντίστοιχες γυναίκες (12%). Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι το άρρεν φύλο αποτελεί κλασικό παράγοντα κινδύνου για ΣΝ [145] και από την άλλη επικρατεί ακόμη και στις μέρες μας ότι οι γυναίκες σπάνια εμφανίζουν ΣΝ καθώς θεωρείται ότι προστατεύονται από τη δράση των ενδογενών ορμονών του γυναικείου φύλου [146]. Ο δεκαετής καρδιαγγειακός κίνδυνος στις γυναίκες φαίνεται να καθυστερεί περίπου κατά μία δεκαετία σε σχέση με αυτόν των ανδρών όπως εύκολα μπορεί να παρατηρηθεί από τους πίνακες υπολογισμού του Heart Score. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος για μια γυναίκα 60 ετών είναι ίδιος με αυτόν ενός άνδρα 50 ετών. Επομένως, οι κλινικοί γιατροί ακόμη και στις μέρες μας βρίσκονται σε μεγαλύτερη εγρήγορση όσο αναφορά τον ανδρικό πληθυσμό παραπέμποντας πιο συχνά και με μεγαλύτερη ευκολία ασυμπτωματικούς άνδρες με παράγοντες κινδύνου ΣΝ να υποβληθούν σε μη επεμβατικές δοκιμασίες ισχαιμίας και κατ' επέκταση σε στεφανιογραφικό έλεγχο συγκριτικά με τις αντίστοιχες γυναίκες (ιδιαίτερα στις μικρότερες ηλικιακές ομάδες). Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η πρώτη αιτία θανάτου και στις γυναίκες, ενώ πολύ συχνά γυναίκες με σημαντική ΣΝ εμφανίζονται με άτυπη συμπτωματολογία ή και πρακτικά ασυμπτωματικές. Αυτό και σε συνδυασμό με τα παραπάνω οδηγεί σε καθυστερημένη αναζήτηση ιατρικής βοήθειας από την πλευρά των γυναικών αλλά και καθυστερημένη διάγνωση και θεραπεία από την πλευρά των κλινικών ιατρών. Συνεπώς κοινή θα πρέπει να είναι η προσέγγιση ασθενών με παράγοντες ΚΑΝ ανεξαρτήτως φύλου [5].

Επιπλέον έκπληξη παρουσιάζουν στην παρούσα μελέτη τα παρόμοια ποσοστά παραπομπής ασθενών για στεφανιογραφικό έλεγχο με βάση τον χαρακτήρα/τυπικότητα των συμπτωμάτων που παρατηρήθηκαν μεταξύ των υποομάδων των διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών. Είναι γνωστό από παλαιότερες καταγραφές ασθενών ότι ασθενείς με ΣΔ είναι περισσότερο πιθανό να παρουσιάζουν σιωπηλή ισχαιμία (ασυμπτωματικοί) και να εκδηλώνουν σιωπηλά εμφράγματα του μυοκαρδίου σε σχέση με τους μη διαβητικούς [127,147,148,149,150,151,152,153,154,155]. Στη μελέτη Framingham παρατηρήθηκε ότι το 25% των ασθενών με ΣΔ είχαν ηλεκτοκαρδιογραφικά τεκμηριωμένο παλαιό

αδιάγνωστο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μισοί εξ αυτών δεν είχαν καθόλου συμπτώματα ενώ οι υπόλοιποι μισοί παρουσίασαν άτυπη συμπτωματολογία [127]. Σε άλλη καταγραφή ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (NRDI-2 , national registry of myocardial infarction -2), η παρουσία ΣΔ αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα άτυπης εκδήλωσης εμφράγματος του μυοκαρδίου [149]. Για τους ίδιους λόγους ασθενείς με ΣΔ αργούν να διαγνωσθούν λόγω της άτυπης συμπτωματολογίας και λαμβάνουν λιγότερο συχνά εγκαίρως την ενδεικνύμενη θεραπεία [156,157]. Διαβητικοί ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου είναι λιγότερο πιθανό να βιώνουν τυπικό στηθαγχικό άλγος σε σχέση με τους μη διαβητικούς και άτυπα συμπτώματα όπως δύσπνοια στη προσπάθεια μπορεί να αποτελούν τη μοναδική κλινική εκδήλωση (ισοδύναμο στηθάγχης) [158,159,160]. Πιθανές εξηγήσεις των άτυπων κλινικών εκδηλώσεων της μυοκαρδιακής ισχαιμίας στους διαβητικούς ασθενείς περιλαμβάνουν αλλαγές στον ουδό της αίσθησης του πόνου και των επιπέδων των ενδορφινών καθώς και την προσβολή του ΑΝΣ του καρδιαγγειακού από διαβητική νευροπάθεια [147,154]. Η αυτόνομη νευροπάθεια είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό σε ασθενείς με ΣΔ και ανωμαλίες αυτόνομων νευρικών ινών έχουν τεκμηριωθεί ιστολογικά σε διαβητικούς ασθενείς που πέθαναν μετά από σιωπηλό έμφραγμα του μυοκαρδίου[161]. Οι διαβητικοί ασθενείς με σιωπηλή ισχαιμία του μυοκαρδίου παρουσιάζουν ενδείξεις διάχυτων ανωμαλιών στην απεικόνιση της μ-ιωδοβενζυλγουανιδίνης (MIBG), υποδεικνύοντας ότι οι ανωμαλίες της αντίληψης του πόνου μπορεί να συνδέονται με την συμπαθητική απονεύρωση [162]. Από την άλλη σε αρκετές μελέτες διαβητικοί ασθενείς με προσβολή του καρδιαγγειακού ΑΝΣ από διαβητική νευροπάθεια φαίνεται να παρουσιάζουν περισσότερη σιωπηλή ισχαιμία εκτιμώμενη με την διενέργεια κάποιας δοκιμασίας κόπωσης σε σύγκριση με αυτούς χωρίς διαβητική νευροπάθεια [134,147,163,164]. Η διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων της παρούσης μελέτης πιθανόν οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς στο σύνολό τους λάμβαναν θεραπείες που μπορεί να αλλοίωναν αυτή τη συσχέτιση συμπτωμάτων και ΣΔ αλλά και πολλοί ασθενείς κυρίως ασυμπτωματικοί και με άτυπη συμπτωματολογία είχαν ήδη υποβληθεί σε δοκιμασίες ισχαιμίας. Ο ΣΔ σηματοδοτεί εξ αρχής μια πιο επιθετική διαγνωστική και θεραπευτική παρέμβαση (π.χ. οδηγούνται πιο γρήγορα και χωρίς την απαραίτητη παρουσία συμπτωμάτων στη διενέργεια δοκιμασιών ισχαιμίας) στους ασθενείς αυτούς με αποτέλεσμα να μην φαίνονται στη σύγχρονη εποχή συσχετίσεις που φαίνονταν σε παλαιότερες μελέτες.

Η συσχέτιση της τυπικότητας των στηθαγχικών συμπτωμάτων με την hsCRP έναν καθιερωμένο δείκτη αγγειακής φλεγμονής είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα. Δεν είναι γνωστός ο πιθανός αιτιοπαθογενετικός ρόλος της φλεγμονής στην εμφάνιση της στηθάγχης. Μια τέτοια συσχέτιση θα είχε μεγάλη σημασία τόσο για λόγους θεραπευτικούς – ανακούφισης των συμπτωμάτων με ειδική αντιφλεγμονώδη θεραπεία – όσο και διαγνωστικούς καθώς θα μπορούσε να κατηγοριοποιηθεί καλύτερα ο χαρακτήρας του στηθαγχικού πόνου σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα φλεγμονής. Τα ευρήματα αυτά σίγουρα χρήζουν περαιτέρω μελέτης σε μελλοντικές εργασίες.

Στη παρούσα μελέτη, η τυπική στηθάγχη φάνηκε να παρουσιάζει την πιο ισχυρή συσχέτιση με την παρουσία στεφανιαίας νόσου – περίπου 3πλασιάζει την πιθανότητα ύπαρξης σημαντικής ΣΝ σε σχέση με ασυμπτωματικούς ασθενείς. Μάλιστα φαίνεται ότι η παρουσία τυπικής στηθαγχικής συμπτωματολογίας είναι πιο σημαντική και επιφέρει μεγαλύτερο «κίνδυνο» στην περίπτωση των γυναικών (5πλασιασμός του κινδύνου) και των διαβητικών (>4πλασιασμός του κινδύνου) ασθενών. Επιπλέον, αποτελεί τον πιο σημαντικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα πρόγνωσης ΣΝ σε σύγκριση με άλλους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου με τον αμέσως επόμενο να είναι ο ΣΔ. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν αντίστοιχα ευρήματα προγενέστερων μελετών [91,132,133,138,165,166]. Δεν είναι τυχαίο λοιπόν ότι η τυπικότητα του θωρακικού άλγους αποτελεί το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό στα διάφορα μοντέλα υπολογισμού της πιθανότητας στεφανιαίας νόσου που χρησιμοποιούνται ακόμη και σήμερα και προτείνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες σε Ευρώπη και Αμερική [91,132,166]. Σημαντικό εύρημα επίσης είναι και το γεγονός ότι ο συνδυασμός των πληροφοριών που δίνουν τα συμπτώματα και κάποιοι λίγοι παράγοντες κινδύνου (άρρεν φύλο, ΣΔ, αρτηριακή υπέρταση, Δείκτης μάζας σώματος και hs-CRP) μπορούν σε μεγάλο βαθμό να προβλέψουν (ακρίβεια περίπου 80%) την παρουσία σημαντικής ΣΝ στη στεφανιογραφία.

Παραδόξως, οι ασυμπτωματικοί ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερο σχετικό επιπολασμό ΣΝ σε σχέση με αυτούς με άτυπη συμπτωματολογία (μη τυπική στηθάγχη και μη στηθαγχικό θωρακικό άλγος). Μια εξήγηση σε αυτό θα μπορούσε ίσως να είναι ο υψηλότερος καρδιαγγειακός κίνδυνος στην ομάδα των

ασυμπτωματικών ασθενών που παραπέμφθηκαν για στεφανιογραφικό έλεγχο όπως αυτό προέκυψε από τα υψηλότερα Framingham και Heart scores που παρατηρήθηκαν σε αυτή την υποομάδα ασθενών της κοόρτης μας. Άλλη μια πιθανή εξήγηση είναι η απαραίτητη προϋπόθεση παρουσίας θετικής δοκιμασίας ισχαιμίας για όλους τους ασυμπτωματικούς ασθενείς που παραπέμφθηκαν για στεφανιογραφία σε σύγκριση με τους ασθενείς με άτυπη συμπτωματολογία (που ενδεχομένως να μην/δεν υποβλήθηκαν απαραίτητα σε κάποια δοκιμασία ισχαιμίας προ του στεφανιογραφικού ελέγχου). Επιπλέον, η έννοια της άτυπης στηθαγχικής συμπτωματολογίας μπορεί να περιλαμβάνει μια μεγάλη πλειάδα διαφορετικών διαγνώσεων θωρακικού πόνου που μπορεί να μην έχουν καμιά σχέση με τη ΣΝ. Το εύρημα αυτό θα πρέπει να οδηγήσει σε περαιτέρω μελέτες για την χρησιμοποίηση ή όχι πλέον του όρου της άτυπης συμπτωματολογίας για τον καθορισμό της πιθανότητας να έχει κάποιος ασθενής ΣΝ γεγονός που καθορίζει την περαιτέρω διαγνωστική και θεραπευτική παρέμβαση. Ίσως τελικά το πιο σημαντικό ή και το μόνο στοιχείο που να μας ενδιαφέρει να είναι μόνο η παρουσία τυπικού στηθαγχικού πόνου.

Όσο αναφορά την έκταση της στεφανιαίας αθηρωμάτωσης μόνον η παρουσία τυπικού στηθαγχικού άλγους σχετίζεται με σχεδόν διπλάσιο σχετικό κίνδυνο αυξημένης έκτασης ΣΝ (OR 1.98 , $p=0.027$) στην μονοπαραγοντική ανάλυση, παρατήρηση που συνάδει με την υπάρχουσα βιβλιογραφία[138,167]. Ωστόσο, σε πολυπαραγοντική ανάλυση μετά στάθμιση για την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου και υποκλινικής φλεγμονής η σχέση των συμπτωμάτων με την έκταση της ΣΝ δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντική.

Επίσης η παρούσα μελέτη έδειξε επιπλέον πως το άρρεν φύλο, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η φλεγμονή και ο δείκτης μάζας σώματος αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες στεφανιαίας νόσου. Τα δεδομένα αυτά έρχονται σε συμφωνία με την διεθνή βιβλιογραφία. Το άρρεν φύλο αποτελεί κλασικό παράγοντα κινδύνου ΣΝ όπως αποδεικνύεται από το διπλάσιο κίνδυνο ΣΝ που διατρέχουν οι άνδρες έναντι των γυναικών [145]. Η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hs-CRP) έχει αποτελέσει και στο παρελθόν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη μελλοντικής στεφανιαίας νόσου [168,169]. Ο ρόλος της κεντρικής παχυσαρκίας στην συμβολή της στο συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο παραμένει αμφιλεγόμενος [170]. Ακόμη σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσης

μελέτης το άρρεν φύλο, ο ΣΔ, τα επίπεδα της hs-CRP και η κάθαρση της κρεατινίνης αποτέλεσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της έκτασης της ΣΝ όπως αυτό εκτιμήθηκε με το Gensini Score. Η προγνωστική αξία των παραπάνω παραγόντων σε ότι αφορά την έκταση της στεφανιαίας νόσου έχει μελετηθεί και στο παρελθόν. Σε μελέτη του Pryor D. και των συνεργατών ο ΣΔ αποτέλεσε σημαντικό προγνωστικό παράγοντα της σοβαρότητας της στεφανιαίας νόσου [138]. Σε πρόσφατη μελέτη η φλεγμονή και άλλοι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου όπως η προχωρημένη ηλικία, η υπεργλυκαιμία και η υπερχοληστερολαιμία αποτέλεσαν μείζονες ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της έκτασης της στεφανιαίας νόσου [171]. Στη προοπτική μελέτη PREVEND ασθενών χωρίς προηγούμενο ιστορικό τεκμηριωμένης στεφανιαίας νόσου τα επίπεδα της hs-CRP κατά την έναρξη της μελέτης συσχετίστηκαν με αγγειογραφικά χαρακτηριστικά και κλινικές συνέπειες της ασταθούς αθηρωματικής πλάκας κατά την παρακολούθηση [172].

Τα δεδομένα των περισσότερων μελετών πάνω στις οποίες στηρίχθηκαν τα υπολογιστικά μοντέλα πρόβλεψης παρουσίας στεφανιαίας νόσου προέρχονται από κοόρτες ασθενών που επιλέχθηκαν με ποικίλα κριτήρια να υποβληθούν σε στεφανιογραφικό έλεγχο που ενδεχομένως να μην αντιπροσωπεύουν τον γενικό πληθυσμό. Στο παραπάνω σφάλμα αναφοράς εμπίπτει και η παρούσα μελέτη και επιπλέον, τα δεδομένα της προέρχονται από ένα μόνο κέντρο αναφοράς. Προοπτικά δεδομένα που θα περιλαμβάνουν πληθυσμούς με μεγαλύτερη ετερογένεια πρέπει να συλλεχθούν για την ανάπτυξη περισσότερο έγκυρων μοντέλων που θα τυγχάνουν καλύτερης εφαρμογής στο γενικό πληθυσμό. Για παράδειγμα μελέτες που θα περιλαμβάνουν πληθυσμούς με μικρότερη συνολική πιθανότητα αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου ενδεχομένως να βελτιώσουν την γενίκευση των αποτελεσμάτων. Αλλαγές που παρατηρούνται σε βάθος δεκαετιών ως προς την επίπτωση και τη σχετική συνεισφορά διαφόρων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (αυξανόμενος επιπολασμός του ΣΔ στις δυτικές κοινωνίες) στην εμφάνιση ΣΝ αλλά και η αλματώδη πρόοδος στον τομέα της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης των ΚΑΝ (π.χ. χρήση περισσότερων και πιο εξελιγμένων φαρμάκων - μεγάλο ποσοστό ασθενών λαμβάνουν στατίνες στην πρωτογενή πρόληψη) αποτελούν σημαντικές διαφορές των σύγχρονων κοορτών με τις παλαιότερες που ενδεχομένως να εξηγούν αδυναμίες των προτεινόμενων μοντέλων πρόβλεψης παρουσίας ΣΝ. Το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας θα πρέπει να στραφεί στην δημιουργία νέων

σύγχρονων μοντέλων πρόβλεψης της πιθανότητας στεφανιαίας νόσου που θα προέρχονται από σύγχρονες κοόρτες και θα περιλαμβάνουν κλινικούς αλλά και ειδικούς παράγοντες κινδύνου ΚΑΝ και θα συνοδεύονται από εύκολες και πρακτικές υπολογιστικές εφαρμογές. Μια τέτοια προσπάθεια έγινε με την δημιουργία του κλινικού PTP καθώς και του εκτεταμένου μοντέλου που συνυπολογίζει την ύπαρξη ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία και προτείνεται σήμερα από τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες. Ακόμη κι αυτά τα τελευταία μοντέλα βασίστηκαν σε δεδομένα προηγούμενων δεκαετιών [133,138].

VI. Συμπεράσματα

Σε μια σύγχρονη κοόρτη ασθενών που παραπέμφθηκαν για στεφανιογραφία λόγω υποψίας σταθερής στεφανιαίας νόσου, η παρουσία τυπικών συμπτωμάτων στηθάγχης (τυπικής στηθάγχης) ήταν ο σημαντικότερος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την ύπαρξη σημαντικής στεφανιαίας νόσου, αν και δεν φάνηκε να σχετίζεται με την έκτασή της. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι ο διαβήτης δεν συσχετίστηκε με μεγαλύτερο επιπολασμό άτυπης συμπτωματολογίας ή απουσίας συμπτωμάτων. Η συσχέτιση των άτυπων συμπτωμάτων με χαμηλότερη επικράτηση σε σύγκριση με την ασυμπτωματική κατάσταση πιθανώς αντανακλά διαφορετικές στρατηγικές διαχείρισης και παραπομπής σε αυτήν την ομάδα ασθενών.

VII. Βιβλιογραφία

1. Mendis, S., Puska, P., & Norrving, B. (2011). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization
2. Δημήτριος Θ. Κρεμαστινός Καρδιολογία, Εξελίζεις στην Καρδιολογία, 2^η έκδοση 2009, εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
3. Kannel, W. B., McGee, D., & Gordon, T. (1976). A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. The American journal of cardiology, 38(1), 46-51.
4. Lloyd-Jones, D., Adams, R. J., Brown, T. M., Carnethon, M., Dai, S., De Simone, G., ... & Go, A. (2010). Heart disease and stroke statistics—2010 update. Circulation, 121(7), e46-e215.
5. Binno, Simone. "2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice." (2016).
6. Prescott, E., Hippe, M., Schnohr, P., Hein, H. O., & Vestbo, J. (1998). Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. Bmj, 316(7137), 1043.
7. Centers for Disease Control and Prevention. (2010). How tobacco smoke causes disease: The biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: A report of the surgeon general.
8. Cahill, K., Lancaster, T., & Perera, R. (2011). Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview of reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews, 9.
9. Trialists, C. T. (2012). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. The Lancet, 380(9841), 581-590
10. Neaton, J. D., Blackburn, H., Jacobs, D., Kuller, L., Lee, D. J., Sherwin, R., ... & Wentworth, D. (1992). Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Archives of internal medicine, 152(7), 1490-1500.

11. McQueen, Matthew J., et al. "Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study." *The Lancet* 372.9634 (2008): 224-233
12. ASSESSMENT, RELIABLE. "Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease." *Jama* 302.18 (2009): 1993-2000.
13. Reiner, Z., Catapano, A. L., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M. R., Wiklund, O., ... & Erdine, S. (2011). European Association for Cardiovascular Prevention Rehabilitation. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 32(14), 1769-818.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670 – 1681.
15. Brugts, J. J., Yetgin, T., Hoeks, S. E., Gotto, A. M., Shepherd, J., Westendorp, R. G. J., ... & van Domburg, R. (2009). The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*, 338, b2376.
16. Mills, E. J., Rachlis, B., Wu, P., Devereaux, P. J., Arora, P., & Perri, D. (2008). Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(22), 1769-1781.
17. Sarwar, N., Danesh, J., Eiriksdottir, G., Sigurdsson, G., Wareham, N., Bingham, S., ... & Gudnason, V. (2007). Triglycerides and the risk of coronary heart disease. *Circulation*, 115(4), 450-458.
18. Voight, B. F., Peloso, G. M., Orho-Melander, M., Frikke-Schmidt, R., Barbalic, M., Jensen, M. K., ... & Schunkert, H. (2012). Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *The Lancet*, 380(9841), 572-580.

19. Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Ray, K., Borén, J., Andreotti, F., Watts, G. F., ... & Fisher, E. (2010). Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European heart journal*, 31(23), 2844-2853.
20. Kahn, S. E. (2003). The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 46(1), 3-19.
21. Wagenknecht, L. E., Mayer, E. J., Rewers, M., Haffner, S., Selby, J., Borok, G. M., ... & Bergman, R. N. (1995). The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS): objectives, design, and recruitment results. *Annals of epidemiology*, 5(6), 464-472.
22. Emerging Risk Factors Collaboration. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*, 375(9733), 2215-2222.
23. Preiss, D., Sattar, N., & McMurray, J. J. (2011). A systematic review of event rates in clinical trials in diabetes mellitus: the importance of quantifying baseline cardiovascular disease history and proteinuria and implications for clinical trial design. *American heart journal*, 161(1), 210-219.
24. Wannamethee, S. G., Shaper, A. G., Whincup, P. H., Lennon, L., & Sattar, N. (2011). Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Archives of internal medicine*, 171(5), 404-410.
25. Rydén, Lars, et al. "ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD-summary." *Diabetes & vascular disease research* 11.3 (2014): 133-73.
26. Colhoun, H. M., Betteridge, D. J., Durrington, P. N., Hitman, G. A., Neil, H. A. W., Livingstone, S. J., ... & Cards Investigators. (2004). Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 364(9435), 685-696.

27. Collins, R., Armitage, J., Parish, S., Sleight, P., Peto, R., & Heart Protection Study Collaborative Group. (2003). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 361(9374), 2005.
28. Hansson, L., Zanchetti, A., Carruthers, S. G., Dahlöf, B., Elmfeldt, D., Julius, S., ... & HOT Study Group. (1998). Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *The Lancet*, 351(9118), 1755-1762.
29. Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., ... & Aryee, M. (2013). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*, 380(9859), 2224-2260.
30. Lewington, S. (2002). Prospective Studies Collaboration: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 360, 1903-1913.
31. Δημήτριος Τούσουλης , Καρδιολογία , 2016 εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
32. Saitoh, S. "Insulin resistance and renin-angiotensin-aldosterone system." *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine* 67.4 (2009): 729-734.
33. Somers, Virend K., Erling A. Anderson, and Allyn L. Mark. "Sympathetic neural mechanisms in human hypertension."
34. Oparil, Suzanne, M. Amin Zaman, and David A. Calhoun. "Pathogenesis of hypertension." *Annals of internal medicine* 139.9 (2003): 761-776. Current opinion in nephrology and hypertension 2.1 (1993): 96-105.
35. Adrogué, Horacio J., and Nicolaos E. Madias. "Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension." *New England Journal of Medicine* 356.19 (2007): 1966-1978.

36. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine , 9th edition.
37. Stewart, S. T., Cutler, D. M., & Rosen, A. B. (2009). Forecasting the effects of obesity and smoking on US life expectancy. *New England Journal of Medicine*, 361(23), 2252-2260.
38. Emerging Risk Factors Collaboration. (2011). Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *The Lancet*, 377(9771), 1085-1095.
39. Jung, U. J., & Choi, M. S. (2014). Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular sciences*, 15(4), 6184-6223.
40. Berrington de Gonzalez, A., Hartge, P., Cerhan, J. R., Flint, A. J., Hannan, L., MacInnis, R. J., ... & Beeson, W. L. (2010). Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *New England Journal of Medicine*, 363(23), 2211-2219.
41. Seidell, J. C. (2010). Waist circumference and waist/hip ratio in relation to all-cause mortality, cancer and sleep apnea. *European journal of clinical nutrition*, 64(1), 35.
42. Berrington de Gonzalez, A., Hartge, P., Cerhan, J. R., Flint, A. J., Hannan, L., MacInnis, R. J., ... & Beeson, W. L. (2010). Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *New England Journal of Medicine*, 363(23), 2211-2219.
43. Oreopoulos, A., Padwal, R., Norris, C. M., Mullen, J. C., Pretorius, V., & Kalantar-Zadeh, K. (2008). Effect of obesity on short- and long- term mortality postcoronary revascularization: a meta- analysis. *Obesity*, 16(2), 442-450.
44. Romero-Corral, A., Montori, V. M., Somers, V. K., Korinek, J., Thomas, R. J., Allison, T. G., ... & Lopez-Jimenez, F. (2006). Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *The Lancet*, 368(9536), 666-678.

45. European Heart Network. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe. Brussels, Belgium: European Heart Network, 2011.
46. Astrup, Arne, et al. "The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010?." *The American journal of clinical nutrition* 93.4 (2011): 684-688.
47. Mensink, Ronald P., and Martijn B. Katan. "Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 12.8 (1992): 911-919.
48. Mozaffarian, Dariush, et al. "Trans fatty acids and cardiovascular disease." *New England Journal of Medicine* 354.15 (2006): 1601-1613.
49. Threapleton, Diane E., et al. "Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis." *Bmj* 347 (2013): f6879.
50. Yao, Baodong, et al. "Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies." (2014): 79-88.
51. Dauchet, Luc, et al. "Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies." *The Journal of nutrition* 136.10 (2006): 2588-2593.
52. Zheng, Jusheng, et al. "Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies." *Public health nutrition* 15.4 (2012): 725-737.
53. Sattelmair, Jacob, et al. "Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease." *Circulation* (2011): CIRCULATIONAHA-110.
54. Talbot, Laura A., et al. "Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging." *Preventive medicine* 45.2 (2007): 169-176.
55. Piepoli, MF1, et al. "Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH)." (2004): 189-189.

56. Löllgen, Herbert, Anke Böckenhoff, and Guido Knapp. "Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories." *International journal of sports medicine* 30.03 (2009): 213-224.
57. Samitz, Guenther, Matthias Egger, and Marcel Zwahlen. "Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies." *International journal of epidemiology* 40.5 (2011): 1382-1400.
58. Di Francescomarino, Samanta, et al. "The effect of physical exercise on endothelial function." *Sports Medicine* 39.10 (2009): 797-812.
59. US Department of Health and Human Services. "Physical activity guidelines advisory committee report from the Physical Activity Guidelines Advisory Committee." Washington, DC: US Department of Health and Human Services (2008).
60. Conroy, RM1, et al. "Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project." *European heart journal* 24.11 (2003): 987-1003.
61. Banerjee A. A review of family history of cardiovascular disease: risk factor and research tool. *Int J Clin Pract* 2012;66:536–543.
62. Di Angelantonio, Emanuele, and Adam S. Butterworth. "Clinical Utility of Genetic Variants for Cardiovascular Risk Prediction." (2012): 387-390.
63. Ross, Russel. "Atherosclerosis-an inflammatory diseaseN Engl J Med 1999; 340: 2115-26." *CrossRef Google Scholar* (1999).
64. Lerman, Amir, and J. C. Burnett Jr. "Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion." *Circulation* 86.6 Suppl (1992): III12-19.
65. Deanfield, John E., Julian P. Halcox, and Ton J. Rabelink. "Endothelial function and dysfunction." *Circulation* 115.10 (2007): 1285-1295.\
66. Anderson, Todd J., et al. "Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis." *The American journal of cardiology* 75.6 (1995): 71B-74B.

67. Kinlay, Scott, and Peter Ganz. "Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy." *American Journal of Cardiology* 80.9 (1997): 11I-16I.
68. Deanfield, John E., Julian P. Halcox, and Ton J. Rabelink. "Endothelial function and dysfunction." *Circulation* 115.10 (2007): 1285-1295.
69. Ross, Russell. "The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s." *Nature* 362.6423 (1993): 801.
70. Badimon, Lina, and Gemma Vilahur. "Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture." *Journal of internal medicine* 276.6 (2014): 618-632.
71. Badimon, Lina, and Gemma Vilahur. "Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture." *Journal of internal medicine* 276.6 (2014): 618-632.
72. Montalescot, Gilles, et al. "2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology." *European heart journal* 34.38 (2013): 2949-3003.
73. Depré, Christophe, et al. "Pathology of unstable plaque: correlation with the clinical severity of acute coronary syndromes." *Journal of the American College of Cardiology* 30.3 (1997): 694-702.
74. Gould, K. L. "Does coronary flow trump coronary anatomy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2: 1009–23." Excellent article which compares the clinical value of coronary flow vs coronary stenosis assessment.
75. De Bruyne, Bernard, et al. "Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography." *Circulation* 89.3 (1994): 1013-1022.
76. Pijls, Nico HJ, et al. "Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus

Angiography for Multivessel Evaluation) study." Journal of the American College of Cardiology 56.3 (2010): 177-184.

77. Lanza, Gaetano Antonio, and Filippo Crea. "Primary coronary microvascular dysfunction." Circulation 121.21 (2010): 2317-2325.

78. Kern, Morton J., et al. "Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory." Circulation 114.12 (2006): 1321-1341.

79. Maseri, Attilio, and Sergio Chierchia. "Coronary artery spasm: demonstration, definition, diagnosis, and consequences." Progress in cardiovascular diseases 25.3 (1982): 169-192.

80. Ong, Peter, et al. "High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries: the ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries)." Journal of the American College of Cardiology 59.7 (2012): 655-662.

81. Lanza, Gaetano Antonio, Giulia Careri, and Filippo Crea. "Mechanisms of coronary artery spasm." Circulation 124.16 (2011): 1774-1782.

82. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular ,Lung ,and Blood Diseases. Bethesda,MD:National Heart, Lung, and Blood Institute;2012.

83. Hemingway, Harry, et al. "Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men." Jama 295.12 (2006): 1404-1411

84. McMurray, J. J., et al. "Guidelines ECfP." ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (2012).

85. Heberden, William. "Some account of a disorder of the breast." Med Trans Call Physns Lond 2 (1772): 59-67.

86. Silverman, Mark E. "William Heberden and some account of a disorder of the breast." Clinical cardiology 10.3 (1987): 211-213.

87. Michael H. Crawford "Current Diagnosis and Treatment Cardiology", Third Edition (LANGE CURRENT Series).
88. Edmondstone, W. M. "Cardiac chest pain: does body language help the diagnosis?." *BMJ: British Medical Journal* 311.7021 (1995): 1660.
89. Diamond, George A. "A clinically relevant classification of chest discomfort." *Journal of the American College of Cardiology* 1.2 (1983): 574-575.
90. Swap, Clifford J., and John T. Nagurney. "Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes." *Jama* 294.20 (2005): 2623-2629.
91. Diamond, George A., and James S. Forrester. "Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease." *New England Journal of Medicine* 300.24 (1979): 1350-1358.
92. Campeau, Lucien. "Grading of angina pectoris." *Circulation* 54.3 (1976): 522-523
93. Rosen, Stuart D. "From heart to brain: the genesis and processing of cardiac pain." *Canadian Journal of Cardiology* 28.2 (2012): S7-S19.
94. Ruch TC. Pathophysiology of pain. In: Ruch TC, Patton HD, Woodbury JW, Towe AL, editors. *Neurophysiology*. Philadelphia: Saunders, pp. 350-368, 1961.
95. Bonica JJ. *Management of Pain*. London: Lea & Febiger, pp. 133-179, 1990.
96. Lewis T. *Pain*. New York: Macmillan, 1942.
97. Khabarova AY. *The Afferent Innervation of the Heart*. New York: Heart Consultants Bureau, 1961.
98. De Biasi, Silvia, and Aldo Rustioni. "Glutamate and substance P coexist in primary afferent terminals in the superficial laminae of spinal cord." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 85.20 (1988): 7820-7824.

99. Steagall, R. J., et al. "Substance P release in response to cardiac ischemia from rat thoracic spinal dorsal horn is mediated by TRPV1." *Neuroscience* 214 (2012): 106-119.
100. Duggan AW. Release of neuropeptide in the spinal cord. In: Nyberg F, Sharma HS, Wiesenfeld-Hallin Z, editors. *Neuropeptides in the Spinal Cord Progress in Brain Research*. New York: Elsevier, pp. 197-223, 1995.
101. Ji, Ru-Rong, Temugin Berta, and Maiken Nedergaard. "Glia and pain: is chronic pain a gliopathy?." *PAIN®* 154 (2013): S10-S28.
102. Qin, Chao, et al. "Responses and afferent pathways of superficial and deeper C 1–C 2 spinal cells to intrapericardial algogenic chemicals in rats." *Journal of neurophysiology* 85.4 (2001): 1522-1532.
103. Little, Janine M., et al. "Spinal cord processing of cardiac nociception: Are there sex differences between male and proestrous female rats?." *Brain research* 1413 (2011): 24-31.
104. Gutterman DD. Silent myocardial ischemia. *Circ J* 73: 785-97, 2009.
105. Little, Janine M., et al. "Spinal cord processing of cardiac nociception: Are there sex differences between male and proestrous female rats?." *Brain research* 1413 (2011): 24-31.
106. Shepard, Jack D., Kirk W. Barron, and Dean A. Myers. "Corticosterone delivery to the amygdala increases corticotropin-releasing factor mRNA in the central amygdaloid nucleus and anxiety-like behavior." *Brain research* 861.2 (2000): 288-295.
107. Ruth TC: *Pathophysiology of pain in Psychology and Biophysics*. Ed 20. Philadelphia, WB Saunders, pp 309-316. 1979.
108. Gyton C and Hall EJ editors, *Human Physiology and Mechanisms of Disease*, 6th edition, W.B. Saunders, 1997.
109. Fu L-W and Longhurst JC. Regulation of cardiac afferent excitability in ischemia. Sensory serves. In: Canning BJ, Spina D, editors. *Handbook of*

Experimental Pharmacology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Vol. 194; pp. 185-225, 2009.

110. Foreman RD, Blair RW, Weber RN. Viscerosomatic convergence onto T2-T4 spinoreticular, spinoreticular-spinothalamic, and spinothalamic tract neurons in the cat. *Exp Neurol* 85: 597-619, 1984.

111. Baker DG, Coleridge HM, Coleridge JCG, Nerdrum T. Search for a cardiac nociceptor: stimulation by bradykinin of sympathetic afferent nerve endings in the heart of cat. *J Physiol* 306: 519-536, 1980.

112. Uchida Y, Murao S. Excitation of afferent cardiac sympathetic nerve fibers during coronary occlusion. *Am J Physiol* 226: 1094-1099, 1974a.

113. Uchida Y, Murao S. Potassium induced excitation of afferent cardiac sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol* 226: 603-607, 1974b.

114. Uchida Y, Murao S. Afferent sympathetic nerve fibers originating in the left atrial wall. *Am J Physiol* 227: 753-758, 1974c.

115. Uchida Y, Murao S. Bradykinin induced excitation of afferent cardiac sympathetic nerve fibers. *Jpn Heart J* 15: 84-91, 1974d.

116. Uchida Y, Murao S. Acid-induced excitation of afferent cardiac sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol* 228: 27-33, 1975.

117. Lagerqvist B, Sylven C, Beermann B, Helmius G, Waldenstrom A. Intracoronary adenosine causes angina pectoris like pain—an inquiry into the nature of visceral pain. *Cardiovasc Res* 1990;24:609-13.

118. Wu M, Komori N, Qin C, et al. Roles of peripheral terminals of transient receptor potential vanilloid-1 containing sensory fibers in spinal cord stimulation-induced peripheral vasodilatation. *Brain Res* 2007;1156:80-92.

119. Foreman RD. Mechanisms of cardiac pain. *Annu Rev Physiol* 1999;61:143-67.

120. Meller ST, Gebhart GF. A critical review of the afferent pathways and the potential chemical mediators involved in cardiac pain. *Neuroscience* 1992;48:501-24.

121. Cechetto DF. Supraspinal mechanisms of visceral representation. In: Gebhart GF, ed. Visceral Pain, Progress in Pain Research and Management. Vol. 5. Seattle: IASP Press, 1995:261-90.
122. Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RSJ. Comparing functional (PET) images: assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:690-9.
123. Raichle M. Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In: Mountcastle VB, Plum F, Geiger SR, eds. Handbook of Physiology. Section 1: The Nervous System. Vol. V. Higher Functions of the Brain Part 2, Chapter 16. Bethesda: American Physiological Society, 1987:643-74.
124. Rosen SD, Paulesu E, Frith CD, et al. Central neural correlates of angina pectoris as a model of visceral pain. *Lancet* 1994;344:147-50.
125. Deanfield JE, Maseri A, Selwyn AP, et al. Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983;2:753-8.
126. Babey AM. Painless acute infarction of the heart. *N Engl J Med* 1939;220:410-2.
127. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an update on the Framingham study. *N Engl J Med* 1984;311:1144-7.
128. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischaemia as a marker for early unfavorable outcome in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986;314:1214-9.
129. Epstein SE, Quyyumi AA, Bonow RO. Current concepts, myocardial ischaemia: silent or symptomatic. *N Engl J Med* 1988;318:1038-43.
130. Hofkamp SE, Henrikson CA, Wegener ST. An interactive model of pain and myocardial ischaemia. *Psychosom Med* 2007;69:632-9.

131. Rosen SD, Paulesu E, Nihoyannopoulos P, et al. Silent ischaemia as a central problem: regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischaemia. *Ann Int Med* 1996;124:939-49
132. Genders, Tessa SS, et al. "A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension." *European heart journal* 32.11 (2011): 1316-1330.
133. Genders, Tessa SS, et al. "Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts." *Bmj* 344 (2012): e3485.
134. Vinik, Aaron I., et al. "Diabetic autonomic neuropathy." *Diabetes care* 26.5 (2003): 1553-1579.
135. Benjamin, Emelia J., et al. "Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association." *Circulation* 135.10 (2017): e146-e603.
136. D'Agostino, Ralph B., et al. "General cardiovascular risk profile for use in primary care." *Circulation* 117.6 (2008): 743-753.
137. Rose, Geoffrey, P. McCartney, and D. D. Reid. "Self-administration of a questionnaire on chest pain and intermittent claudication." *Journal of Epidemiology & Community Health* 31.1 (1977).
138. Pryor, David B., et al. "Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease." *Annals of internal medicine* 118.2 (1993): 81-90.
139. Judkins, Melvin P. "Selective coronary arteriography: part I: a percutaneous transfemoral technic." *Radiology* 89.5 (1967): 815-824.
140. Gensini, Goffredo G. "A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease." *The American journal of cardiology* 51.3 (1983): 606.

141. Sianos, Georgios, et al. "The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease." *EuroIntervention* 1.2 (2005): 219-227.
142. Farooq, Vasim, et al. "Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II." *The Lancet* 381.9867 (2013): 639-650.
143. Windecker, Stephan, et al. "2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization." *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)* 72.12 (2014): 1253-1379.
144. Patel, Manesh R., et al. "Low diagnostic yield of elective coronary angiography." *New England Journal of Medicine* 362.10 (2010): 886-895.
145. Wingard, Deborah L., Lucina Suarez, and Elizabeth Barrett-Connor. "The sex differential in mortality from all causes and ischemic heart disease." *American Journal of Epidemiology* 117.2 (1983): 165-172.
146. Mendelsohn, Michael E., and Richard H. Karas. "The protective effects of estrogen on the cardiovascular system." *New England journal of medicine* 340.23 (1999): 1801-1811.
147. Niakan E, Harati Y, Rolak LA, et al: Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Arch Int Med* 1986;146:2229-30.
148. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, et al: Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: Who to screen. *Diabetes Care* 1999;22:1396-400.
149. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al: Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000;283:3223-9.
150. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes [MiSAD] Group: Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997;79:134-9.

151. Thuresson M, Jarlöv MB, Lindahl B, Svensson L, Zedigh C, Herlitz J. Symptoms and type of symptom onset in acute coronary syndrome in relation to ST elevation, sex, age, and a history of diabetes. *Am Heart J*. 2005;150:234–242.
152. DeVon HA, Penckofer SM, Zerwic JJ. Symptoms of unstable angina in patients with and without diabetes. *Res Nurs Health*. 2005;28:136–143.
153. Richman, Peter B., et al. "Clinical Characteristics of Diabetic vs Nondiabetic Patients Who "Rule- in" for Acute Myocardial Infarction." *Academic emergency medicine* 6.7 (1999): 719-723.
154. Khafaji, Hadi AR Hadi, and Jassim M. Al Suwaidi. "Atypical presentation of acute and chronic coronary artery disease in diabetics." *World journal of cardiology* 6.8 (2014): 802.
155. Meshack, Angela F., et al. "Comparison of reported symptoms of acute myocardial infarction in Mexican Americans versus non-Hispanic whites (the Corpus Christi Heart Project)." *The American journal of cardiology* 82.11 (1998): 1329-1332.
156. Hansen H, Kjaergaard SC, Bulow I, et al: Thrombolytic therapy in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 1996;19:1135-7.
157. Bloomgarden ZT: Topics in cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1624-7.
158. Nesto, Richard W., et al. thallium scintig"Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise raphy." *Ann Intern Med* 108.2 (1988): 170-5.
159. Margolis, James R., et al. "Clinical features of unrecognized myocardial infarction—silent and symptomatic: eighteen year follow-up: the Framingham study." *The American journal of cardiology* 32.1 (1973): 1-7.
160. Nesto, Richard W., and Roland T. Phillips. "Asymptomatic myocardial ischemia in diabetic patients." *The American journal of medicine* 80.4 (1986): 40-47.
161. Faerman, Isaac, et al. "Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients: histologic evidence of their relationship." *Diabetes* 26.12 (1977): 1147-1158.

162. Langer, Anatoly, et al. "Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia." *Journal of the American College of Cardiology* 25.3 (1995): 610-618.
163. Langer, Anatoly, et al. "Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus." *The American journal of cardiology* 67.13 (1991): 1073-1078.
164. Ermendy, György, Zoltán Dávidovits, and Sándor Khoór. "Silent coronary artery disease in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy." *Diabetes Care* 17.10 (1994): 1231-1232.
165. Cohn, Peter F., et al. "A quantitative clinical index for the diagnosis of symptomatic coronary-artery disease." *New England Journal of Medicine* 286.17 (1972): 901-907.
166. Pryor, David B., et al. "Estimating the likelihood of significant coronary artery disease." *The American journal of medicine* 75.5 (1983): 771-780.
167. Chaitman, Bernard R., et al. "Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS)." *Circulation* 64.2 (1981): 360-367.
168. Danesh, John, et al. "C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease." *New England Journal of Medicine* 350.14 (2004): 1387-1397.
169. Haverkate, Eats, et al. "Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina." *The Lancet* 349.9050 (1997): 462-466.
170. Bechlioulis, Aris, et al. "Paradoxical protective effect of central obesity in patients with suspected stable coronary artery disease." *Obesity* 21.3 (2013).
171. Marini, Aikaterini, et al. "Extent of coronary artery disease in patients undergoing angiography for stable or acute coronary syndromes." *Hellenic Journal of Cardiology* (2017).

172. Geluk, Christiane A., et al. "C-reactive protein and angiographic characteristics of stable and unstable coronary artery disease: data from the prospective PREVEND cohort." *Atherosclerosis* 196.1 (2008): 372-382

173. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839–43.

VIII. Περίληψη

Ελληνική

Μια από τις σημαντικότερες αιτίες θνητότητας και θνησιμότητας στις ανεπτυγμένες χώρες είναι η στεφανιαία νόσος. Η στηθάγχη αποτελεί το κυρίαρχο κλινικό σύμπτωμα ενδεικτικό υποκείμενης στεφανιαίας νόσου και η τυπικότητά της έχει συσχετιστεί με την παρουσία σημαντικής νόσου. Παρ' όλα αυτά, οι συσχετίσεις αυτές προέκυψαν από πληθυσμούς παλαιότερων μελετών που δεν ταιριάζουν με τις σύγχρονες στρατηγικές αντιμετώπισης και παραπομπής. Στη παρούσα μελέτη επιδιώξαμε να μελετήσουμε τη συσχέτιση των χαρακτήρων του θωρακικού άλγους με κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς και την παρουσία αγγειογραφικά τεκμηριωμένης στεφανιαίας νόσου σε μια σύγχρονη κοόρτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο λόγω υποψίας σταθερής στεφανιαίας νόσου. Στη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε συμπεριλήφθησαν 690 διαδοχικοί ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο λόγω υποψίας σταθερής στεφανιαίας νόσου σε ένα μόνο κέντρο αναφοράς (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων). Για την κατάταξη του θωρακικού πόνου χρησιμοποιήθηκε η παραδοσιακή κλινική ταξινόμηση που τον διαχωρίζει σε τυπική στηθάγχη, άτυπη στηθάγχη και μη στηθαγχικό θωρακικό πόνο. Η παρουσία σημαντικής αγγειογραφικά στεφανιαίας νόσου εκτιμήθηκε με την στεφανιογραφία (εξέταση εκλογής για την διάγνωση στεφανιαίας νόσου) ενώ υπολογίστηκαν και τα Gensini και Syntax scores προκειμένου να εκτιμηθεί η έκταση της νόσου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα στα οποία κατέληξε η μελέτη μας οι ασυμπτωματικοί άνδρες παραπέμπονται πιο συχνά για στεφανιογραφικό έλεγχο σε σχέση τις ασυμπτωματικές γυναίκες. Επιπλέον, ο επιπολασμός των ασυμπτωματικών ασθενών και της παρουσίας τυπικής στηθάγχης δε διέφερε σε σχέση με την παρουσία ή όχι σακχαρώδη διαβήτη. Η τυπική στηθάγχη συσχετίστηκε με υψηλότερο επιπολασμό στεφανιαίας νόσου σε σχέση με την απουσία συμπτωμάτων ενώ η παρουσία άτυπων συμπτωμάτων συνδέθηκε με χαμηλότερο επιπολασμό συγκριτικά με τους ασυμπτωματικούς ασθενείς. Οι συσχετίσεις αυτές δεν διέφεραν μεταξύ των υποομάδων των διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, η τυπική στηθάγχη αποτέλεσε τον μοναδικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα στεφανιαίας νόσου. Επίσης η τυπικότητα των συμπτωμάτων μπορεί να προβλέψει με μεγαλύτερη ακρίβεια την

παρουσία στεφανιαίας νόσου σε σχέση με άλλους κλασικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες ή δείκτες φλεγμονής (hs-CRP). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση ο συνυπολογισμός κι άλλων παραγόντων επιπρόσθετα των συμπτωμάτων φαίνεται να βελτιώνει την προγνωστική αξία του μοντέλου μας. Τέλος, σε ασθενείς με τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο ($Gensini > 0$) ο χαρακτήρας των στηθαγγικών συμπτωμάτων δεν συσχετίστηκε με την έκταση της στεφανιαίας νόσου. Συμπερασματικά λοιπόν, η παρουσία τυπικής στηθάγχης στη κοόρτη μας ήταν ο σημαντικότερος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας σημαντικής στεφανιαίας νόσου παρ' όλο που δεν συσχετίστηκε με την έκτασή της. Ενδιαφέρον παρουσίασε η αποτυχία συσχέτισης των διαβητικών ασθενών με την παρουσία περισσότερων μη τυπικών συμπτωμάτων ή/και την απουσία τους. Ο σακχαρώδης διαβήτης φάνηκε να μην επηρεάζει την συσχέτιση της τυπικότητας των συμπτωμάτων με την παρουσία στεφανιαίας νόσου. Η συσχέτιση των άτυπων συμπτωμάτων με χαμηλότερο επιπολασμό στεφανιαίας νόσου σε σχέση με την απουσία συμπτωμάτων πιθανώς αντικατοπτρίζει διαφορετικές στρατηγικές διαχείρισης και παραπομπής σε αυτή την ομάδα ασθενών. Στο μέλλον, προοπτικά δεδομένα που θα περιλαμβάνουν πληθυσμούς με μεγαλύτερη ετερογένεια και από περισσότερα κέντρα αναφοράς πρέπει να συλλεχθούν για την ανάπτυξη περισσότερο έγκυρων μοντέλων που θα τυγχάνουν καλύτερης εφαρμογής στο γενικό πληθυσμό.

Αγγλική

Coronary artery disease (CAD) is among the leading causes of morbidity and mortality in developed countries. Angina is an important clinical symptom for underlying CAD and its characteristics (i.e. typicality) are currently important in identifying patients with significant CAD. However, these associations were shown in populations from older studies that do not match modern treatment and referral strategies. In the present study we aimed to investigate the association of chest pain characteristics with classical cardiovascular risk factors as well as the presence of angiographic CAD in a cohort of patients undergoing coronary angiography for suspected stable CAD in the current era. Consecutive patients undergoing coronary angiography for suspected stable CAD in a single University hospital clinical center were enrolled in our study. Traditional clinical classification of chest pain as typical

anginal, atypical anginal and no chest pain was used. The presence of significant angiographic CAD was assessed using standard coronary angiography and the GENSINI score and the SYNTAX score were also calculated to assess the extent of CAD. According to the results of our study, male asymptomatic subjects were referred more often for angiography compared to women. Moreover, the prevalence of asymptomatic patients or typical symptoms did not differ according to the presence of diabetes. Typical symptoms were associated with a higher prevalence of CAD compared to the absence of chest pain. Atypical symptoms were associated with a lower prevalence of CAD compared to the absence of symptoms. Similar associations were observed in diabetic and non diabetic populations. In multivariate analysis, typical angina symptoms remained an independent predictor of CAD. The typicality of symptoms alone could predict the presence of CAD with greater accuracy compared to other classical risk factors or hs-CRP. In multivariate analysis, the addition of these factors to symptoms further improved the predictive accuracy of our model. Finally, in patients with established coronary atherosclerosis (i.e. GENSINI >0) the characteristics of anginal symptoms were not associated with the extent of CAD after adjustment for other risk factors. In conclusion, in a modern cohort of patients referred for coronary angiography for stable CAD, the presence of typical angina symptoms was the most important independent predictor of significant CAD although it was not related to the extent of CAD. Interestingly, diabetes was not associated with greater prevalence of atypical or absence of symptoms and did not influence much the association of symptoms typicality with CAD presence. The relation of atypical symptoms with lower CAD prevalence compared to asymptomatic status probably reflects different management and referral strategies in this group of patients. In the future, prospective data should be collected including more heterogeneous populations and deriving from several reference centres, so as more valid models to be developed, being thus better applied to the general population.