



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΛΑΣΙΚΩΝ ΚΑΙ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ
ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ, ΕΚΤΑΣΗ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟ
ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ**

**ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ Α. ΜΑΡΙΝΗ
ΕΙΔΙΚΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ**

**Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2023**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΛΑΣΙΚΩΝ ΚΑΙ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ
ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ, ΕΚΤΑΣΗ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟ
ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ**

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ Α. ΜΑΡΙΝΗ
ΕΙΔΙΚΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2023

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα»

Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2

Ημερομηνία αίτησης της κ. Μαρίνη Αικατερίνης: 10-09-2009

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 670α/03-11-2009

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Μιχάλης Λάμπρος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Μέλη:

Γουδέβενος Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας

Κωλέττης Θεόφιλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 11-11-2009

«Ο ρόλος των κλασικών και νεότερων παραγόντων κινδύνου στην ανάπτυξη, έκταση και τρόπο εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1036^α/21-12-2022

1. Μιχάλης Λάμπρος, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Γουδέβενος Ιωάννης, Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Κωλέττης Θεόφιλος, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Λιάμης Γεώργιος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Νάκα Αικατερίνη, Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Κατσούρας Χρήστος, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Τίγκας Στυλιανός, Αναπληρωτής Καθηγητής Ενδοκρινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 22-02-2023

Ιωάννινα 06-06-2023

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κοντσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

...στα παιδιά μου Ιωάννη, Δήμητρα και Λήδα

...στους γονείς μου Τάσο και Δήμητρα

...στον σύζυγό μου Χρήστο

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η πρώτη αιτία θανάτων παγκοσμίως και η στεφανιαία νόσος αποτελεί τη σημαντικότερη εκδήλωσή της. Η πρόληψη, η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία μειώνουν τη νοσηρότητα και το κόστος αντιμετώπισης. Πολλές ερευνητικές προσπάθειες έχουν γίνει με σκοπό τον καθορισμό δεικτών που θα οδηγήσουν σε ορθολογικότερη διαλογή των ασθενών. Συχνά οι δείκτες αυτοί ενσωματώνονται σε προγνωστικούς αλγόριθμους (scores) και εφαρμόζονται στον υγιή πληθυσμό. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 θεωρείται ισοδύναμος της στεφανιαίας νόσου, δημιουργώντας εξ ορισμού μία ομάδα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Παρ' όλα αυτά, οι καθιερωμένοι παράγοντες, συμβάλλουν μόνο στο 50% του συνολικού κινδύνου, ενώ το 30% των ασθενών με στεφανιαία νόσο δεν εμφανίζει κανέναν από αυτούς. Έτσι, ένας από τους πρωταρχικούς στόχους του παρόντος πονήματος είναι η ανίχνευση των χαρακτηριστικών εκείνων, των βιοχημικών δεικτών και ενδεχομένως των γονιδίων που είναι ικανά μέσα από νεοσυσταθέντα scores να προβλέψουν την παρουσία στεφανιαίας νόσου, προτού οδηγηθεί κανείς στη στεφανιογραφία. Εμβαθύνοντας στην ικανότητα πρόβλεψης της νόσου, αναζητούμε ιδιαίτερα εκείνα που προδιαθέτουν σε σταθερή στεφανιαία νόσο ή σε οξεία στεφανιαία επεισόδια. Επιπλέον, παρόλο που η στεφανιογραφία θεωρείται πλέον μια εξέταση ρουτίνας, παραμένει μια επεμβατική, αιματηρή και κοστοβόρα εξέταση. Οι ασθενείς που καθετηριάζονται επιλέγονται ως υψηλής υποψίας ύπαρξης στεφανιαίας νόσου, παρά ταύτα το 40-70% εμφανίζουν φυσιολογικά αγγεία. Καθώς η έκταση νόσου σχετίζεται με την κλινική βαρύτητα και την πρόγνωση των ασθενών αυτών, αποτελεί πρόκληση αρχικά το να υποβληθούν στην εξέταση εκείνοι που πραγματικά έχουν σημαντικές βλάβες και από την άλλη να ωφεληθούν από μια ορθή θεραπεία, γνωρίζοντας εκ προοιμίου τη βαρύτητα και έκταση των βλαβών. Με το σκεπτικό αυτό επιδιώξαμε να καθορίσουμε τους παράγοντες εκείνους που θα προβλέψουν τη μεσαία αλλά και μεγάλης έκτασης νόσο για κάθε τρόπο κλινικής εκδήλωσης ή ακόμη και την ασυμπτωματική νόσο. Ιδιαίτερη σημασία δόθηκε στις αλλαγές που επιφέρει ο σακχαρώδης διαβήτης. Επιπλέον, με αφορμή τον

έλεγχο πιθανής ισοδυναμίας σακχαρώδους διαβήτη και στεφανιαίας νόσου, διερευνήθηκε η ισχύς πολλαπλών παραγόντων κινδύνου και γνωστών risk scores ως προς την πρόβλεψη των MACES σε βάθος τεσσάρων ετών. Η γνώση τέτοιων προγνωστικών δεικτών μπορεί να αλλάξει τη στρατηγική πρόληψης της χώρας μας. Τέλος, μιας και η αθηροσκλήρωση είναι μια κατεξοχήν φλεγμονώδης διεργασία, διερευνήσαμε την πιθανότητα επίδρασης γονιδιακών πολυμορφισμών της IL-1 σε κάθε τρόπο έκφρασης, έκτασης και πρόγνωσης της νόσου και ιδιαίτερα επί των δεικτών φλεγμονής.

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της διδακτορικής μου διατριβής υπό την επίβλεψη του κ. Λάμπρου Μιχάλη, Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής. Οφείλω να τον ευχαριστήσω ιδιαίτερω για την εμπιστοσύνη, τη συνεχή καθοδήγηση και υποστήριξη σε κάθε βήμα της προσπάθειας αυτής. Το επιστημονικό του κύρος, η εμπειρία και η ακάματη παραγωγικότητά του ήταν καθοριστικές από το σχεδιασμό έως και την ολοκλήρωσή της.

Θα ήθελα να εκφράσω επίσης τη βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου στην κα. Αικατερίνη Νάκα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής. Η ερευνητική της οξυδέρκεια και η στωϊκότητά της ήταν εκείνα που επέτρεψαν στο πόνημα αυτό να παραμείνει ενεργό, παρά τις δυσκολίες. Οι πάντοτε εύστοχες παρατηρήσεις της επί της μεθοδολογίας, συλλογής και ανάλυσης των αποτελεσμάτων διέυρυναν τους στόχους της μελέτης πολλαπλασιάζοντας τις αρχικές προσδοκίες.

Παράλληλα θα ήθελα να ευχαριστήσω τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον κ. Ιωάννη Γουδέβενο, Ομότιμο Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής και τον κ. Θεόφιλο Κωλέττη, Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής για τις σημαντικές συμβουλές και τη συμπαράσταση κάθε φορά που χρειαζόμουν την αρωγή τους.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω επίσης στον Καρδιολόγο κ. Μπεχλιούλη Άρη για την αγόγγυστη υποστήριξή του σε κάθε στάδιο της μελέτης αυτής. Από τη συλλογή, ανάλυση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων μέχρι και τα αδιέξοδα που συναντήσαμε, ήταν ο συμπαραστάτης που κάθε ερευνητής θα ήθελε

να έχει. Η αγάπη του για τη μεταλαμπάδευση της γνώσης και η αμέριστη ανιδιοτελής του προσφορά του ήταν ανεκτίμητα.

Ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη οφείλω στον κ. Σιώνη Δημήτριο και τον κ. Τριάντη Γεώργιο, Επεμβατικούς Καρδιολόγους, οι οποίοι στάθηκαν θετικά απέναντι στην παράλληλη συνέχιση της μελέτης στο 1^ο ΙΚΑ Αθηνών. Η υποστήριξη τους ήταν ένθερμη επιτρέποντας τη συλλογή δείγματος τέτοιου μεγέθους.

Δε θα μπορούσα να παραλείψω τους συναδέλφους κα. Γιαννίτση Σοφία, Καρδιολόγο, κα. Αντωνιάδου Ευμορφίλη, Παιδίατρο, κα. Νικολάου Κωνσταντίνα, Πνευμονολόγο, κα. Μπουγιακλή Μάρα, Καρδιολόγο, πολύτιμους βοηθούς στη συλλογή και επεξεργασία δειγμάτων. Το θετικό κλίμα συνεργασίας, παρά τον φόρτο εργασίας, απέδωσε τα μέγιστα στο έργο μας.

Τέλος, ένα θερμό ευχαριστώ οφείλω στους δικούς μου ανθρώπους, χωρίς τη συμπαράσταση, την απέραντη υπομονή και την αγάπη των οποίων η εκπόνηση της διατριβής αυτής θα ήταν αδύνατη: τον σύζυγό μου και τα παιδιά μου, που αποτελούν κίνητρο για πρόοδο και διεύρυνση των οριζόντων μου, καθώς και τους γονείς μου, οι οποίοι στήριξαν σθεναρά κάθε μου προσπάθεια και με δίδαξαν να μην εγκαταλείπω.

Μαρίνη Κατερίνα

Ιανουάριος 2023

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ABCA-1	ATP-binding cassette transporter subfamily A, member 1
ACS	Acute Coronary Syndrome
ADP	Adenosine DiPhosphate
AGEs	Advance Glycation End Products
Akt	Protein kinase B
ALEs	Advanced Lipoxidation end products
BMI	Body Mass Index
CAD	Coronary Artery Disease
COX	Cyclooxygenase
DM	Diabetes Mellitus
EDFR	Endothelial Derived Relaxation Factor
eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase
EPCs	Endothelial Progenitor Cell
FFAs	Free Fatty Acids
FGF	Fibroblast Growth Factor
HDL	High Density Lipoprotein
ICAM-1	InterCellular Adhesion Molecule-1
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
IF γ	Interferon- γ
IL	Interleukin
IL1-Ra	Interleukin 1 receptor antagonist
iNOS	Nitric oxide synthase
IVUS	IntraVascular UltraSound
LDL	Low Density Lipoprotein
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein -1
MPO	Myeloperoxidase
NETs	Neutrophils Extracellular Traps
NF- κ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NO	Nitric Oxide
OCT	Optical Coherence Tomography
oxPLs	Oxidized-phospholipids
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PKC	Protein Kinase C
QCA	Quantitative Coronary Angiography
ROS	Reactive Oxygen Species
SCAD	Stable Coronary Artery Disease
SR-A	Scavenger Receptors A
TG	Triglycerides
TGF β	Tissue Growth Factor β
TNF	Tumor Necrosis Factor
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
AEE	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
AMI	Λείες Μυϊκές Ινες
ΣΔ2	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2
ΣΝ	Στεφανιαία Νόσος

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<u>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	σελ.1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	σελ.2
Η καρδιαγγειακή νόσος	
1.1 Εισαγωγή	σελ.2
1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα	σελ.3
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	σελ.5
Η στεφανιαία νόσος	
2.1 Το φυσιολογικό αρτηριακό τοίχωμα	σελ.5
2.2 Αθηροσκλήρωση	σελ.6
2.3 Προστατευτικοί μηχανισμοί έναντι της αθηρωμάτωσης και θρομβογένεσης	σελ.13
2.4 Παθολογοανατομικές μορφές	σελ.14
2.5 Η αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας	σελ.17
2.6 Κλινικές μορφές στεφανιαίας νόσου	σελ.19
2.7 Παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου	σελ.24
2.7.1 Γενικά	σελ.24
2.7.2 Μείζονες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου	σελ.27
2.7.3 Ελάσσονες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου	σελ.45
2.7.4 Αναδυόμενοι παράγοντες κινδύνου	σελ.47
2.8 Σκορ καρδιαγγειακού κινδύνου	σελ.56

2.9 Διάγνωση στεφανιαίας νόσου	σελ.59
2.9.1 Κλινική διάγνωση	σελ.59
2.9.2 Ηλεκτροκαρδιογραφική διάγνωση	σελ.61
2.9.3 Εργαστηριακή διάγνωση	σελ.62
2.9.4 Υπερηχογραφική διάγνωση	σελ.63
2.9.5 Άλλες διαγνωστικές μέθοδοι	σελ.63
2.10 Η στεφανιογραφία και η έκταση της στεφανιαίας νόσου	σελ.65
2.10.1 Η τεχνική της στεφανιογραφίας	σελ.65
2.10.2 Εκτίμηση στεφανιαίων αγγείων	σελ.67
2.10.3 Εκτίμηση βαρύτητας και έκτασης βλαβών	σελ.68
2.10.4 Κλινικά σύνδρομα και στεφανιογραφία	σελ.71
2.10.5 Περιορισμοί μεθόδου	σελ.73

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

σελ.74

Ασθενείς με υποψία σταθερής στηθάγχης

3.1 Ορισμός ασθενών υψηλού κινδύνου	σελ.74
3.2 Διαγνωστικός αλγόριθμος	σελ.75
3.3 Προβλήματα στεφανιογραφικού ελέγχου	σελ.77

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

σελ.78

Ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

4.1 Επιδημιολογικά δεδομένα	σελ.78
4.2 Παράγοντες κινδύνου	σελ.78
4.3 Στεφανιογραφία και έκταση στεφανιαίας νόσου	σελ.79

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	σελ.81
Σακχαρώδης διαβήτης	
5.1 Γενικά και επιδημιολογικά στοιχεία	σελ.81
5.2 Σακχαρώδης διαβήτης και στεφανιαία νόσος	σελ.82
5.2.1 Βλάβη του ενδοθηλίου	σελ.88
5.2.2 micro RNAs (miRNAs) και Επιγενετικές Αλλαγές	σελ.92
5.2.3 Πήξη αίματος και λειτουργία αιμοπεταλίων	σελ.93
5.2.4 Η αντίσταση στην ινσουλίνη	σελ.94
5.3 Στεφανιογραφικά ευρήματα επί σακχαρώδους διαβήτη	σελ.97
5.4 Βιοδείκτες αθηροσκλήρωσης σε διαβητικούς ασθενείς	σελ.98
5.4.1 Βιοδείκτες φλεγμονής	σελ.99
5.4.2 Βιοδείκτες λιπιδίων	σελ.102
5.4.3 Βιοδείκτες σχετιζόμενοι με το μεταβολισμό ασβεστίου/ φωσφόρου	σελ.103
5.4.4 Αδιποκυτοκίνες	σελ.104
5.5 Ιδιαιτερότητες Καθιερωμένων Παραγόντων Κινδύνου επί Σακχαρώδους Διαβήτη	σελ.107
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	σελ.112
Γονίδια ιντερλευκινών	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	σελ.114
Σκεπτικό και σκοπός της μελέτης	

Σημασία της παρούσας μελέτης	σελ.118
<u>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	σελ.123
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8	σελ.124
Υλικό και μέθοδοι	
8.1 Πληθυσμός μελέτης	σελ.124
8.2 Κριτήρια αποκλεισμού	σελ.124
8.3 Εκπόνηση μελέτης	σελ.125
8.4 Οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί	σελ.133
8.5 Σχεδιασμός υπομελετών	σελ.135
8.6 Στατιστική ανάλυση	σελ.139
8.6.1 Γενικά	σελ.139
8.6.2 Πρώτη υπομελέτη	σελ.140
8.6.3 Δεύτερη υπομελέτη	σελ.141
8.6.4 Τρίτη υπομελέτη	σελ.145
8.6.5 Τέταρτη υπομελέτη	σελ.146
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9	σελ.147
Αποτελέσματα	
9.1 Υπομελέτη 1	σελ.147
9.2 Υπομελέτη 2	σελ.151
9.3 Υπομελέτη 3	σελ.184

9.3.1 Γενικά στοιχεία	σελ.184
9.3.2 Ασθενείς με ασταθή στεφανιαία νόσο (ACS)	σελ.186
9.3.3 Ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (SCAD)	σελ.195
9.4 Υπομελέτη 4	σελ.254
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10	σελ.283
Συμπεράσματα	σελ.283
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ.324
SUMMARY	σελ.340
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ.353

ΓΕΝΙΚΟ

ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

Η Καρδιαγγειακή Νόσος

1.1 Εισαγωγή

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως, αγγίζοντας το 30-40% των θανάτων στις ανεπτυγμένες χώρες ([1], [2]). Ο όρος αυτός περιλαμβάνει την στεφανιαία νόσο (σταθερή στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιος θάνατος), τις παθήσεις των αγγείων του εγκεφάλου (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο), την περιφερική αρτηριακή νόσο (διαλείπουσα χωλότητα), την αθηρωμάτωση της αορτής και τα ανευρύσματα της θωρακικής και κοιλιακής αορτής. Η πλειοψηφία των ενηλίκων άνω των 60 ετών πάσχει από κάποιας μορφής καρδιαγγειακό νόσημα, με συνηθέστερο τη στεφανιαία νόσο. Παρά την πρόοδο και την εις βάθος γνώση των καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου που οδηγούν στη νόσηση, απομένει ένα 30% των καταγεγραμμένων περιστατικών που δεν μπορεί να ερμηνευθεί. Δεδομένου του υψηλού κόστους νοσηρότητας, η αναζήτηση προγνωστικών δεικτών ή και γονιδίων που θα βοηθήσουν στην έγκαιρη προληπτική αντιμετώπιση της νόσου, καθίσταται επιτακτική. Έως σήμερα, δεν έχουν γίνει επαρκείς μελέτες για το ρόλο του σακχαρώδους διαβήτη, των νεότερων δεικτών φλεγμονής αλλά και των σχετιζόμενων γονιδίων ως προς την έκφραση και έκταση της στεφανιαίας νόσου. Επίσης δεν έχουν καθιερωθεί προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης αλλά και υποτροπής της στεφανιαίας νόσου.

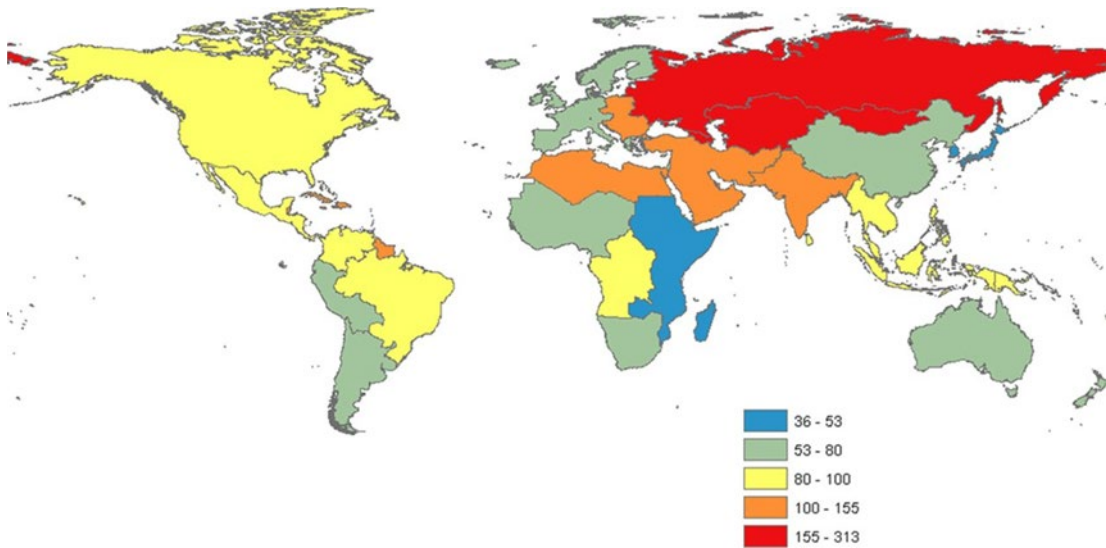
1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα

Σε παγκόσμιο επίπεδο, περί τα 20 εκ ανθρώπων πεθαίνουν εξαιτίας καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η καρδιαγγειακή νόσος αφορά πρωτίστως τη μέση ηλικία χωρίς όμως να φείδεται νεοτέρων ατόμων, υπολογίζεται δε ότι σε ηλικίες <30 ετών ο δια βίου κίνδυνος αγγίζει το 50% για τους άντρες και το 32% για τις γυναίκες με τον επιπολασμό της να είναι υψηλότερος στις ανεπτυγμένες χώρες [3, 4]. Η συχνότερη εκδήλωση της καρδιαγγειακής νόσου είναι η στεφανιαία νόσος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) (30%) [5]. Η στεφανιαία νόσος ή αλλιώς αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσος (ΣΝ, CAD), είναι συνάμα η πιο απειλητική για τη ζωή ασθένεια παγκοσμίως [6] καθώς προκαλεί τα μεγαλύτερα ποσοστά αναπηρίας και θανάτων από οποιαδήποτε άλλη πάθηση. Εκτιμάται ότι μέχρι το 2025 οι θάνατοι από ΣΝ θα ανέλθουν στα 25 εκ. το χρόνο. Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα τελευταία δημοσιοποιημένα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (2017), το 28,11% των θανάτων αποδίδονται στη ΣΝ, δηλαδή 112,4 άνθρωποι ανά 100.000 ετησίως. Με τον τρόπο αυτό η χώρα μας καταλαμβάνει την 97^η θέση στην θνητότητα από ΣΝ παγκοσμίως (Εικόνα 1) [7]. Σε χώρες υψηλού βιοτικού επιπέδου, η θνητότητα φαίνεται να είναι ελαφρώς χαμηλότερη πιθανώς λόγω καλύτερης αντιμετώπισης τόσο των παραγόντων κινδύνου (πρόληψη) όσο και της νόσου (θεραπευτική αντιμετώπιση).

Παρά τη στατιστικά αποδεδειγμένη μείωση των θανάτων και την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, οι επιπλοκές της ΣΝ παραμένουν και συχνές και δαπανηρές στην αντιμετώπισή τους. Ο οικονομικός αντίκτυπος αφορά τη νοσηλεία, την ανάγκη επαναιμάτωσης, τη φαρμακευτική αγωγή (κατά

την διάρκεια της νοσηλείας αλλά και δια βίου), ακόμη και την επιβάρυνση των τμημάτων επειγόντων περιστατικών. Υπολογίζεται ότι στις χώρες μέσου και χαμηλού εισοδήματος, μπορεί να αγγίξει και το 10% του συνολικού ετήσιου κόστους υγείας του πληθυσμού [8].

Η νόσος σχετίζεται άμεσα με το σύγχρονο τρόπο ζωής, ενώ οι συχνότερα απαντούμενοι παράγοντες κινδύνου είναι το φύλο, η ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, οι δυσλιπιδαιμίες, το κάπνισμα, η καθιστική ζωή, η ανθυγιεινή διατροφή, η κληρονομικότητα, η φυλή, και λιγότερο η κατάχρηση αλκοόλ, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, το stress, κάποια αυτοάνοσα νοσήματα και η χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων. Στους νεότερους παράγοντες κινδύνου φαίνεται να ενσωματώνονται η υπερομοκυστεϊναιμία, η χρόνια φλεγμονή και παθήσεις που χαρακτηρίζονται από υπερπηκτικότητα του αίματος. Ο σακχαρώδης διαβήτης και ειδικά ο τύπου 2, αποτελεί μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου λόγω φλεγμονής του ενδοθηλίου, του αυξημένου οξειδωτικού stress, της δυσλιπιδαιμίας και της υπερπηκτικότητας που προκαλεί [9, 10]. Χαρακτηριστικά, ένας διαβητικός ασθενής έχει 3-5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου συγκριτικά με έναν μη διαβητικό [10].



Εικόνα 1. Θάνατοι από καρδιαγγειακή νόσο ανά 100.00 άτομα [7].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

Η Στεφανιαία Νόσος

2.1 Το φυσιολογικό αρτηριακό τοίχωμα

Το υγιές τοίχωμα της στεφανιαίας αρτηρίας αποτελείται από 3 στρώματα, τον έσω, μέσο και έξω χιτώνα. Ο έσω χιτώνας αποτελείται από ενδοθηλιακά κύτταρα που περιβάλλουν τον αυλό, ενώ στον υπενδοθηλιακό χώρο ανευρίσκονται ελασίνη, ίνες κολλαγόνου και λίγες λείες μυϊκές ίνες. Ο μέσος χιτώνας διαθέτει κυρίως λείες μυϊκές ίνες, ινοβλάστες και θεμέλια ουσία που περιέχει κολλαγόνο και πρωτεογλυκάνες. Ένα υγιές ενδοθήλιο διαθέτει επιφάνεια πλούσια σε θειϊκή ηπαράνη που προστατεύει από

θρομβώσεις, παράγει την αγγειοδιασταλτική προστακυκλίνη (παράγωγο της προσταγλαδίνης) και τον EDNR (αγγειοδιασταλτικός παράγων ενδοθηλίου). Επίσης εκκρίνει πλασμινογόνο, παράγοντα von Willebrand και τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου1 (PAI-1). Τέλος, είναι τόπος παραγωγής πληθώρας κυτταροκινών και προσκολλητικών μορίων (VCAM-1, ICAM-1) και αγγειοδραστικών παραγόντων όπως η ενδοθηλίνη, η σεροτονίνη και ο αυξητικός παράγων των αιμοπεταλίων, τα οποία συμμετέχουν στην αγγειοσύσπαση. Συνολικά λοιπόν εμπλέκεται στον αγγειακό τόνο, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, την προσκόλληση των μονοκυττάρων και τη συνοδό φλεγμονή, τη δημιουργία θρόμβου, το μεταβολισμό των λιπιδίων, την κυτταρική αύξηση και την αναδιαμόρφωση του αγγείου.

2.2 Αθηροσκλήρωση

Η ετυμολογία της λέξης χαρακτηρίζει και τη νόσο, καθώς πρόκειται για εστιακή φλεγμονώδους αρχής συγκέντρωση λιπιδίων, τοπική πάχυνση του έσω χιτώνα της αρτηρίας και εν τέλει σχηματισμό αθηρώματος. Η αθηροσκλήρωση λαμβάνει χώρα στις μεγάλες και μέσου μεγέθους αρτηρίες, όπως οι εγκεφαλικές, οι στεφανιαίες, οι νεφρικές και λοιπές σπλαχνικές αρτηρίες. Αποτελεί την πρωταρχική παθογενετική διαδικασία της στεφανιαίας νόσου. Συνοπτικά θα λέγαμε ότι η αθηροσκλήρωση χαρακτηρίζεται από:

1. δυσλειτουργία του ενδοθηλίου,

2. φλεγμονή του αγγείου και

3. συσσώρευση λιπιδίων, χοληστερόλης, ασβεστίου και προϊόντων αποδόμησης των κυττάρων εντός του έσω χιτώνα του αγγείου [11].

Αναλυτικότερα, οι φάσεις αθηρωμάτωσης περιγράφονται παρακάτω:

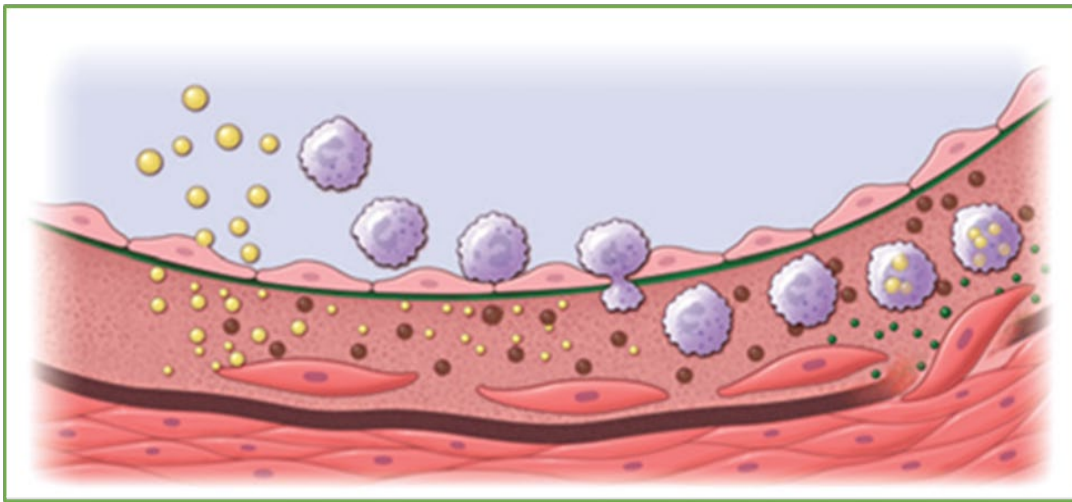
Αρχική Φάση: Η πρώτη εμφάνιση της αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων γίνεται με τις *λιπώδεις γραμμώσεις*, οι οποίες σχηματίζονται από την εστιακή συσσώρευση λιποπρωτεϊνών (LDL), που διαθέτουν απολιποπρωτεΐνη Β, εντός του έσω χιτώνα του αγγείου [12]. Ως κύριος μηχανισμός εισόδου της LDL στο ενδοθήλιο είναι η αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου. Έτερος μηχανισμός είναι η σύνδεση των λιποπρωτεϊνών με συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας (λ.χ. πρωτεογλυκάνες), παρατείνοντας έτσι το χρόνο παραμονής των πλούσιων αυτών σε λιπίδια μορίων, στο αγγειακό τοίχωμα. Τα λιποπρωτεϊνικά αυτά μόρια που παραμένουν στον εξωκυττάριο χώρο του έσω χιτώνα της αρτηρίας, υφίστανται οξειδωτικές μεταβολές. Οι σχηματιζόμενες οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες έχουν χαρακτηρησθεί ως παθογενετικές της αθηρωμάτωσης. Ειδικά εκείνες που έχουν απομονωθεί από τα ευρισκόμενα στον εξωκυττάριο χώρο αντιοξειδωτικά, είναι εξαιρετικά επιρρεπείς στην οξείδωση και δημιουργούν υδροπεροξειδία, λυσοφωσφολιπίδια, οξυστερόλες και αλδεϋδικά παράγωγα των λιπαρών οξέων και των φωσφολιπιδίων. Στα πλαίσια της διαδικασίας αυτής βρίσκονται επιπλέον, κατάλοιπα αμινοξέων και υποχλωρικό οξύ από τη δράση της μυελοϋπεροξειδάσης (MPO) εντός της αθηρωματικής πλάκας.

Συσσώρευση Λευκοκυττάρων: Σε αυτή τη φάση ενεργοποιούνται τα ενδοθηλιακά κύτταρα και συσσωρεύονται κύτταρα σχετιζόμενα με τη *φλεγμονή*. Χαρακτηριστικά συγκεντρώνονται μονοκύτταρα, τα οποία μετατρέπονται σε μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα, T και B λεμφοκύτταρα και μαστοκύτταρα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν μια σειρά μορίων προσκόλλησης και υποδοχέων στην επιφάνειά τους, κάτι το οποίο συμβάλλει στην επιπλέον συγκέντρωση των λευκοκυττάρων εντός του αρτηριακού τοιχώματος. Ο ρυθμός έκφρασης των μορίων αυτών αυξάνεται από τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και τις διατμητικές δυνάμεις ευάλωτων σημείων των αρτηριών (λ.χ. σημεία διχασμού). Οι πιο χαρακτηριστικές κυτταροκίνες είναι η IL-1, ο TNF και η πρωτεΐνη-1 η οποία σωρεύει τα μακροφάγα (MCP-1). Τα προϊόντα οξείδωσης των λιποπρωτεϊνών προκαλούν απελευθέρωση κυτταροκινών από το αγγειακό τοίχωμα, ενώ και η ίδια η υπερχοληστερολαιμία έχει φανεί ότι αυξάνει τον αριθμό των προφλεγμονωδών κυττάρων στο αίμα και στο αθήρωμα, σε επίμυες [13]. Έτσι φαίνεται η σύνδεση της συσσώρευσης λιποπρωτεϊνών με εκείνη των λευκοκυττάρων. Εν τέλει, τα λευκοκύτταρα αυτά, συνδέονται στην επιφάνεια του ενδοθηλίου των αρτηριών, μέσω των προαναφερθέντων υποδοχέων, και εισβάλλουν στο ενδοθήλιο λαμβάνοντας θέση στον έσω χιτώνα.

Σχηματισμός αφρωδών κυττάρων: Τα μονοκύτταρα που εγκαθίστανται στον έσω χιτώνα ωριμάζουν σε μακροφάγα. Τα μακροφάγα αυτά, ενδοκυτταρώνουν μόρια LDL, γεμίζουν με σταγονίδια λιπιδίων και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Η ενδοκυττάρωση αυτή γίνεται μέσω ειδικών εκκαθαριστικών υποδοχέων (scavenger receptors) οι οποίοι

“προτιμούν” τα οξειδωμένα μόρια LDL και εκείνα της πολύ χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (VLDL).

Τα ανωτέρω αποτελούν τα αρχικά στάδια γέννησης των λιπωδών γραμμώσεων, δηλαδή του προαγγέλου της αθηρωματικής πλάκας, και χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση των αφρώδων κυττάρων (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Ο σχηματισμός του αθηρώματος. Τα μόρια LDL (κίτρινα σφαιρίδια), εισβάλλουν στον έσω χιτώνα, συνδέονται με στοιχεία της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και παγιδεύονται. Ακολουθεί η οξείδωσή τους και η μετατροπή τους σε οξειδωμένα μόρια LDL (καφέ σφαιρίδια). Αυτά, διεγείρουν την τοπική φλεγμονή, η οποία με τη σειρά της προάγει την έκφραση προσκολλητικών μορίων ώστε να συσσωρευτούν μονοκύτταρα. Κάποια μονοκύτταρα, διεγερόμενα από τα οξειδωμένα μόρια χοληστερόλης και τις κυτταροκίνες (πράσινα σφαιρίδια), εισέρχονται στον έσω χιτώνα. Εκεί, εκφράζουν υποδοχείς εκκαθάρισης (scavenger receptors), ενδοκυτταρώνουν οξειδωμένα μόρια LDL και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Κατά την πρόοδο των λιπωδών γραμμώσεων σε αθηρωματική πλάκα, λεία μυϊκά κύτταρα (άτρακτοι) μεταναστεύουν από τον μέσο χιτώνα και διασχίζοντας την έσω ελαστική μεμβράνη (συνεχής γραμμή) και συσσωρεύονται στον έσω χιτώνα. Εκεί, εγκαθίστανται στην εξωκυττάρια ουσία αποτελώντας τον κύριο όγκο του αθηρώματος [14].

Η εξέλιξη των λιπωδών γραμμώσεων: τα μακροφάγα ενδοκυτταρώνουν λιποπρωτεΐνες και τις απομακρύνουν από την βλάβη. Κάποια από αυτά, εγκαταλείπουν τις βλάβες μέσω του αρτηριακού τοιχώματος, ενώ κάποια αποπίπτουν αφήνοντας πίσω τους βλαβερά λιπίδια. Ο πολλαπλασιασμός των μακροφάγων επηρεάζεται θετικά από ειδικούς αιμοποιητικούς παράγοντες, οι οποίοι εκκρίνονται στις αθηρωματικές βλάβες. Από την άλλη, η HDL, μέσω της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης, και τους ABC μεταφορείς, συμβάλλει στην απομάκρυνση λιπιδίων από το αθήρωμα και στη μετατροπή τους σε χολικά οξέα από το ήπαρ. Το αν εν τέλει θα υπάρξει ικανή ποσότητα λιπιδίων ελεύθερη στο αρτηριακό τοίχωμα, είναι αυτό που καθορίζει και την τάση αθηρογένεσης. Εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του αθηρώματος παίζει και η απόπτωση των αφρώδων κυττάρων. Τα αφρώδη κύτταρα περιέχουν συν τοις άλλοις microRNAs, κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες. Η απόπτωσή τους και η ελλιπής κάθαρση των υπολειμμάτων (efferocytosis) ευθύνονται για τον ταχύ σχηματισμό του πλούσιου σε λιπίδια νεκρωτικού πυρήνα των εγκατεστημένων αθηρωματικών πλακών. Στη συνέχεια, μια σειρά αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών (ΛΜΙ) και συνεπώς την παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας από αυτές. Οι ΛΜΙ ευθύνονται για την εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας καθώς και τον σχηματισμό ινώδους κάψας. Οι εκκρινόμενες IL-1 και TNF, οδηγούν σε έκκριση του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα (PDGF), αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών κτλ. Στον αντίποδα, η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), η οποία εκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα των αθηρωματικών πλακών, σταματά τη

σύνθεση κολλαγόνου από τα ΛΜΙ. Η διατήρηση ή μη της ισορροπίας σύνθεσης συνδετικού ιστού που σχηματίζεται από την εξωκυττάρια ουσία καθορίζει την εξέλιξη ή μη της αθηρωματικής πλάκας από πλούσια σε αφρώδη κύτταρα, σε πλούσια σε θεμέλια ουσία-κολλαγόνο και το σχηματισμό ινώδους κάψας (Πίνακας 1). Η ινώδης κάψα είναι ουσιαστικά μια κολλαγονική "ουλή" η οποία σε μια πιο "ώριμη" πλάκα περιβάλλει τον νεκρωτικό πυρήνα του αθηρώματος [15].

ΠΑΡΑΓΩΝ	ΕΚΚΡΙΣΗ	ΡΟΛΟΣ
PDGF	Ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα	Μετανάστευση ΛΜΙ από τον μέσο στον έσω χιτώνα
TGF-β	Ενεργοποιημένα αιμοπετάλια	Επιτάχυνση παραγωγής κολλαγόνου
IF-γ	Ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα	Μείωση σύνθεσης κολλαγόνου

Πίνακας 1. Παράγοντες που επηρεάζουν θετικά το σχηματισμό κολλαγόνου στην αθηρωματική πλάκα από τα ΛΜΙ. TGF-β: μετατρεπτικός παράγων-β.

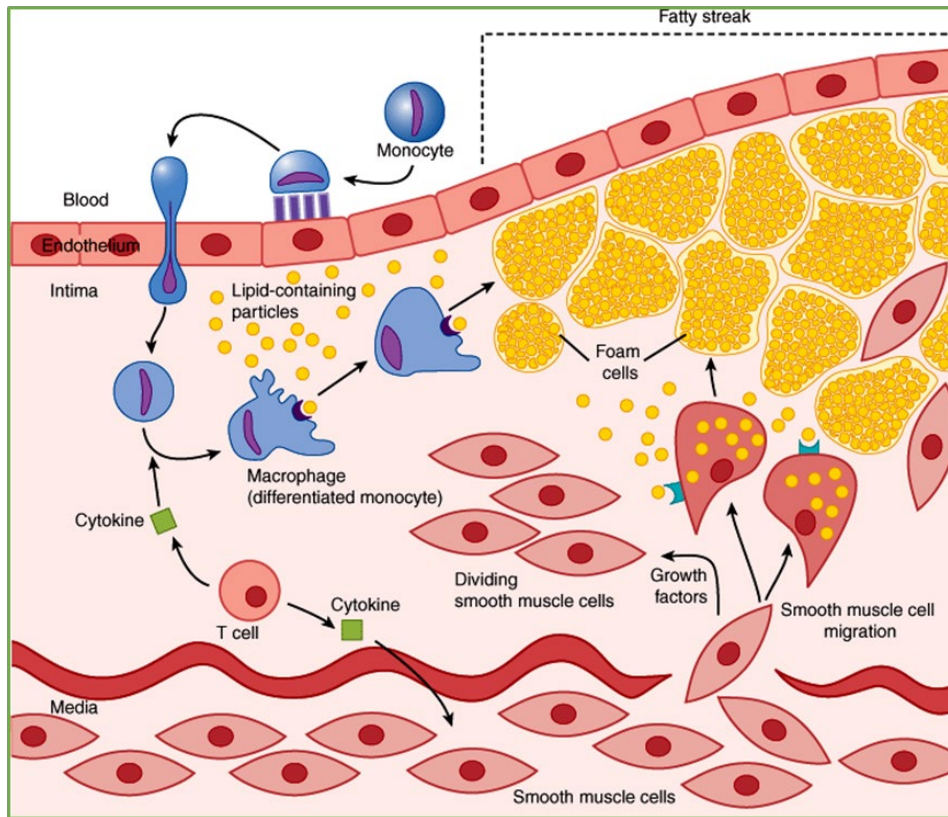
Η ακεραιότητα του ενδοθηλίου παίζει καθοριστικό ρόλο και στην δημιουργία *θρόμβων* εντός του αγγείου. Ο σχηματισμός λιπωδών γραμμώσεων συμβαίνει σε ένα υγιές ενδοθήλιο, όμως σταδιακά δημιουργούνται βλάβες σε απογυμνωμένα σημεία του. Τα σημεία αυτά αποκαλύπτουν την υποκείμενη θεμέλια ουσία και οδηγούν σε σχηματισμό μικροθρόμβων με τη συμβολή των αιμοπεταλίων. Οι θρόμβοι που

σχηματίζονται διεγείρουν περαιτέρω τη μετανάστευση και πολλαπλασιασμό των ΛΜΙ και συνεπώς την παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας. Κάποιοι από αυτούς θα διαλυθούν αυτόματα, όμως η συμβολή τους στην αθηρογένεση παραμένει σημαντική.

Παράλληλα, τα *ενεργοποιημένα αιμοπετάλια*, τα μακροφάγα και τα δυσλειτουργικά ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν αυξητικό παράγοντα ομοιάζοντα στην ινσουλίνη, μετατρεπτικούς παράγοντες άλφα και βήτα, θρομβίνη και αγγειοτενσίνη II, τα οποία είναι μιτογόνες ουσίες. Έτσι, δημιουργείται ένα μικροαγγειακό δίκτυο εντός των αθηρωματικών πλακών (*vasa vasorum*). Τα αγγεία αυτά αποτελούν μία επιπλέον εκτεταμένη επιφάνεια στην οποία σωρεύονται λευκοκύτταρα καθώς διέρχονται από και προς το αθήρωμα. Η σχετική έλλειψη μονοξειδίου του αζώτου επιδεινώνει τη φάση αυτή της αθηρογένεσης [16]. Τα μικρά αυτά νέα αγγεία είναι ευάλωτα και οδηγούν συχνά σε τοπική αιμορραγία εντός της πλάκας. Η αιμορραγία με τη σειρά της προκαλεί συγκέντρωση θρομβίνης και συνεπώς προάγει την τοπική θρομβογένεση. Επιπλέον, μέσω της θρομβίνης ενεργοποιούνται περαιτέρω οι ΛΜΙ και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι ΛΜΙ και τα μακροφάγα αποπίπτουν εντός της αθηρωματικής πλάκας κι έτσι παρατηρείται το φαινόμενο τα πιο σύμπλοκα και ώριμα αθηρώματα να έχουν κυρίως ινώδη παρά κυτταρικά στοιχεία. Σε αυτό παίζουν σπουδαίο ρόλο οι TGF-β and IFN-γ (Πίνακας 1).

Μία άλλη διαδικασία που δύναται να λάβει παράλληλα χώρα είναι η ασβεστοποίηση της αθηρωματικής πλάκας, η οποία προάγεται από την

νεοαγγείωση. Παρατηρείται κυρίως στα σημεία αυξημένης φλεγμονής και ομοιάζει εκείνης του σχηματισμού οστίτη ιστού (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Συνοπτική απεικόνιση της γένεσης και προόδου του αθηρώματος. [17].

2.3 Προστατευτικοί Μηχανισμοί έναντι της Αθηρωμάτωσης και Θρομβογένεσης

Το υγιές αρτηριακό τοίχωμα διαθέτει αμυντικούς μηχανισμούς απέναντι στην αθηρωμάτωση. Το μονοξειδίο του αζώτου, που παράγεται από το ενδοθήλιο, έχει αντιφλεγμονώδη δράση και προκαλεί αγγειοδιαστολή.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα T-ρυθμιστικά κύτταρα δρουν προστατευτικά απέναντι στην αθηροσκλήρωση, ελέγχοντας τα T8 κύτταρα [18]. Επίσης υπάρχουν μεσολαβητές που είτε αποτρέπουν τον σχηματισμό είτε λύουν ένα θρόμβο. Τέτοιοι είναι η θρομβοδουλίνη, οι ενεργοποιητές της ουροκινάσης και του ιστικού πλασμινογόνου και η προστακυκλίνη. Μόνο η ανισορροπία μεταξύ ενδογενών ινωδολυτικών και θρομβογόνων παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό θρόμβου.

Επιπροσθέτως, η συνεχής υποξία που οφείλεται σε σιωπηλές στενώσεις (στενώσεις που δεν προκαλούν συμπτωματολογία στηθάγχης), οδηγεί συχνά σε αγγειογένεση και δημιουργία παράπλευρης κυκλοφορίας του μυοκαρδίου. Έτσι, ακόμη και σε ολική απόφραξη κάποιας στεφανιαίας αρτηρίας η αιμάτωση μπορεί να διατηρηθεί σε ικανοποιητικά επίπεδα.

2.4 Παθολογοανατομικές Μορφές

Οι αθηρωματικές πλάκες κατατάσσονται σε έξι μεγάλες κατηγορίες βάσει των παθολογονατομικών χαρακτηριστικών τους, τα οποία σήμερα μπορούμε να εκτιμήσουμε με τη βοήθεια ενδοαγγειακού υπερήχου (IVUS) και οπτικής συνεκτικής τομογραφίας (OCT) *in vivo*.

Τύπος I: πρόκειται για το αρχικότερο στάδιο βλάβης, όπου παρουσιάζεται αρκετή λιποπρωτεΐνη προκειμένου να αυξήσει τον αριθμό των μακροφάγων και συνεπώς των αφρωδών κυττάρων. Συνήθως παρουσιάζεται σε διχασμούς αγγείων και σε σημεία αυξημένων διατμητικών δυνάμεων.

Τύπος II: στον τύπο αυτό επικρατούν κυρίως τα αφρώδη κύτταρα και οι ΛΜΙ. Αναφέρονται και ως λιπώδεις γραμμώσεις.

Τύπος III: στη βλάβη προστίθενται εξωκυττάρια σταγονίδια λιπιδίων και λοιπά μικροσωματίδια που διακόπτουν τη συνοχή των ΛΜΙ. Χαρακτηρίζεται ως "προαθήρωμα".

Τύπος IV: σε εξέλιξη του προηγούμενου, τα εξωκυττάρια μόρια λιπιδίων συσσωρεύονται σχηματίζοντας τον λιπιδικό πυρήνα του αθηρώματος. Καλείται και "αθήρωμα".

Τύπος V: η παρουσία του λιπιδικού πυρήνα συνοδεύεται από στρώμα ινώδους συνδετικού ιστού. Ονομάζεται και "ινοαθήρωμα". Παρουσιάζει τους παρακάτω υποτύπους:

Va: τυπικό ινοαθήρωμα, διαθέτει λιπιδικό πυρήνα και παχύ στρώμα ινώδους κάψας

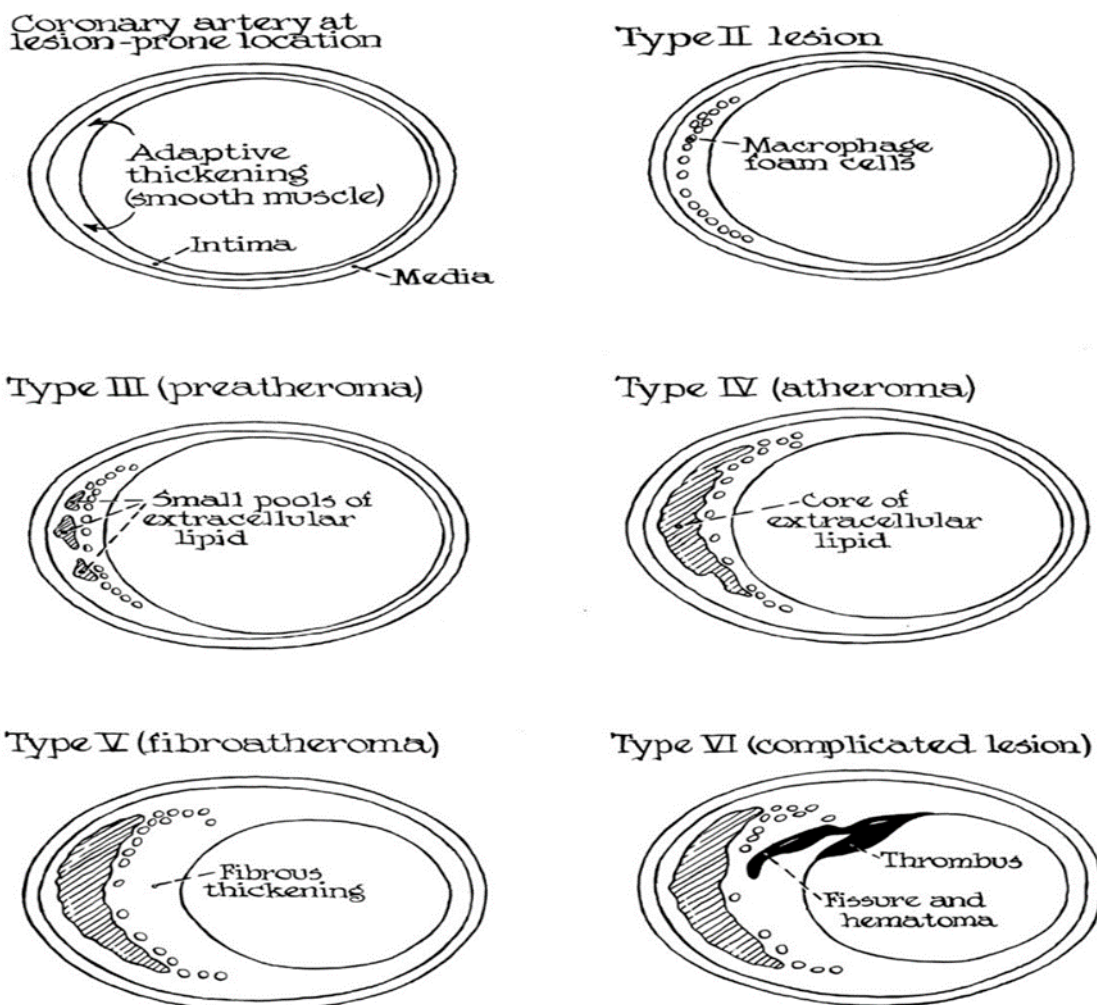
Vb: ασβεστοποιημένη βλάβη

Vc: ινώδης πλάκα, σχεδόν απουσία λιπιδικού πυρήνα.

Τύπος VI: στον τύπο αυτό σημειούνται ρήξεις, αιμάτωμα ή/και θρόμβος στην αθηρωματική πλάκα. Θεωρείται "σύνθετη" βλάβη [19] (Εικόνα 4).

Τα αποτελέσματα του σχηματισμού μιας αθηρωματικής πλάκας στα στεφανιαία αγγεία είναι καθοριστικά καθώς οδηγούν σε αναδιαμόρφωση του αγγείου, οξεία και χρόνια απόφραξη του αυλού, ανώμαλη αιματική ροή και μειωμένη παροχή οξυγόνου στα αιματούμενα όργανα. Οι τύποι I και II εμφανίζονται από την παιδική ηλικία, όπου ξεκινά η αθηρωμάτωση. Οι

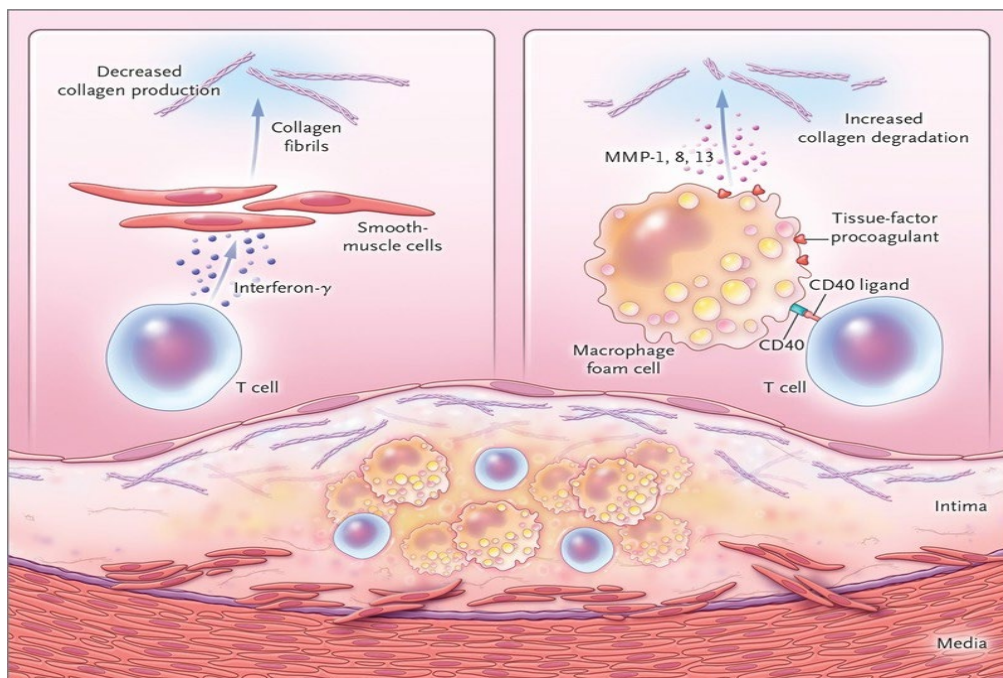
τύποι I, II, III είθισται να παραμένουν κλινικά σιωπηλοί, ως μια λανθάνουσα φάση συνάθροισης και προόδου των βλαβών. Περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες οδηγούν τελικά στην εκδήλωση της νόσου συνήθως από τη μέση περίπου ηλικία [20]. Συχνά παρατηρείται μετάβαση του τύπου V στον τύπο VI και τανάπαλιν. Παρά ταύτα, δεν εξελίσσονται όλες οι πλάκες σε ώριμα αθηρώματα.



Εικόνα 4. Παθολογοανατομικές μορφές της αθηρωματικής πλάκας [19].

2.5 Η αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας

Μια πλάκα ορίζεται ως ευάλωτη όταν έχει λεπτή ινώδη κάψα, μεγάλο πυρήνα λιπιδίων, είναι πλούσια σε μακροφάγα, παρουσιάζει προς τα έξω (θετική) αναδιαμόρφωση και αραιή κατά τόπους επασβέστωση. Επιμέρους χαρακτηριστικά είναι η αφθονία T-λεμφοκυττάρων, δηλαδή η έντονη φλεγμονή και η σχετική έλλειψη ΛΜΙ (Πίνακας 2). Στα σημεία ρήξης μιας πλάκας παρατηρείται έντονη φλεγμονή με σημαντικές ποσότητες IF- γ , η οποία εμποδίζει την έκκριση κολλαγόνου. Ανευρίσκονται επίσης αυξημένα επίπεδα λοιπών κυτταροκινών που εκκρίνονται από τα T-ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα και προάγουν την αποδόμηση της ινώδους κάψας μέσω πρωτεολυτικών ενζύμων (Εικόνα 5). Το αποτέλεσμα είναι η πλήρης απόφραξη του στεφανιαίου αγγείου από θρόμβο που περιέχει συσσωματώματα αιμοπεταλίων και ινική [κλινικά εκδηλώνεται ως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρταση του ST διαστήματος (STEMI)], ενώ όταν υπάρχει παράπλευρο δίκτυο ή η απόφραξη είναι ατελής, κλινικά εκδηλώνεται ως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάρταση του ST διαστήματος (NSTEMI). Η φλεγμονή αποτελεί τελευταίως το επίκεντρο των μελετών μιας και παίζει καίριο ρόλο σε κάθε σχεδόν στάδιο δημιουργίας και εξέλιξης του αθηρώματος [21, 22]. Χωρίς όμως τη συσσώρευση τροποποιημένων λιπιδίων εντός του αγγειακού τοιχώματος, οι πρωταρχικοί μηχανισμοί φλεγμονής λίγο θα συνεισέφεραν στις κλινικές εκδηλώσεις της καρδιαγγειακής νόσου [20].



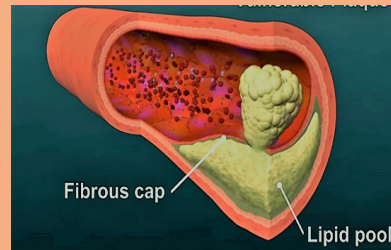
Εικόνα 5. Οι φλεγμονώδεις μηχανισμοί πίσω από την αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας. Διατομή φλεγμονώδους πλάκας με τον λιποδεϊδικό πυρήνα (κάτω). Περιέχει μακροφάγα αφρώδη κύτταρα (κίτρινο) και T-λεμφοκύτταρα (μπλε). Ο έσω και μέσος χιτώννας περιέχει λείες μυϊκές ίνες (κόκκινο), οι οποίες είναι η πηγή του αρτηριακού κολλαγόνου (ελικοειδείς σχηματισμοί). Τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα εκκρίνουν ιντερφερόνη-γ (IF-γ), η οποία εμποδίζει την παραγωγή νέου διάμεσου κολλαγόνου που απαιτείται για τη διατήρηση και διόρθωση της ινώδους κάψας της αθηρωματικής πλάκας (άνω αριστερά). Τα T-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούν επίσης τα μακροφάγα εκφράζοντας την CD-40 πρωτεΐνη, η οποία συνδέεται στον αντίστοιχο υποδοχέα στα μακροφάγα. Πυροδοτείται έτσι η υπερπαραγωγή κολλαγενασών που ονομάζονται μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs 1, 8, 13), οι οποίες οδηγούν σε αποδόμηση του κολλαγόνου (άνω δεξιά). Η σύνδεση της CD-40 στον υποδοχέα οδηγεί επίσης σε υπερπαραγωγή του προαθηρογόνου ιστικού παράγοντα (TF). Έτσι, η φλεγμονή αποσταθεροποιεί την πλάκα μειώνοντας την παραγωγή κολλαγόνου και αυξάνοντας την αποδόμηση αυτού, οδηγώντας σε ρήξη και θρόμβωση [23].

Μεγάλος λιπιδικός πυρήνας

Έντονη τοπική φλεγμονή

Λεπτή ινώδης κάψα

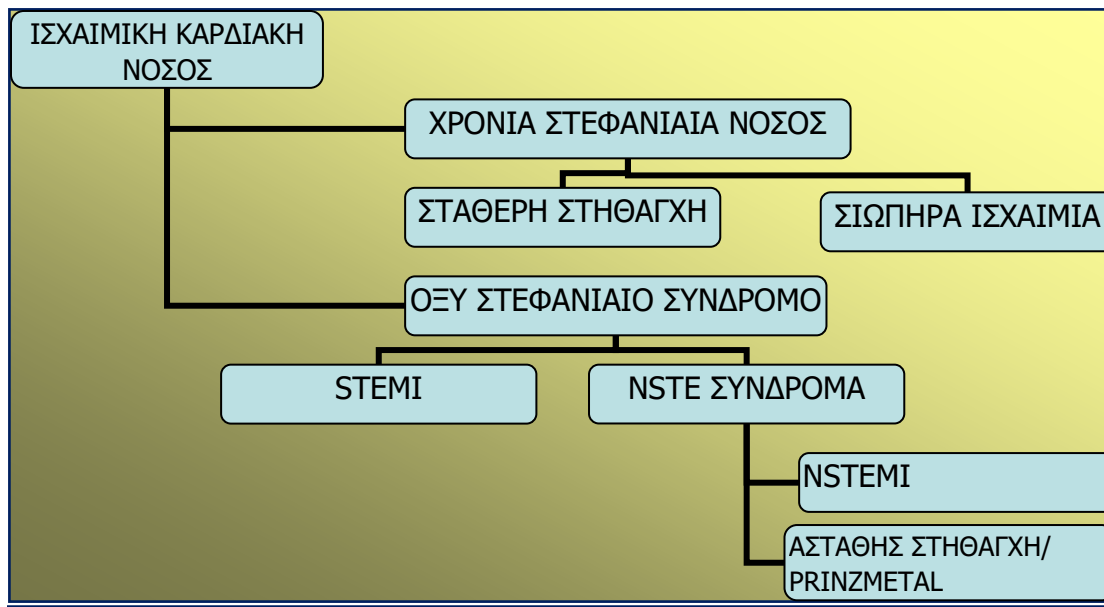
Συνήθως <50% στένωση του αγγειακού αυλού



Πίνακας 2. Τα χαρακτηριστικά της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας.

2.6 Κλινικές Μορφές Στεφανιαίας Νόσου

Όπως ήδη αναφέρθηκε, το συχνότερο αίτιο της Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ) είναι η αθηρωμάτωση. Με την πάροδο του χρόνου και την άθροιση μη ρυθμιζόμενων παραγόντων κινδύνου, οι σχηματιζόμενες στο αρτηριακό τοίχωμα αθηρωματικές πλάκες μπορεί να προκαλέσουν στένωση ή απόφραξη του αυλού μιας αρτηρίας. Αυτό οδηγεί σε ισχαιμία (κατάσταση όπου το προσφερόμενο οξυγόνο στους ιστούς είναι μικρότερο από τις ανάγκες για τη φυσιολογική και πλήρη λειτουργία τους) ή και νέκρωση των ιστών που αιματώνονται από την πάσχουσα αρτηρία (έμφραγμα του μυοκαρδίου). Τα ανωτέρω μπορούν να λάβουν χώρα είτε ως σταδιακός σχηματισμός πλακών με αποτέλεσμα τη στένωση του αγγειακού αυλού (*σταθερή στηθάγχη*), είτε ως οξεία ρήξη ή διάβρωση των αθηρωματικών πλακών, με αποτέλεσμα το σχηματισμό θρόμβου και συνεπώς το *οξύ στεφανιαίο επεισόδιο* (έμφραγμα με ανάσπαση του ST, έμφραγμα χωρίς ανάσπαση του ST και ασταθής στηθάγχη) (Διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1. Η έκφραση της στεφανιαίας νόσου.

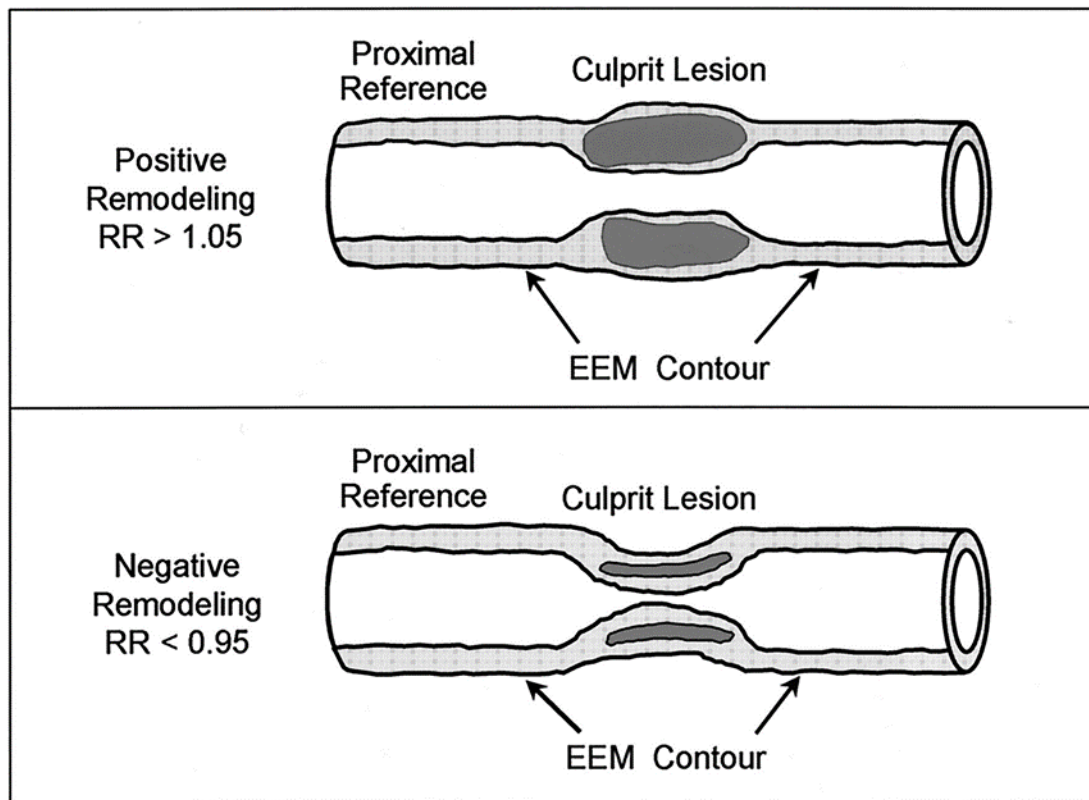
Στην πραγματικότητα, τα περισσότερα αθηρώματα δεν παρουσιάζουν συμπτωματολογία και πολλά από αυτά δεν οδηγούν καν σε κλινικά συμβάματα. Καίριο ρόλο στο πώς θα εκδηλωθεί ή όχι η αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων παίζει η αναδιαμόρφωση. Καθώς η αθηρωματική πλάκα μεγαλώνει, οι αρτηρίες φαίνεται να προβάλλουν προς τα έξω, διαστέλλονται τοπικά, και μόνο όταν η πλάκα καταλάβει περισσότερο από το 40% της περιοχής που αφορίζεται από τον έσω ελαστικό χιτώνα, ξεκινά η στένωση του αυλού τους (Εικόνα 6 α, 7 α). Αυτό καλείται "θετική αναδιαμόρφωση" και σχετίζεται με πλάκες που παραμένουν για πολλά χρόνια μη αποφρακτικές, παρά ταύτα πιο επιρρεπείς σε θρόμβωση και οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Κρίσιμος βαθμός στένωσης ενός αγγείου θεωρείται το 50% της στένωσης της διαμέτρου του, διότι τότε περιορίζεται η ικανότητα αύξησης της ροής προκειμένου να καλυφθούν οι ανάγκες του

μυοκαρδίου όταν αυτές είναι αυξημένες (π.χ. συνθήκες άσκησης). Όταν η στένωση αυτή φτάσει στο 80%, τότε μειώνεται η αιματική παροχή σημαντικά οδηγώντας σε ισχαιμία του μυοκαρδίου κατά την ηρεμία ή σε ελάχιστη αύξηση του έργου αυτού. Το σημείο της στένωσης καθορίζει το ισχαιμούν τμήμα του μυοκαρδίου και την βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων. Έτσι, οξείες στενώσεις του στελέχους ή των στομιών των στεφανιαίων αγγείων προκαλούν σοβαρά κλινικά σύνδρομα καθώς η ισχαιμία αφορά εκτεταμένη μυοκαρδιακή περιοχή. Αντιθέτως, επί χρονίων στενώσεων των στεφανιαίων αρτηριών, συνήθως έχει αναπτυχθεί παράπλευρο δίκτυο, το οποίο μάλιστα μπορεί να εξασφαλίσει την επαρκή αιμάτωση και βιωσιμότητα του μυοκαρδίου σε ηρεμία, αλλά όχι σε έργο. Η παθολογία στην οποία οδηγούν, εξηγείται όμως κυρίως από τη δημιουργία επιπολής διαβρώσεων του ενδοθηλίου ή τη ρήξη της ινώδους κάψας των ευάλωτων πλακών. Σε μία αθηρωματική πλάκα με πλούσιο πυρήνα λιπιδίων, τα μακροφάγα εκκρίνουν άφθονο ιστικό παράγοντα. Ο τραυματισμός του ενδοθηλίου ή η ρήξη της ινώδους κάψας έχει σαν αποτέλεσμα την επαφή του παράγοντα αυτού με τους παράγοντες πήξης του αίματος και τον επακόλουθο σχηματισμό στρώματος αιμοπεταλίων. Μετά από επίδραση αγωνιστών όπως το κολλαγόνο, η επινεφρίνη, η σεροτονίνη και το ADP, ξεκινά η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκκρίνουν θρομβοξαάνη A₂, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αγγειοσύσπαση, ενεργοποιεί περαιτέρω τα αιμοπετάλια και δεν επιτρέπει την ινωδόλυση. Πέραν της έκκρισης θρομβοξαάνης, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων οδηγεί σε αλλαγές του υποδοχέα τους IIb/IIIa, ο οποίος τώρα προάγει την συγκόλληση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους αλλά και με

το ινωδογόνο. Τελικά ενεργοποιείται ο καταρράκτης της πήξης στο σημείο της ρήξης ή της διάβρωσης. Εάν ο θρόμβος που σχηματισθεί δεν ενσφηνωθεί εντός τμήματος στεφανιαίου αγγείου ή δεν είναι ικανός για πλήρη απόφραξη αυτού, τότε ίσως παρουσιαστεί στηθάγχη ηρεμίας ή και κανένα σύμπτωμα (Εικόνα 7β). Στο 30% των περιπτώσεων πρωτοεμφανίζονται ως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (Εικόνα 7γ). Εάν η απόφραξη του αυλού είναι πλήρης οδηγούμαστε σε STEMI. Τότε, το μέγεθος της βλάβης του μυοκαρδίου θα εξαρτηθεί από την περιοχή που αιματώνει το αποφραχθέν αγγείο, τη διάρκεια της διακοπής αιματικής παροχής, την παρουσία παράπλευρου δικτύου, τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο δεδομένης της μειωμένης παροχής, τους ενδογενείς παράγοντες που δύνανται να προάγουν την λύση του θρόμβου και τον βαθμό επανόδου της αιμάτωσης μετά τη διάνοιξη της βλάβης. Έχει διατυπωθεί η άποψη, ότι τα πολλαπλά επεισόδια μικρορήξεων και αύξησης της πλάκας, μέσω παραγωγής ινώδους ιστού, είναι μια αιτία δημιουργίας πιο σύμπλοκων βλαβών (Εικόνα 7δ). Επί απουσίας κριτικών στενώσεων, άρα και παράπλευρου δικτύου, μία αιφνίδια ρήξη πλάκας και απόφραξη του αγγείου, έχει ως αποτέλεσμα το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST. Σε σπανιότερες περιπτώσεις, ο θρόμβος σχηματίζεται ενδοτοιχωματικά, μη επηρεάζοντας τον αυλό.

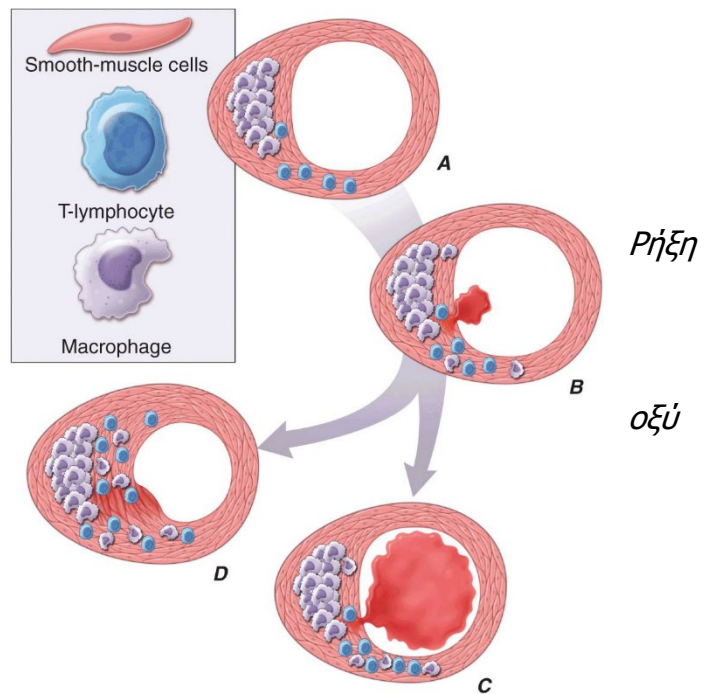
Η “αρνητική αναδιαμόρφωση” αφορά σε μη τοπική διαστολή του τοιχώματος αγγείου στο σημείο του αθηρώματος και σε σταθερή ανάπτυξη αυτού προς τον αυλό με συνέπεια τη στένωση. Οι πλάκες αυτές ευθύνονται συνήθως για την εκδήλωση *σταθερής στηθάγχης* και λιγότερο για ρήξη και

θρόμβωση (Εικόνα 6β) [24]. Η πλήρης απόφραξη του αγγείου θα εκφραστεί ως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.



Εικόνα 6 α και β. Θετική (άνω) και αρνητική (κάτω) αναδιαμόρφωση (remodeling). EEM: Έξω Ελαστικός Χιτώνας [24].

Εικόνα 7: Η έκβαση της αθηρωματικής πλάκας. *A:* Θετική αναδιαμόρφωση διατηρώντας τη βατότητα του αγγειακού αυλού. *B:* της ινώδους κάψας, σχηματισμός μικροθρόμβου. *Γ:* Πλήρης απόφραξη του αγγείου από θρόμβο, έμφραγμα του μυοκαρδίου. *Δ:* Οι πολλαπλές μικρορήξεις και αναγέννηση της αθηρωματικής πλάκας προκαλεί το σχηματισμό έκκεντρης και στενωτικής βλάβης με πάχυνση του ινώδους χιτώνα [14].



2.7 Παράγοντες Κινδύνου Στεφανιαίας Νόσου

2.7.1 Γενικά

Το 70% των ασθενών με στεφανιαία νόσο παρουσιάζουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, συνεπώς ο καθορισμός των παραγόντων αυτών και ο προσδιορισμός των ασθενών υψηλού κινδύνου ήταν ανέκαθεν σημαντικά [25]. Οι παράγοντες κινδύνου, χωρίζονται σε τροποποιήσιμους (μέσω αλλαγής τρόπου ζωής ή/και φαρμακοθεραπείας) και μη τροποποιήσιμους (Πίνακας 3).

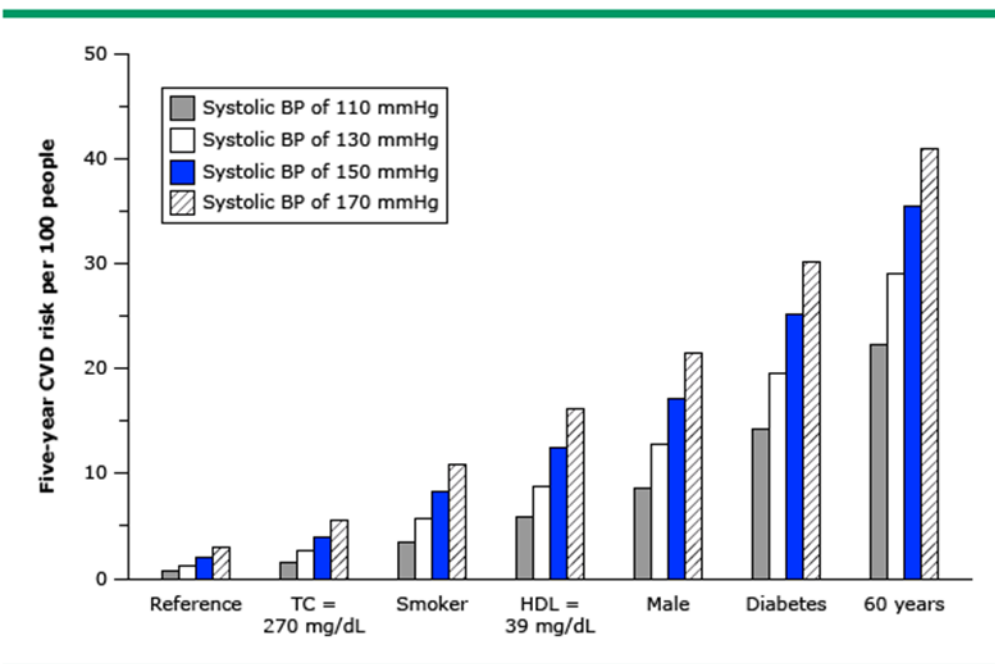
ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ	ΜΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ
Κάπνισμα	Ηλικία
Δυσλιπιδαιμία	Άρρεν Φύλο
Αρτηριακή Υπέρταση	Οικογενειακό ιστορικό
Σακχαρώδης Διαβήτης	
Χρόνια Νεφρική Νόσος	
Κοιλιακή Παχυσαρκία	
Αλβουμινουρία	
Κατανάλωση αλκοόλ	
Μειωμένη φυσική δραστηριότητα	
Μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών	

Πίνακας 3. Καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου.

Όπως φαίνεται, πολλοί από τους παράγοντες αυτούς είναι τροποποιήσιμοι και μάλιστα 9 από αυτούς βρίσκονται σταθερά περίπου στο 90% των ασθενών με πρώτη εκδήλωση το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου: το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η κοιλιακή παχυσαρκία, οι διάφορες ψυχοκοινωνικές συνιστώσες, η τακτική κατανάλωση αλκοόλ και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα [26]. Η υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η

παχυσαρκία και το κάπνισμα εντοπίζονται στο 75% των ασθενών με στεφανιαία νόσο και ευθύνονται για περισσότερα από τα μισά περιστατικά καρδιαγγειακών θανάτων [4, 27]. Αρτηριακή υπέρταση ορίζεται η αρτηριακή πίεση >139/89mmHg και η δυσλιπιδαιμία ως επίπεδα LDL >115mg/dl, τριγλυκεριδίων >150mg/dl και επίπεδα HDL <40mg/dl για άνδρες και <50mg/dl για γυναίκες. Η παρουσία περισσότερων του ενός παραγόντων κινδύνου, πολλαπλασιάζει τον συνολικό κίνδυνο [28] (Πίνακας 4). Η μελέτη Framingham ήταν εκείνη που έθεσε τη βάση για τη συστηματική μελέτη τους.

Additive effects of risk factors on cardiovascular disease at five years



Πίνακας 4. Το αθροιστικό αποτέλεσμα 5ετούς καρδιαγγειακής νοσηρότητας με παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου. Η κατηγοριοποίηση γίνεται βάσει ΣΑΠ 110-130-150-170mmHg και το σημείο αναφοράς αποτελεί μη διαβητική γυναίκα 50 ετών, μη καπνίστρια, με ολική χοληστερόλη 154mg/dl και HDL 62mg/dl [28].

2.7.2 Μείζονες Παράγοντες Καρδιαγγειακού Κινδύνου

Ηλικία: Για κάθε δεκαετία που περνά διπλασιάζεται η ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Ειδικότερα, η ηλικία 40-50 ετών προσδίδει 2% αύξηση του κινδύνου, ενώ φτάνουμε στο 13% σε ηλικίες 71-80 έτη [29]. Σε μεγαλύτερες ηλικίες, οι παράγοντες κινδύνου προσδίδουν μικρότερο σχετικό κίνδυνο.

Άρρεν Φύλο: Μία από τις σημαντικότερες μελέτες, η ONTARGET, κατέδειξε τον κατά 20% μεγαλύτερο κίνδυνο που παρουσιάζουν οι άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες για καρδιαγγειακά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, και συνδυαστικά αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιακής ανεπάρκειας [30]. Έχει φανεί δε συσχέτιση των τιμών τεστοστερόνης με την αγγειογραφική έκταση της στεφανιαίας νόσου (Gensini Score) [31]. Αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι οι γυναίκες έχουν ευνοϊκότερο λιπιδαιμικό προφίλ, τουλάχιστον κατά την εφηβεία, με χαμηλότερα επίπεδα LDL και non-HDL, κάτι το οποίο αντιστρέφεται όμως μετά την εμμηνόπαυση [32]. Υπάρχει επίσης η άποψη ότι ίσως η αυξημένη συχνότητα στεφανιαίας νόσους τους άνδρες σχετίζεται με τα υψηλότερα ποσοστά καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλ [33]. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι με την πάροδο της ηλικίας, τα επίπεδα τεστοστερόνης μειώνονται, κάτι το οποίο σχετίζεται με δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη, και έτσι πιθανολογείται μια προστατευτική δράση της τεστοστερόνης, κάτι το οποίο είναι ακόμη θέμα διαμάχης [31]. Εικάζεται ότι υπεύθυνο για τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στους άνδρες είναι το χρωμόσωμα Y, και μάλιστα βάσει

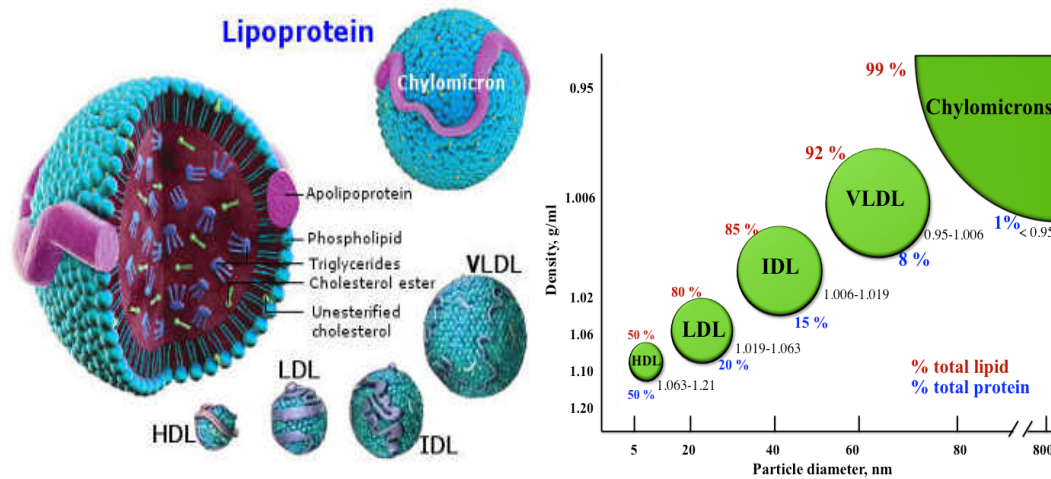
συγκεκριμένων γονοτύπων (απλότυποι) προσδίδεται μεγαλύτερος ή μικρότερος κίνδυνος. Οι γνωστοί απλότυποι που έχουν συσχετισθεί με τη στεφανιαία νόσο είναι 13, με τον απλότυπο I να ανήκει σχεδόν αποκλειστικά στα ευρωπαϊκά φύλα. Επιπρόσθετα, στο φύλο προστίθεται και το ζήτημα του θετικού οικογενειακού ιστορικού στεφανιαίας νόσου [34]. Ενδιαφέρον αποτελεί το εύρημα πως το θετικό οικογενειακό ιστορικό επιβαρύνει ιδιαίτερα το άρρεν φύλο, ενώ για τις γυναίκες ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα και η χαμηλή HDL φαίνεται να έχουν σοβαρότερες συνέπειες από ό,τι στους άνδρες [35, 36].

Αρτηριακή Υπέρταση: Με τον όρο αρτηριακή υπέρταση χαρακτηρίζεται η δις τουλάχιστον επιβεβαιωμένη συστολική πίεση ≥ 140 mmHg ή η διαστολική ≥ 90 mmHg ή η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής. Η αρτηριακή υπέρταση είναι μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας παγκοσμίως και αποτελεί έναν καθιερωμένο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων [37]. Η νόσος αναπτύσσεται σε υπάρχον γενετικό υπόβαθρο με την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων. Η παχυσαρκία, η αυξημένη κατανάλωση άλατος και η μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου και καλίου επηρεάζουν την εμφάνισή της. Μελέτες υποστηρίζουν την εμπλοκή της αρτηριακής υπέρτασης στην παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου (ROS), οι οποίες με τη σειρά τους επιδρούν στην δημιουργία της υπέρτασης αλλά και της καρδιαγγειακής νόσου [38]. Ο υπερτασικός ασθενής έχει 63,3% κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της στεφανιαίας νόσου, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, των ισχαιμικών και αιμορραγικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, της νεφρικής ανεπάρκειας και της περιφερικής αρτηριακής νόσου, σε σύγκριση με το

46,1% των νορμοτασικών ασθενών [3]. Η αρτηριακή υπέρταση βρίσκεται στο 18% των ασθενών με πρώτη εκδήλωση το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου [39]. Έχει, τέλος, συσχετισθεί με τα στεφανιογραφικά ευρήματα και την αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων [40].

Η μελέτη Framingham έκανε για πρώτη φορά σαφή τη σημασία της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης και της πίεσης παλμού (διαφορά μεταξύ συστολικής και διαστολικής πίεσης). Έτσι, σε ηλικίες <50ετών ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγων καρδιαγγειακής νόσου ήταν η διαστολική πίεση, σε ηλικίες μεταξύ 50 και 59 ετών είχαν ίδια σημασία και οι 3 ανωτέρω, ενώ σε ηλικία ≥ 60 ετών, η πίεση παλμού αποκτά την υψηλότερη σημασία [41].

Δυσλιπιδαιμία: Οι διαταραχές των λιπιδίων και του μεταβολισμού τους βρίσκονται ανάμεσα στους καλύτερα κατανοητούς και μελετημένους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής νόσου. Οι λιποπρωτεΐνες είναι μακρομοριακά συμπλέγματα λιπιδίων και πρωτεϊνών που χρησιμεύουν στη μεταφορά χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και λιποδιαλυτών βιταμινών μεταξύ των υγρών του σώματος και των ιστών. Κάθε λιποπρωτεΐνη αποτελείται από έναν υδρόφοβο πυρήνα λιπιδίων (τριγλυκερίδια και εστέρες χοληστερόλης), περίξ του οποίου βρίσκονται υδρόφιλα λιπίδια (φωσφολιπίδια, μη εστεροποιημένη χοληστερόλη) και πρωτεΐνες, οι οποίες καλούνται απολιποπρωτεΐνες. Οι λιποπρωτεΐνες του οργανισμού είναι οι HDL (υψηλής πυκνότητας), LDL (χαμηλής πυκνότητας), IDL (ενδιάμεσης πυκνότητας), VLDL (πολύ χαμηλής πυκνότητας), Lp(a), τα χυλομικρά και τα κατάλοιπα των χυλομικρών. Η περιεκτικότητα κάθε μορίου σε λιπίδια και πρωτεΐνες διαφέρει όπως φαίνεται στην εικόνα 8.



Εικόνα 8. Οι κύριες κυκλοφορούσες λιποπρωτεΐνες.

Η διάγνωση της δυσλιπιδαιμίας τίθεται με την παρουσία ενός τουλάχιστον εκ των κάτωθι: TChol>200mg/dl, LDL>100mg/dl, HDL<40mg/dl και τριγλυκερίδια (TG)>150mg/dl [42]. Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών έχει ένα συνδυασμό γενετικής προδιάθεσης, με συμμετοχή περισσότερων του ενός γονιδίων, και περιβαλλοντικής έκθεσης, δηλαδή τρόπου ζωής, φαρμακευτική αγωγή ή λοιπά προβλήματα υγείας. Συχνά, οι δυσλιπιδαιμίες παρουσιάζουν κληρονομικό χαρακτήρα και γονίδια εντοπίζονται πίσω από το 70% των διαταραγμένων τιμών λιπιδίων [43].

Οι δυσλιπιδαιμίες, ανευρίσκονται στο 75-85% των ασθενών με πρώιμη στεφανιαία νόσο [44]. Η σημασία της παθολογικής χοληστερόλης φάνηκε από τη μείωση των στεφανιαίων συμβαμάτων και της θνητότητας όταν μειώθηκε η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) σε περιστατικά

πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης [45, 46]. Οι διαταραχές των λιπιδίων που σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι η αυξημένη ολική και LDL χοληστερόλη, η χαμηλή HDL χοληστερόλη, η υπερτριγλυκεριδαιμία, η αυξημένη non-HDL χοληστερόλη, η αυξημένη Lp(a), η αυξημένη απολιποπρωτεΐνη C-III, η παρουσία μικρών, πυκνών LDL σωματιδίων, και τέλος η παρουσία ειδικών γονοτύπων της apoE. Χάριν ευκολίας, οι δυσλιπιδαιμίες χωρίζονται στις παρακάτω κατηγορίες:

A. Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες

Περιλαμβάνουν τις:

1. *Χυλομικροναιμία* (κληρονομική ή επίκτητη): ↑↑↑↑ τριγλυκεριδίων (>1000 mg/dL)
2. *Οικογενής υπερχοληστερολαιμία*
 - α. Ομόζυγη (1/160.000-1/1.000.000 άτομα): ↑↑↑↑ LDL χοληστερόλης
 - β. Ετερόζυγη (1/200-500 άτομα): ↑↑↑ LDL χοληστερόλης
3. *Μικτή υπερλιπιδαιμία*
 - α. Οικογενής μικτή (1/300 άτομα): ↑ LDL χοληστερόλης, ↑↑ τριγλυκεριδίων και ↓↓ HDL χοληστερόλης
 - β. Οικογενής δυσβηταλιποπρωτεΐναιμία (νόσος των λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων) (1:10.000 άτομα): ↑LDL χοληστερόλης, ↑↑ τριγλυκεριδίων, ↓ HDL χοληστερόλης
4. *Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία*: ↑↑τριγλυκεριδίων (1/2.000 άτομα)
5. *Οικογενής μείωση της HDL χοληστερόλης*: ↓↓ HDL χοληστερόλης

B. Δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες

Σε ασθενείς με παθολογικές τιμές των λιπιδαιμικών παραμέτρων πρέπει πάντοτε να αποκλείονται οι δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες, δηλαδή οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων που οφείλονται σε άλλα νοσήματα ή φάρμακα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποθυρεοειδισμός, η χολόσταση, η χρόνια νεφρική νόσος, η παχυσαρκία, η κατάχρηση οινόπνευματος και η χρήση φαρμάκων (προγεστερινοειδή, αναβολικά στεροειδή, κορτικοστεροειδή, θειαζιδικά διουρητικά, β-αποκλειστές, αντιρετροϊκά, ιντερφερόνη, ρετινοειδή, οιστρογόνα, κυκλοσπορίνη-everolimus-tacrolimus) [47].

Η δυσλιπιδαιμία παίζει κρίσιμο ρόλο στη γένεση και εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου [48]. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς παρουσιάζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ο ρόλος της HDL στην προστασία από την αθηροσκλήρωση είναι ευρέως γνωστός. Τα μειωμένα επίπεδα HDL έχουν συσχετισθεί με την παρουσία αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων [40]. Η HDL και η κύρια απολιποπρωτεΐνη της apoA-I, προάγουν την απομάκρυνση τη χοληστερόλης από τα μακροφάγα, το πρώτο βήμα δηλαδή της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης. Έχει επίσης αντιφλεγμονώδεις, αντιθρομβωτικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες [42]. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν μια διαφοροποίηση της δραστηριότητάς της σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα και σταθερή στεφανιαία νόσο. Έτσι, φαίνεται ότι η οξεία φλεγμονή και οξειδωση που συνοδεύουν τα ACS μειώνουν έστω και παροδικά τα επίπεδα της HDL και την αντιφλεγμονώδη δράση της, χωρίς όμως να αντανakλάται αυτό στην δράση της στην ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης [49]. Κατά

κάποιους μάλιστα, σε φλεγμονώδες περιβάλλον, όπου η δράση της παραοξανάσης είναι μειωμένη, η HDL ενδέχεται να ενισχύει περαιτέρω τη φλεγμονή. Τέλος, έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι η HDL έχει προστατευτικό ρόλο ως προς την αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων κυρίως σε ηλικίες <55ετών, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες θα μπορούσε να είναι ακόμη και δείκτης αστάθειας. Αυτό εξηγείται με το ότι με την αύξηση της ηλικίας η δράση της παραοξανάσης μειώνεται, συνεπώς η HDL μπορεί να γίνει προφλεγμονώδης [50].

Οι LDL, και άλλες αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB, προάγουν τη συγκέντρωση χοληστερόλης στα μακροφάγα αλλά και τη φλεγμονώδη απάντηση εντός του αγγειακού τοιχώματος, οδηγώντας σε αθηρωμάτωση. Η διαδικασία αυτή ξεκινά με την μετακίνηση της LDL από το αίμα, στο τοίχωμα του αγγείου. Έπειτα, είτε επιστρέφει ξανά στην αιματική ροή, είτε οξειδώνεται (μέσω άμεσης δράσης των λευκοκυττάρων ή των ελεύθερων ριζών), είτε προσλαμβάνεται από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, τα οποία μετατρέπονται μετά σε αφρώδη κύτταρα. Η οξειδωμένη LDL είναι χημειοτακτικός παράγων για τα μονοκύτταρα/μακροφάγα και εξαιρετικά αθηρογόνος [11]. Η οξείδωση της LDL οδηγεί σε μετατροπές της σύστασης του μορίου αυτού, κάτι το οποίο εξαρτάται και από τον τύπο και την συγκέντρωση του οξειδωτικού μέσου αλλά και τη διάρκεια της οξειδώσεως. Σε ήπια οξείδωση, η apoB μπορεί ακόμη να συνδεθεί στον υποδοχέα της LDL ενώ σε πιο βαρεία οξείδωση, το παραπάνω καθίσταται αδύνατο και τότε αναγνωρίζεται από υποδοχείς απομάκρυνσης προϊόντων, όπως οι scavenger receptors A (SR-A) και CD36. Η οξειδωμένη LDL είναι χημειοτακτικός παράγων για τα μονοκύτταρα και τα

T-λεμφοκύτταρα και προάγει την έναρξη αθηρωμάτωσης και το σχηματισμό λιπωδών γραμμώσεων [42].

Η υπερτριγλυκεριδαιμία αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων, και μάλιστα πρώιμης [51]. Παρά ταύτα, έγκυρες μελέτες αποδίδουν προστατευτικό ρόλο στα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Αυτό βέβαια πιθανολογείται ότι οφείλεται στην άμεση εξάρτησή τους από την HDL, την ηλικία και την ινσουλινοαντίσταση, δηλαδή ότι πρόκειται για στατιστικό εύρημα χωρίς κλινική σημασία [52].

Η δυσλιπιδαιμία μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αυξημένη πρόσληψη ελεύθερων λιπαρών οξέων από τα κύτταρα, μέσω παθητικής διάχυσης και μέσω πρωτεϊνών-μεταφορέων. Οι κυριότερες τέτοιες πρωτεΐνες είναι οι CD36 και μέλη της οικογένειας των δεσμευτικών πρωτεϊνών λιπαρών οξέων (FABP) [53]. Έχει βρεθεί ότι οι διαβητικοί παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων CD36 [54]. Παρόλο που η μέτρηση των κλασικών λιπιδίων δεν αντανakλά απαραίτητα την πολύπολη δυσλιπιδαιμία που παρουσιάζεται στους διαβητικούς ασθενείς, οι δυσλιπιδαιμίες χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ή τριγλυκεριδίων ή και των δύο, πιθανώς συνοδευόμενα από μειωμένη HDL.

Παχυσαρκία-Μεταβολικό Σύνδρομο: Η παχυσαρκία επιδεινώνει ή προάγει τους αθηρογόνους παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, η υπερτριγλυκεριδαιμία, η μειωμένη HDL καθώς και τα χαμηλά επίπεδα της προστατευτικής αδιπονεκτίνης [55, 56]. Από την άλλη, ασθενείς οι οποίοι

πληρούν 3/5 από τα παρακάτω: κοιλιακή παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, μειωμένη HDL, αυξημένα τριγλυκερίδια, θεωρούνται πως παρουσιάζουν το λεγόμενο μεταβολικό σύνδρομο (σύνδρομο X ή σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη) και τους χαρακτηρίζει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου. Έχει φανεί ότι η σχέση ανάμεσα στον δείκτη μάζας σώματος (BMI) και την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, είναι γραμμική [57, 58]. Η παχυσαρκία έχει συσχετισθεί με το φαινόμενο της θρόμβωσης, το οποίο παίζει κεντρικό ρόλο στα οξεία στεφανιαία συμβάματα. Έτσι, αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (BMI) οδηγεί σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ασταθή στηθάγχη, και μάλιστα ανεξαρτήτως τιμών λιπιδίων αίματος και CRP. Επίσης σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων, η παχυσαρκία προάγει ένα νέο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο [52]. Αρνητικό ρόλο φαίνεται πως παίζουν και οι αυξομειώσεις στο σωματικό βάρος, με τον υψηλότερο κίνδυνο να παρουσιάζεται σε εκείνους που ήταν αρχικά παχύσαρκοι ή υπέρβαροι [57]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το λεγόμενο "παράδοξο της παχυσαρκίας" όπου μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειοπλαστική, οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς παρουσιάζουν μικρότερη θνητότητα, προτείνοντας έναν προστατευτικό ρόλο του λιπώδους ιστού. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί και από το γεγονός ότι άλλοι παράγοντες, όπως η έκταση της στεφανιαίας νόσου και η ηλικία, θα μπορούσαν να παίξουν κεντρικότερο ρόλο στη μετέπειτα πορεία τους [59].

Οικογενειακό Ιστορικό: Με τον όρο θετικό οικογενειακό ιστορικό εννοούμε την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή καρδιαγγειακού θανάτου σε συγγενή πρώτου βαθμού (γονείς και αδέρφια) σε ηλικία

μικρότερη των 55 ετών για τους άνδρες και 65 ετών για τις γυναίκες [60]. Περίπου το 12,2% του γενικού πληθυσμού παρουσιάζει τέτοιο ιστορικό [5]. Αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο και αποκτά ιδιαίτερη σημασία σε νέους που εντός της οικογενείας τους υπήρξε πρώιμη νόσος [61]. Έχουν εντοπισθεί περισσότερα των 250 γονιδίων που πιθανότατα παίζουν κάποιον ρόλο, και τα οποία αλληλεπιδρούν μεταξύ τους [62]. Πολυάριθμες σύγχρονες μελέτες κάνουν αναφορά για κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, παρουσία τους, που κυμαίνεται από 15-100%, με μέσο όρο το 40-60% [63]. Επίσημα πάντως, στα risk scores (εργαλεία εκτίμησης κινδύνου) το οικογενειακό ιστορικό αυξάνει μόνο κατά 2-5% τον συνολικό κίνδυνο [64].

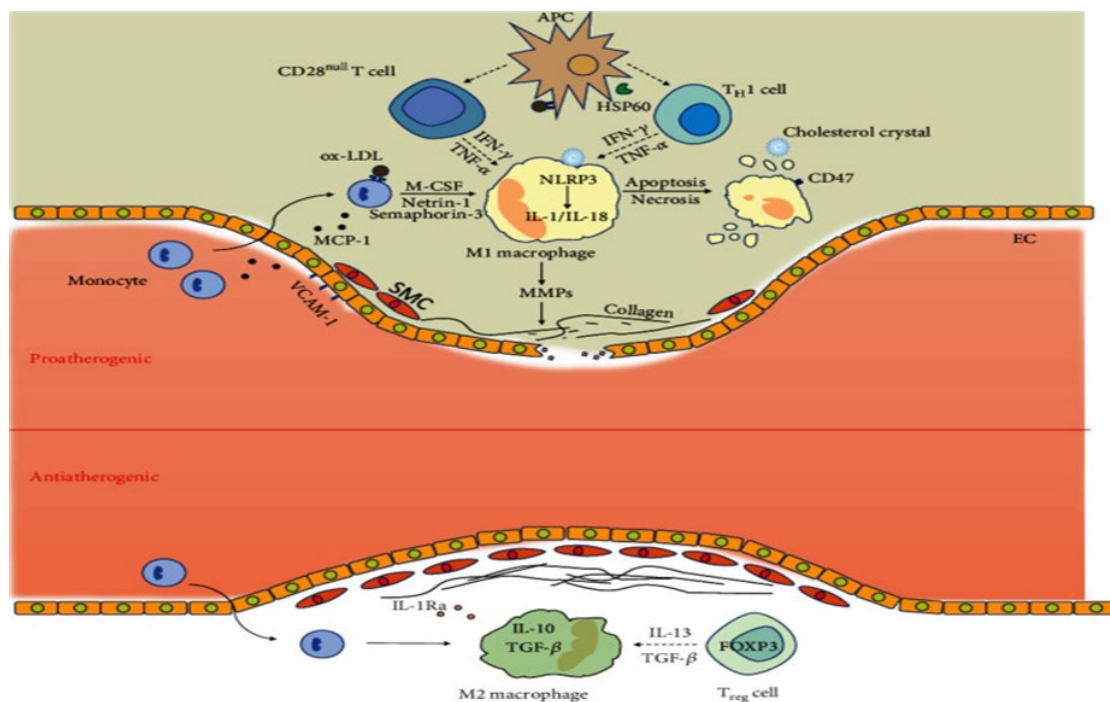
Σακχαρώδης Διαβήτης: Ο σακχαρώδης διαβήτης εμφανίζεται ως κύρια αιτία οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου στο 10% των ασθενών αυτών [39]. Η συσχέτισή του με τη στεφανιαία νόσο είναι τόσο ισχυρή που μέχρι πρότινος θεωρούνταν ισοδύναμο αυτής, καθώς η ολική θνησιμότητα που σχετίζεται με τον διαβήτη, ισούται με εκείνη των ασθενών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου [65]. Ακόμη και σε προδιαβητικά στάδια, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπερινσουλιναίμια, η αυξημένη HbA1c και η υπεργλυκαιμία, έχουν συσχετισθεί ισχυρά με την αθηροσκληρωτική στεφανιαία νόσο [66]. Πέρα από την ίδια την υπεργλυκαιμία, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν συχνότερα κι άλλους αθηρογόνους παράγοντες, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία, ο αυξημένος λόγος ολικής προς HDL χοληστερόλης, η υπετριγλυκεριδαιμία και το αυξημένο ινωδογόνο πλάσματος. Έτσι, ο συνολικός κίνδυνος των διαβητικών ποικίλει ανάλογα και με την ένταση των ανωτέρω παραγόντων [65].

Χρόνια Νεφρική Νόσος: Μέχρι πρότινος γνωρίζαμε για τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που διέτρεχαν οι ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο. Πλέον ξέρουμε ότι και η ήπια προς μέτρια νεφρική δυσλειτουργία αυξάνουν επίσης σημαντικά τον κίνδυνο αυτό [67]. Μάλιστα από το 2002 η χρόνια νεφρική νόσος θεωρείται ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου [68].

Κάπνισμα: Αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου. Βρίσκεται πίσω από το 36% του πρώτου εμφράγματος μυοκαρδίου [39]. Το κάπνισμα επιταχύνει την αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων και στα δύο φύλα, σε όλες ανεξαιρέτως τις ηλικίες και αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης, αποσταθεροποίησης της αθηρωματικής πλάκας, εμφράγματος του μυοκαρδίου και συνολικού θανάτου. Ειδικότερα, αυξάνει την οξειδωση της LDL προάγοντας την προσκόλληση μονοκυττάρων και τη μετακίνησή τους στον υπενδοθηλιακό χώρο. Η συνεχής διέγερση του ενδοθηλίου από την οξειδωμένη LDL οδηγεί σε περαιτέρω εξέλιξη της αθηρωμάτωσης [69]. Επιπλέον αυξάνει τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, ενώ ταυτόχρονα μειώνει την παροχή οξυγόνου σε αυτό κι έτσι επιδεινώνει τη στηθάγχη. Πρόσφατο εύρημα ενοχοποιεί το κάπνισμα για ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη [70]. Υπολογίζεται πως ένας καπνιστής έχει δεκαπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου, συγκριτικά με μη καπνίζοντες [71]. Ο κίνδυνος αυτός είναι ανάλογος με την ποσότητα του καταναλισκόμενου καπνού. Το κάπνισμα φαίνεται να αυξάνει σε διπλάσιο βαθμό τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στις γυναίκες παρά στους άνδρες [72]. Με την διακοπή του, ο κίνδυνος οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου πέφτει κατά 50% εντός

έτους και κατά 100% στη διαίτηα [73]. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα θετικά αποτελέσματα της διακοπής καπνίσματος φαίνονται στον ασθενή ανεξάρτητα από τον αριθμό των τσιγάρων ή των ετών που ήταν ενεργός καπνιστής.

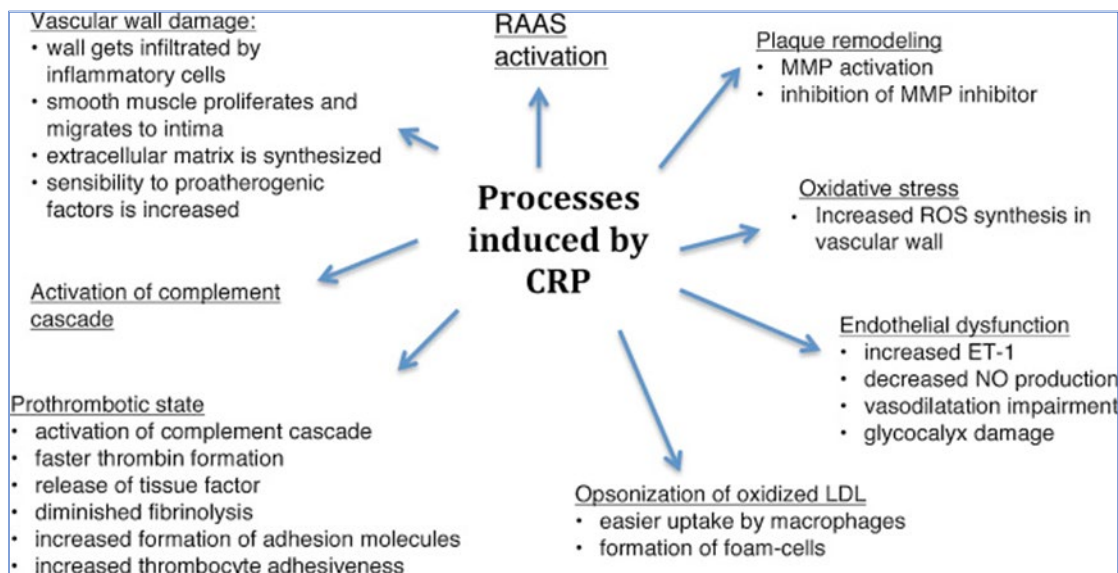
Φλεγμονή: Ο ρόλος της φλεγμονής στην αθηροσκλήρωση είναι πλέον αδιαμφισβήτητος [12]. Η φλεγμονή εμφανίζεται από την αρχική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έως και το οξύ στεφανιαίο επεισόδιο [74]. Η φυσική ανοσία με υποδοχείς που αφορούν σε νόσους ή σε ειδικά παθογόνα, οδηγεί στην ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων, την έκκριση κυτταροκινών, τη μετανάστευση μαστοκυττάρων, ηωσινοφίλων, ουδετεροφίλων και μακροφάγων, με τελικό αποτέλεσμα τη συγκέντρωση αφρωδών κυττάρων και την αθηρογένεση [75]. Όσον αφορά στην επίκτητη ανοσία, γνωρίζουμε πλέον εις βάθος τη συμμετοχή της στην αθηροσκλήρωση με την προβολή αντιγόνων και την αντίστοιχη παραγωγή αντισωμάτων από τα λεμφοκύτταρα, την αποδόμηση θεμέλιας ουσίας και κολλαγόνου, τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την οξεία απόφραξη των αγγείων [76] (Εικόνα 9).



Εικόνα 9. Ο ρόλος της φλεγμονής στην αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας [77].

Η hsCRP, το ινωδογόνο, το ICAM-1 μόριο προσκόλλησης, η IL-1 και η IL-6 έχουν δυναμικό ρόλο σε κάθε στάδιο της αθηρογένεσης ([78], [79]). Παρόλο που πολλαπλοί φλεγμονώδεις παράγοντες έχουν συσχετισθεί με τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, ο δημοφιλέστερος είναι η c-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Ο ακριβής τρόπος δράσης της δεν έχει αποσαφηνισθεί, και πιθανώς να πρόκειται για έναν απλό παρατηρητή. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αποτελεί μια πρωτεΐνη οξείας φάσης, ενώ είναι το περισσότερο μελετημένο μόριο ανάμεσα στα υπόλοιπα της φλεγμονής χάρη στη σταθερότητά του και την ευκολία μέτρησής του [80]. Η CRP δεν παράγεται μόνο από το ήπαρ ως οξεία απάντηση στις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, αλλά και από την ίδια την ασταθή αθηρωματική πλάκα. Αυτό

αποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδά της εντός του στεφανιαίου δικτύου αλλά και από την αυξημένη έκφραση του mRNA της εντός των ασταθών, αλλά όχι και των σταθερών αθηρωματικών πλακών. Η έκφραση της CRP εντός της αθηρωματικής πλάκας επηρεάζει και τη λειτουργία του ενδοθηλίου, παρεμποδίζοντας την αγγειοδιαστολή μέσω καταστολής της eNOS [81]. Κύτταρα που ανευρίσκονται στην αθηρωματική πλάκα όπως ενδοθηλιακά, οι ΛΜΙ και τα μακροφάγα μπορούν να εκφράσουν τη CRP. Γνωρίζουμε ότι προάγει την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ενισχύει το οξειδωτικό stress στο αγγειακό τοίχωμα και τη βλάβη από αυτό, προωθεί την αναδιαμόρφωση της αθηρωματικής πλάκας και την οψονοποίηση της oxLDL. Τέλος συμβάλλει στη δημιουργία προθρομβωτικού περιβάλλοντος [82]. Συνοπτικά η δράση της απεικονίζεται στην εικόνα 10.



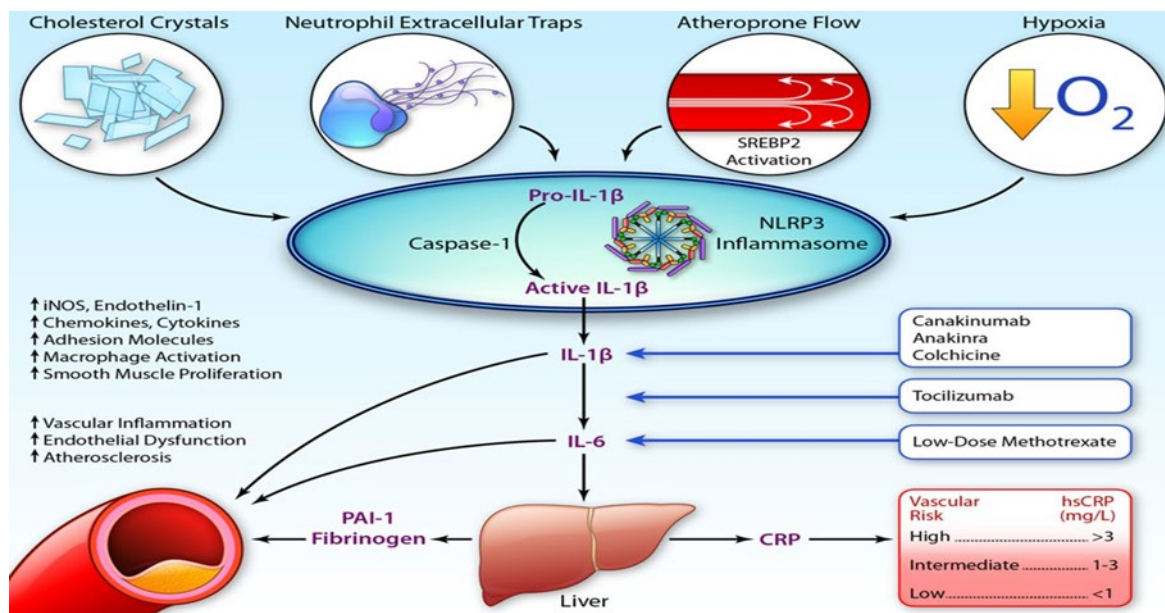
Εικόνα 10. Η συνολική δράση της CRP [83].

Η hsCRP είναι ικανή να ανιχνεύσει ασθενείς υψηλού κινδύνου, βάσει προφλεγμονώδους τύπου, ακόμη και όταν οι καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου απουσιάζουν [84]. Σύμφωνα μάλιστα με τα τελευταία δεδομένα, η αύξηση των επιπέδων της είναι τόσο σημαντική όσο τουλάχιστον η αύξηση της αρτηριακής πίεσης και η παρουσία υπερλιπιδαιμίας [85]. Η ενσωμάτωση της hsCRP, μαζί με το θετικό οικογενειακό ιστορικό, στο Reynolds Risk Score, βελτίωσε την πρόγνωση παρουσίας στεφανιαίας νόσου [86]. Μέχρι πρότινος δεν ήταν ξεκάθαρο αν η hsCRP εκκρίνεται με μη ειδικό τρόπο σε απάντηση στη φλεγμονή που σχετίζεται με την καρδιαγγειακή νόσο ή εάν αποτελεί η ίδια ανεξάρτητη συνιστώσα στην πρόοδο της αθηροσκλήρωσης. Αξιόπιστες μελέτες όπως η CARE [87], η JUPITER [88] και η PROVE IT [89], στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν στατίνες, έδειξαν ότι η μείωση των επιπέδων της hsCRP είναι τουλάχιστον το ίδιο σημαντική με της LDL όσον αφορά στα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα. Όμως ο πιθανός αιτιοπαθογενετικός της ρόλος παρέμεινε υπό αμφισβήτηση, καθώς οι στατίνες παράλληλα επηρεάζουν και τα επίπεδα LDL. Δύο μεγάλες μελέτες δευτερογενούς πρόληψης κλήθηκαν να απαντήσουν στο ερώτημα αυτό, η CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) και η CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study). Στην CANTOS συμμετέχουν ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, οποίοι παρά τις συνηθισμένες φαρμακευτικές παρεμβάσεις, παρουσιάζουν επίπεδα hsCRP > 2mg/L. Στους ασθενείς αυτούς (N=10.061) χορηγείται ανά τρίμηνο canakinumab και μελετάται η επίδρασή του σε μελλοντικό έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιαγγειακό θάνατο. Το canakinumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο εξουδετερώνει

εκλεκτικά την IL-1β, μια προφλεγμονώδη κυτταροκίνη με κεντρικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση, το οποίο όμως δεν επηρεάζει την χοληστερόλη [90]. Η μελέτη-σταθμός αυτή διερεύνησε την υπόθεση του αν η μείωση της φλεγμονής χωρίς επίδραση στα λιπίδια θα μείωνε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πράγματι, τα αποτελέσματά της έδειξαν μείωση κατά 26%, 37% και 41% στα επίπεδα hsCRP αντίστοιχα για τις δόσεις των 50mg, 150mg, 300mg αντίστοιχα. Τα επίπεδα IL-6 επίσης έδειξαν σημαντική ελάττωση. Ουσιαστικά με τη μελέτη αυτή αλλάζει "ο χάρτης" της αθηροσκλήρωσης, ορίζοντας ως τουλάχιστον παρόμοιου, αν όχι υψηλότερου, καρδιαγγειακού κινδύνου τους ασθενείς εκείνους που μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου παρουσιάζουν hsCRP > 2mg/l συγκριτικά με εκείνους που παρά τη λήψη στατινών δεν έχουν επιτύχει τους στόχους της LDL [90]. Σημειώνεται πως οι στατίνες μειώνουν τα επίπεδα της CRP και τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο ανεξάρτητα από τη μείωση των επιπέδων LDL [91]. Τα επίπεδά της είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας πρώτου επεισοδίου εμφράγματος μυοκαρδίου σε ασθενείς με μη γνωστή στεφανιαία νόσο. Τα όρια που είναι παγκοσμίως αποδεκτά είναι τα <1mg/L, 1-3mg/L και >3mg/L ως χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου αντίστοιχα. Τιμές άνω του 10mg/L θεωρούνται αμφισβητήσιμες θέτοντας την υποψία συστηματικής φλεγμονής, όπως αυτοάνοσων νοσημάτων και λοιμώξεων [92]. Η σύσταση αξιολόγησής της αφορά σε υγιείς άρρενες ≥50 ετών και υγιείς γυναίκες ≥60ετών με LDL <130mg/dl και σε ασθενείς μέσου καρδιαγγειακού κινδύνου βάσει των σταθμισμένων scores που όμως δε βρίσκονται σε υπολιπιδαιμική αγωγή [93]. Ο συνυπολογισμός της στα

εργαλεία προσδιορισμού καρδιαγγειακού κινδύνου προσδίδει υψηλότερη ακρίβεια [94].

IL-6 και IL-1β: Σε αντίθεση με τη CRP, γνωρίζουμε το πώς ακριβώς λειτουργεί η συσχετιζόμενη με τη CRP, *IL-6*, η οποία έχει άμεσο αιτιοπαθογενετικό ρόλο στη στεφανιαία νόσο. Η IL-6 θεωρείται ένα από τα μόρια που θα αποτελέσουν άμεσο θεραπευτικό στόχο για αποτροπή εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων. Η IL-1β είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη με πολλαπλούς ρόλους στην αθηροσκλήρωση. Η ενεργοποίησή της γίνεται από το NLRP3 φλεγμονόσωμα (inflammasome), μια διαδικασία η οποία προάγεται από την παρουσία κρυστάλλων χοληστερόλης, την "αθηρογόνο" τυρβώδη ροή αίματος, την υποξία και τα NETs (Neutrophil extracellular traps, εξωκυττάρια ίνες των ουδετεροφίλων, αποτελούμενες κυρίως από DNA, οι οποίες δεσμεύουν παθογόνα ως πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού). Η ενεργοποίηση της IL-1β οδηγεί σε έκκριση της IL-6 και εκείνη με τη σειρά της οδηγεί το ήπαρ σε σύνθεση CRP [95] (Εικόνα 11).



Εικόνα 11. Έκκριση, τρόπος δράσης, αναστολή και προγνωστικά όρια hsCRP. Οι κρύσταλλοι χοληστερόλης, τα εξωκυττάρια ουδετερόφιλα, η τυρβώδης ροή και η υποξία ενεργοποιούν το φλεγμονόσωμα (inflammasome), οδηγώντας σε παραγωγή IL-1β και συνεπώς IL-6. Προάγεται έτσι η αθηρωμάτωση και η έκκριση CRP από το ήπαρ [95].

Άλλο σημαντικό μόριο σχετιζόμενο με τη φλεγμονή είναι η μυελοϋπεροξειδάση (MPO), η οποία προάγει την οξειδωση των λιποπρωτεϊνών και δύναται ακόμη και να προβλέψει την παρουσία οξέος στεφανιαίου συμβάματος σε ασθενείς με προκάρδιο άλγος [96]. Άλλοι υπό μελέτη φλεγμονώδεις παράγοντες, που φαίνεται να σχετίζονται θετικά με τη στεφανιαία νόσο, είναι ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), η IL-18, ο TNF-α, ο TGF-β, το ICAM-1, η P-selectin, η cathepsin S και η Lp-Phospholipase-A2 [97].

Μικροαλβουμινουρία: Πρόκειται για σημαντικό δείκτη καρδιαγγειακής νόσου και πρώιμης αθηρωμάτωσης. Ο μηχανισμός δράσης της δεν έχει αποσαφηνιστεί.

2.7.3 Ελάσσονες Παράγοντες Καρδιαγγειακού Κινδύνου

Διατροφικές Συνήθειες: Η κατανάλωση τροφών με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη φαίνεται να συμβάλει στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου κυρίως στο γυναικείο φύλο [98], ενώ αντίθετα η τακτική βρώση φρούτων, φυτικών ινών αλλά και λαχανικών μειώνει κατά 11% τον κίνδυνο αυτό [99]. Τέλος, ο καφές, σε οποιαδήποτε μορφή του, ακόμη και χωρίς καφεΐνη, έχει δείξει ένα ουδέτερο ρόλο στα στεφανιαία συμβάματα [100].

Άσκηση: Η φυσική δραστηριότητα, οποιασδήποτε έντασης και συχνότητας παίζει προστατευτικό ρόλο στο καρδιαγγειακό σύστημα [101]. Μελέτες δείχνουν πως η καθιστική ζωή είναι από τους συχνότερους παράγοντες κινδύνου όσον αφορά στις γυναίκες [102]. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας ευθύνεται για τον 17% των περιστατικών σακχαρώδους διαβήτη και στεφανιαίας νόσου. Η συστηματική σωματική άσκηση δύναται να μειώσει έως και 23% τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου [103]. Τα θετικά της αποτελέσματα οφείλονται στην επακόλουθη αύξηση της HDL, τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και της αντίστασης στην ινσουλίνη, καθώς και στην απώλεια σωματικού βάρους.

Κατανάλωση Αλκοόλ: Συνιστάται ως προστατευτική η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ αν και έχει συσχετισθεί στο παρελθόν με ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης [104], ενώ η μεγαλύτερη ποσότητα με αύξηση κινδύνου οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου [105]. Συν τοις άλλοις, το αλκοόλ σχετίζεται με υπερτριγλυκεριδαιμία και αρτηριακή υπέρταση [42].

Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες: Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνονται η κατάθλιψη, το άγχος, ο θυμός και λοιπά αρνητικά συναισθήματα. Οι παράγοντες αυτοί παίζουν ρόλο στην πρόωμη ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης αλλά και στην εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η επίδραση αυτή γίνεται άμεσα μέσω της βλάβης του ενδοθηλίου, είτε έμμεσα μέσω επιδείνωσης παραγόντων κινδύνου όπως το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση και ο μεταβολισμός των λιπιδίων [106].

Λοίμωξη από HIV: Ο ιός του AIDS σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, παρά την καλή ρύθμιση των λοιπών παραγόντων κινδύνου [107].

Ακτινοβολία: Η έκθεση του θωρακικού τοιχώματος ή του μεσοθωρακίου σε ακτινοβολία (λ.χ. κατά την ακτινοθεραπεία) έχει συσχετισθεί θετικά με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Πέρα όμως από τα ανωτέρω, μελέτες δείχνουν και τη σημασία των "οριακών" παραγόντων κινδύνου, δηλαδή την συστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ 120 και 139 mmHg, τη διαστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ 80 και 89 mmHg, τις τιμές LDL μεταξύ 100 και 159 mg/dL, της HDL cholesterol μεταξύ 40 και 59 mg/dL, τη διαταραγμένη γλυκόζη νήστεως χωρίς διαβήτη. Το 8% των καρδιαγγειακών επεισοδίων συμβαίνει σε ασθενείς με οριακού

τύπου διαταραχές των παραγόντων κινδύνου, κάτι που υπογραμμίζει την αξία τους [108].

2.7.4 Αναδυόμενοι Παράγοντες Κινδύνου

Ο ρόλος και ο βαθμός επίδρασής τους παραμένει υπό μελέτη. Οι γενετικές μελέτες (GWAS) συμβάλλουν στην αιτιολογική ή μη συσχέτισή τους με την αθηρογένεση. Τα καλύτερα μελετημένα μόρια είναι η Lp(a) και η ομοκυστεΐνη. Το γεγονός ότι δεν έχουν αποδείξει ακόμη τη συμβολή τους στη βέλτιστη θεραπεία του ασθενούς τους καθιστά μη ευρέως χρησιμοποιούμενους στην εκτίμηση του συνολικού πληθυσμού [109].

Lp(a): Η Lp(a) είναι μια χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, η οποία παράγεται στο ήπαρ, ομοιάζει της LDL και αποτελεί αδρά το 30-35% της. Αποτελείται από εστέρες χοληστερόλης, φωσφολιπίδια, τριγλυκερίδια και απολιποπρωτεΐνη B-100 (apo-B100). Επιπλέον όμως, περιμετρικά και συνδεδεμένη επί της apo B διαθέτει και την Apo(a) (Εικόνα 12α). Η Apo(a) περιέχει μια ανενεργή γονιδιακά περιοχή πρωτεάσης, μια σειρά από επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες 80-90 αμινοξέων πλούσιων σε κυστεΐνη (kringle repeats), ειδικότερα ένα Kringle V και 10 τύπους Kringle IV [20]. Τα αντίγραφα τύπου 2 Kringle IV (KIV) ποικίλουν από 10 έως 50. Ο αριθμός των αλληλουχιών αμινοξέων της Apo(a) καθορίζει και το πόσο αθηρογόνο θα είναι το μόριο της Lp(a). Συγκεκριμένα όσο πιο ελαφρύ το μόριο, τόσο πιο αθηρογόνο και διεισδυτικό [110]. Ο σημαντικότερος όμως υπότυπος είναι ο KIV-2, οποίος και καθορίζει τα επίπεδα στο πλάσμα της

Lp(a), το ρυθμό σύνθεσής της και τη βιολογική της λειτουργία [111]. Έτσι, τα επίπεδά της σχετίζονται με αντιστρόφως ανάλογο τρόπο με τον αριθμό αλληλουχιών (kringle IV) (Εικόνα 12 β). Αυτό εξηγείται πιθανώς από το ότι μια βραχεία Apo(a) σημαίνει και ταχύτερο πολλαπλασιασμό της, όπως και ένα μακρύ μόριο Apo(a) υπόκειται ευκολότερα σε αποδόμηση. Τα επίπεδα της Lp(a) καθορίζονται κυρίως από το γονίδιο της που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6q22-23, εμφανίζει δύο κύριες παραλλαγές και κωδικοποιεί την Apo(a). Υφίσταται όμως και δεύτερο γονίδιο που επηρεάζει τη σύνθεσή της, το γονίδιο που αφορά στη σύνθεση της IL-1 και σχετίζεται ισχυρά και ανεξάρτητα με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου [112]. Τα επίπεδά της ελάχιστα επηρεάζονται από τις διατροφικές συνήθειες και παραμένουν γενικά σταθερά σε βάθος χρόνου. Η απομάκρυνση της Lp(a) από τον οργανισμό γίνεται είτε καθ' ολοκληρίαν, είτε αφού διασπασθεί σε LDL και Apo(a). Σημαντικό ρόλο στην απομάκρυνσή της παίζουν οι νεφροί, έτσι σε νεφρική ανεπάρκεια, όπως και στο γήρας, αναμένονται αυξημένα επίπεδα αυτής [113]. Επίπεδα Lp(a) >50mg/dl, και για κάποιους >25mg/dl, σχετίζονται με διπλάσιο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακό θάνατο [114]. Δεν πρόκειται για σπάνιο πρόβλημα καθώς ένα 30% της καυκάσιας φυλής παρουσιάζει Lp(a)>25mg/dl [20].

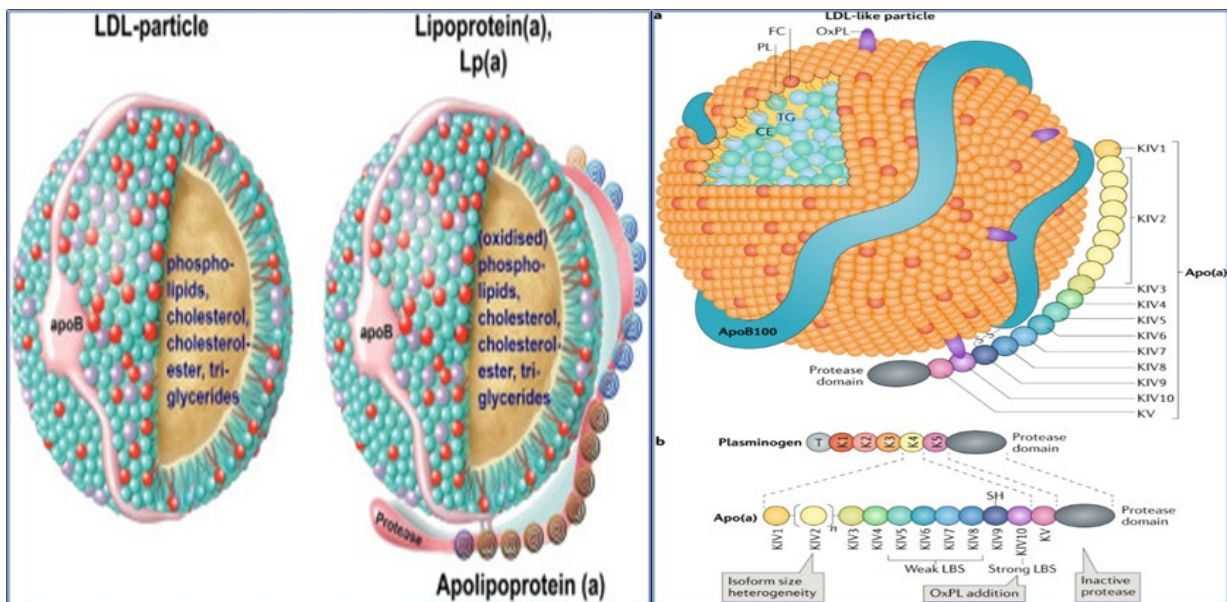
Επιπροσθέτως, η kringle IV της Apo(a) εμφανίζει μεγάλη συνάφεια με την περιοχή του πλασμινογόνου όπου συνδέεται το ινώδες, παρεμβάλεται ανταγωνιστικά με το πλασμινογόνο και αποτρέπει την ινωδολύση [115]. Η περιοχή όμως της πρωτεάσης της Lp(a) είναι ανενεργή και δε μπορεί να μιμηθεί την ινωδολυτική ικανότητα της πλασμίνης. Σε φυσιολογικές συνθήκες το πλασμινογόνο είναι αφθονότερο από την Lp(a), κάτι το οποίο

αλλάζει όταν τα επίπεδά της αυξηθούν. Το τελευταίο εξηγεί και την προθρομβωτική της τάση ([116],[117]). Επίσης, με τον ίδιο τρόπο συνδέεται στα παθολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα και στις υπενδοθηλιακές πρωτείνες της θεμέλιας ουσίας που έχουν αποκαλυφθεί ή τραυματισθεί, και προάγει προφλεγμονώδεις και προ-αποπτωτικές διεργασίες [20]. Μάλιστα η Lp(a) συνδέεται πιο ισχυρά στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία των αγγείων, σε σχέση με την LDL [118]. Μέχρι σήμερα γνωρίζουμε ότι η ομάδα/περιοχή (Kringle) IV και πιο συγκεκριμένα ο υπότυπος KIV-9, σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό και μετανάστευση των λείων μυϊκών ινών, οι KIV-(6-7) προάγουν τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και οι KIV- (9-10) αναστέλλουν την αγγειογένεση. Η Lp(a) είναι επίσης ο κύριος μεταφορέας των εξαιρετικά προφλεγμονωδών oxPLs (οξειδωμένα φωσφολιπίδια), καθώς το 85% αυτών συνδέεται στην ApoB ([119], [120]). Πέρα από τα ανωτέρω, σε σύνδεση με την ApoB-100 έχει βρεθεί η φωσφολιπάση A2 (PLA2), η οποία φυσιολογικά καταβολίζει τον γνωστό προφλεγμονώδη παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF). Συνδέεται όμως επίσης στην Lp(a) και καταλύει την αποδόμηση των oxPLs [120]. Έτσι, και ενώ θα αναμέναμε να παίξει προστατευτικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση, φαίνεται πως κατά την αποδόμηση της οξειδωμένης LDL (oxLDL) και των οξειδωμένων φωσφολιπιδίων (oxPLs), είναι υπεύθυνη για το σχηματισμό δύο προφλεγμονωδών παραγόντων, των οξειδωμένων λιπαρών οξέων (ox-FAs) και της λυσοφωσφατιδυχολίνης (lyso-PC) και συνεπώς η δράση της επί του καρδιαγγειακού είναι εν τέλει μάλλον βλαπτική παρά προστατευτική [121]. Συνολικά, η Lp(a) αυξάνει την ενδοθηλιακή διαπερατότητα και την έκφραση μορίων προσκόλλησης, τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών

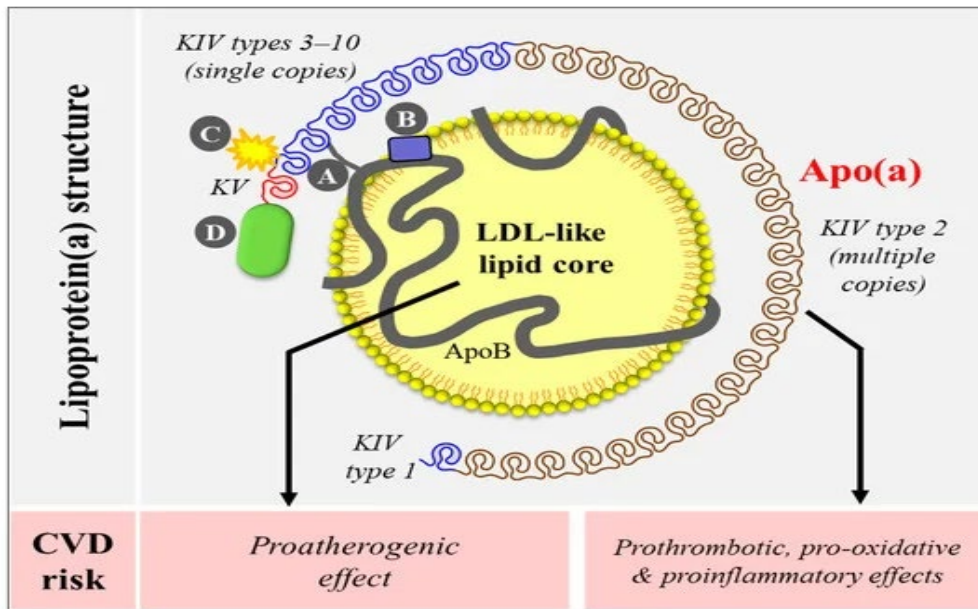
ινών, την οξειδωση της LDL, την είσοδο των μονοκυττάρων εντός του αγγειακού τοιχώματος και τη μετατροπή αυτών σε αφρώδη κύτταρα. Τέλος, προάγει την απελευθέρωση της προφλεγμονώδους IL-8 [119, 122].

Η Lp(a) κέρδισε το ενδιαφέρον των ερευνητών όταν αποδείχθηκε πως αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ρυθμισμένα επίπεδα LDL [123]. Τα υψηλά επίπεδα Lp(a) σχετίζονται με τριπλάσιο κίνδυνο για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα εντός έτους [124]. Κατά κάποιους, τα επίπεδά της οδηγούν σε διαφορετικές εκφράσεις της καρδιαγγειακής νόσου και μάλλον αφορούν σε ασταθή παρά σε σταθερή στεφανιαία νόσο [112]. Έχουν μάλιστα βρεθεί συγκεκριμένες παραλλαγές του LPA οι οποίες σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα των αλληλουχιών KIV-2, αυξημένα επίπεδα Lp(a) και συνεπώς υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο [125]. Πλέον θεωρείται ισχυρός, ανεξάρτητος, αιτιοπαθογενετικός παράγων κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο και μια νέα μορφή δυσλιπιδαιμίας ([125], [110]). Σύμφωνα με τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, πρώιμη στεφανιαία νόσο, επαναλαμβανόμενα καρδιαγγειακά επεισόδια παρά τη λήψη στατινών, >3% δεκαετή κίνδυνο βάσει του Ευρωπαϊκού "Score", οφείλουμε να προσδιορίζουμε τα επίπεδα Lp(a) [126]. Ως επιθυμητά όρια για τον Ευρωπαϊκό πληθυσμό έχουν οριστεί τα κάτω των 50mg/dl [126]. Η μελέτη IMPROVE-IT υποστηρίζει τη μείωση των επαναλαμβανόμενων καρδιαγγειακών επεισοδίων με περιορισμό των επιπέδων της Lp(a) σε λιγότερο από 1.3mmol/L (50mg/dl) [127]. Τέτοια είναι η ισχύς της που η ενσωμάτωσή της στο Reynolds Risk Score αύξησε

τον C-index κατά 0.016 για τη δευτερογενή πρόληψη [128]. Η μόνη γνωστή έως σήμερα θεραπεία για τη μείωση των επιπέδων Lp(a) αφορά στη χορήγηση νιασίνης και οιστρογόνων, τα οποία δύνανται να μειώσουν τα επίπεδα της κατά 30% ([129], [130]). Οι στατίνες όχι μόνο δεν μειώνουν τα επίπεδά της αλλά ενίοτε τα αυξάνουν [119]. Αυτό ίσως ερμηνεύεται από το γεγονός ότι η Lp(a) ναι μεν αναγνωρίζεται από τους υποδοχείς απομάκρυνσης της LDL αλλά με τον τρόπο αυτό καθαίρεται μόνο στο 10-25% [131]. Υποσχόμενοι είναι οι αναστολείς της IL-6, καθώς η Lp(a) και η έκφραση της Apo(a) σχετίζονται με τον οδό της IL-6 και συνεπώς της φλεγμονής [132]. Αξιοσημείωτο είναι πάντως πως σε όλες τις ολοκληρωμένες μελέτες η συγκέντρωσή της επηρεάζεται από τη μεταβολή και των λοιπών λιπιδίων [20] (Εικόνα 13).



Εικόνα 12 α, β. Συγκριτική αναπαράσταση των LDL και της πλούσιας σε oxPLs, Lp(a) ([122],[117]).



Εικόνα 13. Η δομή και η δράση της Lp(a) [133].

oxPLs: Τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια (OxPL) σχηματίζονται από την οξείδωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων [134]. Η οξείδωση αυτή ξεκινάει είτε ενζυμικά από τις λιποξυγενάσες, είτε από ρίζες οξυγόνου και προχωράει μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης. Τα oxPL μπορεί να σχηματισθούν στις κυτταρικές μεμβράνες υπό συνθήκες οξειδωτικού stress ή κυτταρικού θανάτου, καθώς και επί του μορίου της LDL σε συνθήκες οξείδωσής της. Η πλειοψηφία των κυκλοφορούντων OxPLs σχετίζεται με την Lp(a), ενώ πολύ μικρά ποσοστά βρίσκονται στην LDL και τη HDL [135]. Όσον αφορά στο μόριο της Lp(a), τα OxPLs συνδέονται και επί της Apo(a) αλλά και στον λιπώδη πυρήνα της. Τα OxPLs αλληλεπιδρούν με συγκεκριμένα σημεία δέσμευσης και υποδοχείς μεταβίβασης σήματος όπως και υποδοχείς

αναγνώρισης κυτταρικών επιφανειών, στους οποίους περιλαμβάνονται οι CD36, SRB1, EP2, VEGFR2, PAF-Receptor. Το αποτέλεσμα είναι η δέσμευση των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, η αύξηση παραγωγής και έκκρισης κυτταροκινών, η τροποποίηση έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση, την αγγειογένεση και τη φλεγμονή, σε μελέτες *in vitro* [136]. Τα οξειδωμένα αυτά φωσφολιπίδια προάγουν την απόπτωση των μακροφάγων και την αποσταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών, ενώ εμφανίζουν και αντι-ινοδωλυτικά φαινόμενα [20]. Χαρακτηρίζονται έτσι ως προφλεγμονώδη, προάγουν την αθηροθρόμβωση και βρίσκονται σε αφθονία στις ανθρώπινες ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες και στο πλάσμα ασθενών με στεφανιαία νόσο ([137], [138]). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η ισχυρότατη συχέτιση των OxPLs με τις μικρές ισομορφές της Lp(a), το οποίο μπορεί και να εξηγήσει εν μέρει την αυξημένη αθηρογόνο δράση τους [139]. Το ποσοστό oxPLs που βρίσκεται συνδεδεμένο στην Apo-B100 είναι αυξημένο σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, και ειδικά σε οξεία στεφανιαία σύνδρομο, και σε περιφερική αρτηριακή νόσο [140].

Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ότι τα υψηλά επίπεδα OxPLs/ApoB αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την παρουσία και έκταση της αγγειογραφικά επιβεβαιωμένης στεφανιαίας νόσου. Επίσης τα επίπεδά τους μπορούν να προβλέψουν μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα σε βάθος 10ετίας ([139], [119], [141]).

Γονίδια IL και IL-1 β: Τα γονίδια που κωδικοποιούν τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-1α και IL-1β, είναι από τα πρώτα που ενεργοποιούνται στην πορεία μιας φλεγμονώδους αντίδρασης και παίζουν μείζονα ρόλο στην

οξεία και χρόνια φλεγμονή [142]. Μεταλλάξεις στην περιοχή του γονιδίου της IL-1 (2q13), το οποίο κωδικοποιεί τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-1a, IL-1β και τον αντιφλεγμονώδη ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 (IL1-Ra) σχετίζονται με την φλεγμονή και την αθηρωμάτωση [143].

Υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν τους γονιδιακούς πολυμορφισμούς της IL-1 με οξεία στεφανιαία συμβάματα [144]. Οι τέσσερις βασικοί γονιδιακοί πολυμορφισμοί (SNPs) που αφορούν στον υποκινητή (promoter) της IL-1β, επηρεάζουν την μεταγραφική δραστηριότητα και συνεπώς τα επίπεδα της IL-1β [145]. Παράλληλα οι φορείς του "μεικτού" αυτού γονοτύπου παρουσιάζουν αυξημένη διέγερση των μονοκυττάρων και ενίοτε αυξημένα επίπεδα hsCRP [143].

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η παρουσία του "γονοτύπου" αυτού-γονιδιακής ταυτότητας, πολλαπλασιάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο που θα αποδιδόταν απλά στην αυξημένη Lp(a) και τα OxPLs, ειδικά σε πληθυσμούς <60ετών [143]. Πέραν τούτου, οι ανωτέρω ασθενείς (με θετικό γονότυπο και αυξημένη άνω του μέσου όρου Lp(a) ή OxPLs) οδηγούνται σε στεφανιογραφία νωρίτερα από εκείνους με χαμηλά επίπεδα [143]. Έχει διαπιστωθεί ότι η παρουσία επιλεγμένου γονοτύπου της IL-1 (IL1B -511; C>T;rs16944 και IL1B +3954;C>T;rs1143634 και IL1a +4845; G.T;rs17561) σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα oxPLs μπορούν να προβλέψουν την παρουσία αγγειογραφικής (>50%) στεφανιαίας νόσου, πιθανολογώντας ως μηχανισμό την επίδραση του γονοτύπου αυτού στην προφλεγμονώδη δράση των oxPLs. Οι παραλλαγές αυτές παρουσιάζονται στο 60% των Καυκασίων. Η παρουσία του "μεικτού" αυτού γονοτύπου

σχετίζεται σταθερά με σημαντικές αγγειογραφικές στενώσεις των στεφανιαίων αγγείων [143].

Το σύστημα σήμανσης της IL-1 περιλαμβάνει δύο αγωνιστές, την IL-1 α και την IL-1 β. Οι αγωνιστές αυτοί ασκούν την προφλεγμονώδη δράση τους συνδεδεμένοι στον υποδοχέα τύπου 1 της IL-1. Υφίσταται δε ένας ενδογενής ανταγωνιστής για τον υποδοχέα αυτό, ο IL-1Ra, ο οποίος δεν επιτρέπει στην IL-1α και στην IL-1β να συνδεθούν στον υποδοχέα IL-1R, και συνεπώς αναστέλλει την πορεία της φλεγμονής [146]. Η IL-1β εκκρίνεται αρχικά σε ανενεργή μορφή και με τη βοήθεια της κασπάσης-1 αποκτά βιολογική δραστηριότητα. Αυτό το βήμα ελέγχεται από το φλεγμονόσωμα NLRP3. Μια μικρή απώλεια στην ισορροπία μεταξύ IL-1/IL-1Ra θεωρείται πως συμβάλλει και στην χρόνια φλεγμονή που παρουσιάζεται στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, αρθρίτιδα και ψωρίαση [147]. Έτσι η IL-1β αποτελεί τον συνδετικό κρίκο μεταξύ υπερλιπιδαιμίας και φλεγμονής, όπως και σημαντικό στοιχείο που εξηγεί το γιατί σε οξεία απόφραξη ενός στεφανιαίου αγγείου αυξάνονται οι hsCRP, sICAM-1, IL-6 και το ινωδογόνο, ως πρωτεΐνες οξείας φάσης. Πέραν αυτών, η IL-1 έχει προαθηρογόνο δραστηριότητα, προάγει την προσκόλληση μονοκυττάρων και λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι δε ενδοτοξίνες και οι TNF δύνανται να οδηγήσουν σε έκφραση του γονιδίου της IL-1 στα ενδοθηλιακά και τα λεία μυϊκά κύτταρα [76]. Έτσι, τα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος, όπως τα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα, μπορούν να παράγουν IL-1β και IL-1Ra, τα οποία βρίσκονται και στις αθηρωματικές πλάκες, μα όχι στα φυσιολογικά αγγεία. Μάλιστα, τα επίπεδα IL-1α βρίσκονται υψηλότερα σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία συμβάματα,

συγκριτικά με ασυμπτωματικούς ασθενείς ή με σταθερή στεφανιαία νόσο. Τα oxPLs που σωρεύονται στα μακροφάγα ενισχύουν την έκφραση του γονιδίου της IL-1β και IL-1α, ενώ η τελευταία αυξάνει την παραγωγή oxPLs [148]. Τα επίπεδα IL-1 έχουν σχετισθεί με καρδιαγγειακή νόσο γενικά, οξεία στεφανιαία συμβάματα ([149], [150]) και με την επαναστένωση αγγείων μετά από αγγειοπλαστική [151].

2.8 Σκορ Καρδιαγγειακού Κινδύνου

Παρόλο που οι θάνατοι από στεφανιαία νόσο έχουν μειωθεί, σοβαρό πρόβλημα παραμένει το χρονικό διάστημα από την έναρξη της αθηροσκλήρωσης μέχρι την εκδήλωση της νόσου, όπου ο ασθενής παραμένει αδιάγνωστος ([152], [153]). Δεδομένων των υψηλών ποσοστών νοσηρότητας της μέσης ηλικίας, της πιθανής πρώτης εκδήλωσης ως οξύ στεφανιαίο επεισόδιο με 30-50% θνητότητα και του γεγονότος ότι το 20% του γενικού πληθυσμού εμφανίζει σιωπηρά ισχαιμία, κρίνεται απαραίτητη η ύπαρξη και χρήση ειδικών προγνωστικών υπολογιστών κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων ([154], [155], [156]). Ο προσδιορισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου μπορεί να γίνει αδρά αθροίζοντας τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου, όμως όταν πρόκειται για την ορθή επιλογή θεραπευτικής αντιμετώπισης ώστε να αποφευχθεί ένα πρώτο καρδιαγγειακό επεισόδιο, πλέον σύνθετα εργαλεία εκτίμησης προτιμώνται (multivariate risk models). Τα εργαλεία/μοντέλα (scores) αυτά στηρίζονται σε πολλαπλές παραμέτρους και απευθύνονται συνήθως σε υγιή και ασυμπτωματικό πληθυσμό. Οι παράγοντες που λαμβάνουν υπόψη είναι

συνήθως το φύλο, η ηλικία, η ολική χοληστερόλη, η HDL χοληστερόλη, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, και η συστολική αρτηριακή πίεση. Τα γνωστότερα είναι τα Framingham, ATP III, ACC/AHA, MESA, China-PAR, Reynolds, Astro-CHARM, SCORE, QRISK, JBS3, VA ASCVD και UKPDS. Από αυτά κάποια λαμβάνουν υπόψιν επιπλέον την αντιυπερτασική αγωγή (ATP III, Framingham CVD, ACC/AHA, MESA, China-PAR), την υπολιπιδαιμική αγωγή (MESA 2015), το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (SCORE CVD Death, Reynolds, JBS3, MESA, Astro-CHARM), το BMI (QRISK, JBS3), την περίμετρο μέσης (China-PAR), τη χώρα καταγωγής (SCORE, JBS3), τη CRP (Reynolds, Astro-CHARM), τη χρόνια νεφρική νόσο (JBS3), την επασβέστωση των στεφανιαίων αγγείων (MESA, Astro-CHARM). Το UKPDS είναι σχεδιασμένο για διαβητικούς ασθενείς και συμπεριλαμβάνει παραμέτρους όπως η γλυκόζη, η HbA1c και η διάρκεια του σακχαρώδους διαβήτη. Η εύκολη χρήση, η εφαρμογή στην πλειοψηφία του πληθυσμού και οι επιστημονικές συστάσεις καθιστούν ως πιο δημοφιλή τα Framingham risk score, SCORE, QRISK και ACC/AHA. Το Ευρωπαϊκό SCORE το οποίο υπάρχει και σταθμισμένο για τον Ελληνικό πληθυσμό (Hellenic Heart Score), έχει ενταχθεί στις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και δύναται να εκτιμήσει την πιθανότητα εμφάνισης θανατηφόρων επεισοδίων όπως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ρήξη αορτικού ανευρύσματος και περιφερικής αρτηριακής νόσου σε βάθος δεκαετίας ([157], [158]). Το Framingham risk score εκτιμά τον 10 ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο για εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, περιφερικής αρτηριακής νόσου ακόμη και καρδιακής ανεπάρκειας [159]. Εφαρμόζεται και σε ευρωπαϊκό πληθυσμό αλλά χωρίς

να υπερβαίνει σε ακρίβεια στο SCORE [160]. Ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής και καρωτιδική νόσο θεωρούνται για όλα τα scores υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου [65]. Προβληματίζουν όμως τα δεδομένα που αναφέρουν ότι οι περισσότεροι καρδιαγγειακοί θάνατοι στην κοινότητα προέρχονται από ασθενείς που κατηγοριοποιούνται ως χαμηλού κινδύνου στο FRS [161] (Εικόνα 14).

Algorithm	Framingham	Heart-Score
Age/years	≤74	≤65
Sex difference	Yes	Yes
Blood pressure (mmHg) threshold	<140	<130
Cholesterolaemia	Total cholesterol	Total cholesterol
HDL-cholesterol	HDL-cholesterol	Total cholesterol/ HDL-cholesterol
Triglycerides	–	–
hs-C-reactive protein	–	–
Diabetes	–	–
Family heart disease	–	–
Smoking	+	+
BMI (kg/m ²)	–	–
Physical activities	–	–
Endpoint definition	AP, cardiovascular death	Cardiovascular death
High-risk definition 10 years	20%	5%

Εικόνα 14. Συγκριτική παρουσίαση των ευρύτερα χρησιμοποιούμενων scores, Framingham και Heart-SCORE [152].

Η αχίλλειος πτέρνα των scores αυτών είναι πως εντοπίζουν, ενδεχομένως με κάποια υπερεκτίμηση, τους ασθενείς υψηλού κινδύνου αλλά εφησυχάζουν για ασθενείς οριακού κινδύνου [27]. Επίσης ο υπολογιζόμενος κίνδυνος αφορά στη δεκαετία και όχι στη μετέπειτα ζωή, δε λαμβάνονται υπόψη κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες ενώ διαφέρουν σε πληθυσμούς διαφορετικούς από εκείνους που αρχικά μελετήθηκαν. Τέλος, ασθενείς με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό υποεκτιμώνται. Τα όλο και αυξανόμενα

ποσοστά παχυσαρκίας που συνοδεύονται από πληθώρα άλλων παραγόντων κινδύνου όπως η αυξημένη LDL, η μειωμένη HDL, τα υψηλά τριγλυκερίδια και η αντίσταση στην ινσουλίνη με τη χαρακτηριστική κεντρική παχυσαρκία, δημιουργούν δυσκολίες εκτίμησης με τα scores αυτά [162]. Όμως η αξιολόγηση των κλασικών αυτών παραγόντων κινδύνου δεν μπορεί να διαχωρίσει τις βιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν λόγω ηλικίας στις αρτηρίες ως προς αυτές που συμβαίνουν λόγω έκθεσης στους παράγοντες κινδύνου [163]. Επίσης η ενσωμάτωση όλο και περισσότερων αναδυόμενων παραγόντων κινδύνου στους αλγορίθμους αυτούς, δημιουργεί μοντέλα ολοένα και πιο πολύπλοκα, χρονοβόρα και ακριβά. Από τα ανωτέρω συμπεραίνεται ότι η χρήση των κλασικών παραγόντων κινδύνου δεν αρκεί για να εκτιμήσουμε τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο αλλά και τον τρόπο εμφάνισης της νόσου σε ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες. Έτσι γίνονται προσπάθειες ανίχνευσης νέων προγνωστικών μοντέλων με σκοπό να βελτιωθεί η δυνατότητα πρόληψης της καρδιαγγειακής νοσηρότητας.

2.9 Διάγνωση Στεφανιαίας Νόσου

2.9.1 Κλινική Διάγνωση

Η τυπική εμφάνιση σταθερής στεφανιαίας νόσου (SCAD) περιλαμβάνει επεισόδια οπισθοστερνικού άλγους ή δυσφορίας, πίεσης, καύσου ή πνιγμονής που μπορεί να αντανακλά στα δύο χέρια (κυρίως στην ωλένια επιφάνεια του πήχη και της άκρας χείρας), στην περιοχή του τραχήλου, της κάτω γνάθου, στη μεσοπλάτια χώρα και στο επιγάστριο. Ορισμένες φορές, όταν ο πόνος είναι έντονος, παρουσιάζονται ιδρώτας, ναυτία ή έμετος. Η

σωματική προσπάθεια, η συναισθηματική φόρτιση, ένα βαρύ γεύμα ή η έκθεση στο κρύο μπορούν να εκλύσουν τα συμπτώματα της σταθερής στηθάγχης. Το άλγος διαρκεί συνήθως 2 έως 5 λεπτά και υποχωρεί με την άρση του εκλυτικού παράγοντα ή τη λήψη υπογλώσσιας νιτρογλυκερίνης. Παρά ταύτα, τα τυπικά αυτά συμπτώματα μπορεί να είναι πολύ διαφορετικά ή αμβληχρά σε γυναίκες και διαβητικούς ασθενείς. Ειδικότερα, μπορεί να αρχίσει ή να περιορισθεί σε μια από τις θέσεις αντανάκλασης, που περιγράφηκαν παραπάνω και τότε διάγνωση γίνεται με τη σταθερή συσχέτιση πόνου και εκλυτικού παράγοντα, η άρση του οποίου ελαττώνει τη συμπτωματολογία. Ενίοτε, αντί πόνου εμφανίζονται συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας λόγω στάσης του αίματος στους πνεύμονες.

Η διάγνωση ενός επεισοδίου ασταθούς στηθάγχης ή NSTEMI, βασίζεται κυρίως στην κλινική εικόνα του ασθενούς. Τυπικά, ο ασθενής αναφέρει προκάρδιο άλγος ή άλγος επιγαστρίου, συχνά με αντανάκλαση στον αριστερό ώμο και το άνω άκρο ή/ και τον τράχηλο, με τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

1. παρουσιάζεται σε ηρεμία ή σε ελαχίστη άσκηση και διαρκεί >10λεπτά,
2. η έναρξή του είναι πρόσφατη (<2 εβδομάδες) και εμφανίζεται σε μικρή προσπάθεια,
3. παρουσιάζει σταδιακή επιδείνωση, δηλαδή σταδιακά αποκτά μεγαλύτερη διάρκεια, ένταση ή συχνότητα και προκαλείται από διαρκώς μικρότερη προσπάθεια ή και σε ηρεμία.

Σημειώνεται εκ νέου ότι οι ηλικιωμένοι, οι διαβητικοί ασθενείς και οι γυναίκες παρουσιάζουν συχνά άτυπη συμπτωματολογία όπως δύσπνοια, επιγαστρική δυσφορία, ναυτία ή αιφνίδια αδυναμία αντί για οπισθοστερνικό άλγος.

Στα οξέα εμφράγματα μυοκαρδίου με ανάσπαση ST (STEMI) αναφέρεται συχνά (50%) ότι προηγείται σωματική δραστηριότητα, συναισθηματική φόρτιση ή νόσηση του ασθενούς. Ένα STEMI εμφανίζεται συνήθως τις πρώτες πρωινές ώρες. Το άλγος είναι βύθιο, συσφιγκτικό, κάποιες φορές καυστικό. Προσομοιάζει εκείνου της σταθερής στηθάγχης αλλά συμβαίνει σε ηρεμία, διαρκεί περισσότερο (>20 λεπτά) και είναι μεγαλύτερης έντασης. Εάν εμφανιστεί επί σωματικής δραστηριότητας, δεν υποχωρεί με την διακοπή της, σε αντίθεση με τη σταθερή στηθάγχη. Εντοπίζεται κυρίως στο προκάρδιο, στο επιγάστριο, στα άνω άκρα και σπανιότερα στην κάτω γνάθο, την κοιλία, τον τράχηλο ή τη ράχη. Συνοδεύεται τακτικά από αδυναμία, εφίδρωση, ναυτία, έμετο, ανησυχία και αίσθημα επικείμενου θανάτου. Οι γηραιότεροι ασθενείς και οι διαβητικοί μπορεί να μην παρουσιάσουν άλγος, αλλά να προσέλθουν λόγω αιφνίδιας δύσπνοιας, αδυναμίας, επεισοδίου απώλειας συνείδησης ή απλά να διαπιστωθεί οξύ πνευμονικό οίδημα, αρρυθμίες ή κατακρήμνιση αρτηριακής πίεσης.

2.9.2 Ηλεκτροκαρδιογραφική Διάγνωση

Σε πολλούς SCAD ασθενείς το ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας είναι φυσιολογικό ή απεικονίζει στοιχεία παλαιού εμφράγματος (κύματα Q). Μεταβολές του διαστήματος ST ή του T παρατηρούνται συνήθως κατά τη

διάρκεια ενός επεισοδίου στηθάγχης και συνίστανται σε κατάσπαση του τμήματος ST. Μόνιμες αλλοιώσεις παρουσιάζονται σε προχωρημένα στάδια της νόσου.

Στα πλαίσια των ACS, η ασταθής στηθάγχη χαρακτηρίζεται από κατάσπαση του διαστήματος ST (20-25%) και αναστροφή του T, τα οποία μπορεί να είναι παροδικά. Στο 5-10% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη, το καρδιογράφημα είναι απολύτως φυσιολογικό. Η στηθάγχη Prinzmetal μπορεί να εμφανίσει και ανάσπαση του ST.

Ανάσπαση του ST εμφανίζεται και στο STEMI, όπου υπάρχει αρχικά ανάσπαση του ST διαστήματος και πιθανά κύματα Q και ακολουθεί συνήθως επάνοδος του ST διαστήματος στην γραμμή ηρεμίας και αναστροφή των T κυμάτων.

2.9.3 Εργαστηριακή Διάγνωση

Η στηθάγχη, είτε σταθερή είτε ασταθής δεν εμφανίζει ενδεικτικούς ή διαγνωστικούς βιοχημικούς δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης (CK-MB, AST, LDH, TnT).

Στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (STEMI, NSTEMI) αυξάνονται οι δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης. Η εκσεσημασμένη αύξηση της τροπονίνης και της ειδικής καρδιακής τροπονίνης (cTnT) είναι υψηλής διαγνωστικής αξίας. Η τροπονίνη I, T δεν βρίσκεται σε φυσιολογικές συνθήκες στο αίμα. Τα επίπεδά της αυξάνονται 3-12ώρες από την εμφάνιση έστω και μικρής ισχαιμίας του μυοκαρδίου που συνδυάζεται με μυοκαρδιακή νέκρωση, κορυφώνονται στις 12-24ώρες και μειώνονται σταδιακά τις μέρες που ακολουθούν. Τιμές $\geq 53\text{ng/L}$ θεωρούνται παθογνωμονικές εμφράγματος του

μυοκαρδίου [164]. Η CK επίσης αυξάνεται εντός των πρώτων 4-8 ωρών, με το ισοένζυμο CK-MB να έχει μεγαλύτερη διαγνωστική αξία. Η τροπονίνη T και I είναι περισσότερο ευαίσθητες από τις CK-MB, AST, LDH.

2.9.4 Υπερηχογραφική Διάγνωση

Το υπερηχογράφημα καρδίας εκτιμά την κινητικότητα και συσταλτικότητα του συνόλου του μυοκαρδίου και των επιμέρους τμημάτων της αριστερής κοιλίας. Το stress-echo, με χορήγηση δοβουταμίνης, είναι ειδικότερο σε σχέση με την δοκιμασία κοπώσεως για τον εντοπισμό ισχαιμικών περιοχών του μυοκαρδίου. Και τα δύο, βοηθούν στην διάγνωση και την διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών με σταθερά στεφανιαία σύνδρομο.

2.9.5 Άλλες διαγνωστικές μέθοδοι

Η *δοκιμασία κόπωσης* είναι η πιο διαδεδομένη διαγνωστική μέθοδος στον SCAD πληθυσμό αλλά και σε περιπτώσεις σιωπηράς ισχαιμίας. Η δοκιμασία συνήθως διακόπτεται μετά την επίτευξη του προβλεπόμενου από την ηλικία μέγιστου καρδιακού έργου ή πρόωρα λόγω έκλυσης συμπτωμάτων ή ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων. Συνηθέστερα παρατηρείται κατάσπαση του ST $>0.1\text{mV}$ διάρκειας $>0.08\text{sec}$. Η διακοπή της δοκιμασίας λόγω υπότασης -αντί υπέρτασης- σε συχνότητα κάτω από 130 σφύξεις ανά λεπτό λόγω εμφάνισης στηθάγχης ή ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων ισχαιμίας είναι σημείο σοβαρής στεφανιαίας νόσου. Ενδεικτικά, για άντρα >50 ετών με τυπική συμπτωματολογία, ο οποίος παρουσίασε στηθαγχικά

ενοχλήματα κατά την κόπωση, η πιθανότητα για στεφανιαία νόσο ανέρχεται στο 98%. Παρά ταύτα, στο 1/3 του συνόλου των περιπτώσεων, υπάρχουν ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, που κυρίως αφορούν σε γυναίκες. Η παθολογική δοκιμασία κόπωσης είναι ένδειξη στεφανιογραφικού ελέγχου του ασθενούς. Η δοκιμασία κόπωσης δεν έχει θέση σε περιπτώσεις ασταθούς στηθάγχης ή οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (ACS).

Το *σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου* μπορεί να εμπλουτίσει τα ευρήματα της δοκιμασίας κοπώσεως. Διενεργείται με χορήγηση ραδιενεργού θαλλίου-201 ή τεχνητίου-99m, κατά τη διάρκεια κόπωσης, σωματικής ή συνηθέστερα φαρμακογενούς (δυπιριδαμόλη ή αδενοσίνη). Διενεργούνται δύο λήψεις, σε ηρεμία και αμέσως μετά την κόπωση και εξετάζονται για τον εντοπισμό των περιοχών με αναστρέψιμη ή μη ισχαιμία.

Η *αξονική στεφανιογραφία* αποτελεί απεικονιστική μέθοδο ελέγχου της ανατομίας του αυλού και εν μέρει του τοιχώματος των στεφανιαίων αγγείων. Η ύπαρξη στενώσεως / στενώσεων >70% του αυλού είναι ενδεικτική σημαντικά κλινικής στεφανιαίας νόσου. Επιπλέον της απεικόνισης του αυλού σημαντικό ρόλο στην διάγνωση παίζουν η εκτίμηση της ασβεστοποίησης των στεφανιαίων αγγείων με χρήση ειδικών scores, όπως το Agatston, και η εκτίμηση της στεφανιαίας εφεδρείας με χρήση υπολογιστικών μοντέλων.

Η *ακτινογραφία θώρακος* σε SCAD ασθενείς είναι συνήθως φυσιολογική. Εάν υπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια σημειούται μεγαλοκαρδία και εικόνα αυξημένης αιμάτωσης των πνευμονικών πεδίων. Σε προχωρημένη

στεφανιαία νόσο είναι δυνατόν να απεικονίζονται ασβετώσεις των στεφανιαίων αρτηριών.

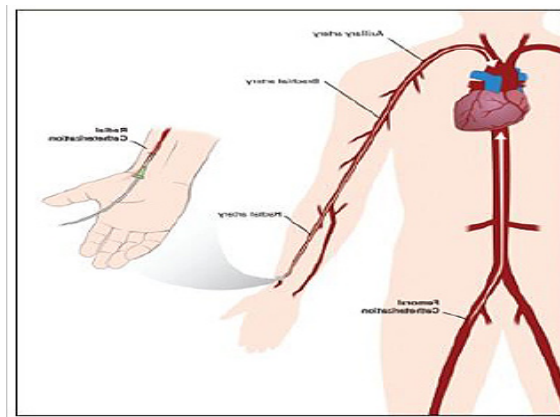
2.10 Η Επεμβατική Στεφανιογραφία και η Έκταση της Στεφανιαίας νόσου

2.10.1 Τεχνική Επεμβατικής Στεφανιογραφίας

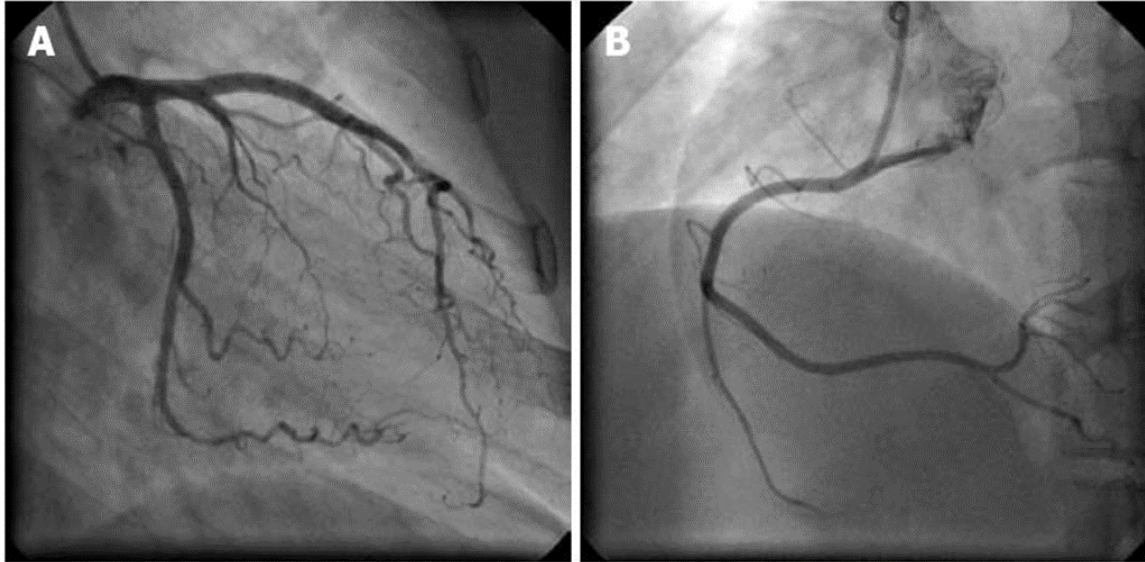
Η επεμβατική στεφανιογραφία παραμένει η μέθοδος εκλογής για τον εντοπισμό σημαντικών στενώσεων του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών και η μόνη απεικονιστική μέθοδος που επιτρέπει ταυτόχρονη θεραπευτική παρέμβαση. Στα 1958 ο Sones πραγματοποίησε τυχαία την πρώτη εκλεκτική στεφανιογραφία με έγχυση σκιαγραφικού. Ο ίδιος σχεδίασε και τους πρώτους καθετήρες στεφανιογραφίας, τους οποίους και βελτίωσε και καθιέρωσε ο Judkins. Η προσπέλαση του αρτηριακού δένδρου κατά την στεφανιογραφία διενεργείται με τεχνική Seldinger. Αρχικά, η περιοχή του δέρματος που θα γίνει η εισαγωγή του καθετήρα αποστειρώνεται και διηθείται με τοπικό αναισθητικό. Ακολουθεί μια μικρή τομή στο δέρμα και η μηριαία ή κερκιδική αρτηρία παρακεντάται με βελόνη.

Όταν το αιχμηρό άκρο της βελόνας βρεθεί εντός του αυλού του αγγείου, δια μέσου του αυλού της βελόνας ένα "οδηγό" σύρμα με εύκαμπτο άκρο σε σχήμα j συνήθως, τοποθετείται εντός της αρτηρίας/φλέβας και προωθείται μερικά εκατοστά. Ακολούθως η βελόνα αφαιρείται, το οδηγό σύρμα παραμένει εντός του αγγείου και επάνω του τοποθετείται ένας λεπτός σωλήνας (θηκάρι) με βαλβίδα στο εκτός του σώματος άκρο του, ώστε να

παρεμποδίζεται η προς τα πίσω ροή αίματος. Το σύρμα μπορεί τώρα να αφαιρεθεί, αφήνοντας το θηκάρι στο εσωτερικό του αγγείου. Μέσω του θηκαριού αυτού υπό ακτινοσκόπηση και με τη βοήθεια επιμήκων σχετικά ατραυματικών συρμάτων, τοποθετούνται καθετήρες μεγαλύτερου μήκους προς την ανιούσα αορτή και από εκεί εκλεκτικά στα στεφανιαία αγγεία (Εικόνα 15). Στην αρχή της ανιούσας αορτής βρίσκονται τα στόμια των στεφανιαίων αρτηριών. Εκεί γίνεται εκλεκτικά έγχυση φαρμάκων ή σκιαγραφικών ουσιών ή μέτρηση πιέσεων που επικρατούν εντός του αγγειακού δικτύου. Με την έγχυση σκιαγραφικού γίνεται δυνατή η δισδιάστατη απεικόνιση της μορφής, ανατομίας και τυχόν στενώσεων των επικαρδιακών αγγείων της παλλόμενης καρδιάς σε πολλαπλές λήψεις και κατευθύνσεις (Εικόνα 16).



Εικόνα 15. Η μηριαία και κερκιδική προσπέλαση για τη διενέργεια στεφανιογραφίας.



Εικόνα 16. Στεφανιογραφική απεικόνιση φυσιολογικών επικαρδιακών αγγείων.

2.10.2 Εκτίμηση Στεφανιαίων Αγγείων

Αν και η ανατομία των στεφανιαίων αγγείων παρουσιάζει παραλλαγές (1-2%), συνήθως απεικονίζονται τρία μείζονα αγγεία: ο πρόσθιος κατιών κλάδος και η περισπώμενη αρτηρία που ξεκινούν από το στέλεχος, και η δεξιά στεφανιαία αρτηρία. Όταν η δεξιά στεφανιαία αρτηρία χορηγεί τον κλάδο του κολποκοιλιακού κόμβου, την οπίσθια κατιούσα αρτηρία και τα οπισθοπλάγια αγγεία, τότε η δεξιά στεφανιαία αρτηρία καλείται επικρατούσα (85% των περιπτώσεων). Όταν οι κλάδοι αυτοί ξεκινούν από την αριστερή περισπώμενη, τότε υπάρχει αριστερή επικρατούσα κυκλοφορία (5% συχνότητα). Στο υπόλοιπο 10% υπάρχει συνεπικράτεια των δύο αγγείων.

2.10.3 Εκτίμηση Βαρύτητας και Έκτασης Βλαβών

Οι στενώσεις των στεφανιαίων αγγείων αναφέρονται πάντα ως ποσοστό επί τοις εκατό (%). Μία στένωση θεωρείται σημαντική όταν ξεπερνάει το 50%. Ειδικά υπολογιστικά προγράμματα αυτόματης ποσοτικής αγγειογραφίας (QCA) μπορούν να υπολογίσουν με υψηλή ακρίβεια ποσοτικά τη στένωση



ενός στεφανιαίου αγγείου (Εικόνα 17). Συνήθη ευρήματα σε μια στεφανιογραφία αποτελούν η παράπλευρη κυκλοφορία και η ασβέστωση των αγγείων. Η εκτίμηση της έκτασης και βαρύτητας ΣΝ πραγματοποιείται με ειδικά scores αλλά ακόμη και η παρωχημένη εκτίμηση βάσει του αριθμού των σημαντικά στενωμένων στεφανιαίων αγγείων

Εικόνα 17. QCA παραμένει χρήσιμη [109].

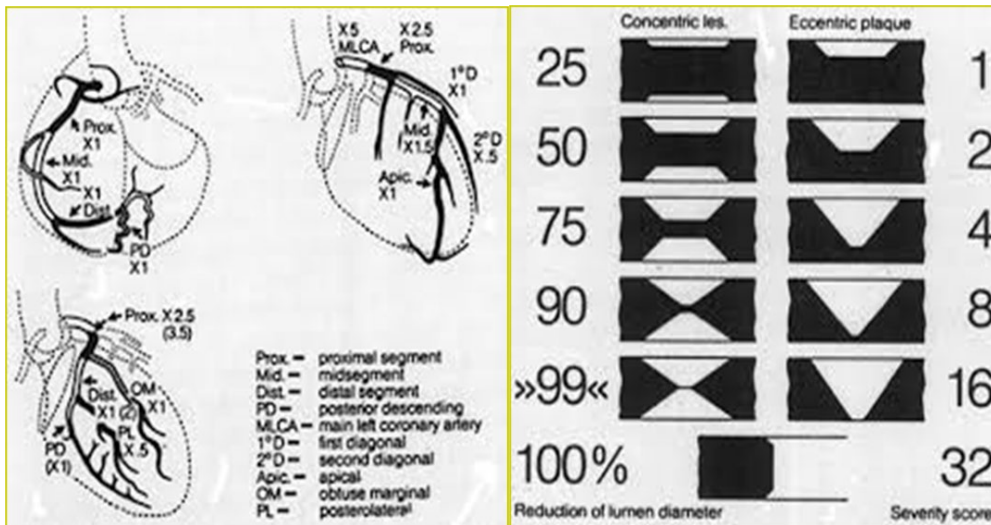
Κάποια από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα scores είναι τα Gensini, SYNTAX, Leaman, Hamsten, Weber, CASS-20 και CASS-50. Όλα βασίζονται στην αθροιστική εκτίμηση των βλαβών που εντοπίζονται σε 15 προκαθορισμένα τμήματα των στεφανιαίων αγγείων. Οι βλάβες που αξιολογούνται ξεκινούν από το 10% στένωσης έως την πλήρη απόφραξη, αναλόγως του score. Η βαρύτητα του εκάστοτε στενωμένου τμήματος προσδίδει και έναν συντελεστή που πολλαπλασιάζει τον ' 'βαθμό' ' της βλάβης και κυμαίνεται από 0,5 έως 5.

Το Gensini Score το οποίο αξιολογεί βλάβες >25%, υπολογίζεται ως το άθροισμα του γινομένου μιας τιμής που αντικατοπτρίζει το βαθμό στενώσεως του αγγείου με έναν παράγοντα που εξαρτάται από το βαθμό σημαντικότητας της θέσης στενώσεως και του αγγείου που αυτή αφορά.

Συγκεκριμένα, στένωση 1-25%=1 βαθμός, 26-50%=2 βαθμοί, 51-75%=4 βαθμοί, 76-90%=8 βαθμοί, 91-99%=16 βαθμοί και η 100% στένωση αντιστοιχεί σε 32 βαθμούς. Ο μεγαλύτερος συντελεστής αφορά στο στέλεχος και ο μικρότερος στον δεύτερο διαγώνιο [165] (Εικόνα 18).

Το νεότερο SYNTAX, βασίζεται και αυτό σε έναν συντελεστή βαρύτητας των τμημάτων των στεφανιαίων αγγείων αλλά διαχωρίζει το βαθμό στένωσης αυτών μόνο σε πλήρη στένωση και σε σημαντική (>50%). Αξιοσημείωτο είναι πως δεν αξιολογεί 15 τμήματα αλλά 25. Επίσης, συναξιολογεί τις βλάβες σε διχασμό και τριχασμό αγγείων, το μήκος αυτών, την ανωμαλία της επιφάνειάς τους, τις ασβεστώσεις, την παρουσία θρόμβου και παράπλευρου δικτύου, το χρόνο ύπαρξης της βλάβης και τέλος τη διάχυτη αθηρωμάτωση [166] (Εικόνα 19).

Τα συστήματα CASS-20 και CASS-50 αξιολογούν τον αριθμό των βλαβών που προκαλούν στενώσεις των τμημάτων των στεφανιαίων αγγείων άνω του 20 και 50% αντίστοιχα. Το HAMSTEN score συναξιολογεί το ποσοστό στένωσης ενός αγγείου με τη μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας. Προκύπτει από το άθροισμα των επιμέρους γινομένων του βαθμού για τη μορφολογία και το βαθμό στένωσης των πλακών. Έτσι, όσο πιο επιμήκης και ανώμαλη είναι αλλά και όσο μεγαλύτερη στένωση προκαλεί, τόσο μεγαλύτερο σκορ προσδίδει. Το LEAMAN score, ακολουθεί την ίδια λογική με το GENSINI αλλά με λιγότερες διαβαθμίσεις στο βαθμό στένωσης του αγγείου [167]. Το WEBER score προκύπτει από το άθροισμα των γινομένων του αριθμού των στενωμένων τμημάτων με το ποσοστό στένωσης αυτών.



Εικόνα 18. Ο τρόπος αξιολόγησης αγγειογραφικής έκτασης με το Gensini score [165].

Table 2. Lesions adverse characteristic scoring

Diameter reduction*	
- Total occlusion	x5
- Significant lesion (50-99%)	x2
Total occlusion (T0)	
- Age >3months or unknown	+1
- Blunt stump	+1
- Bridging	+1
- First segment visible beyond TO	+1/ per non-visible segment
- Side branch (SB) - Yes, SB <1.5mm**	+1
- Yes, both SB < & ≥ 1.5mm	+1
Trifurcations	
- 1 di seased segment	+3
- 2 di seased segment s	+4
- 3 di seased segment s	+5
- 4 di seased segment s	+6
Bifurcations	
- Type A, B, C	+1
- Type D, E, F, G	+2
- Angulation <70°	+1
Aorto ostial stenosis	+1
Severe tortuosity	+2
Length > 20mm	+1
Heavy calcification	+2
Thrombus	+1
"Diffuse disease"/ small vessels	+1/ per segment number

x: multiplication

+: addition

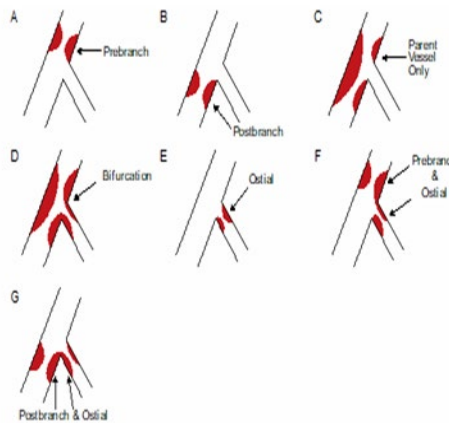


Figure 3. Bifurcation classification (modified from Duke and ICPS classifications systems)
 Type A: Prebranch stenosis not involving the ostium of the side branch.
 Type B: Post side branch stenosis of the main vessel not involving the origin of the side branch.
 Type C: Stenosis encompassing the side branch but not involving its ostium.
 Type D: Stenosis involving the main vessel and ostium of the side branch.
 Type E: Stenosis involving only the ostium of the side branch.
 Type F: Stenosis directly involving the main vessel (pre-side branch) and the ostium of the side branch.
 Type G: Stenosis directly involving the main vessel (post-side branch) and the ostium of the side branch.

Εικόνα 19. Ο τρόπος αξιολόγησης αγγειογραφικής έκτασης με το SYNTAX score [166].

2.10.4 Κλινικά Σύνδρομα και Στεφανιογραφία

Η στεφανιογραφία αποτελεί τη σημαντικότερη εξέταση για τη σταθερή στεφανιαία νόσο (SCAD) μιας και επιτρέπει την εκτίμηση του αριθμού των βλαβών, της θέσης αυτών, τη βαρύτητα και έκταση της αθηρωμάτωσης ως σύνολο, και τη λειτουργία της αριστεράς κοιλίας [168]. Σε συμπτωματολογία σταθερής στεφανιαίας νόσου, η στεφανιογραφία συστήνεται σε:

1. ασθενείς με σταθερή στηθάγχη που παραμένουν συμπτωματικοί παρά τη φαρμακευτική αγωγή ή που θεωρούνται υποψήφιοι για αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη,
2. ασθενείς με ύποπτη αλλά ασαφή συμπτωματολογία σταθερής στηθάγχης και για τους οποίους υπάρχουν δυσκολίες διαγνωστικής προσπάθειας,
3. ασθενείς με σταθερή στηθάγχη που έχουν ιστορικό καρδιακής ανακοπής,
4. ασθενείς με σταθερή στηθάγχη ή ευρήματα συμβατά με ισχαιμία του μυοκαρδίου στις μη επεμβατικές μεθόδους, οι οποίοι έχουν κλινικές ή εργαστηριακές ενδείξεις κοιλιακής δυσλειτουργίας,
5. ασθενείς ανεξαρτήτως συμπτωματολογίας στους οποίους οι μη επεμβατικές μέθοδοι δείχνουν σημαντικό βαθμό ισχαιμίας,
6. ασθενείς με συμπτωματολογία ύποπτη για στεφανιαία νόσο με αρνητικά ή διφορούμενα αποτελέσματα όμως στις μη επεμβατικές τεχνικές,

7. ασθενείς με πολλαπλές νοσηλείες για πιθανό οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που ποτέ όμως δεν έχει γίνει στεφανιογραφία προκειμένου να τεθεί οριστική διάγνωση,
8. ασθενείς με στένωση αορτής ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, των οποίων η συμπτωματολογία συνάδει επίσης με σταθερή στηθάγχη,
9. άνδρες >45ετών και γυναίκες >55ετών οι οποίοι θα υποβληθούν σε καρδιακή επέμβαση, όπως αντικατάσταση ή επιδιόρθωση βαλβίδων,
10. ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οποίοι παρουσιάζουν συμπτώματα σταθερής στηθάγχης, καρδιακή ανεπάρκεια, πολυάριθμες έκτακτες κοιλιακές συστολές ή ευρήματα ισχαιμίας στη δοκιμασία κόπωσης,
11. ασθενείς με υποψία αγγειακού σπασμού ή νόσου Kawasaki ή ανωμαλίας ανατομίας των στεφανιαίων αγγείων.

Η στεφανιογραφία βοηθά στη διάγνωση επίσης της στηθάγχης Prinzmetal, η οποία προκαλείται από σπασμό των στεφανιαίων αγγείων, κυρίως σε νέους, καπνιστές, με λίγους ή καθόλου λοιπούς παράγοντες κινδύνου. Παρόλο που εμφανίζεται με παροδική ανάσπαση του ST επί ηρεμίας, υποκείμενα δύναται να υπάρχει πλήρης απόφραξη του αγγείου. Στους ασθενείς αυτούς, πέρα από τον αγγειόσπασμο, βρίσκονται συχνά (50%) σημαντικές αθηρωματικές βλάβες κυρίως στα εγγύς τμήματα των στεφανιαίων αρτηριών.

Επί οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, η στεφανιογραφία όχι μόνο απεικονίζει σε επείγουσα βάση και με ακρίβεια τις βλάβες, αλλά δίνει και τη δυνατότητα άμεσης θεραπείας με αγγειοπλαστική.

Στην οντότητα της σιωπηράς ισχαιμίας, όπου ασυμπτωματικοί ασθενείς εμφανίζουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρή στένωση στεφανιαίων αρτηριών και παροδική μυοκαρδιακή ισχαιμία, η στεφανιογραφία μπορεί να ανιχνεύσει και να εντοπίσει κάθε βλάβη.

2.10.5 Περιορισμοί Μεθόδου

Υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί της συγκεκριμένης μεθόδου, όπως η υποκειμενικότητα των ευρημάτων τα οποία μπορεί να διαφέρουν κατά 30-60% μεταξύ των καθετηριαστών και η οποία εν μέρει αντιμετωπίζεται με την χρήση QCA. Επιπλέον, η στένωση εκτιμάται συγκριτικά με τα υγιή αγγεία, τα οποία όμως, ειδικά στην περίπτωση των διαβητικών, είναι διάχυτα στενωμένα, με αποτέλεσμα να υποεκτιμάται. Τέλος, δεδομένου ότι μετράται μόνο η στένωση του αυλού, είναι αδύνατο να αξιολογηθεί η θετική αναδιαμόρφωση (remodeling) που συμβαίνει σε σημαντικό βαθμό κάποιες φορές, και προκαλεί μικρή σχετικά στένωση του αυλού παρά την ύπαρξη μεγάλου αθηρωματικού φορτίου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

Ασθενείς με υποψία Σταθερής Στηθάγχης

3.1 Ορισμός ασθενών υψηλού κινδύνου

Οι ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (SCAD), εμφανίζουν χειρότερο καρδιαγγειακό προφίλ, συγκριτικά με τους ασθενείς με ασταθή (ACS) . Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου αφορά στην αρτηριακή υπέρταση, υπερλιπιδαιμία και σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, για την ίδια έκταση νόσου, το FRS τους είναι υψηλότερο από τους ACS (20% vs 16%). Ως συνέπεια της χρόνιας νόσησης, λαμβάνουν συχνότερα χρονίως υπολιπιδαιμικούς, αντιϋπερτασικούς και αντιθρομβωτικούς παράγοντες ([169], [170]). Παρόλο που η φλεγμονή δεν χαρακτηρίζει το παθοφυσιολογικό της υπόβαθρο, οι χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις αυξάνουν τον κίνδυνο SCAD [171].

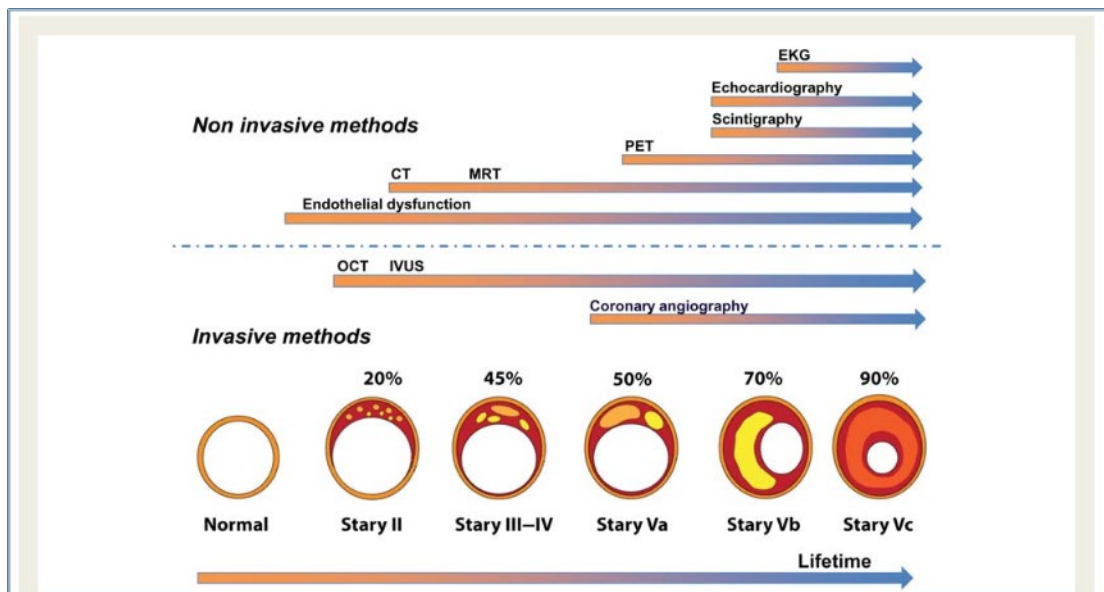
Μείζον όμως πρόβλημα αποτελεί η σιωπηλή ισχαιμία. Η υποκλινική στεφανιαία νόσος φαίνεται να σχετίζεται με το κάπνισμα, την αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση, την αυξημένη LDL, τη μειωμένη HDL και τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων [172]. Σε γηραιότερους ασθενείς όμως, επί παρουσίας υποκλινικής στεφανιαίας νόσου, μικρή σημασία έχει για την κλινική νόσο ο αυστηρός έλεγχος αυτών των παραγόντων κινδύνου, και δη της υπερλιπιδαιμίας, κάτι που δεν ισχύει για την σταθερότητα και την τάση προς θρόμβωση αυτής ([173], [174]).

3.2 Διαγνωστικός Αλγόριθμος

Επί παρουσίας συμπτωματολογίας σταθερής στηθάγχης, ακολουθεί αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας νόσου και των πιθανών συννοσηροτήτων. Οφείλει να συνυπολογισθεί το ενδεχόμενο μη καρδιακής προέλευσης του άλγους (λ.χ. οισοφαγικό). Ακολουθεί διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος ηρεμίας, λήψη βιοχημικών δεικτών και υπερηχογραφικός έλεγχος καρδίας σε ηρεμία. Η ακτινογραφία θώρακος γίνεται σε επιλεγμένους ασθενείς, κυρίως με υποψία καρδιακής ανεπάρκειας ή χρόνιας πνευμονικής επιβάρυνσης.

Η επιλογή της δοκιμασίας που θα ακολουθήσει βασίζεται στην κλινική πιθανότητα παρουσίας αποφρακτικής ΣΝ, τα χαρακτηριστικά και την προτίμηση του ασθενούς, τη διαθεσιμότητα μέσων και εξειδικευμένου προσωπικού. Όταν η κλινική πιθανότητα είναι πολύ μικρή, δεν πραγματοποιείται περαιτέρω έλεγχος. Για μικρή (<30%) ή μέτρια (<50%) πιθανότητα προτείνεται αξονική στεφανιογραφία [175]. Σε μέτρια ή μεγάλη πιθανότητα απαιτείται σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου ή δυναμικό υπερηχογράφημα καρδίας ή απλή δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα και σε πολύ μεγάλη πιθανότητα ακολουθεί στεφανιογραφία.

Στεφανιογραφίες που διενεργούνται σε πληθυσμό με υπολογιζόμενο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου περί το 30%, έχουν 70% πιθανότητα να δείξουν φυσιολογικά αγγεία [175]. Αντιθέτως, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (>50% πιθανότητα ύπαρξης σημαντικών στενώσεων), κατέχει τον κεντρικό ρόλο [176] (Εικόνα 20).



Εικόνα 20. Ενδειγμένες διαγνωστικές μέθοδοι βάσει του βαθμού στένωσης του αγγειακού αυλού [152].

Κάθε μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και εκτίμηση της αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με υποψία στεφανιαίας νόσου κρίνεται όχι μόνο από ιατρικής αλλά και από οικονομικής άποψης. Η οικονομική κρίση των τελευταίων ετών ασκεί πιέσεις και στα συστήματα υγείας ανά τον πλανήτη. Μια μέθοδος καθημερινής αξιολόγησης των μεθόδων είναι το cost-effectiveness. Ως τέτοιες χαρακτηρίζονται εκείνες που με το χαμηλότερο κόστος ανά εξέταση θα βοηθήσουν στον εντοπισμό και την ασφαλή αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου. Από τα ανωτέρω γίνεται επιτακτικός ο περιορισμός των μη αναγκαίων στεφανιογραφιών. Η εκ των προτέρων εκτίμηση του ποσοστιαίου κινδύνου ύπαρξης σταθερής στεφανιαίας νόσου με ειδικούς δείκτες, είναι κρίσιμη για τη διαχείριση των ασθενών αυτών.

3.3 Προβλήματα Στεφανιογραφικού Ελέγχου

Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια εξορθολογισμού της διενέργειας στεφανιογραφίας για υποψία σταθερής στεφανιαίας νόσου. Πρόκειται για μία εξέταση η οποία δίχως αυστηρά κριτήρια, μπορεί ακόμη και να διπλασιάσει το κόστος αντιμετώπισης του ασθενούς αυξάνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο [177]. Παρά ταύτα, κατά τη διάρκεια της οικονομικής κρίσης στην Ελλάδα αυξήθηκαν τα περιστατικά καρδιακού καθετηριασμού. Πρόκειται για καθετηριασμούς που ανέδειξαν σε ποσοστό 35,1% φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, έναντι 23,7% προ κρίσης [178]. Μάλιστα, όταν το κριτήριο είναι μόνον κλινικό, δηλαδή οι τυπικοί χαρακτήρες του προκάρδιου άλγους, φαίνεται πως τα ποσοστά για μη σημαντική ΣΝ φτάνουν το 18,9% και ειδικότερα για νόσο ενός αγγείου, δύο αγγείων και τριών αγγείων, μπορεί να αγγίξουν το 62%, 17% και 10% αντίστοιχα [179]. Ακόμη και όταν προηγούνται παθολογικές μη επεμβατικές μέθοδοι, το 43,2% μπορεί να έχουν φυσιολογικά αγγεία [180].

Καταδεικνύεται λοιπόν σημαντική αναντιστοιχία δαπάνης/αποτελεσματικότητας, μιας και οι αρνητικές στεφανιογραφίες στη χώρα μας κατέχουν υψηλότατο ποσοστό για SCAD πληθυσμούς. Η ανάγκη περιορισμού των μη αναγκαίων στεφανιογραφιών μπορεί να επιτευχθεί μέσα από τις προαναφερθείσες μη επεμβατικές μεθόδους και την ορθότερη κλινική αξιολόγηση των ασθενών. Ένας πιθανός συνδυασμός κλασικών παραγόντων κινδύνου με αναδυόμενους αλλά και νεότερους γονιδιακούς και φλεγμονώδεις δείκτες, θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιο ακριβή εργαλεία εκτίμησης κινδύνου (risk score), για την διάγνωση και την διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

Ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο

4.1 Επιδημιολογικά Δεδομένα

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (ACS) εμφανίζονται ετησίως στο 2,4-2,5% του πληθυσμού [181]. Τα χαρακτηριστικά, η θνητότητα και η συχνότητα των επιμέρους μορφών των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων εμφανίζουν μεγάλες διαφορές ανά χώρα. Ελληνικές μελέτες δείχνουν πως τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα στην Ελλάδα, την εποχή της οικονομικής κρίσης, μειώθηκαν (39,9% vs 45,5%) ([182], [178]). Στην πλειοψηφία τους εμφανίζονται ως STEMI (51%) ενώ ακολουθούν τα NSTEMI (38%) και η ασταθής στηθάγχη (11%) [183]. Πάρα ταύτα, τα NSTEMI παρουσιάζουν σταδιακή αύξηση εις βάρος των STEMI [184]. Φαίνεται δε να αφορούν πρωτίστως άνδρες (78%) [183].

4.2 Παράγοντες Κινδύνου

Σε αντίθεση με τη σταθερή στεφανιαία νόσο, οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με οξέα στεφανιαία σύνδρομα είναι αρκετά ασαφείς. Σε σύγκριση δε με τις υπόλοιπες ευρωπαϊκές χώρες, οι Έλληνες παρουσιάζουν ΟΣΣ σε νεαρότερη ηλικία. Φαίνεται ότι οι ασθενείς αυτοί είναι συχνότερα άνδρες (73%), καπνιστές (41%), ενώ μόλις το 27% είναι διαβητικοί στον

Ελληνικό πληθυσμό [185]. Ειδικότερα, στη χώρα μας, οι ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη χαρακτηρίζονται από αρτηριακή υπέρταση, υπερλιπιδαιμία και σακχαρώδη διαβήτη σημαντικά περισσότερο από ότι οι ασθενείς με STEMI [170]. Αντιθέτως, το κάπνισμα και το ιστορικό ασταθούς στηθάγχης φαίνεται να σχετίζεται ισχυρά με εμφάνιση STEMI [183]. Μία τέτοια γνώση είναι σημαντική για τη στοχευμένη πρόληψη οξέων στεφανιαίων επεισοδίων, όπως η εντατικοποίηση της αντικαπνιστικής καμπάνιας στη χώρα μας.

Τέλος, η φλεγμονώδης φύση των ACS υπογραμμίζεται από τον υψηλότατο κίνδυνο, που αγγίζει το X50 για γυναίκες με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, αλλά και των πασχόντων από λοιπά αυτοάνοσα νοσήματα [171]. Τα σπάνια σύνδρομα υπεργλοιοτότητας, οι μάζες που προκαλούν στεφανιαία έμβολα, η χρήση κοκαΐνης και η παρουσία ενδοκαρδιακών θρόμβων εμφανίζονται κυρίως ως STEMI [186].

4.3 Στεφανιογραφία και Έκταση Στεφανιαίας Νόσου

Η έκταση των αθηρωματικών βλαβών σε ACS αποτελεί αντικείμενο διαμάχης. Παλαιότερα, θεωρείτο ότι σε σύγκριση με τη σταθερή στεφανιαία νόσο, τα ACS έχουν μικρότερης έκτασης βλάβες, πιο ευάλωτες και με μικρότερο SYNTAX score [187]. Έτσι, οι μέτριας ή μέσης βαρύτητας πλάκες είναι ευάλωτες, ρήγνυνται ευκολότερα και στο σημείο αυτό ακολουθεί θρόμβωση. Στη θεωρία αυτή πρακτικά τονίζεται το ασταθές περιβάλλον που χαρακτηρίζει τη φλεγμονή των βλαβών.

Σήμερα, υπάρχουν δεδομένα σύμφωνα με τα οποία οι περισσότεροι ασθενείς με ασταθή στηθάγχη έχουν μεν επεισόδια παροδικής ελάττωσης της στεφανιαίας ροής από θρόμβο ή σπασμό του στεφανιαίου αγγείου, αλλά και μόνιμες αποφρακτικές βλάβες σημαντικού βαθμού. Φαίνεται πως οι σημαντικές στενώσεις χαρακτηρίζουν τα ACS και μάλιστα η στένωση >75% είναι εκείνη που κύρια καθορίζει τον κίνδυνο εξέλιξης σε ασταθή στεφανιαία νόσο [188]. Οι ασθενείς με ACS όλο και συχνότερα εμφανίζονται με >50% στενώσεις των στεφανιαίων αγγείων αλλά και συχνότερη εμφάνιση >30% στένωσης στο στέλεχος, συγκριτικά με τους SCAD [169].

Παρά τη φαινομενική αντίφαση, η σύγχρονη ευρεία χρήση στατινών και αντιθρομβωτικών παραγόντων επηρεάζει τη σταθερότητα των πλακών και τη θρομβογόνο τάση τους, δημιουργώντας πιο σταθερές βλάβες που εξελίσσονται σε σημαντικές συν τω χρόνω. Οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου και η φλεγμονή (hsCRP), άρα και η θεραπεία τους μέσω φαρμακευτικής αγωγής, ευθύνονται για το 15% των διαφορών που παρατηρούνται στο Gensini score μεταξύ ACS και SCAD [169]. Τέλος, ένα ποσοστό της τάξεως του 15% των ασθενών με ACS δεν παρουσιάζουν στεφανιογραφικά ευρήματα, αποδίδοντας την συμπτωματολογία σε αποφραγμένα αγγεία της μικροκυκλοφορίας ή/και σε σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών. Τα ανωτέρω κάνουν επιτακτική την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου και την αναζήτηση νεότερων δεικτών φλεγμονής, ενδεχομένως και γονιδίων, για την εκτίμηση κινδύνου των ACS ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

Σακχαρώδης Διαβήτης

5.1 Γενικά και Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο όρος σακχαρώδης διαβήτης περιλαμβάνει ένα σύνολο μεταβολικών διαταραχών που μοιράζονται τον ίδιο φαινότυπο, εκείνον της υπεργλυκαιμίας. Οι περισσότερες μορφές διαβήτη προκαλούνται από ένα συνδυασμό γονιδιακών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι συνιστώσες που συναντώνται είναι η μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης, η αυξημένη παραγωγή γλυκόζης και η μειωμένη χρησιμοποίηση αυτής.

Οι κύριες μορφές σακχαρώδους διαβήτη είναι

1. τύπου 1 όπου δεν παράγεται ινσουλίνη μερικώς ή καθολικά από τα β-κύτταρα του παγκρέατος,
2. τύπου 2 όπου υπάρχει αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και αυξημένη παραγωγή γλυκόζης,
3. διαβήτης κυήσεως,
4. άλλες ειδικές μορφές διαβήτη (MODY, λοιπά γενετικά σύνδρομα, σύνθετες ενδοκρिनοπάθειες).

Το γενετικό υπόβαθρο του σακχαρώδους διαβήτη είναι αδιαμφισβήτητο. Χαρακτηριστικό είναι ότι σε μονοζυγωτικά δίδυμα, παρουσιάζεται και στα δύο σε ποσοστό 70-90%. Επίσης, εάν και οι δύο γονείς έχουν παρουσιάσει

στη διάρκεια της ζωής τους ΣΔ2, κάθε απόγονος έχει εκ προοιμίου 40% κίνδυνο επίσης εμφάνισης. Έχουν ταυτοποιηθεί περίπου 70 γονιδιακοί τόποι που σχετίζονται με την ανάπτυξη ΣΔ2 και οι οποίοι προσδίδουν έναν σχετικό κίνδυνο της τάξεως του 1.06-1.5. Οι γονιδιακοί αυτοί τόποι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους αλλά και με το περιβάλλον. Ο πιο γνωστός είναι ο TCF7L2 που εμπλέκεται στην έκκριση ινσουλίνης.

Η επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη παρουσιάζει δραματική αύξηση τις τελευταίες δύο δεκαετίες, από περίπου 30εκατ. περιστατικά το 1985, το 2013 φτάσαμε στις 382εκατ. διαγνώσεις, λαμβάνοντας πλέον διαστάσεις πανδημίας. Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας, το 9.5% των ενηλίκων πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη στις μέρες μας [189]. Σύμφωνα με εκτιμήσεις, 592 εκατ. άνθρωποι θα πάσχουν από διαβήτη το 2035. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 φαίνεται να γνωρίζει μεγαλύτερους ρυθμούς αύξησης κρουσμάτων, πιθανώς λόγω της παχυσαρκίας, της καθιστικής ζωής και της όλο και αυξανόμενης γήρανσης του πληθυσμού [190].

5.2 Σακχαρώδης Διαβήτης και Στεφανιαία Νόσος

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι από τους σημαντικότερους παράγοντες νοσηρότητας και αναπηρίας στην Ευρώπη. Ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου είναι 2-4 φορές μεγαλύτερος στους διαβητικούς συγκριτικά με τους μη διαβητικούς [42]. Πάνω από το 70% των διαβητικών >65 ετών θα πεθάνουν από κάποιας μορφής καρδιακή νόσο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στα πλαίσια της μακροαγγειοπάθειας [191].

Αντίστοιχα η μελέτη INTERHEART ορίζει τον διαβήτη ως την κύρια αιτία

οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου στο 10% των ασθενών αυτών ([192], [193]). Σύμφωνα με τη μελέτη UKPDS, οι καρδιαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη σχετίζονται άμεσα με τη μη καλή ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης, ακόμη και από το στάδιο της διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης ([194], [195], [196]). Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναίμια καθαυτή σχετίζεται επίσης ισχυρά με την αθηροσκληρωτική στεφανιαία νόσο ([71], [48]).

Μέχρι πρότινος θεωρούνταν ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου, καθώς η ολική θνησιμότητα που σχετίζεται με αυτόν, ισούται με εκείνη των ασθενών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ([197], [198]). Σήμερα γνωρίζουμε ότι αυτό δεν ισχύει σε ευρύτερη βάση, καθώς οι αιτίες θανάτου διαφέρουν: ο καρδιαγγειακός θάνατος είναι συχνότερος μετά από ένα έμφρακτο του μυοκαρδίου, ενώ ο μη καρδιαγγειακός θάνατος είναι συχνότερος στους διαβητικούς ασθενείς.

Ο πυρήνας της παθοφυσιολογίας του διαβήτη τύπου 2 είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η μη φυσιολογική έκκριση αυτής. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι σκελετικοί μύες προσλαμβάνουν το 75% της εξαρτώμενης από την ινσουλίνη γλυκόζης, η οποία είτε χρησιμοποιείται άμεσα είτε αποθηκεύεται ως γλυκογόνο στο ήπαρ. Έτσι φυσιολογικά υπάρχει περιορισμός της γλυκονεογένεσης, άρα και της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ. Επίσης, η παρουσία ινσουλίνης, αποτρέπει τον ηπατικό μεταβολισμό λιπιδίων, οδηγώντας στην κινητοποίηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων προς αποθήκευση στον λιπώδη ιστό [189]. Παραδόξως, η μειωμένη μεταγευματική πρόσληψη γλυκόζης, στα πλαίσια ινσουλινοαντίστασης,

γίνεται αντιληπτή από το ήπαρ ως “μειωμένη διαθεσιμότητα γλυκόζης” κι έτσι κινητοποιούνται τα ελεύθερα λιπαρά οξέα από τον λιπώδη ιστό ως εναλλακτική πηγή ενέργειας και προάγεται η γλυκογονόλυση και η γλυκονεογένεση. Ακολούθως υπάρχει συσσώρευση ελεύθερων λιπαρών οξέων και υπεργλυκαιμία, τα οποία μεταβάλουν την έκφραση και εντόπιση μεταφορέων της γλυκόζης, όπως οι GLUTs και SGLTs στα σημεία ανάπτυξης διαβητικών επιπλοκών [189]. Ο όρος αντίσταση στην ινσουλίνη περιλαμβάνει την ελαττωματική ενεργοποίηση του υποδοχέα της ινσουλίνης και την υπερδιέγερση των οδών που ακολουθούν τη σύνδεση με τον υποδοχέα της λόγω υπερινσουλιαιμίας [199]. Στην αρχή της γένεσης του ΣΔ2, δεν παρουσιάζεται υπεργλυκαιμία καθώς η αντίσταση στην ινσουλίνη υπερνικάται από την αυξημένη παραγωγή αυτής από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Μόνο όταν η λειτουργικότητά τους πέσει στο 50% εμφανίζεται σακχαρώδης διαβήτης. Αυτό, σε συνδυασμό με την αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης οδηγεί σε έκδηλη υπεργλυκαιμία νήστεως. Από την άλλη, η αντίσταση στην ινσουλίνη επιτρέπει ένα ποσοστό 30-60% χρησιμοποίησης της γλυκόζης από τους ευαίσθητους στην ινσουλίνη ιστούς, όπως είναι οι σκελετικοί μύες, κάτι το οποίο αυξάνει τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης. Στους σκελετικούς μύες ελαττώνεται ο αριθμός υποδοχέων ινσουλίνης και η δραστηριότητα της τυροσινικής κινάσης. Το αποτέλεσμα των ανωτέρω είναι η ενδοκυττάρια συγκέντρωση λιπιδίων εντός των σκελετικών μυών, που σε συνδυασμό με τη μη φυσιολογική οξειδωσή τους προκαλεί τη γένεση ελεύθερων ριζών. Η κεντρική παχυσαρκία χαρακτηρίζει την πλειοψηφία των διαβητικών ασθενών τύπου 2 (>80%). Η αυξημένη λιπώδης μάζα οδηγεί σε αύξηση

των κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων καθώς και προϊόντων τους (λεπτίνη, ρεζιστίνη, αδιπονεκτίνη, TNFα, IL-6, Retinol Binding Protein-4, μη εστεροποιημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα). Τα προϊόντα αυτά που καλούνται αδιποκυττοκίνες, πέρα από τη ρύθμιση της όρεξης, του βάρους σώματος και της ενεργειακής κατανάλωσης, επηρεάζουν και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων, εμποδίζουν τη χρησιμοποίηση γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες, προάγουν την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και εμποδίζουν την άρτια λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Τουναντίον, η αδιπονεκτίνη προάγει την ινσουλινοευαισθησία, όμως επί παχυσαρκίας τα επίπεδά της είναι μειωμένα. Πολλά από τα προαναφερθέντα προϊόντα προάγουν την φλεγμονή, κάτι που εξηγεί τα αυξημένα επίπεδα IL-6 και CRP σε διαβητικούς τύπου 2. Σε αυτό συνδράμει και η διήθηση του λιπώδους ιστού από φλεγμονώδη κύτταρα. Η φλεγμονή, μέσω της nuclear factor-κΒ (NF-κΒ) οδού προάγει επίσης την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη επηρεάζεται αμφίδρομα από την έκκριση αυτής. Στον διαβήτη τύπου 2, αρχικά η μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης είναι σχετική και εμφανίζεται επί αυξημένων επιπέδων γλυκόζης. Στο στάδιο αυτό βρίσκονται αυξημένα επίπεδα προινσουλίνης. Το γιατί χάνεται η εκκριτική ικανότητα των β-κυττάρων παραμένει ασαφές, αλλά διαφαίνεται η δράση κάποιου γονιδίου και πιθανώς η αυξημένη εναπόθεση αμυλίνης στα νησίδια του παγκρέατος. Η υπεργλυκαιμική σίτιση (γλυκοτοξικότητα), η αυξημένη πρόσληψη λίπους και συνεπώς ελεύθερων λιπαρών οξέων (λιποτοξικότητα) επιβαρύνουν ομοίως την εκκριτική τους λειτουργία. Υπάρχει επίσης αδυναμία αναστολής της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης μέσω της

γλυκονεογένεσης. Έτσι οδηγείται κανείς στην υπεργλυκαιμία νήστεως και τη μειωμένη αποθήκευση γλυκογόνου από το ήπαρ μεταγευματικά. Η διαταραχή αυτή σημειώνεται αρκετά νωρίς στην πορεία του διαβήτη, μετά όμως από την ανάπτυξη αντίστασης από τους σκελετικούς μύες και τις εκκριτικές διαταραχές.

Λόγω ινσουλινοαντίστασης στον λιπώδη ιστό, αυξάνεται η λιπόλυση και η απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από τα λιποκύτταρα και παρατηρείται αυξημένη σύνθεση VLDL και τριγλυκεριδίων από τα ηπατοκύτταρα. Το αποτέλεσμα είναι η δυσλιπιδαιμία που απαντάται στον ΣΔ2 (αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, LDL και μειωμένα επίπεδα HDL) [200].

Η παραγωγή υπεροξειδίου του οξυγόνου από τα δυσλειτουργούντα μιτοχόνδρια στους διαβητικούς, θεωρείται κεντρικό γεγονός στην γένεση επιπλοκών [201]. Εντός των μιτοχονδρίων, το 90% του οξυγόνου μεταβολίζεται κατά την οξειδωτική φωσφορυλίωση για την παραγωγή ATP. Φυσιολογικά, ένα ελάχιστο ποσοστό της τάξεως του 1% του οξυγόνου μετατρέπεται σε υπεροξειδίο, αντί για νερό, από ανθεκτικά αντιοξειδωτικά ένζυμα. Η NADH δεϋδρογενάση και η αλληλεπίδραση μεταξύ συνενζύμου Q (CoQ) και συμπλέγματος III μπορούν να υπερπαραγάγουν υπεροξειδίο του οξυγόνου, λόγω της πρώιμης καταστροφής της μιτοχονδριακής μεμβράνης [189]. Η NADPH οξειδάση αρχικά εντοπίστηκε στα ουδετερόφιλα όπου παρήγαγε μεγάλες ποσότητες υπεροξειδίου του οξυγόνου, ενώ σήμερα ξέρουμε ότι παράγεται επίσης από πολλά σημεία διαβητικών επιπλοκών [202]. Η δε ANGII και τα AGEs μπορούν επίσης συνδεόμενα στον υποδοχέα

τους να ενεργοποιήσουν την NADPH οξειδάση. Το μόριο αυτό θεωρείται διαμεσολαβητής των αγγειακών επιπλοκών της υπεργλυκαιμίας στο διαβήτη [189]. Το μονοξειδίο του αζώτου (NO) είναι μια ελεύθερη ρίζα που μετά την απελευθέρωσή της από το ενδοθήλιο προάγει την αγγειοδιαστολή [203]. Στο σακχαρώδη διαβήτη τα επίπεδα του NO είναι μειωμένα και παράγονται αυξημένες ποσότητες υπεροξειδίου αντί αυτού [204]. Επιπλέον, στους διαβητικούς, χάνεται η φυσιολογική λειτουργικότητα της συνθετάσης του, με αποτέλεσμα τα μειωμένα επίπεδα NO.

Ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές, στις οποίες συγκαταλέγεται και η αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων. Οι επιπλοκές αυτές είναι κυρίως αποτέλεσμα της παρατεταμένης έκθεσης σε υπεργλυκαιμία. Επίσης οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν συχνότερα πολλαπλούς αθηρογόνους παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση (75-85%), η παχυσαρκία (60-70%), ο αυξημένος λόγος ολικής προς HDL χοληστερόλης, η μειωμένη HDL, η αυξημένη LDL (70-80%), η υπετριγλυκεριδαιμία, το αυξημένο ινωδογόνο πλάσματος αλλά και η γενετική προδιάθεση [205]. Οι παράγοντες αυτοί δεν λειτουργούν αθροιστικά αλλά πολλαπλασιαστικά, μεταβάλλοντας τον συνολικό κίνδυνο των διαβητικών ασθενών.

Το αθήρωμα χαρακτηρίζεται από την πάχυνση του έσω χιτώνα της αρτηρίας με τη συσσώρευση λιπιδίων, φλεγμονωδών κυττάρων και ινωδών στοιχείων, καταλήγοντας στη στένωση του αγγείου. Μία πιθανή ρήξη της πλάκας θα οδηγούσε σε θρομβωτικά φαινόμενα. Ο σακχαρώδης διαβήτης επιταχύνει κάθε διαδικασία και αλληλεπίδραση που οδηγεί στα ανωτέρω. Η αρχή των αγγειακών επιπλοκών του διαβήτη σχετίζεται με τη δυσλειτουργία

του ενδοθηλίου, ενώ οι κύριοι μηχανισμοί είναι η βλάβη του ενδοθηλίου, η δυσλειτουργία των miRNAs και συνεπώς των μηχανισμών επιδιόρθωσης του ενδοθηλίου, οι μεταβολές στην πήξη και τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και τέλος οι επιγενετικές αλλαγές που οδηγούν σε μετάφραση προφλεγμονωδών γονιδίων και έτσι σε αύξηση των ελευθέρων ριζών (ROS) [206]. Τέλος, η αθηροσκλήρωση και ο ΣΔ2 μοιράζονται παρόμοιους φλεγμονώδεις υποκείμενους μηχανισμούς, όπως η αύξηση των κυτταροκινών MCP-1 και ιντερλευκίνης-6 (IL-6) [207].

5.2.1 Βλάβη Ενδοθηλίου

Το ενδοθήλιο παίζει καίριο ρόλο διατηρώντας μια ισορροπία ανάμεσα στους αγγειοδραστικούς παράγοντες που ελέγχουν τη διαπερατότητα, την προσκολλητικότητα και την ακεραιότητα του τοιχώματος του αγγείου, όπως είναι το μονοξειδίο του αζώτου και η αγγειοτενσίνη II. Η ισορροπία αυτή διαταράσσεται από την ανάπτυξη διαβήτη [189]. Επιπλέον οι διαβητικοί παρουσιάζουν μειωμένο αριθμό αρχέγονων ενδοθηλιακών κυττάρων αλλά και μειωμένη ικανότητα επιδιόρθωσης των αγγείων [208].

Πληθώρα μορίων ενορχηστρώνουν τη διαβητική δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Τα σημαντικότερα είναι τα παρακάτω:

NOS-COX 2: Η αθηρωματική πλάκα σχηματίζεται σε φλεγμαίνοντα αγγεία και ειδικά σε σημεία μηχανικά επιβαρυνμένα όπως σε διχασμούς αυτών. Το μονοξειδίο του αζώτου (NO) προστατεύει μέσω της αγγειοδιαστολής. Η φυσιολογική λειτουργία του υποδοχέα της ινσουλίνης επί των

ενδοθηλιακών κυττάρων είναι η προστασία από την αθηρογένεση μέσα από την φωσφορυλίωση της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και συνεπώς την έκκρισή του. Όμως, σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας, εκκρίνονται ανιόντα του υπεροξειδίου, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν σε νιτροζυλίωση πρωτεϊνών. Οι πρωτεΐνες αυτές εμποδίζουν τη δράση της συνθετάσης του NO, άρα οδηγούν στη μείωσή του [209]. Η υπεργλυκαιμία παρεμβαίνει επίσης στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος αυξάνοντας την απελευθέρωση θρομβοξανθής-B2 και προσταγλαδίνης-E2, προάγοντας έτσι την έκφραση κυκλοξυγενάσης-2 (COX-2). Η COX-2 ακολουθώντας αυξάνει τη θρομβοξανθίνη A2, ενώ μειώνει την προστακυκλίνη PGI2 [210]. Ως αποτέλεσμα των ανωτέρω είναι η απώλεια της προστατευτικής αγγειοδιαστολής.

AGEs: Η αυξημένη γλυκόζη προκαλεί την οξειδωση της LDL, των γλυκοζυλιωμένων προϊόντων (AGEs) και των λιποξειδωμένων προϊόντων (ALEs) [211]. Τα AGEs προέρχονται από την οξειδωση της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων στο αρτηριακό ενδοθήλιο και δη επί συνθηκών υπεργλυκαιμίας, οξειδωτικού stress και/ή φλεγμονής. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα των AGEs (RAGE) στα αγγεία των διαβητικών, θεωρείται κλειδί για την αθηρογένεση [212]. Η σύνδεση AGEs-RAGE οδηγεί στην τροποποίηση των πρωτεϊνών του ενδοθηλίου, την επιτάχυνση της μετανάστευσης των μονοκυττάρων στον υπενδοθηλιακό χώρο και του σχηματισμού μακροφάγων, την απελευθέρωση κυτταροκινών και ελεύθερων ριζών (ROS) από τα μιτοχόνδρια με συνέπεια την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) και την μέσω NF-κB αγγειακή φλεγμονή. Επίσης, με αυτό τον τρόπο ενεργοποιούνται προαθηρογόνα γονίδια [211].

Τα AGEs αυξάνουν τα επίπεδα ενδοθηλίνης οδηγώντας σε αγγειόσπασμο και παθολογική νεοαγγείωση των αθηρωματικών πλακών μέσω αύξησης του VEGF. Επιπροσθέτως, σχετίζονται με μειωμένη παραγωγή NO, υπερέκκριση φλεγμονωδών παραγόντων (TGF α , TGF β 1) και υπερέκφραση προθρομβωτικών γονιδίων (PAI-1) [213]. Παρεμβαίνουν, τέλος, στη ανάστροφη μεταφορά της χοληστερόλης από τη HDL, την οποία μάλιστα εικάζεται πως καθιστούν δυσλειτουργική και μη προστατευτική στους διαβητικούς.

Κοινό παράδειγμα δράσης των AGEs είναι η αύξηση της διαπερατότητας της βασικής μεμβράνης στο νεφρικό σπείραμα και ακολούθως η αλβουμινουρία που συνοδεύει το διαβήτη. Τα AGEs παίζουν σημαντικό ρόλο ακόμη και στην έκφραση γονιδίων της φλεγμονής [214]. Τα AGEs θεωρούνται ' ' η λύση στο αίνιγμα ' ' της λεγόμενης μεταβολικής μνήμης, όπου παρά την εν τέλει καλή ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας του διαβητικού ασθενούς, ο οργανισμός θυμάται την περίοδο κακής ρύθμισης και εμφανίζει καρδιαγγειακές επιπλοκές. Τα AGEs δεν αποδομούνται εύκολα και επιταχύνουν τις αθηρωματικές διεργασίες επηρεαζόμενα και από το χρονικό διάστημα που διήρκησε η υπεργλυκαιμία [215].

ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΗ ΚΙΝΑΣΗ C (PKC): Η ενεργοποίηση της PKC οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα του αγγειακού τοιχώματος, αγγειογένεση, αύξηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, φλεγμονή, απόπτωση και περαιτέρω γένεση ελευθέρων ριζών ROS [216]. Επίσης, η ενεργοποίηση της PKC στα πλαίσια της υπεργλυκαιμίας προάγει τη φωσφορυλίωση του γονιδίου p66shc. Το γονίδιο αυτό εκφράζεται ιδιαίτερα σε διαβητικούς τύπου 2 και

σχετίζεται με οξειδωτικό stress [217]. Τέλος, η PKC μειώνει τη συνθετάση NO, αυξάνει την ενδοθηλίνη-1 και έτσι οδηγεί σε αγγειόσπασμο.

ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ ΟΞΥΓΟΝΟΥ (ROS): Μέσω της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, τα μιτοχόνδρια παράγουν πολύ ενεργές χημικές ουσίες, τις ενεργές ρίζες οξυγόνου (ROS). Σε αυτές συγκαταλέγονται τα υπεροξειδία (peroxides) και τα υπερ-υπεροξειδία (superoxides). Τα αυξημένα επίπεδα υπερ-υπεροξειδίων διασπών αλύσους DNA, ενεργοποιούν πυρηνικές πολυμεράσες, όπως η PARP οδηγώντας σε παθολογικά μονοπάτια σηματοδότησης (signaling pathways). Ένα από αυτά αφορά στην αυξημένη έκφραση του προαθηρογόνου NF-κB. Ο NF-κB είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που αποτελείται από δύο υπομονάδες, την p65 και την p50. Η p65 περιέχει μια περιοχή ενεργοποίησης μεταγραφής στοχευμένων γονιδίων ενώ η p50 συνήθως αναστέλλει τη δράση αυτή. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) οδηγούν σε αντιμετάθεση τμήματος της υπομονάδας p65 κι έτσι υπερεκφράζονται προφλεγμονώδη γονίδια που αυξάνουν την MCP-1, τις σελεκτίνες, τα VCAM-1 και ICAM-1. Διευκολύνεται έτσι η προσκόλληση των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο και ο σχηματισμός αφρωδών κυττάρων. Τα δε μακροφάγα εκκρίνουν με τη σειρά τους TNF-α και IL-1, που αυξάνουν επιπλέον τον NF-κB και τη μετανάστευση και πολλαπλασιασμό των ΛΜΙ. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα ROS έμμεσα επιταχύνουν και τη φλεγμονή αυξάνοντας το σχηματισμό oxLDL, επιτείνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη, μειώνοντας τη δράση της αδιπονεκτίνης, της συνθετάσης μονοξειδίου αζώτου (eNOS) και της AMPK (AMP-activated protein kinase) και τέλος ενεργοποιώντας τις οδούς ουβικουιτίνης (ubiquitin). [218].

ΟΞΕΙΔΩΜΕΝΗ LDL (oxLDL): Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα μικρών πυκνών LDL. Τα μόρια αυτά έχουν μικρή συνδεσιμότητα με τους υποδοχείς LDL άρα και κυκλοφορούν σε μεγαλύτερες ποσότητες στο αίμα. Λόγω του μικρού μεγέθους τους μεταφέρονται ευκολότερα στον υπενδοθηλιακό χώρο όπου είναι πολύ πιθανό να οξειδωθούν [219]. Η οξειδωμένη LDL και τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια οδηγούν σε συγκέντρωση μονοκυττάρων και μαστοκυττάρων, τα οποία ενεργοποιούνται και εκκρίνουν σημαντικούς φλεγμονώδεις παράγοντες όπως ο TNF α , IL-1B, IL-6, η πρωτεϊνική κινάση C (PKC) και μόρια προσκόλλησης (CAM), μέσω του NF- κ B μεταγραφικού παράγοντα. Συνεπεία αυτών ενισχύεται πολλαπλάσια η διαδικασία της φλεγμονής [211].

ΠΡΩΤΕΟΓΛΥΚΑΝΕΣ: Σε διαβητικούς ασθενείς έχουν βρεθεί χαμηλότερα επίπεδα πρωτεογλυκανών. Το αποτέλεσμα είναι η μεγαλύτερη έκθεση του ενδοθηλίου σε προσκολλητικά μόρια όπως το VCAM-1 και το ICAM-1, που με τη σειρά τους διευκολύνουν την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο οδηγώντας στον καταρράκτη της φλεγμονής [220].

5.2.2. micro RNAs (miRNAs) και Επιγενετικές Αλλαγές

Πρόκειται για ένα είδος βιολογικής ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης. Θεωρείται ο καθοριστικός παράγοντας πίσω από την εμφάνιση διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου. Ρυθμιστές είναι τα microRNAs, μικρά μη κωδικοποιούντα τμήματα RNA, τα οποία τροποποιούν την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται σε διάφορες ασθένειες, ανάμεσά τους και στον

διαβήτη και την αθηροσκλήρωση ([221], [222]). Εντοπίζονται σχεδόν σε κάθε θέση μιας αλυσού RNA και τροποποιούν τη μετάφραση γονιδίων, αποτρέποντας την έκφραση κάποιας πρωτεΐνης ή οδηγώντας στη δυσλειτουργία αυτής.

Τα miRNAs που εντοπίζονται στο αίμα ασθενών με αθηρωμάτωση και σχετίζονται άμεσα με αυτή είναι τα miRNA -10a,-126, -145, -146a/b, -185, -21 και -326. Ειδικά για το miR-126 έχει βρεθεί ισχυρή συσχέτισή του με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη φλεγμονή [223]. Όμως το miR-21 είναι εκείνο που αποτελεί τη γέφυρα μεταξύ διαβήτη και της ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης ως επιπλοκής του. Πράγματι μειώνει τις αντιοξειδωτικές διεργασίες, αυξάνει τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και την τάση θρόμβωσης, προάγει τη δημιουργία αφρωδών κυττάρων, την προσκόλληση μονοκυττάρων και την ισχύ των φαγοκυττάρων. Τέλος, ενεργοποιεί το μεταγραφικό παράγοντα NF-kB [224]. Αντιθέτως, το miR-126 έχει δείξει προστατευτική δράση μιας και τα μειωμένα του επίπεδα δυσχεραίνουν τη διόρθωση αγγειακών βλαβών σε διαβητικούς ασθενείς [225]. Τέλος, πρόσφατες μελέτες σε επίμυες καταδεικνύουν τον επιβαρυντικό ρόλο του miR-503 στη μετανάστευση και πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ενδοθηλίου [226].

5.2.3 Πήξη αίματος και λειτουργία Αιμοπεταλίων

Η ινσουλινοαντίσταση, με τη συνοδό υπεργλυκαιμία, προάγει την αυξημένη κυτταρική σύνθεση PAI-1 και ινωδογόνου, ενώ ταυτόχρονα μειώνει τον

ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου. Επιπλέον αυξάνει την έκκριση ιστικού παράγοντα από τα αιμοπετάλια οδηγώντας σε προθρομβωτική κατάσταση [227]. Τα δε αιμοπετάλια, ελλείψει λειτουργικής ινσουλίνης γεμίζουν ασβέστιο κάτι που οδηγεί σε ταχύτερη άθροισή τους. Συν τοις άλλοις, η υπερλειτουργία των γλυκοπρωτεϊνών Ib, IIb/IIIa στους διαβητικούς αλληλεπιδρά με τον παράγοντα Von Willebrand (vWF) και τα μόρια ινικής. Όλα τα ανωτέρω προάγουν την αθηροθρόμβωση [228].

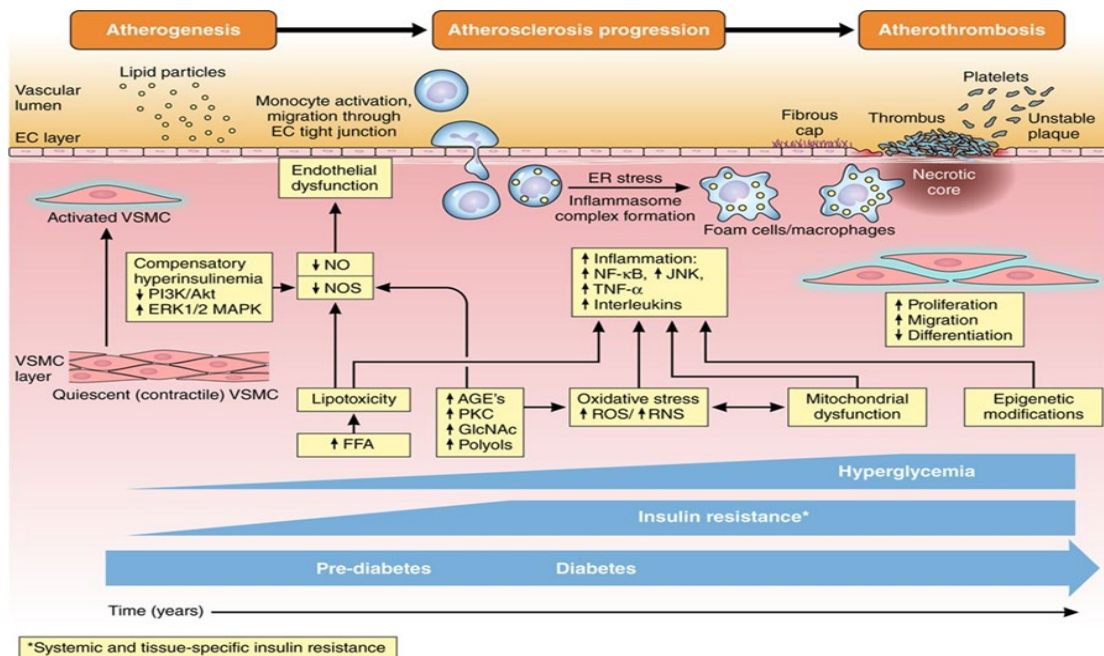
5.2.4 Η Αντίσταση στην Ινσουλίνη

Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν τη σημασία της ινσουλινοαστίστασης, άρα και υπερινσουλιναϊμίας, στη δημιουργία αρτηριακών παθήσεων, διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας και αρτηριακής υπέρτασης [229]. Η ινσουλινοαντίσταση προηγείται έτη της έναρξης του διαβήτη και αφορά κυρίως στα ηπατικά κύτταρα, τους σκελετικούς μύες, το λιπώδη ιστό και τα μυοκαρδιακά κύτταρα [230]. Η παχυσαρκία σχετίζεται άμεσα με το φαινόμενο αυτό και αφορά σε μεταβολές των λιπιδίων, διαταραχές των ορμονών, συστηματική φλεγμονή, οξειδωτικό stress και έκτοπη κατανομή λιπώδους ιστού. Ο λιπώδης ιστός είναι μια συνεχής πηγή ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA), τα οποία συνδέονται στον Toll-like υποδοχέα με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του NF-κB. Ο NF-κB προάγει την έκφραση των γονιδίων για την υπερέκκριση των IL-6 και TNF-α, ενώ παράλληλα φωσφορυλιώνει την υπομονάδα του υποδοχέα ινσουλίνης 1 (IRS-1). Η ινσουλίνη αυξάνει την έκφραση των CD36 και μειώνει εκείνη των ABCA-1 των μακροφάγων, προάγοντας έτσι τη συγκέντρωση χοληστερόλης εντός

αυτών [231]. Ως αποτέλεσμα αυτού, τα μακροφάγα εκφράζουν τα περισσότερα μόρια που αλληλεπιδρούν με την ινσουλίνη, εκτός από την υπομονάδα IR (IRS1) και τον μεταφορέα γλυκόζης τύπου 4 [232]. Το αποτέλεσμα είναι η μείωση του μεταφορέα της γλυκόζης GLUT-4 και έτσι η ινσουλινοαντίσταση [233].

Σε περιβάλλον υπεργλυκαιμίας, τα FFAs οξειδώνονται ενδοκυττάρια και δίδουν γένεση στις ROS άρα και στη φλεγμονή, στα AGEs, ενεργοποιούν την PKC και μειώνουν τη σύνθεση προσταγλαδίνης. Η αύξηση των ROS μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO κάτι το οποίο αυξάνει την έκκριση κυτταροκινών όπως η IL-1 και ο TNF- α , καθώς και των μορίων προσκόλλησης. Ο TNF- α διεγείρει την έκκριση CRP, η οποία ανάμεσα στις δράσεις της έχει και την αυξημένη παραγωγή προσκολλητικών μορίων και ενδοθηλίνης -1 [234].

Τέλος, η αθηρογόνος δράση της ινσουλινοαντίστασης έρχεται επιπλέον μέσα από την δυσλιπιδαιμία, δηλαδή τα αυξημένα τριγλυκερίδια, ApoB, την πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (VLDL) και τη μειωμένη HDL. Καθώς τα FFAs φτάνουν στο ήπαρ σχηματίζονται VLDL και γίνονται διαλυτές λόγω της αυξημένης σύνθεσης ApoB. Αυτές οι διαλυτές VLDL μεταφέρουν τριγλυκερίδια στην LDL, τα μόρια της οποίας γίνονται μικρά και πυκνά κι έτσι πιο αθηρογόνα. Όλα τα ανωτέρω έρχονται μέσα από την διαφοροποίηση στη ρύθμιση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης, καθώς και τις αλλαγές στον μεταβολισμό σκελετικών μυών και λιπώδους ιστού [235] (Εικόνα 21).



Εικόνα 21. Η ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης στο σακχαρώδη διαβήτη. Η ινσουλινοαντίσταση αυξάνει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA), τα προϊόντα γλυκοζυλίωσης (AGE), το οξειδωτικό stress, τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C (PKC) και τους μηχανισμούς επιγενετικών αλλαγών. Ακολουθεί η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η φλεγμονή που οδηγούν σε ενεργοποίηση των λείων μυϊκών ινών (VSMC), των ενδοθηλιακών κυττάρων και των μονοκυττάρων. Τα κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα μετακινούνται στον έσω χιτώνα όπου συναντούν τις άφθονες τροποποιημένες οξειδωμένες LDL (ox), τις φαγοκυτταρώνουν και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Αυτά εκκρίνουν πρωτεΐνες και φλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως οι ιντερλευκίνες (ILs) και ο παράγοντας νέκρωσης-α (TNFα). Ως απάντηση στον αγγειακό τραυματισμό, τα λεία μυϊκά κύτταρα εκκρίνουν κολλαγόνο, το οποίο σχηματίζει την ινώδη κάψα προς σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας. Εάν η κάψα λεπτύνει και τα μακροφάγα φαγοκυτταρωθούν (efferocytosis), σχηματίζεται ένας νεκρωτικός πυρήνας που επιταχύνει τη φλεγμονή, τη νέκρωση και θρόμβωση, κάνοντας την πλάκα ασταθή. Μια τέτοια βλάβη είναι επιρρεπής επιπλέον σε ρήξη της ινώδους κάψας και αιμορραγία των μικροαγγείων εντός της [236].

Τα τελευταία χρόνια υποστηρίζεται ότι ο μεγάλος κίνδυνος από την παρουσία ΣΔ2, έγκειται στην επιτάχυνση προϋπαρχουσών αθηρωματικών βλαβών και στην εξέλιξη τους σε κλινικά καρδιαγγειακά συμβάντα ([237], [238], [239]). Συνεπώς η σημασία της ρύθμισης και των λοιπών παραγόντων κινδύνου είναι εξαιρετικά σημαντική ειδικά στους ασθενείς αυτούς [198].

5.3 Στεφανιογραφικά Ευρήματα επί Σακχαρώδους Διαβήτη

Η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία, αν και όχι τόσο ισχυρός παράγων κινδύνου όσο η LDL, το φύλο, η ηλικία και η αρτηριακή υπέρταση, οδηγεί σε βάθος χρόνου σε πιο σημαντικού βαθμού στεφανιαία αθηρωμάτωση [240]. Οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερης αγγειογραφικής έκτασης στεφανιαία νόσο, είτε αυτή εκτιμάται ως αριθμός νοσούντων αγγείων, είτε με διάφορα scores [241]. Πρόσφατες αγγειογραφικές μελέτες δείχνουν ότι οι διαβητικοί ασθενείς έχουν πιο διάχυτη και εκτεταμένη αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών είτε πρόκειται για μέτριες είτε για σοβαρές στενωτικές βλάβες σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς [242]. Οι δε αθηρωματικές τους βλάβες είναι χαρακτηριστικά διάχυτες, επιμήκεις και αφορούν πολλαπλά σημεία των στεφανιαίων αγγείων ([243], [244]). Ακόμη και σε ασταθή στεφανιαία νόσο, οι διαβητικοί παρουσιάζουν συχνότερα εξελκωμένες πλάκες και θρόμβους, συγκριτικά με τους μη διαβητικούς [240].

Η ενδοαγγειακή απεικόνιση των στεφανιαίων αγγείων δείχνει ότι όχι μόνο η έκταση αλλά και η ευαλωτότητα των αθηρωματικών πλακών είναι

μεγαλύτερες στους προδιαβητικούς ασθενείς σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς, και συγκρίσιμες με εκείνες των διαβητικών [245]. Ενδιαφέροντα είναι και τα στεφανιογραφικά ευρήματα ασθενών με καλώς ρυθμισμένο διαβήτη, δηλαδή με γλυκόζη νήστεως 126-140mg/dl, οι οποίοι παρουσιάζουν αθηρωματικές πλάκες παρόμοιας μορφής με τους νορμογλυκαιμικούς ασθενείς. Παρά ταύτα, έχουν περισσότερες βλάβες της τάξεως του <50% στένωσης. Το τελευταίο ίσως εξηγεί και τα αυξημένα ποσοστά καρδιαγγειακής θνητότητας των ασθενών αυτών, μιας και οι βλάβες αυτές είναι πιο επιρρεπείς σε ρήξη και συνεπώς οξεία στεφανιαία συμβάματα.

Συμπερασματικά, οι διαβητικοί ασθενείς χρήζουν μιας ιδιαίτερης καρδιαγγειακής και μεταβολικής προσέγγισης.

5.4 Βιοδείκτες αθηροσκλήρωσης σε διαβητικούς ασθενείς

Τα τελευταία χρόνια πληθώρα μορίων έχουν συσχετισθεί με την παθογένεση των διαβητικών επιπλοκών. Αφορούν κυρίως σε μόρια που προέρχονται από το λιπώδη ιστό ή είναι διαμεσολαβητές φλεγμονής. Στους δείκτες αυτούς συγκαταλέγονται και ευρέως χρησιμοποιούμενοι όπως η αλβουμινουρία, η κάθαρση κρεατινίνης και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Όμως τα ανωτέρω είναι δείκτες περισσότερο του αποτελέσματος παρά της παθογένεσης. Έτσι, η γνώση των δεικτών που ακολουθούν είναι σημαντική καθώς συμβάλλει στην εκτίμηση του κινδύνου διαβητικών αγγειακών επιπλοκών και στην ανάπτυξη προληπτικών στρατηγικών.

5.4.1 Βιοδείκτες Φλεγμονής

CRP: Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι ένας από τους δείκτες κλειδιά της άμυνας του οργανισμού καθώς ενεργοποιεί τα φαγοκύτταρα, το συμπλήρωμα και την έκκριση κυτταροκινών. Μέχρι σήμερα δεν έχει καταστεί σαφές αν η φλεγμονή απλά συνοδεύει την αθηροσκληρωτική διαδικασία ή αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή της. Γνωρίζουμε πως η CRP οδηγεί σε απορρόφηση των oxLDL από τα μακροφάγα και συνεπώς σε υπερέκφραση της NF-kB. Η προφλεγμονώδης δράση της γίνεται έμμεσα, μέσω της σύνδεσής της με τον ομοιάζοντα με λεκτίνη υποδοχέα της οξειδωμένης LDL (lectin-like oxLDL receptor, LOX-1) στα ενδοθηλιακά κύτταρα, οδηγώντας σε ενδογενή θετική ανάδραση της έκφρασής του. Επιπλέον δρά με άμεσο τρόπο αυξάνοντας την περιεκτικότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων σε προφλεγμονώδη μόρια όπως η oxLDL και η αρνητικά φορτισμένη L5-LDL [246]. Οι δύο τους βρίσκονται αυξημένες σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, διαβήτη και καπνιστές, προσδίδοντας υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τέλος, τα μόρια αυτά αυξάνουν με τη σειρά τους τα επίπεδα CRP σε επίπεδο αθηρωματικής πλάκας, οδηγώντας σε έναν φαύλο κύκλο.

Σημαντικό μειονέκτημα της χρήσης της, για την εκτίμηση καρδιαγγειακής νόσου σε διαβητικούς ασθενείς, είναι η γενική της απάντηση σε κάθε είδους φλεγμονώδες ερέθισμα, είτε σε ηπατικό είτε σε τοπικό επίπεδο [247, 248]. Δεν ισχύει όμως το ίδιο για την υψηλής ευαισθησίας CRP (hsCRP).

Η hsCRP έχει συσχετισθεί σθεναρά με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε διαβητικούς ασθενείς. Η hsCRP είναι πιθανά σημαντικός βιοδείκτης

πρόβλεψης στεφανιαίας νόσου. Μεγάλη πρόσφατη μεταανάλυση (Emerging Risk Factors Collaboration, N=160.309) ασθενών χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου, κατέδειξε τη αναλογική συσχέτιση της hsCRP με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και σχετιζόμενου θανάτου [249]. Παρά ταύτα δε λείπει και ο αντίλογος μεγάλων μελετών όπως η Heart Protection Study (N=20.536) [250] και η ARIC [251], που απορρίπτουν την προγνωστική αξία του μορίου αυτού. Τα αυξημένα επίπεδά της είναι χρήσιμα για την απόφαση έναρξης υπολιπιδαιμικής αγωγής [252]. Το μεγάλο όμως όφελος από την μέτρηση της hsCRP είναι η επανακατηγοριοποίηση ασθενών που θεωρούνταν μέσου κινδύνου. Η αδυναμία των προγνωστικών εργαλείων (FRS, SCORE) να εντοπίσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σημαντικό αριθμό ασθενών, δείχνει την ανεπάρκεια των κλασικών παραγόντων κινδύνου στην καθολική εκτίμηση των υποψηφίων στεφανιαίων ασθενών ([253], [160], [254]). Η hsCRP θα μπορούσε να θεωρηθεί ένας δείκτης συνολικής φλεγμονής του σώματος, καθώς σχετίζεται με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΣΝ, οι οποίοι δεν περιλαμβάνονται στα υπάρχοντα scores αξιολόγησης. Έτσι, μια απλή μέτρηση της hsCRP κατά την αρχική εκτίμηση παρέχει μια σφαιρικότερη εικόνα του ασθενούς [253].

Pentraxin 3 (PTX3): Η PTX3 είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης που ανήκει στην ίδια οικογένεια πρωτεϊνών με τη CRP. Εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τις ΛΜΙ, τα δενδριτικά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα, όταν αυτά διεγερθούν από τον TNF-α και την IL-1β. Χαρακτηρίζει την τοπική φλεγμονή εκφράζοντας την ενδοθηλιακή βλάβη σε διαβητικούς ασθενείς [255].

TNFα: Αποτελεί έναν από τους παράγοντες που συμμετέχει στις αθηροθρομβωτικές διεργασίες στα πλαίσια του διαβήτη, αλλά ο ακριβής παθογενετικός του ρόλος δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί. Έχει συσχετισθεί με αυξημένα MACEs, ενώ ουσίες όπως η κολχικίνη και η μεθοτρεξάτη μειώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα καταστέλοντας τη δράση του [256].

Ιντερλευκίνες (ILs): Η οικογένεια των IL-1 απαρτίζεται από τρεις υποοικογένειες, εκείνη της IL-1 (IL-1β, IL-1α, IL33), της IL-18 (IL-18, IL-37) και της IL-36 (IL-36Ra, IL-36 α, β, γ και IL-38) [257].

Οι IL-1α και IL-1β έχουν ισχυρή προφλεγμονώδη δράση. Η IL1α διεγείρει τη γνωστή για τις φλεγμονώδεις δράσεις της, IL-6 [258]. Η IL-1β συμβάλλει ενεργά στη φλεγμονή των αθηρωματικών πλακών. Διεγείρει επίσης τον πολλαπλασιασμό των AMI, των VCAM-1, ICAM-1, την έκκριση COX-2 και συνθετάσης νιτρικού οξέος (iNOS), ενώ προάγει την έκφραση του ίδιου της του γονιδίου αλλά και άλλων σχετιζόμενων με την αθηροσκλήρωση [259]. Η ομάδα των IL-1 οδηγεί επίσης σε έκκριση της προσταγλαδίνης E2, απελευθέρωση ισταμίνης και συνεπώς ερεθισμό των προσκολλητικών μορίων των λευκοκυττάρων. Ιδιαίτερα στους διαβητικούς ασθενείς, η IL-1 οδηγεί σε απόπτωση των παγκρεατικών κυττάρων και ακολούθως υπεργλυκαιμία [260]. Ο ανταγωνιστής του υποδοχέα τους (IL1-Ra) ανταγωνίζεται τις δράσεις αυτές.

Η IL-18 ενεργοποιείται μαζί με την IL-1β και έχει επίσης προφλεγμονώδη δράση μέσα από τη διέγερση της ιντερφερόνης-γ και του Nf-KB. Έχει συσχετισθεί με την αυξημένη παρουσία διαβητικών επιπλοκών [258].

Η IL-6 παράγεται από τα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα και είναι ο κύριος επαγωγέας της φλεγμονής στην αθηρωματική πλάκα. Οδηγεί σε έκκριση CRP από τα ηπατοκύτταρα.

HMGB-1 (high mobility group box 1): Πρόκειται για μία πυρηνική πρωτεΐνη που ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων και των προφλεγμονωδών απαντήσεων στα νεκρά και κατεστραμμένα ενδοθηλιακά κύτταρα. Δύναται να διεγείρει την έκκριση άλλων φλεγμονωδών μορίων όπως η IL-6 και ο TNF- α , και ειδικά σε υποκείμενο σακχαρώδη διαβήτη [261].

5.4.2 Βιοδείκτες Λιπιδίων

Lipoprotein(a): Πρόκειται για ανεξάρτητο ισχυρό προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νόσου. Γνωρίζουμε πως τα επίπεδα Lp(a) >50mg/dl συνδέονται ισχυρά με ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου και καρδιαγγειακό θάνατο [114]. Η συσχέτιση των επιπέδων της με στεφανιαία νόσο είναι ισχυρότερη μεταξύ των μη διαβητικών, παρά μεταξύ των διαβητικών ασθενών όπου τα αποτελέσματα των μελετών είναι απολύτως αντικρουόμενα [262]. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από μια υφιστάμενη παραλλαγή στο γονίδιο της Lp(a) που συνδέεται αιτιολογικά με την εμφάνιση διαβήτη και συνδέει άρρηκτα τις δύο οντότητες ([263], [264]).

oxPLs: Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα υψηλά επίπεδα OxPLs/apoB αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την παρουσία και έκταση της αγγειογραφικά επιβεβαιωμένης στεφανιαίας νόσου σε διαβητικούς ασθενείς [120].

Sortilin: Η πρωτεΐνη αυτή κωδικοποιείται από το γονίδιο SORT1 και εκφάζεται πρωτίστως στα ηπατοκύτταρα. Προάγει την είσοδο της LDL στα ηπατοκύτταρα επιδρώντας στον υποδοχέα της LDL, αλλά και στα μακροφάγα συμβάλλοντας στη δημιουργία αφρωδών κυττάρων. Φαίνεται επίσης ότι επιδρά στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την έκκριση κυτταροκινών [265]. Σε διαβητικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο, τα επίπεδά της βρίσκονται σημαντικά αυξημένα [266].

5.4.3 Βιοδείκτες σχετιζόμενοι με το μεταβολισμό ασβεστίου/ φωσφόρου.

Osteoprotegerin (OPG): Ανήκει στην ομάδα υποδοχέων του TNFα. Η οστεοπροτεγερίνη εμπλέκεται στον οστικό μεταβολισμό και την επασβέσωση του ενδοθηλίου. Πρόκειται για ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου και εξέλιξης της αθηρωματικής νόσου σε διαβητικούς ασθενείς [267].

Klotho: Οι διαβητικοί παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα φωσφόρου από τους μη διαβητικούς ασθενείς. Η ομοιοστασία ασβεστίου/φωσφόρου καθορίζεται από την βιταμίνη D, την αυξητική ορμόνη, τις ορμόνες του θυρεοειδούς, την καλσιτονίνη, τα γλυκοκορτικοειδή, την παραθορμόνη και τον FGF23. Η εναπόθεση ασβεστίου στο ενδοθήλιο οδηγεί σε ασβεστοποίηση και είναι παράγοντας κινδύνου στεφανιαίας νόσου [268]. Ο σακχαρώδης διαβήτης προάγει τη διαδικασία αυτή, όπως και η ένδεια βιταμίνης D ως ερέθισμα έκκρισης παραθορμόνης.

Η α-Klotho (ΚΛΩΘΩ) είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που μέσα από την ενεργοποίηση του FGF-23 συμμετέχει επίσης στο μεταβολισμό των μετάλλων του οργανισμού. Όταν ο άξονας αυτός δυσλειτουργεί ή τα επίπεδα της klotho μειώνονται, προάγεται η επασβέστωση των αρτηριών, ειδικά σε διαβητικούς και προδιαβητικούς ασθενείς. Επιπλέον, η klotho μειώνει το οξειδωτικό stress και τη φλεγμονή, μειώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την ινσουλινοαντίσταση και την αθηροσκλήρωση. Η ίδια δε η αθηροσκλήρωση, μέσω του TNFα, μειώνει την έκφραση της klotho, θέτοντας σε φαύλο κύκλο τη διαδικασία επασβέστωσης-ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και απόπτωσης-αθηρωμάτωσης [269].

5.4.4 Αδιποκυττοκίνες

Πρόκειται για ουσίες που εκκρίνονται από το σπλαχνικό λιπώδη ιστό και η ισορροπία τους καθορίζει τον προφλεγμονώδη ή προστατευτικό ρόλο του λιπώδους ιστού. Ο σακχαρώδης διαβήτης προάγει τη διατάραξη της ισορροπίας αυτής [270]. Οι σημαντικότερες από αυτές αναφέρονται παρακάτω.

Αδιπονεκτίνη: Πρόκειται για πρωτεΐνη του πλάσματος μεγέθους 30kDa η οποία ρυθμίζει σειρά μεταβολικών διαδικασιών σχετιζόμενες με την ομοιοστασία της γλυκόζης και το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων. Η αδιπονεκτίνη παράγεται από τον λευκό λιπώδη ιστό και είναι μία από τις πιο ευρέως μελετημένες πρωτεΐνες που σχετίζονται με τον διαβήτη και την καρδιαγγειακή νόσο. Η αδιπονεκτίνη κυκλοφορεί σε πολυμερείς μορφές και

προσδένεται σε δύο ειδικούς υποδοχείς, τους AdipoR1, AdipoR2, ενεργοποιώντας ενδοκυττάριας οδούς όπως αυτή που αφορά στη ρύθμιση του οξειδωτικού stress [271]. Τα χαμηλά της επίπεδα συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ο οποίος επιτείνεται παρουσία διαβήτη ([272], [273], [274]). Μία εξήγηση είναι η αύξηση της φωσφορυλίωσης του Akt (Protein kinase B/PKB) και η προαγωγή της έκφρασης CD36 και της μείωσης των ABCA-1 με αποτέλεσμα, όπως και η υπερινσουλιναίμια, την συγκέντρωση χοληστερόλης εντός των μακροφάγων [231]. Η αδιπονεκτίνη έχει προστατευτικό ρόλο έναντι στη στεφανιαία νόσο, ενώ έχει και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, εμποδίζοντας την έκκριση TNF α , IL-6 [273]. Ακόμη και το γονίδιο της έχει ανεξάρτητα συσχετισθεί με καρδιαγγειακή νόσο [275]. Υπάρχουν πάρα ταύτα και αντίθετες μελέτες που δείχνουν ότι σε διαβητικούς ασθενείς, με μικρό όμως καρδιαγγειακό κίνδυνο, τα υψηλά της επίπεδα έχουν άμεση σχέση με MACEs [276]. Άρα ο ρόλος της ίσως διαφέρει σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες.

Omentin: Η ομεντίνη εμφανίζεται με δύο ισομορφές, την omentin-1 που είναι και η πιο κοινή, και την omentin-2. Είναι μια πρωτεΐνη που εκφράζεται πρωτίστως στο αγγειακό στρώμα του σπλαχνικού λιπώδους ιστού και όχι στο υποδόριο λίπος. Εντοπίζεται επίσης στον επικαρδιακό λιπώδη ιστό, το ενδοθήλιο, στο θύμο αδένα, το λεπτό έντερο, το παχύ έντερο, τις ωοθήκες, τους πνεύμονες και τον πλακούντα. Η omentin-1 έχει σαφείς αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και η έλλειψή της σχετίζεται με ινσουλινοαντίσταση, μεταβολικό σύνδρομο, διαβήτη και παχυσαρκία [277]. Η δράση της έγκειται στην αναστολή της δράσης του TNF α και των μορίων

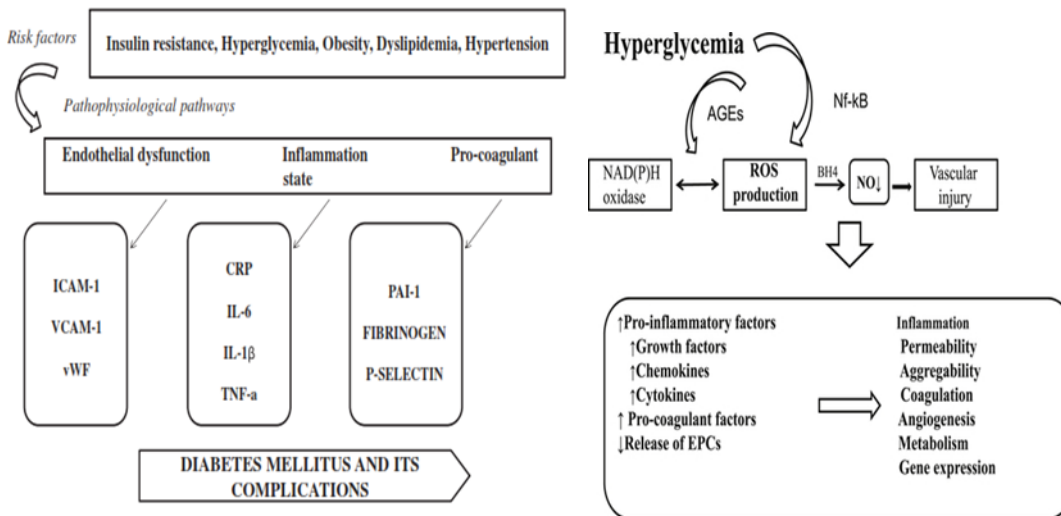
προσκόλλησης. Όσον αφορά όμως στην καρδιαγγειακή νόσο σε διαβητικούς ασθενείς, ο ρόλος της παραμένει ασαφής.

Resistin: Η ρεζιστίνη, παραγόμενη από τον λευκό λιπώδη ιστό, είναι μια προφλεγμονώδης πρωτεΐνη που προκαλεί ινσουλινοαντίσταση στα μυϊκά και ηπατικά κύτταρα. Τα επίπεδά της είναι αυξημένα σε διαβητικούς και σε παχύσαρκους ασθενείς και ειδικά επί παρουσίας στεφανιαίας νόσου [278]. Φαίνεται πως επί διαβήτη οδηγεί σε σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας μέσα από την προαγωγή του πολλαπλασιασμού των ΛΜΙ.

Leptin: Πρόκειται για ορμόνη που παίζει ρόλο-κλειδί στον έλεγχο της πρόσληψης ενέργειας. Δρα μέσω υποδοχέων που βρίσκονται στον υποθάλαμο, και οδηγεί στη μειωμένη όρεξη. Η απουσία της οδηγεί σε υπερφαγία και παχυσαρκία κάτι που υπογραμμίζει τον ρόλο της στον διαβήτη [189].

Visfatin: Ο ρόλος της πρωτεΐνης αυτής είναι υποσχόμενος. Έχει συσχετισθεί με τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και την αστάθεια αθηρωματικών πλακών επί διαβήτη [279].

Συνοπτικά η συμβολή του διαβήτη στην αθηροσκλήρωση φαίνεται στην Εικόνα 22.



Εικόνα 22. Η επιρροή του σακχαρώδους διαβήτη στην αθηρογένεση. [280]

5.5 Ιδιαιτερότητες Καθιερωμένων Παραγόντων Κινδύνου επί Σακχαρώδους Διαβήτη

Οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία, η έλλειψη σωματικής άσκησης, συμβάλλουν στην μακροαγγειοπάθεια σε διαβητικούς και μη ασθενείς [281]. Ο απλούστερος προληπτικός έλεγχος μπορεί να γίνει με κυκλοφορούντες βιοδείκτες όπως η HbA1c, LDL κτλ, τα επίπεδα των οποίων είναι πιο αυξημένα στους διαβητικούς, αλλά δεν αρκούν για να εξηγήσουν τον αυξημένο κίνδυνο μακροαγγειοπάθειας. Η χρήση των εργαλείων πρόγνωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου (Framingham Risk Score, Reynolds, Score, UKPDS) καθίσταται προβληματική στην ομάδα

αυτή των ασθενών [282]. Αυτό οφείλεται στις ιδιαιτερότητες των διαβητικών ως προς τους παράγοντες αυτούς.

Έτσι, το άρρεν φύλο ίσως να μην έχει τόση σημασία επί παρουσίας σακχαρώδους διαβήτη μιας και οι γυναίκες έχουν εξίσου αυξημένο κίνδυνο και ροπή στη στεφανιαία νόσο [283]. Το γυναικείο φύλο φαίνεται επίσης να σχετίζεται με μεγαλύτερης αγγειογραφικής έκτασης (Gensini Score) στεφανιαία νόσο μεταξύ διαβητικών ασθενών [284]. Αντιθέτως, το άρρεν φύλο σε συνδυασμό, με αυξημένη HbA1c, σχετίζεται ισχυρά με σιωπηρά ισχαιμία [285].

Οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) οδηγώντας σε αρτηριακή υπέρταση. Το ήπαρ συνθέτει αγγειοτενσινογόνο, το οποίο είναι η κύρια πηγή αγγειοτενσίνης I. Παρά ταύτα, στους διαβητικούς, πέρα από το ήπαρ, και οι νεφροί και η καρδιά παράγουν αγγειοτενσινογόνο. Η ορμόνη ρενίνη, παραγόμενη από την παρασπειραματική συσκευή του νεφρικού φλοιού, μετατρέπει το αγγειοτενσινογόνο σε αγγειοτενσίνη, και το μετατρεπτικό ένζυμο ACE-1 μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II. Το ACE-1 ανευρίσκεται σε αφθονία σε πολλά σημεία διαβητικών επιπλοκών [189]. Η ANGII δρα συνδεδεμένη σε τουλάχιστον δύο υποδοχείς (AT1, AT2), οι οποίοι εκφράζονται σε αφθονία στα σημεία διαβητικών επιπλοκών. Μέσω του υποδοχέα AT1, πραγματοποιείται η δράση της που αφορά στην αγγειοσύσπαση και ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η σύνδεση με τον AT2 υποδοχέα φαίνεται να έχει ανταγωνιστική δράση της σύνδεσης με τον AT1, προστατεύοντας από τον οξειδωτικό stress. Έτσι, ο

AT2 υποδοχέας φαίνεται να συνδέεται με ελάττωση της μακροαγγειοπάθειας του σακχαρώδους διαβήτη [286].

Φαίνεται ότι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία, όπως αυτή εκφράζεται με τη διαταραχή ανοχής γλυκόζης παίζει σημαντικότερο ρόλο από καθαυτή την υπεργλυκαιμία νήστεως, ως παράγων ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου ([287], [288]). Η υπεργλυκαιμία που χαρακτηρίζει τον σακχαρώδη διαβήτη, προάγει την προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ένα από τα πρώτα βήματα της αθηρογένεσης [15]. Έχει επίσης άμεση τοξική δράση στο ενδοθήλιο των αγγείων [281]. Προάγει επίσης την αγγειοσύσπαση, γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών και την καταστροφή των αγγείων των νεφρών, οδηγώντας σε δευτερογενή υπέρταση. Επιδρά επίσης αρνητικά στα λιπίδια και τους παράγοντες πήξης. Ακόμη και η οξεία υπεργλυκαιμία *per se* μειώνει τον αριθμό των GLUT1 υποδοχέων με τη βοήθεια των οποίων προσλαμβάνουν γλυκόζη οι ΑΜΙ [289]. Επί μακροχρόνιας όμως υπεργλυκαιμίας, οι υποδοχείς αυτοί δεν επηρεάζονται κι έτσι αυξάνεται η πρόσληψη γλυκόζης και μεταβολισμού αυτής από τις ΑΜΙ, συμβάλλοντας ενεργά στην αθηρωμάτωση [290]. Τέλος, η υπεργλυκαιμία επηρεάζει *in vitro* και τα μακροφάγα ενισχύοντας την αθηρογόνο δράση τους [15].

Επί σακχαρώδους διαβήτη μεταβάλλεται και η λειτουργία των τριγλυκεριδίων και της HDL. Τα τριγλυκερίδια γίνονται ακόμη πιο αθηρογόνα, ενώ η HDL δεν είναι λειτουργική παρά τα φυσιολογικά της επίπεδα [291]. Το τελευταίο ερμηνεύεται από την οξειδωτική βλάβη στην απολιποπρωτεΐνη της Α-1 αλλά και από μειωμένη δράση της αντίστοιχης παραοξανάσης [292]. Από την άλλη, τα υπερτροφικά λιποκύτταρα των

διαβητικών αδυνατούν να διαχειριστούν μεγάλο αριθμό λιπαρών οξέων και τα διοχετεύουν στην αιματική κυκλοφορία [293]. Εκεί μέσα από το αυξημένο οξειδωτικό stress οδηγούμαστε σε λιποτοξικότητα, κυτταρική βλάβη και κυτταρικό θάνατο, λόγω προσπάθειας απομάκρυνσής τους από τα μακροφάγα [21]. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα ενεργοποιούν τους υποδοχείς TLR2 και 4 και αυτοί, μέσω της NF-κB, MAP-kinase προκαλούν έκκριση IL-1, 6 και TNF-α. Η NF-κB αναστέλει άμεσα τη σύνδεση ινσουλίνης/υποδοχέα ινσουλίνης και ωθεί έτσι στην ινσουλινοαντίσταση των διαβητικών [294].

Πρόσφατο εύρημα αποτελεί η αντίστροφη σχέση των επιπέδων Lp(a) με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2. Τουναντίον, η ινσουλινοαντίσταση πιθανώς μειώνει τα επίπεδα Lp(a), το οποίο προηγείται της διάγνωσης του διαβήτη. Τα ανωτέρω αποκτούν ιδιαίτερη σημασία δεδομένης της χημικής συγγένειας του πλασμινογόνου με την apo(a) της Lp(a) και την συνεπαγόμενη παρείσφρυση στην ινωδόλυση και την αύξηση κινδύνου θρόμβωσης ([125], [134]).

Οι αδιποκυττοκίνες είναι επηρεασμένες με ιδιαίτερο τρόπο στους διαβητικούς ασθενείς. Πέρα από το σπλαχνικό λίπος, οι διαβητικοί παρουσιάζουν και άφθονο επικαρδιακό λιπώδη ιστό, ο οποίος ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης και αυξημένα ρεζιστίνης και λεπτίνης [295].

Οι διαβητικοί έχουν ελαττωμένη ποιότητα και ποσότητα των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) που είναι υπεύθυνα για τη διόρθωση οποιασδήποτε βλάβης του ενδοθηλίου [280]. Οι διαβητικοί παρουσιάζουν επίσης μειωμένους ινωδολυτικούς μηχανισμούς και αυξημένη συγκόλληση

των αιμοπεταλίων, επιτείνουνταστην έναρξη και επιτάχυνση αθηροσκληρωτικών διεργασιών [240].

Όσον αφορά στις απεικονιστικές μεθόδους και λειτουργικές δοκιμασίες διάγνωσης της ισχαιμίας, η δοκιμασία κόπωσης φαίνεται πως είναι περιορισμένης αξίας στους ασθενείς αυτούς καθώς οι μισοί μόνο την ολοκληρώνουν, λόγω παχυσαρκίας και αταξίας από περιφερική νευροπάθεια [296]. Μια θετική δοκιμασία κοπώσεως και τουλάχιστον δύο παράγοντες κινδύνου, προσδίδουν κίνδυνο 33% στο να υφίσταται νόσος τριών αγγείων και 54.9% διάχυτη στεφανιαία νόσος [297]. Το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου είναι προτιμότερο σε ασυμπτωματικούς διαβητικούς, ενώ το υπερηχογράφημα, με και χωρίς φαρμακευτική φόρτιση, δεν έχει δώσει επαρκή δεδομένα [298]. Η χαμηλή ειδικότητα των ανωτέρω μεθόδων, οδηγούν στη μη σύσταση προληπτικού ελέγχου ισχαιμίας μυοκαρδίου, παρά μόνο παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου ([282], [299]).

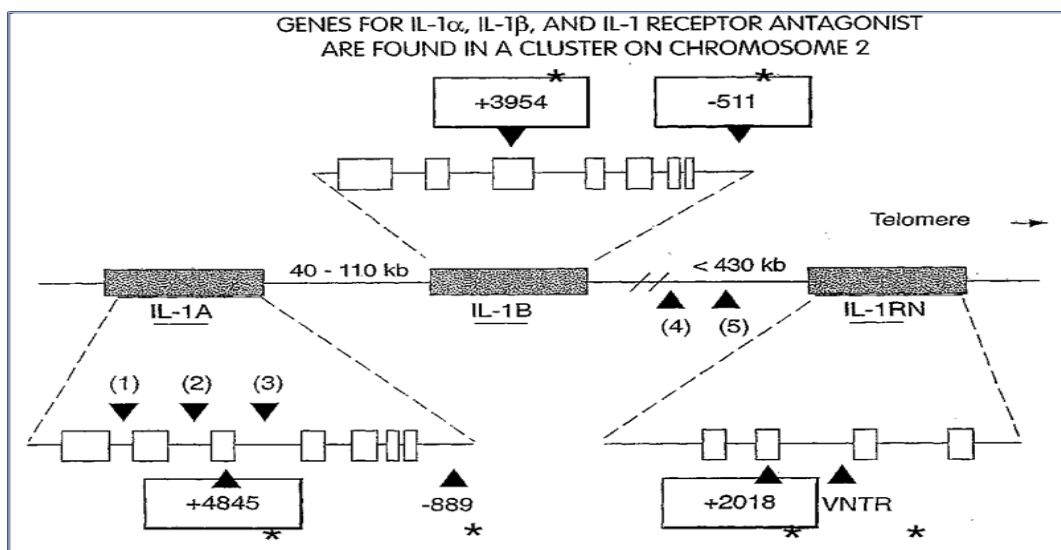
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

Γονίδια Ιντερλευκινών

Ποικίλοι γονιδιακοί τόποι σχετιζόμενοι με την IL-1 δρουν μέσω των οξειδωμένων φωσφολιπιδίων (oxPLs) και της κυκλοφορούσας Lp(a) και προάγουν τη φλεγμονή. Οι γενετικές αυτές παραλλαγές αφορούν στη χρωμοσωμική περιοχή 2q13, από την οποία παράγονται οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-1a, IL-1β, αλλά και ο αντιφλεγμονώδης ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 (IL-1Ra). Τα γονίδια των IL-1a και IL-1β, είναι από τα πρώτα που ενεργοποιούνται στην οξεία και χρόνια φλεγμονή [142]. Η αλληλεπίδραση αυτών των μονήρων νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) καθορίζει την προφλεγμονώδη ή αντιφλεγμονώδη δράση [143].

Μια σειρά μελετών δείχνει συσχέτισμό των επιπέδων IL-1 με την καρδιαγγειακή νόσο, και δη τα πρώιμα οξεία στεφανιαία σύνδρομα [300]. Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ότι οι μεταλλάξεις των γονιδίων της IL-1 (IL1A [+4845], rs 17561, G>T και IL1B [+3954], rs1143634, C>T και IL1B [-511], rs16944, C>T) επηρεάζουν σημαντικά την παρουσία αγγειογραφικά επιβεβαιωμένης στεφανιαίας νόσου (>50% στένωση), τα επίπεδα hsCRP και τα καρδιαγγειακά συμβάματα μέσω των oxPLs/apoB και Lp(a) (Εικόνα 23). Στην πρόσφατη βιβλιογραφία περιγράφονται συνδυασμοί τους, οι οποίοι οδηγούν σε υπερέκφραση των ιντερλευκινών (ILs), οριζόμενοι ως θετικός γονότυπος "IL-1 (+)" (Πίνακας 5). Έτσι, όσοι παρουσιάζουν προφλεγμονώδη γονότυπο, βρίσκονται σε συνεχή κίνδυνο για την

ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου, ενώ οι υπόλοιποι φαίνεται πως δεν είναι ευάλωτοι στον κίνδυνο αυτό. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οι ΛΜΙ, τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα μπορούν επίσης να παράξουν IL-1β και IL-1Ra [143].



Εικόνα 23.

Γονιδιακοί πολυμορφισμοί IL1a, IL1β, IL-1RN [301].

Group Classification	Composite Genotypes		
	IL1A (+485)	IL 1B(+3954)	IL1B(-511)
	rsl 7561 G>T	rsl 143634 C>T	rsl 6944 C>T
IL-1 (+)	T*	T*	CC
	GG	T*	CC
	**	CC	CC
IL-1 (-)	T*	T*	CT
	T*	T*	TT
	GG	T*	TT
	T*	CC	TT
	GG	CC	TT
	T*	CC	CT
	GG	CT	CT
	GG	CC	CT

Πίνακας 5. Οι γονιδιακοί

πολυμορφισμοί του θετικού και αρνητικού γονότυπου IL-1 [143].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

Σκεπτικό και Σκοπός της Μελέτης

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό να διερευνηθεί η επίδραση του σακχαρώδους διαβήτη και λοιπών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, στην παρουσία, τρόπο εμφάνισης και έκταση στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε στεφανιογραφία. Επίσης θέτει το ερώτημα αν τα ανωτέρω μπορούν να προβλεφθούν με βιοδείκτες που αφορούν σε κυκλοφορούντα μόρια στο πλάσμα ή σε γονιδιακές παραλλαγές, πριν τον καθετηριασμό. Επιπλέον, διερευνάται η επίδραση τους στην βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη πρόγνωση των ασθενών αυτών. Τέλος, μελετάται η επιρροή του γονοτύπου στους φλεγμονώδεις δείκτες και στην προγνωστική τους ισχύ.

Το πρώτο μέρος της μελέτης αφορά στην καταγραφή κοινών δημογραφικών χαρακτηριστικών, όπως είναι η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η κρεατινίνη, η γλυκόζη, η HbA1c, η χοληστερόλη (LDL, HDL, τριγλυκερίδια), το βάρος σώματος και η λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε στεφανιογραφία για οποιονδήποτε λόγο. Υπολογίσθηκαν το BMI και η κάθαρση κρεατινίνης (GFR), ενώ μετρήθηκαν επιπλέον η hsCRP, η LpA και η OxPLA_{roB}. Επιλέξαμε να συμπεριλάβουμε κάθε γνωστό παράγοντα που έχει συσχετισθεί λιγότερο ή περισσότερο στο παρελθόν με αθηρωμάτωση στεφανιαίων αγγείων. Ενσωματώσαμε τη hsCRP ως τον πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο δείκτη αγγειακής φλεγμονής αλλά και νεότερα μόρια που

συνδυάζουν τη δυσλιπιδαιμία με τη φλεγμονή. Αναζητώντας τους έτερους λόγους ανάπτυξης ΣΝ στο 2%-7% των ασθενών όπου δεν καταγράφεται κανένας από τους ήδη γνωστούς [25], στραφήκαμε στο γονιδίωμα. Στα πλαίσια της πιθανής κληρονομικότητας καταγράψαμε το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου αλλά και σακχαρώδους διαβήτη. Ανιχνεύσαμε επίσης τους μονήρεις γονιδιακούς πολυμορφισμούς (SNPs) ενός υποσχόμενου συμπλέγματος γονιδίων που σχετίζονται με την IL-1, ώστε να ερευνηθεί το γενετικό υπόβαθρο της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων. Η συμμετοχή διαβητικών αλλά και γηραιών ασθενών επέβαλε την αξιολόγηση της τυπικότητας της συμπτωματολογίας, μιας και οι ομάδες αυτές εμφανίζονται συχνά με αμβληχρή συμπτωματολογία ή/και σιωπηρά ισχαιμία. Η εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου έγινε με τρία scores, η ισχύς των οποίων διασταυρώθηκε με τη στεφανιογραφία, όπου κατεγράφη η βαρύτητα και έκταση στεφανιαίας νόσου. Επιλέξαμε τέλος να εξαιρέσουμε όσους είχαν ιστορικό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης λόγω μόνιμης μεταβολής τη στεφανιαίας κυκλοφορίας, και εκείνους που είχαν στένωση αορτικής βαλβίδας μιας και τα συμπτώματά τους θα ήταν αλλοιωμένα.

Το δεύτερο μέρος της μελέτης περιλαμβάνει την συγκριτική ανάλυση των χαρακτηριστικών ασθενών που παρουσιάστηκαν με σταθερή στεφανιαία νόσο, με εκείνους που προσήλθαν λόγω οξέος στεφανιαίου συμβάματος. Δεδομένης της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν ακόμη και διαφορετικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, αποφασίσαμε να ερευνηθεί και η πιθανή συμβολή του διαβήτη. Έτσι, πέρα από το διαχωρισμό σε σταθερούς και ασταθείς

στεφανιαίους ασθενείς, έγιναν πολλαπλές επιμέρους μελέτες διαχωρίζοντάς τους επιπλέον σε διαβητικούς και μη. Ένας ακόμη σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η αναζήτηση προγνωστικών δεικτών για τον τρόπο κλινικής εμφάνισης της νόσου. Θεωρήσαμε δε κρίσιμο να διευκρινισθεί η επίδραση του θετικού γονοτύπου στην προγνωστική ισχύ των hsCRP, oxPLs και Lp(a), με τις οποίες συνδέεται παθοφυσιολογικά στα πλαίσια της φλεγμονώδους απάντησης. Η εξαιρετικά αθηρογόνος Lp(a) ορίζεται κατά 90% γονιδιακά και μάλιστα υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για συγκαθορισμό της έκκρισής της από το γονίδιο της IL-1. Λαμβάνοντας ως δεδομένο το ανωτέρω, την παθογενετική της σχέση με τον διαβήτη και τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, μεταφέραμε επιπλέον με έμφαση το πεδίο μελέτης στο γονιδιακό της υπόβαθρο και το πώς αυτό ορίζει τον τρόπο εμφάνισης της νόσου αλλά και την έκφραση φλεγμονωδών-λιπιδαιμικών παραγόντων. Όπως έχει προταθεί βιβλιογραφικά, η επιρροή του γονιδίου εξετάσθηκε ακόμη λεπτομερέστερα διαχωρίζοντας ηλικιακά τους ασθενείς με όριο τα 60 έτη, ώστε να εκτιμηθεί ορθότερα στην πρώιμη εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.

Το τρίτο μέρος στοχεύει στο ζήτημα της έκτασης της στεφανιαίας νόσου, όπως αποτυπώθηκε στη στεφανιογραφία. Το QCA που ακολούθησε κάθε έναν καθετηριασμό απέδωσε με μεγάλη ακρίβεια τις αθηρωματικές πλάκες. Η έκταση εκτιμήθηκε με επτά αγγειογραφικά scores, αλλά επιλέχθηκαν τα δύο (Gensini, SYNTAX) ως καταλληλότερα για το πόνημα αυτό. Το Gensini εκτιμά βλάβες που προκαλούν στένωση >25% του αυλού, δημιουργώντας μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα. Το SYNTAX score, παρόλο που δημιουργήθηκε για την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων για βλάβες >50%,

είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο διότι είναι το μοναδικό που λαμβάνει υπόψη τη φύση και θέση των βλαβών. Η πληθώρα μη παθολογικών στεφανιογραφιών που καταγράφονται παγκοσμίως, οδήγησε στο να αναζητηθούν οι παράγοντες εκείνοι που δύνανται να προβλέψουν την έκταση της νόσου, συμπεριλαμβανομένων όλων των κλασικών παραγόντων, του γονοτύπου της IL-1 και των εργαλείων αξιολόγησης επικινδυνότητας ασθενούς (risk scores). Ως προέκταση των ανωτέρω, αναζητήθηκαν επιπλέον οι παράγοντες που προβλέπουν την παρουσία ή μη σημαντικής (>50%) νόσου όπως και την παρουσία μέσης ή μεγάλης έκτασης αυτής. Η γνώση τους μπορεί να οδηγήσει στην ορθολογικότερη επιλογή ασθενών προς καθετηριασμό. Τα ανωτέρω μελετήθηκαν στο σύνολο του πληθυσμού αλλά και επιμέρους στους σταθερούς στεφανιαίους ασθενείς (διαβητικοί και μη διαβητικοί) και στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (διαβητικοί και μη διαβητικοί), αναζητώντας διαφορές που θα ρίξουν φως στους αιτιολογικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς μεγαλύτερης ή μικρότερης έκτασης νόσου.

Τέλος, το τέταρτο μέρος πραγματεύεται τα μελλοντικά μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια (MACES). Η αναφορά των MACES γίνεται συνήθως για ασθενείς που έχουν εμφανίσει οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Εμείς θεωρήσαμε υψηλής αξίας την ανίχνευση όχι μόνο των παραγόντων εκείνων που θα προβλέψουν την εμφάνιση και έκταση της στεφανιαίας νόσου ανά πληθυσμιακή ομάδα, αλλά και εκείνων που θα ορίσουν τη δυσμενέστερη πορεία του ασθενούς, είτε καθετηριάστηκε για ACS, είτε για SCAD, είτε απλά για υποψία στεφανιαίας νόσου. Τα MACES αφορούσαν σκληρά καταληκτικά σημεία, όπως ο θάνατος, αλλά και συμβάματα όπως το

αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή η μελλοντική επαναιμάτωση του μυοκαρδίου. Χάριν ακριβείας, τα συμβάντα αυτά κατεγράφησαν στο συνολικό πληθυσμό αλλά μελετήθηκαν και ανά ομάδες κλινικής εκδήλωσης, κάτι το οποίο είναι ασύνηθες. Δεδομένης δε της παρουσίας ασθενών με οξεία στεφανιαία συμβάματα, τα οποία χαρακτηρίζονται από φλεγμονή, θελήσαμε να εξακριβώσουμε το αν αυτό προδιαθέτει σε συντομότερα γεγονότα, ένα αδιευκρίνιστο σημείο στις έως τώρα μελέτες,. Έτσι, το follow up αφορούσε και στους 48 αλλά και στους 60 μήνες κατά περίπτωση. Διατηρώντας το σχεδιασμό της συνολικής μελέτης, ερευνήθηκαν συσχετίσεις για κάθε παράγοντα ανά ομάδα ασθενών αλλά και βάσει της αγγειογραφικής έκτασης νόσου, δίνοντας έμφαση στο ρόλο του γονοτύπου. Κρίθηκε υψηλής σημασίας ο έγκαιρος και αναίμακτος εντοπισμός των ασθενών εκείνων που πρόκειται άμεσα να εμφανίσουν MACES ώστε να αντιμετωπισθούν επιθετικά θεραπευτικά. Τέλος, τέθηκε το ερώτημα της ισοδυναμίας στεφανιαίας νόσου και σακχαρώδους διαβήτη ως προς τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Σημασία της παρούσας μελέτης

Η πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου είναι ο ακρογωνιαίος λίθος αντιμετώπισής της. Έχουν αναπτυχθεί αρκετοί αλγόριθμοι εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, οι οποίοι μπορούν να υποδείξουν τις πληθυσμιακές εκείνες ομάδες που θα ωφελούνταν από πιο επιθετικές μεθόδους προσέγγισης. Κεντρική ιδέα της ανάπτυξης ενός τέτοιου αλγόριθμου είναι η αλληλεπίδραση πολλαπλών

γονιδιακών και επίκτητων παραγόντων κινδύνου. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, οι αλγόριθμοι/scores οφείλουν να εφαρμόζονται σε υγιή πληθυσμό ώστε να οριστούν στρατηγικές πρόληψης αλλά και διαγνωστικής/ θεραπευτικής αντιμετώπισης [161]. Η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζει έναν ή περισσότερους κλασικούς παράγοντες αθηροσκλήρωσης, παρά ταύτα δε θα παρουσιάσουν όλοι κάποιο καρδιαγγειακό επεισόδιο και από την άλλη περίπου οι μισοί στεφανιαίοι ασθενείς δεν παρουσιάζουν κανέναν παράγοντα κινδύνου πλην του φύλου και της ηλικίας. Τέλος, οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου όπως η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το θετικό οικογενειακό ιστορικό, το κάπνισμα κτλ, συμβάλλουν μόνο στο 50% του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου [42]. Οι ασθενείς με έναν παράγοντα συχνά υπερεκτιμώνται από τα scores και θεραπεύονται, ενώ στην πραγματικότητα σπάνια θα παρουσιάσουν στεφανιαία νόσο. Από την άλλη, πολλά καρδιαγγειακά επεισόδια εμφανίζονται σε ανθρώπους χαμηλού κινδύνου, απλά επειδή είναι περισσότεροι αριθμητικά από εκείνους σε υψηλό κίνδυνο (Rose paradox) [161]. Η μελέτη των συμβατικών παραγόντων κινδύνου και μόνο δεν αρκεί για την πρόβλεψη του κινδύνου ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου, για το λόγο αυτό υπάρχει διαρκής αναζήτηση καθοριστικών δεικτών που θα κατηγοριοποιήσουν τον πληθυσμό [302]. Το παρόν πόνημα πραγματεύεται και τον υπολειπόμενο κίνδυνο που αφορά στις δυσλιπιδαιμίες και εστιάζει στα επίπεδα Lp(a), oxPLs και hsCRP. Πρόκειται για δείκτες που δρούν ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου και το FRS, και αυξάνουν μερικώς και αθροιστικά την πρόγνωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ίσως δρώντας σε

διαφορετικά παθοφυσιολογικά μονοπάτια [120]. Ανάμεσα σε αυτούς βρίσκονται και αρκετά γονίδια, δίχως όμως να έχει επιτευχθεί η αιτιοπαθολογική τους σύνδεση με τη ΣΝ.

Στην παρούσα μελέτη, για κάθε τρόπο εμφάνισης ΣΝ (σταθερή και ασταθής στηθάγχη, ασυμπτωματική, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου) δημιουργήθηκαν νέα προγνωστικά μοντέλα ΣΝ, τα οποία υπερτερούν των υπαρχόντων. Επίσης βρέθηκε για πρώτη φορά σαφής και ισχυρή σύνδεση γονιδιακών παραλλαγών και φλεγμονωδών παραγόντων σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες, οι οποίες προβλέπουν όχι μόνο την παρουσία αλλά και την έκταση ΣΝ, βελτιώνοντας τη συνολική εκτίμηση των ασθενών.

Η έκταση της ΣΝ εκτιμάται μέσα από τη στεφανιογραφία, μια αιματηρή και δαπανηρή μέθοδο [303]. Ο καθετηριασμός σωστά επιλεγμένων ασθενών, που εμφανίζουν παθολογικά αγγεία, παραμένει πρόβλημα. Ποσοστά της τάξεως του 20-39%, και σε κάποιες περιπτώσεις ακόμη και 70%, των ασθενών που καθετηριάζονται παρουσιάζουν φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία ([180], [304], [305]). Πέρα από τη σωστή διαλογή, πρόκληση αποτελεί και η πρόβλεψη των αγγειογραφικών ευρημάτων. Οι μη επεμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι είναι ένας τρόπος ορθότερου διαχωρισμού αλλά παραμένουν δαπανηρές και πολλές φορές μη διαθέσιμες. Καθιερωμένα scores όπως το FRS θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την καλύτερη επιλογή των σταθερών ασθενών προς στεφανιογραφία αλλά φαίνεται πως αποτυγχάνουν σε ειδικούς υποπληθυσμούς, καθώς το 40.7% των ασθενών μέσου (10-20%) και το 21.9% υψηλού κινδύνου (>20%) παρουσιάζουν στεφανιογραφικά φυσιολογικά αγγεία [180]. Έτσι, η ανεύρεση εύκολα μετρήσιμων βιοδεικτών ή και προγνωστικών μοντέλων

για την παρουσία και έκταση της στεφανιαίας νόσου θα συνέδραμε στην ορθολογικότερη θεραπευτική προσέγγιση αλλά και στην καλύτερη κατανόηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας. Τα ευρήματά μας οδηγούν σε τέτοιου τύπου προγνωστικά μοντέλα, αλλά αναδεικνύουν και τη σημασία νέων παραμέτρων. Όμως πέρα από το διαγνωστικό σκέλος, η στεφανιογραφία έχει και θεραπευτικό χαρακτήρα μέσα από την αγγειοπλαστική. Ειδικά για τη σταθερή στεφανιαία νόσο υφίστανται μελέτες που αντιπροτείνουν ως ισάξια τη φαρμακευτική αγωγή [306]. Κάτι τέτοιο είναι εφικτό μόνο γνωρίζοντας εκ προοιμίου την ποιότητα και έκταση των πλακών αλλά και τον κίνδυνο ρήξης αυτών [307]. Στην παρούσα μελέτη ανιχνεύονται τέτοιοι παράγοντες και μοντέλα πρόγνωσης, δίνοντας τη δυνατότητα περιορισμού των καθετηριασμών για SCAD ασθενείς. Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ένα ιδιαίτερο πρόβλημα στη διαδικασία της διαλογής, καθώς συχνά οι ασθενείς αυτοί υποεκτιμώνται [308]. Συχνά παρουσιάζουν είτε άτυπα συμπτώματα είτε σιωπηρά ισχαιμία σε ποσοστό που κυμαίνεται από 6-23% για ασθενείς χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, έως και 60% σε υψηλού [309]. Το δε 64% των ασθενών με σιωπηρά ισχαιμία έχει εν τέλει νόσο 3 αγγείων, το 50% δύο αγγείων και το 20% ενός αγγείου [310]. Προτείνεται οι διαβητικοί με δύο ή και περισσότερους παράγοντες κινδύνου να υποβάλλονται σε δοκιμασία κόπωσης, σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου ή σε δυναμική υπερηχογραφία. Ακόμη και αυτά όμως σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα είναι ανεπαρκή καθώς μόνο το 60% των ασυμπτωματικών διαβητικών, με θετικές δοκιμασίες, εμφανίζει στεφανιογραφικά ευρήματα ([309], [311]). Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω και τη συχνότητα του 55% εμφάνισης στεφανιαίας νόσου μεταξύ

των διαβητικών, καθίσταται σαφές ότι πρέπει να βρεθούν εναλλακτικοί προγνωστικοί παράγοντες για την παρουσία και έκταση ΣΝ στον ειδικό αυτό πληθυσμό. Το παρόν πόνημα διερεύνησε πληθώρα κλασικών και αναδυόμενων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά και του γονιδίου της IL-1, το οποίο συνδέεται ισχυρά με τη φλεγμονή και τη θρόμβωση που χαρακτηρίζουν τον διαβητικό πληθυσμό. Πρόκειται για μελέτη ανά τρόπο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου αλλά ακόμη και κατά ηλικία, αναζητώντας για πρώτη φορά σε τόσο μεγάλο πληθυσμό και σε κάθε τρόπο έκφρασης της νόσου, πιθανές αλληλεπιδράσεις που θα αναδείξουν νέους προγνωστικούς παράγοντες και μοντέλα για τους διαβητικούς ασθενείς. Ο διαχωρισμός βάσει ηλικίας είναι καιρίος, καθώς οι υπερήλικες συχνά υποεκτιμώνται επίσης. Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη λαμβάνονται υπόψη οι μεταβολικές αλλαγές που προηγούνται της εκδήλωσης του διαβήτη, όπως η υπεργλυκαιμία νήστεως, η διαταραχή ανοχής γλυκόζης και το μεταβολικό σύνδρομο, κάτι το οποίο δεν υφίσταται σε κανένα υπάρχον προγνωστικό μοντέλο [308]. Βρέθηκαν λοιπόν εύκολα μετρήσιμες παράμετροι και γονιδιακές επιδράσεις που συμβάλλουν στην ορθή διαλογή του δύσκολου αυτού πληθυσμού.

ΕΙΔΙΚΟ

ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο

Υλικό και Μέθοδοι

8.1 Πληθυσμός Μελέτης

Στη μελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν ασθενείς, πάσχοντες και μη από σακχαρώδη διαβήτη, οι οποίοι και υπεβλήθησαν σε διαγνωστική στεφανιογραφία λόγω:

- σταθερής στηθάγχης,
- ασταθούς στηθάγχης,
- οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου,
- άτυπων συμπτωμάτων ή και
- γνωστής στεφανιαίας νόσου.

8.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Αποκλείσθηκαν οι ασθενείς με:

- ιστορικό επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου (διαδερμική αγγειοπλαστική, bypass) και
- διαπιστωμένη σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδος.

8.3 Εκπόνηση Μελέτης

Η παρούσα μελέτη εκπονήθηκε κυρίως στο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και εν μέρει στο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο του 1^{ου} Νοσοκομείου ΙΚΑ Αθηνών (Εικόνα 24). Σχεδιάστηκε σύμφωνα με τις προβλεπόμενες διατάξεις της Διακήρυξης του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Μιχαηλίδειου Καρδιολογικού Κέντρου και του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Κάθε ασθενής παρείχε γραπτή συναίνεση για την καταγραφή και επεξεργασία των προσωπικών και ιατρικών δεδομένων καθώς και των ευρημάτων που θα προέκυπταν.



Εικόνα 24. Αίθουσα καθετηριασμού και control room του αιμοδυναμικού εργαστηρίου.

Για κάθε συμμετέχοντα κατεγράφησαν τα παρακάτω:

A. Ατομικό αναμνηστικό

Αρχικά, έγινε δήλωση του ονόματος, του φύλου, της ηλικίας, της διεύθυνσης κατοικίας και τηλεφώνου επικοινωνίας. Επίσης, κάθε ασθενής ελάμβανε έναν μοναδικό κωδικό δείγματος.

Ακολούθησε η λήψη ιατρικού ιστορικού, ήτοι πιθανής πρότερης στεφανιαίας νόσου ή σχετικών συμπτωμάτων (Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου, στεφανιογραφία θετικών ευρημάτων, στηθάγχη, άτυπο προκάρδιο άλγος, θετική δοκιμασία κοπώσεως, αξονική αγγειογραφία με ευρήματα Στεφανιαίας Νόσου). Επιπροσθέτως σημειώθηκαν τυχόν παλαιά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) ή γνωστή νόσος περιφερικών αγγείων (PAD).

Διαβητικοί θεωρήθηκαν οι ασθενείς με ήδη γνωστή νόσο, εκείνοι που ελάμβαναν υπογλυκαιμική αγωγή, ενώ υπήρξαν και πρωτοδιαγνωσθέντες. Σε αυτούς συγκαταλέχθηκαν οι ασθενείς με γλυκόζη νήστεως $>126\text{mg/dl}$ ή με τυχαία μέτρηση $>200\text{mg/dl}$. Κατεγράφη επίσης η διάρκεια της νόσου. Όσον αφορά τη δυσλιπιδαιμία, θεωρήθηκαν πάσχοντες οι λαμβάνοντες υπολιπιδαιμική αγωγή ή με γνωστό ιστορικό, ενώ ταυτόχρονα κατηγοριοποιήθηκαν και όσοι είχαν $\text{LDL} >100\text{mg/dl}$ και $>115\text{mg/dl}$. Στην κατηγορία των υπερτασικών ασθενών κατετάχθησαν εκείνοι που ήδη ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή ή είχαν γνωστό ιστορικό, ενώ σημειώθηκε η υπέρταση ως $\text{ΣΑΠ} >140\text{mmHg}$ ή/και $\text{ΔΑΠ} >90\text{mmHg}$, σε δύο ανεξάρτητες μετρήσεις. Τέλος, η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού πρώιμης στεφανιαίας νόσου αξιολογήθηκε ως η παρουσία αυτής σε συγγενή πρώτου βαθμού <55 ετών για άντρα και <65 ετών για γυναίκα. Σημειώθηκε επίσης

η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη σε συγγενή πρώτου βαθμού ως θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ.

Από το λοιπό ατομικό αναμνηστικό, κατεγράφησαν οι έξεις και τρόπος του ζην του ασθενούς, δηλαδή η κατανάλωση καπνού και αλκοόλ καθώς και η φυσική δραστηριότητα. Τα ανωτέρω διαστρωματώθηκαν βάσει αναγνωρισμένων εργαλείων βαρύτητας. Ειδικότερα, όσον αφορά στο κάπνισμα, ορίστηκαν κατηγορίες για τους μη καπνίζοντες, τους πρώην καπνιστές, ενώ οι νυν καπνιστές χωρίστηκαν σε εκείνους που κάπνιζαν λιγότερο ή άνω του ενός πακέτου τσιγάρων ημερησίως. Η κατανάλωση αλκοόλ βαθμονομήθηκε από 0-4, (0: καθόλου λήψη, 1: λιγότερο από 1 μονάδα οινόπνευματος ημερησίως, 2: έως 2 μονάδες ημερησίως, 3: > από 3 μονάδες ημερησίως, 4: υπέρμετρη κατανάλωση). Η σωματική δραστηριότητα ορίσθηκε ως αερόβια άσκηση και βαθμολογήθηκε ως καμία, άνω των τριών ημερών εβδομαδιαίως και ως ενδιάμεσης συχνότητας. Για τις γυναίκες δηλώθηκε επιπλέον η ηλικία εμμηναρχής και εμμηνόπαυσης. Τέλος έγινε αναφορά σε τυχόν συνυπάρχουσες παθήσεις όπως η χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια, η αναιμία, η θυρεοειδοπάθεια, η ηπατοπάθεια και το πεπτικό έλκος.

Σε ειδικό πλαίσιο και κατόπιν αναλυτικής αξιολόγησης από ιατρό με χρήση του ερωτηματολογίου Rose του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας [312], έγινε κατηγοριοποίηση κάθε ασθενούς με κριτήριο τον λόγο για τον οποίο οδηγήθηκε σε στεφανιογραφία, δηλαδή τη σταθερή και ασταθή στηθάγχη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, την άτυπη συμπτωματολογία ή απουσία συμπτωμάτων αλλά την παρουσία ιατρικής σχετικής γνωμοδότησης.

Η αρχική αυτή ένταξη του ασθενούς ολοκληρώθηκε με την λεπτομερή καταγραφή της λαμβανομένης φαρμακευτικής αγωγής, λ.χ. αντιαιμοπεταλιακά, β-αναστολείς (b-blockers), αναστολείς της αντλίας διαύλων ασβεστίου (CCBs), διουρητικά, νιτρώδη, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA), ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ATII), δακτυλίτιδα, στατίνες, φιβράτες, διγουανίδια, θειαζολιδινεδιόνες, ινσουλίνη κτλ.

Β. Ευρήματα από τη φυσική εξέταση

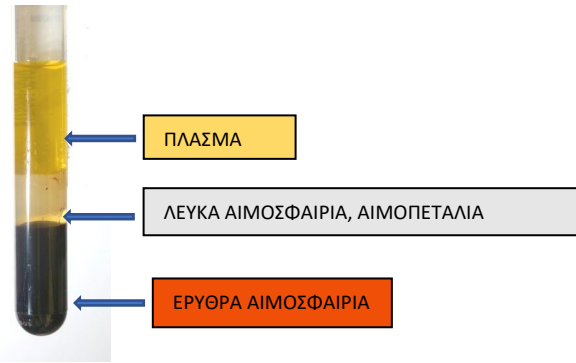
Στον τομέα αυτό καταγράφηκαν αρχικά το ύψος, βάρος και ο δείκτης μάζας σώματος του ασθενούς ως βάρος/ύψος² (BMI), η περίμετρος μέσης και ισχίων, η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Η μέτρηση της πίεσης έγινε τουλάχιστον δύο φορές ώστε να προκύψει ο μέσος όρος αυτών.

Γ. Εργαστηριακές εξετάσεις

Μετά από αιμοληψία από κεντρική αρτηρία (μηριαία είτε στόμιο αορτής) κατά την διενέργεια της στεφανιογραφίας, δείγματα αίματος οδηγούνταν άμεσα στο βιοχημικό και μικροβιολογικό εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και του 1^{ου} ΙΚΑ Αθηνών αντίστοιχα. Μετρήθηκε και κατεγράφη ο αιματοκρίτης (Hct), ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και αιμοπεταλίων (PLTs), η γλυκόζη (Glc), η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), η ουρία (Ur), η κρεατινίνη (Cr), η ολική χοληστερόλη (TChol), η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL), η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), ο αριθμός τριγλυκεριδίων (TRG), το ουρικό οξύ (UA) καθώς και η υψηλής ευαισθησίας c-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hsCRP).

Ειδικότερα, τα επίπεδα της TChol, της HDL, των τριγλυκεριδίων και της γλυκόζης νηστείας καθορίστηκαν με τη βοήθεια καθιερωμένων μεθόδων σε αναλυτή Olympus AU640 Clinical Chemistry Analyzer (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Germany). Η χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών υπολογίστηκε με τη χρήση του τύπου του Friedewald : $LDL-c = \text{Ολική χοληστερόλη} - HDL-c - (\text{Τριγλυκερίδια}/5)$. Η μέτρηση των επιπέδων της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης έγινε με τη χρήση νεφελομετρίας σε αναλυτή IMMAGE Immunochemistry system (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, USA).

Επιπλέον, αίμα τοποθετήθηκε σε 2 φιαλίδια βιοχημικών αναλύσεων και συντηρήθηκε για κάθε ασθενή σε θερμοκρασία ψυγείου (4oC) για μέγιστο χρόνο τεσσάρων ωρών εντός του αιμοδυναμικού εργαστηρίου. Στο εργαστήριο Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων, και σε φυγόκεντρο του Αιματολογικού Εργαστηρίου του 1^{ου} Νοσοκομείου ΙΚΑ Αθηνών, για τους ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη στα Ιωάννινα και στην Αθήνα αντίστοιχα, τα φιαλίδια αυτά φυγοκεντρήθηκαν για 10 λεπτά, στις 3500 στροφές ανά λεπτό. Το πλάσμα αφαιρέθηκε με ειδική πιπέτα και μεταγγίσθηκε σε τέσσερα σωληνάρια erpendorf (1ml), τα οποία καταψύχθηκαν στους -80oC για μελλοντική ανάλυση δεικτών φλεγμονής (oxPLs), λιποπρωτεϊνών (Lp(a)) και λοιπών βιοχημικών παραμέτρων (Εικόνα 25).



Εικόνα 25. Φυγοκέντρηση και διαχωρισμός συστατικών αίματος.

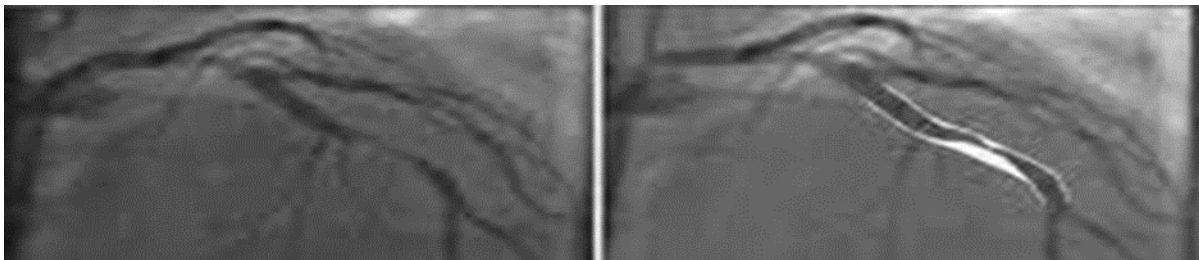
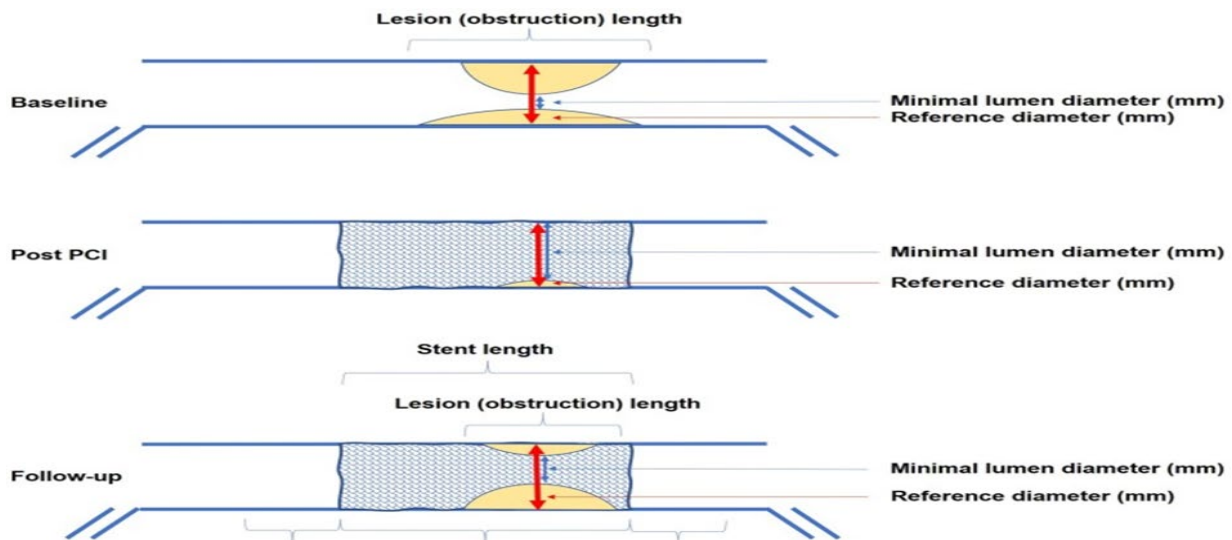
Τέλος, 2 φιαλίδια vacutainer γενικής αίματος, αποθηκεύθηκαν για κάθε ασθενή σε βαθιά κατάψυξη (-80oC) προς ανάλυση γενετικών πολυμορφισμών ιντερλευκίνης (IL-1).

Από τις ανωτέρω ληφθείσες τιμές έγινε άμεσος προσδιορισμός του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) με τον αλγόριθμο του MDRD και του Cockcroft-Gault ((140-ηλικία)Χβάρος σώματος/κρεατινίνη πλάσματοςΧ72). Για τις γυναίκες, το αποτέλεσμα του Cockcroft-Gault πολλαπλασιάστηκε με το 0,85.

Δ. Στεφανιογραφικά ευρήματα

Κατά τη διάρκεια και το πέρας της στεφανιογραφίας έγινε εκτίμηση της βαρύτητας και έκτασης της στεφανιαίας νόσου του ασθενούς, με την αρωγή έμπειρων καθετηριαστών. Επειδή όμως οι στενώσεις, και γενικότερα οι βλάβες των στεφανιαίων αγγείων, εκτιμώνται αρκετά υποκειμενικά με τη στεφανιογραφία, στο τέλος κάθε μίας και με τη βοήθεια επεμβατικού καρδιολόγου, κάθε βλάβη μελετήθηκε με την τεχνική QCA (ποσοτική στεφανιογραφία). Με την QCA μπορεί να εκτιμηθεί με λεπτομέρεια η

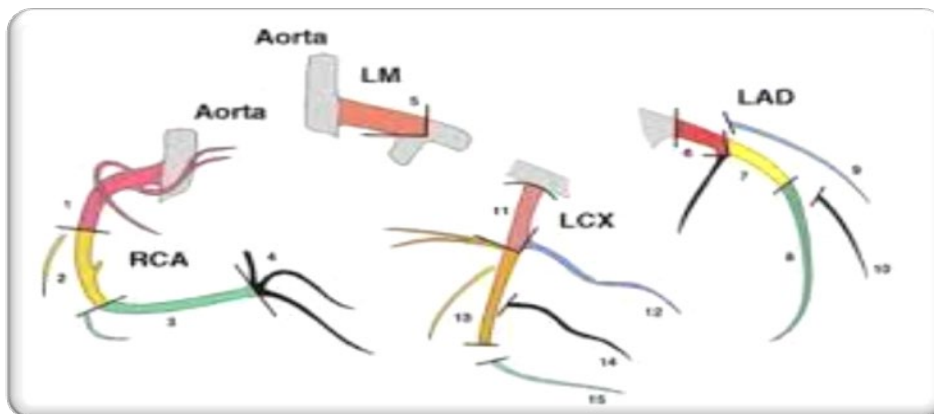
ελαχίστη διάμετρος του αυλού, η μέση διάμετρος του αυλού που δεν παρουσιάζει αθηροσκληρωτικές βλάβες, το μήκος μιας αθηρωματικής πλάκας, καθώς και το περίγραμμα αυτής [313] (Εικόνα 26).



Εικόνα 26. Ποσοτική στεφανιογραφία (QCA) [313].

Με βάση τα ευρήματα αυτά υπήρξε λεπτομερέστατη καταγραφή κάθε βλάβης, συνεπώς και ακριβή σκορ έκτασης στεφανιαίας νόσου. Επιπλέον, για την ορθότερη αξιολόγηση των βλαβών, έγινε αποδοχή τμηματοποίησης των στεφανιαίων αγγείων. Η καρδιά έχει τρεις κύριες στεφανιαίες αρτηρίες: τη δεξιά στεφανιαία, τον πρόσθιο κατιόντα και την περισπώμενη. Από τη

δεξιά στεφανιαία αρτηρία εκφύεται ο οπίσθιος κατιόντας, ο δεξιός επιχείλιος κλάδος και ο κλάδος του κολποκοιλιακού κόμβου. Από τον πρόσθιο κατιόντα εκφύονται οι διαγώνιοι κλάδοι, οι οποίοι ποικίλλουν σε αριθμό, με δύο όμως να κυριαρχούν. Από την περισπώμενη εκφύεται ο επιχείλιος κλάδος και ενίοτε ο οπίσθιος κατιόντας. Με επιμέρους διαχωρισμό των ανωτέρω προκύπτουν τα 15 τμήματα αναφοράς βλαβών των στεφανιαίων αρτηριών που προαναφέρθηκαν (Εικόνα 27). Η συνολική έκταση της νόσου εκφράστηκε ως "βαθμός" κάθε καθιερωμένου συστήματος αξιολόγησης αυτής.



Εικόνα 27. Χωρισμός 15 βασικών τμημάτων στεφανιαίων αγγείων.

Τα συστήματα αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα

-CASS-20,

-CASS-50,

-HAMSTEN,

-GENSINI,

-LEAMAN,

-WEBER και

-SYNTAX SCORE.

Η περαιτέρω αντιμετώπιση των ασθενών ήταν φαρμακευτική, επεμβατική (αγγειοπλαστική με μπαλόνι/stent) ή χειρουργική (bypass).

Ε) Κλινική εξέλιξη των ασθενών αυτών (follow-up).

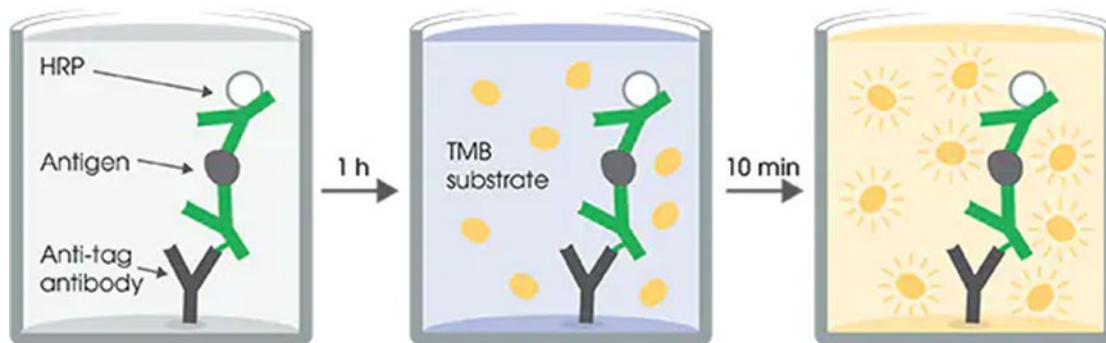
Με την πάροδο περίπου 60 μηνών από τη εισαγωγή στην μελέτη του πρώτου ασθενούς, πραγματοποιήθηκε τηλεφωνικό follow-up στο σύνολο των συμμετεχόντων. Το βραχύτερο χρονικό διάστημα που είχε παρέλθει αφορούσε σε ασθενείς 24μήνες μετά την διενέργεια της στεφανιογραφίας.

Τα τελικά καταληκτικά σημεία αφορούσαν σε μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (MACES), θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μετέπειτα οξεία στεφανιαία συμβάματα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ανάγκη επαναγγείωσης και θάνατο κάθε αιτιολογίας.

8.4 Οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί

Σε δεύτερο χρόνο, μέρος των φιαλιδίων γενικής αίματος, αλλά και πλάσματος (Erpendorf), μεταφέρθηκαν ως βιολογικά προϊόντα σε συνθήκες βαθιάς ψύξης στο Sulpizio Cardiovascular Center, Vascular Medicine, University of California San Diego, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Εκεί, μετά από απόψυξη και κατάλληλη επεξεργασία, εκτιμήθηκαν με την μέθοδο

της χημειοφωταύγειας. Συγκεκριμένα χρησιμοποιώντας το μονοκλωνικό αντίσωμα επίμυος E06 που αναγνωρίζει την ομάδα φωσφοχολίνης στα οξειδωμένα αλλά όχι στα φυσικά φωσφολιπίδια, μετρήθηκαν τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια που βρίσκονται επί της απολιποπρωτεΐνης Β (OxPL-apoB). Ο αριθμός OxPL-apoB αντανακλά τα OxPL σε όλες τις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB-100, αλλά αντικατοπτρίζει κυρίως τη βιολογική δραστικότητα της Lp (a) καθώς είναι ο κύριος φορέας OxPL στο πλάσμα. Ακολουθώντας, με τη μέθοδο ενζύμου-μονοκλωνικών αντισωμάτων ' ' σάντουιτς ' ', προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της Lp(a) (Εικόνα 28).



Εικόνα 28. ELISA για την ανίχνευση των επιπέδων Lp(a).

Πραγματοποιήθηκε επίσης γονιδιακή ανάλυση των μονήρων εκείνων πολυμορφισμών που χαρακτηρίζουν τον ' ' γονότυπο ' ' της IL-1. DNA από τους μετέχοντες εστάλη στο Interleukin Genetics, Inc. (Waltham, MA) και η γενετική ανάλυση έγινε στο Clinical Laboratory Improvement Amendments. Αλυσιδωτές αντιδράσεις πολυμεράσης που στοχεύουν στις περιβάλλουσες

αλληλουχίες για καθένα από τους SNP, υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με εξωνουκλεάση I και αλκαλική φωσφατάση (USB). Οι αντιδράσεις επέκτασης εκκινητή και η ανίχνευση γονοτύπου εκτελέσθηκαν χρησιμοποιώντας ένα αυτοματοποιημένο σύστημα γονοτύπου (GenomeLab SNPStream [Beckman-Coulter]). Τα ακριβή αλληλία προσδιορίστηκαν από το λογισμικό SNPstream και επαληθεύτηκαν από τεχνικό του εργαστηρίου. Οι μονήρεις νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) που μελετήθηκαν ήταν αρχικά έξι, ένας για το γονίδιο IL-1a και πέντε για εκείνο της IL-1β (IL-1β 3954, -511, 3737, 3877, 14614). Διατηρήθηκαν τρεις από αυτούς, δύο θέσεις του γονιδίου IL-1b (rs16944 και rs1143634) και μία στο γονίδιο IL-1a (rs17561). Ως θετικός γονότυπος ορίσθηκε η συνδυασμένη παρουσία των παρακάτω μεταλλάξεων σε τρία γονίδια σχετιζόμενα με την παραγωγή της IL-1:

-IL1A(+4845), rs17561, G > T

-IL1B(+3954), rs1143634, C > T

-IL1B(-511), rs16944, C > T.

8.5 Σχεδιασμός Υπομελετών

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων χωρίστηκε σε τέσσερις επιμέρους μελέτες.

Η *πρώτη υπομελέτη* αφορά στα δημογραφικά χαρακτηριστικά του συνολικού πληθυσμού, δηλαδή σε σημαντικές παραμέτρους όπως το φύλο, η ηλικία, η νεφρική λειτουργία, το σωματικό βάρος, οι γλυκαιμικοί δείκτες, η χοληστερόλη (LDL, HDL, τριγλυκερίδια), η αρτηριακή πίεση και το

κάπνισμα. Συμπεριέλαβε επίσης ειδικούς δείκτες όπως η hsCRP, η LpA, η OxPLApoB και τους γονιδιακούς πολυμορφισμούς IL-1β. Επίσης, το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη και στεφανιαίας νόσου, καθώς και τη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή. Τέλος, κατεγράφη η συμπτωματολογία ΣΝ αλλά και τα στεφανιογραφικά ευρήματα.

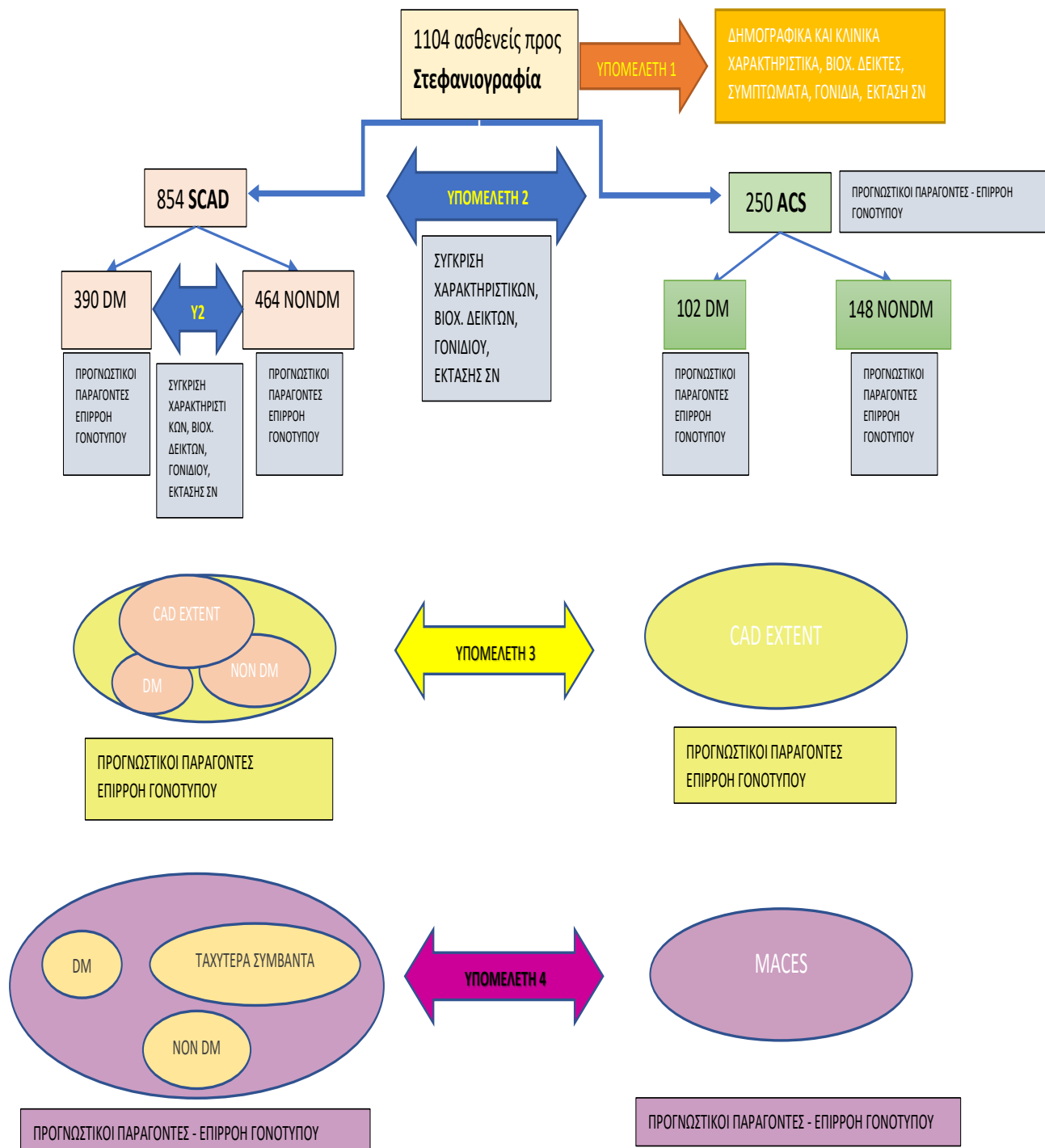
Η *δεύτερη υπομελέτη* αφορά στη σύγκριση των δημογραφικών χαρακτηριστικών και εργαστηριακών ευρημάτων ασθενών που παρουσιάστηκαν με σταθερή στεφανιαία νόσο, με εκείνους που προσήλθαν λόγω οξέος στεφανιαίου συμβάματος. Για κάθε τρόπο εμφάνισης ΣΝ έγιναν επιμέρους συγκριτικές μελέτες μεταξύ διαβητικών και μη ασθενών.

Ακολούθησε επιπλέον έλεγχος της προγνωστικής ισχύος κάθε παραμέτρου αλλά και της πιθανής επιρροής του γονοτύπου σε αυτή. Αναπτύχθηκαν επίσης προγνωστικά μοντέλα για την εμφάνιση ΣΝ (σταθερή και ασταθής).

Η *τρίτη υπομελέτη* πραγματεύεται το ζήτημα της έκτασης της στεφανιαίας νόσου, όπως εκείνη προκύπτει από τα στεφανιογραφικά ευρήματα. Εδώ, αναζητήθηκαν οι παράγοντες εκείνοι που προβλέπουν την έκταση της νόσου, συμπεριλαμβανομένων όλων των κλασικών παραγόντων, του γονοτύπου της IL-1 και των εργαλείων αξιολόγησης επικινδυνότητας ασθενούς (risk scores). Οι αναλύσεις έλαβαν χώρα σε πολλαπλά επίπεδα, εξαιρώντας τους ασθενείς με φυσιολογικά αγγεία ή/και αναζητώντας τους παράγοντες που προβλέπουν τη μεγάλης έκτασης αθηροσκληρωτική νόσο. Τα ανωτέρω μελετήθηκαν στο σύνολο του πληθυσμού αλλά και επιμέρους στους σταθερούς στεφανιαίους ασθενείς (διαβητικοί και μη διαβητικοί) και στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (διαβητικοί και μη διαβητικοί).

Τέλος, στην *τέταρτη υπομελέτη*, αναζητήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ δεικτών και της τελικής έκβασης, δηλαδή τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (MACES) κατά το follow-up. Έγιναν ιδιαίτερες μελέτες σε σταθερούς και ασταθείς στεφανιαίους ασθενείς. Ο ρόλος του γονοτύπου διερευνήθηκε εις βάθος ως προς την επίδρασή του σε κάθε προγνωστικό παράγοντα. Καταλήγοντας, θέσαμε το ερώτημα της ισοδυναμίας του σακχαρώδους διαβήτη με τη στεφανιαία νόσο.

Συνοπτικά ο σχεδιασμός του παρόντος πονήματος εμφανίζεται στο παρακάτω ροόγραμμα (Διάγραμμα 2):



Διάγραμμα 2. Ο σχεδιασμός της μελέτης.

8.6 Στατιστική Ανάλυση

8.6.1 Γενικά

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (standard deviation). Όλες οι συνεχείς μεταβλητές στους διάφορους μελετώμενους πληθυσμούς και σε κάθε υπομελέτη ελέγχθηκαν ως προς την κανονική κατανομή τους με τη χρήση στατιστικής δοκιμασίας Z Kolmogorov-Smirnov. Βάσει αυτού, για τις συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή πραγματοποιήθηκε t-test, ενώ για εκείνες που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή έγινε Mann-Whitney δοκιμασία. Για τις διακριτές/ποιοτικές μεταβλητές πραγματοποιήθηκε χ^2 δοκιμασία. Για κάθε μεταβλητή έγινε έλεγχος για ισότητα διασπορών (Levene's Test). Σε όλες τις στατιστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη το κριτήριο p ήταν διπλής διεύθυνσης και το όριο της τιμής του κριτηρίου p κάτω από το οποίο η δοκιμασία θεωρούνταν σημαντική ήταν $p < 0.05$. Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με τη βοήθεια του πακέτου στατιστικού λογισμικού SPSS (έκδοση 15.0 για Windows, SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

Οι συντελεστές συσχέτισης Pearson (μεταβλητές με κανονικές κατανομές) και Spearman (μεταβλητές με μη κανονικές κατανομές ή διακριτές μεταβλητές) υπολογίστηκαν μεταξύ των δημογραφικών, κλινικών, βιοχημικών και γενετικών παραμέτρων αλλά και της έκτασης ΣΝ. Ακολουθώντας με τη χρήση μελέτης γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression analysis) έγινε προσπάθεια προσδιορισμού προγνωστικών παραγόντων του τρόπου εμφάνισης και έκτασης ΣΝ, αλλά και των MACES

στο σύνολο μα και στις επιμέρους υποομάδες βάσει ηλικίας ή/και διαβήτη. Τα πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression) χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό των ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων, που ήδη εμφάνισαν συσχετίσεις με τις εξαρτημένες μεταβλητές.

8.6.2 Πρώτη Υπομελέτη

Η πρώτη υπομελέτη αφορά στην περιγραφή των χαρακτηριστικών του συνολικού πληθυσμού αλλά και στη σύγκριση χαρακτηριστικών μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών. Οι παράμετροι που μελετώνται είναι το φύλο, το ενεργό κάπνισμα, το ιστορικό καπνίσματος, το ατομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η δυσλιπιδαιμία, η υπολιπιδαιμική αγωγή, το ιστορικό υπέρτασης, η αντιϋπερτασική αγωγή, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, η υπογλυκαιμική αγωγή, το θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η λήψη κάθε φαρμάκου (αντιαιμοπεταλιακά, διουρητικά, β-αναστολείς, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, στατίνες, διγουανίδια, σουλφονουλουρίες, ινσουλίνη), η έκταση στεφανιαίας νόσου (αριθμός αγγείων, κατηγορίες σε SYNTAX SCORE και GENSINI), η χρόνια νεφρική νόσος, η παρουσία θετικού γονοτύπου όπως ορίστηκε παραπάνω, η παρουσία γονιδιακών πολυμορφισμών. Η ηλικία, η συστολική και διαστολική πίεση, η γλυκόζη, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, το BMI, το βάρος σώματος, η κάθαρση κρεατινίνης (MDRD), η κρεατινίνη, η ολική χοληστερόλη, η HDL, η LDL, τα

τριγλυκερίδια, η nonHDL, τα σκορ SYNTAX, GENSINI, τα επίπεδα OxPLApoB, LpA, hsCRP εμφάνισαν κανονική κατανομή στο σύνολο του πληθυσμού και ακολούθησε t-test για την πιθανή συσχέτισή τους με την παρουσία διαβήτη. Για τις διακριτές μεταβλητές έγινε χ^2 δοκιμασία.

8.6.3 Δεύτερη Υπομελέτη

Μελετήθηκαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο και εκείνων με οξεία στεφανιαία συμβάματα και αναζητήθηκαν συσχετίσεις των επιμέρους χαρακτηριστικών με τις δύο αυτές κατηγορίες. Ειδικότερα:

A. Για το σύνολο των ασθενών με σταθερή και ασταθή στεφανιαία νόσο, συγκρίθηκαν όλες οι παράμετροι. Η ηλικία, η συστολική και διαστολική πίεση, η γλυκόζη, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, το BMI, το βάρος σώματος, η κάθαρση κρεατινίνης (MDRD), η κρεατινίνη, η ολική χοληστερόλη, η HDL, η LDL, τα τριγλυκερίδια, η nonHDL, τα σκορ SYNTAX και GENSINI, τα επίπεδα OxPLApoB, LpA, hsCRP είχαν μη κανονική κατανομή κι έτσι υπεβλήθησαν σε Mann-Whitney δοκιμασία για την πιθανή συσχέτισή τους με τον τρόπο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Ως όριο σημαντικότητας ήταν το $p < 0,05$. Για το φύλο, το ενεργό κάπνισμα, το ιστορικό καπνίσματος, το ατομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, τη δυσλιπιδαιμία (ως $LDL \geq 100$ mg/dl), την υπολιπιδαιμική αγωγή, το ιστορικό υπέρτασης, την αντιϋπερτασική αγωγή, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, την υπογλυκαιμική αγωγή, το θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, τη λήψη κάθε φαρμάκου (αντιαιμοπεταλιακά, διουρητικά, β -

αναστολείς, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, στατίνες, διγουανίδια, σουλφονουλουρίες, ινσουλίνη), την έκταση στεφανιαίας νόσου (αριθμός αγγείων, κατηγορίες σε SYNTAX SCORE και GENSINI), τη χρόνια νεφρική νόσο, την παρουσία θετικού γονοτύπου όπως ορίστηκε παραπάνω, την παρουσία γονιδίων 1-6, έγινε δοκιμασία χ² μέσα από cross tabs για σύγκρισή τους σε σταθερή στεφανιαία νόσο και οξεία στεφανιαία συμβάματα.

B. Για τους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο έγιναν επιμέρους μελέτες:

B1. Σύγκριση των χαρακτηριστικών μεταξύ των διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών. Για τις μεταβλητές oxPLs, LpA, ESC, GENSINI, SYNTAX και FRS scores, BMI, GFR, hsCRP δημιουργήθηκαν οι παρακάτω κατηγορίες (Πίνακας 6).

SCAD ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ				
	CAT1	CAT2	CAT3	CAT4
oxPLs (mg/dl)	≥0	>10	>13	>15,5
LpA (mg/dl)	≥0	>4,5	>8,5	>20
FRS	≥0	>10	>20	
ESC	≥0	>1	>5	>10
hsCRP (mg/l)	≥0	>1	>4	>9
GENSINI	=0	>0	>20	
SYNTAX	=0	>0	>20	

Πίνακας 6. Ομαδοποίηση μεταβλητών SCAD πληθυσμού.

Για τις παραπάνω και για όλες τις διακριτές μεταβλητές έγινε δοκιμασία χ^2 . Για τη σύγκριση συνεχών μεταβλητών μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών που εμφανίζουν σταθερή στεφανιαία νόσο, χρησιμοποιήθηκε Mann-Whitney test για εκείνες με μη κανονική κατανομή (γλυκόζη, τριγλυκερίδια, FRS, ESC, GENSINI, SYNTAX, LpA, OxPLs, hsCRP) και t-test με δοκιμασία Levene's για εκείνες με κανονική (ηλικία, ΣΑΠ, ΔΑΠ, γλυκόζη, HbA1c, BMI, GFR, ολική χοληστερόλη, LDL, HDL, τριγλυκερίδια, oxPL, LpA, hsCRP). Οι οριακά κανονικές στην κατανομή μεταβλητές μελετήθηκαν και με τις δύο μεθόδους.

Η κατηγοριοποίηση των συμπτωμάτων έγινε ως εξής:

CAT1: χωρίς συμπτώματα

CAT2: άτυπη συμπτωματολογία

CAT3: τυπική συμπτωματολογία.

B2. Αναζήτηση πιθανής συσχέτισης παραμέτρων με την παρουσία σταθερής στεφανιαίας νόσου σε *μη διαβητικούς* ασθενείς. Για τον έλεγχο ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων που καθορίζουν την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου ως σταθερής, έγινε μελέτη λογιστικής παλλινδρόμησης (logistic regression) για κάθε μία διακριτή μεταβλητή αρχικά και με πολυπαραγοντικό μοντέλο έπειτα. Επιπλέον, αναπτύχθηκε πολυπαραγοντικό προγνωστικό μοντέλο μέσα από καμπύλες ROC.

B3. Διερεύνηση πιθανής εξαρτητικής σχέσης του γονοτύπου (heart) και των oxPLs, Lp(a), hsCRP σε μη διαβητικούς ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Μέσα από σύνθετα μοντέλα λογιστικής παλλινδρόμησης

βρέθηκε η επίδραση του γονοτύπου στα επίπεδα των ανωτέρω ουσιών. Επίσης αναζητήθηκε ο πιθανός ρόλος του γονοτύπου, ανά επίπεδο συγκέντρωσης των μεταβλητών αυτών, ως προς την εμφάνιση σταθερής στεφανιαίας νόσου. Για την μεγαλύτερη ακρίβεια των ανωτέρω, οι ασθενείς χωρίστηκαν περαιτέρω σε δύο ηλικιακές ομάδες με όριο τα 60 έτη.

B4, B5. Αντίστοιχα με τις μελέτες B2 και B3, αναζητήθηκαν με τον ίδιο τρόπο συσχετίσεις για τους διαβητικούς ασθενείς με εκδήλωση σταθερής στεφανιαίας νόσου.

Γ. Για τους ασθενείς με ασταθή στεφανιαία νόσο (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη) έγιναν επίσης επιμέρους μελέτες στο σύνολο και μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών.

Γ1. Αρχικά έγινε καταγραφή των χαρακτηριστικών των ασθενών με ACS, ως μέση τιμή και σταθερή απόκλιση.

Γ2. Με μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης αναζητήθηκαν προγνωστικοί παράγοντες για την παρουσία ACS στο σύνολο των διαβητικών και μη ασθενών αρχικά. Χρησιμοποιώντας τους στατιστικά σημαντικούς παράγοντες, ακολούθησε πολυπαραγοντική μελέτη για να βρεθούν πιθανοί ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης ασταθούς στεφανιαίας νόσου στο σύνολο των ασθενών. Αναπτύχθηκε προγνωστικό μοντέλο που κρίθηκε μέσα από καμπύλη επιβίωσης (ROC).

Γ3,4. Παρόμοια, με μοντέλο γραμμικής συσχέτισης σημειώθηκαν οι προγνωστικοί αυτοί παράγοντες μόνο σε διαβητικούς (Γ3) και μη διαβητικούς (Γ4) ασθενείς αντίστοιχα.

Γ5. Στην υπομελέτη αυτή αναζητήθηκαν συσχετίσεις και επίδραση του γονοτύπου σε λοιπούς παράγοντες ασθενών με ACS. Ειδικότερα μελετήθηκε ως προς τη σχέση του με τα επίπεδα hsCRP, oxPLs και Lp(a), αλλά και για την επίδραση στην προγνωστική τους ισχύ.

Για την καλύτερη μελέτη των συνεχών μεταβλητών, ορίστηκαν οι κάτωθι κατηγορίες (Πίνακας 7):

CAT	FRS	hsCRP	oxPLs	Lp(a)
1	0-10	0-3	0-9	0-7
2	≥10-20	≥3-10	≥9-14	≥7-20
3	≥20	≥10	≥14	≥20

Πίνακας 7. Ομαδοποίηση μεταβλητών για ACS ασθενείς.

Για τις παραπάνω και για όλες τις διακριτές μεταβλητές έγινε δοκιμασία χ². Για τη σύγκριση συνεχών μεταβλητών μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών που εμφανίζουν σταθερή στεφανιαία νόσο, χρησιμοποιήθηκε Mann-Whitney test για εκείνες με μη κανονική κατανομή (γλυκόζη, τριγλυκερίδια, FRS, ESC, GENSINI, SYNTAX, LpA, OxPLs, hsCRP) και t-test με δοκιμασία Levene's για εκείνες με κανονική (ηλικία, ΣΑΠ, ΔΑΠ, γλυκόζη, HbA1c, BMI, GFR, ολική χοληστερόλη, LDL, HDL, τριγλυκερίδια, oxPL, LpA, hsCRP). Οι οριακά κανονικές στην κατανομή μεταβλητές μελετήθηκαν και με τις δύο μεθόδους.

8.6.4 Τρίτη Υπομελέτη

Η τρίτη υπομελέτη αναζήτησε προγνωστικούς παράγοντες της αγγειογραφικής έκτασης ΣΝ. Σε αυτούς συμπεριελήφθησαν καθιερωμένοι

παράγοντες κινδύνου, scores υπολογισμού καρδιαγγειακού κινδύνου (FRS, ESC) και ο γονότυπος. Μελετήθηκε ο πληθυσμός στο σύνολό του αλλά και επιμέρους ανά τρόπο εμφάνισης ΣΝ και ανά παρουσία ή μη διαβήτη. Μέσα απο λογιστική παλλινδρόμηση, μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική, και με όριο σημαντικότητας το $p < 0,05$ εντοπίστηκαν οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες.

Επεκτείνοντας τη μελέτη αυτή, εξαιρέθηκε στο τελευταίο βήμα της, από το σύνολο των SCAD ασθενών, η ομάδα εκείνη που παρουσίαζε στεφανιογραφικά φυσιολογικά αγγεία. Συγκρίθηκαν έτσι με μοντέλο παλλινδρόμησης τα πιθανά προγνωστικά χαρακτηριστικά μεταξύ των κατηγοριών 2,3 Gensini, δηλαδή οι παράγοντες εκείνοι που προδιαθέτουν σε μεγαλύτερης έκτασης στεφανιαία νόσο. Τέλος, για το σύνολο των SCAD έγινε ανάλυση, διερευνώντας το αν ο γονότυπος επηρεάζει την προγνωστική ικανότητα των Lp(a)-oxPLAs- hsCRP ως προς την έκταση της νόσου. Οι συγκρίσεις αφορούν στις CAT 2, 3 του Gensini score, με την CAT 1 (απουσία αγγειογραφικής στεφανιαίας νόσου).

Με αντίστοιχο τρόπο μελετήθηκε η έκταση ΣΝ με SYNTAX SCORE, ως μεσαίο και μεγάλο και αναζητήθηκαν προγνωστικοί παράγοντες στο σύνολο των SCAD ασθενών, στους διαβητικούς και στους μη διαβητικούς αντίστοιχα.

8.6.5 Τέταρτη Υπομελέτη

Προκειμένου να βρεθούν οι παράγοντες (δημογραφικοί, βιοχημικοί, φλεγμονώδεις, γονιδιακοί) που θα προβλέψουν την εμφάνιση MACES,

έλαβε χώρα για κάθε μία, μονοπαραγοντική μελέτη γραμμικής παλινδρόμησης (logistic regression). Οι ανεξάρτητες μεταβλητές που εισήχθησαν στα μοντέλα παλινδρόμησης, ήταν εκείνες που έδειξαν στατιστικά σημαντικότητα ως μονοπαραγοντικές. Τέλος, με δοκιμασία Kruskal-Wallis και γραμμική παλινδρόμηση, ερευνήθηκε η επιρροή και βαρύτητα του διαβήτη ως προς την ισοδυναμία του με τη στεφανιαία νόσο.

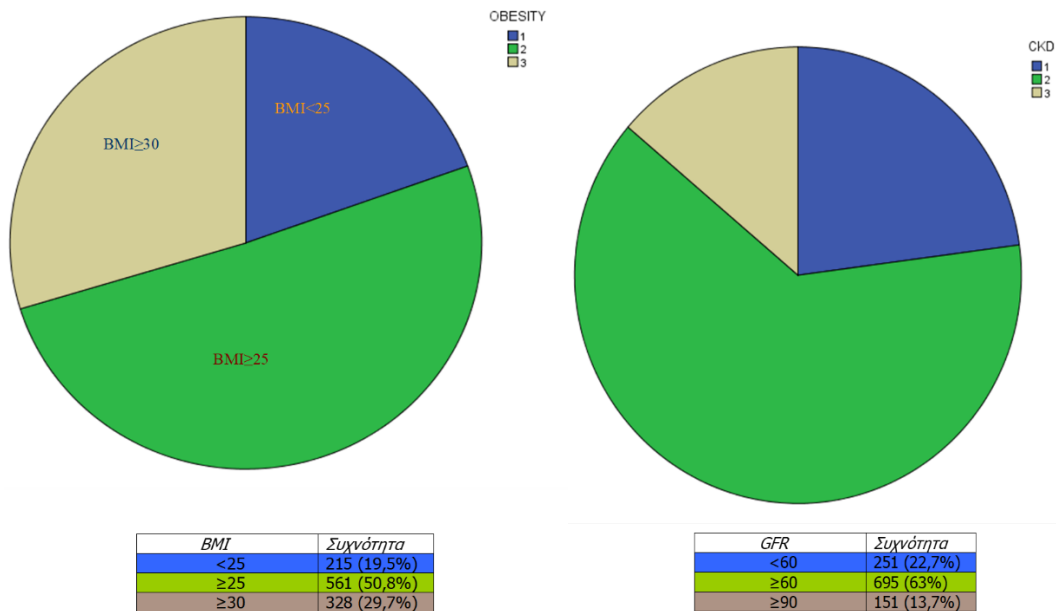
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9^ο

Αποτελέσματα

9.1 Υπομελέτη 1

Το σύνολο του πληθυσμού της μελέτης ήταν 1104 ασθενείς. Η μέση ηλικία ήταν τα 67 έτη (21-89). Η πλειοψηφία των ασθενών (854) προσήλθε με σταθερή στεφανιαία νόσο, ενώ υπήρξαν και 250 οξεία στεφανιαία συμβάματα (23%). Τα περισσότερα SCAD περιστατικά εμφάνιζαν τυπική συμπτωματολογία (37,7%), ενώ ένα 24,4% άτυπη. Μόλις το 15,3% των ασθενών που καθετηριάστηκαν κατόπιν παραπομπής ήταν ασυμπτωματικό (Πίνακας 8γ). Οι άνδρες αποτέλεσαν το 71% (N=784) των ασθενών. Περίπου οι μισοί ασθενείς ήταν διαβητικοί (44,6%), ενώ το 77% ορίστηκαν ως υπερτασικοί. Το ποσοστό των ασθενών με LDL>115mg/dl ήταν 82,2% και ανήλθε σε 88% για LDL>100mg/dl. Σε υπολιπιδαιμική αγωγή βρισκόταν το 54,6% του συνόλου των ασθενών. Η μέση συστολική και διαστολική

αρτηριακή πίεση ήταν 133 και 78mmHg αντίστοιχα. Η μέση κάθαρση κρεατινίνης ήταν 72ml/min/1,73m² και του δείκτη μάζας σώματος (BMI) 28. Σε ειδικό διαχωρισμό των ασθενών βάσει BMI και GFR ορίσθηκαν επιπλέον 3 ομάδες με χαρακτηριστικά και συχνότητα που φαίνονται στο Διάγραμμα 3. Σύμφωνα με αυτό η πλειοψηφία του πληθυσμού ήταν υπέρβαροι (51%) και το 30% παχύσαρκοι. Η πλειοψηφία επίσης είχε μέση νεφρικής λειτουργίας και το 23% GFR<60cc/min/1,73m². Σημειώθηκε επίσης ένα σημαντικό ποσοστό ενεργών (37,5%) ή και παλαιών καπνιστών (61%).



Διάγραμμα 3. Συχνότητα δεικτών μάζας σώματος και κάθαρσης κρεατινίνης.

Στους ειδικούς βιοδείκτες, η μέση τιμή της Lp(a), hsCRP και oxPLs ήταν 19,8mg/dl, 8,3mg/l και 13,2mg/dl αντίστοιχα. Το 35,6% (N=393) των καταγεγραμμένων ασθενών ανέφερε οικογενειακό ιστορικό πρώιμης

στεφανιαίας νόσου. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του συνολικού υπό μελέτη πληθυσμού παρουσιάζονται αναλυτικά στους Πίνακες 8α, β.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΠΟΣΟΣΤΟ
ΦΥΛΟ	
Άρρεν	784 (71%)
Θήλυ	320 (29%)
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	
Θετικό Ιστορικό	676 (61,2%)
Νυν	414 (37,5%)
ΘΕΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	246 (22,3%)
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	
LDL>115mg/dl	907 (82,2%)
LDL>100 mg/dl	972 (88%)
Υπολιπιδαιμική αγωγή	603 (54,6%)
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	
Θετικό Ιστορικό	851 (77,1%)
Αντιυπερτασική αγωγή	761 (68,9%)
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	
Βάσει ορισμού	492 (44,6%)
Υπογλυκαιμική αγωγή	293 (26,5%)
ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	393 (35,6%)
ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ	231 (20,9%)
ΔΙΑΒΗΤΗ	
ΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	
Αντιαιμοπεταλιακά	369 (33,4%)
Διουρητικά	313 (28,4%)
Β-αναστολείς	325 (29,4%)
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	289 (26,2%)
Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου	285 (25,8%)
Αναστολείς Αγγειοτενσίνης II	219 (19,8%)
Στατίνες	520 (47,1%)
Διγουανίδια	206 (18,7%)

Σουλφονουλορίες	99 (9%)
Ινσουλίνη	65 (5,9%)
Λοιπά αντιδιαβητικά	95 (8,6%)

Πίνακας 8α. Δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού.

	Μέση Τιμή	Ελαχίστη Τιμή	Μεγίστη Τιμή
Ηλικία (έτη)	65,22 (±10,99)	21	89
ΣΑΠ (mmHg)	133,5 (±21,37)	80	220
ΔΑΠ (mmHg)	78,3 (±12,84)	40	120
Γλυκόζη (mg/dl)	124,2 (±45,6)	56	389
HbA1c (%)	6,05 (±1,29)	3,8	15,9
Βάρος Σώματος	81,27 (±13,7)	40	150
BMI	28,4 (±3,97)	17,07	49,60
GFR-MDRD (cc/min)	72,1 (±17,71)	25	150,40
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,06 (±0,22)	0,50	2,40
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	190,8 (±45,13)	48	467
HDL (mg/dl)	44,62 (±12,11)	12	98
LDL (mg/dl)	118,6 (±41,21)	9	387
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	139,3 (±71,3)	33	836
Non- HDL	146,3 (±44,23)	26	424
hsCRP (mg/L)	8,3	0,01	91,60
OxPLApoB	13,2 (±5,08)	3	38,2
LpA	19,84 (±27,32)	0,6	164,8

Πίνακας 8β. Μέσες τιμές καταγεγραμμένων παραμέτρων του συνολικού πληθυσμού.

ΠΑΡΟΥΣΑ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	
Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο	250 (22,6%)
Σταθερή Στεφανιαία Νόσος	854 (77,4%)
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ SCAD	
Άνευ	169 (15,3%)
Άτυπη	269 (24,4%)
Τυπική	416 (37,7%)

Πίνακας 8γ. Συμπτωματολογία και εκδήλωση στεφανιαίας νόσου.

9.2 Υπομελέτη 2

A. Από τη σύγκριση των χαρακτηριστικών σταθερών και ασταθών στεφανιαίων ασθενών, προκύπτει ότι οι SCAD εμφανίζουν στατιστικά συχνότερα δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση και αυξημένα oxPLs. Από την άλλη, οι ACS ασθενείς έχουν συχνότερα πρότερο ιστορικό ΣΝ, αυξημένη γλυκόζη και hsCRP. Εμφανίζουν επίσης μεγαλύτερης αγγειογραφικής έκτασης ΣΝ, υπολογιζόμενης με SYNTAX, GENSINI, αριθμό σημαντικά στενωμένων αγγείων και νόσο τουλάχιστον ενός αγγείου (Πίνακας 9 α,β).

	SCAD	ACS	P
ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ			
ΦΥΛΟ			
Άρρεν	603 (70,6%)	181 (72,4%)	0,635
ΚΑΠΝΙΣΜΑ			
Θετικό Ιστορικό	523 (61,2%)	153 (61,2%)	1,000
Νυν	314 (36,8%)	100 (40%)	0,373
ΘΕΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	158 (18,5%)	88 (35,2%)	0,000
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ			
LDL>100 mg/dl	763 (89,9%)	209 (84,3%)	0,017
Υπολιπιδαιμική αγωγή	471 (55,2%)	132 (52,8%)	0,517
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ			
Θετικό Ιστορικό	669 (78,3%)	182 (72,8%)	0,072
Αντιυπερτασική αγωγή	602 (70,5%)	159 (63,6%)	0,043
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ			
Βάσει ορισμού	390 (45,9%)	102 (41,1%)	0,192
Υπογλυκαιμική αγωγή	228 (26,7%)	65 (26%)	0,871
ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	303 (35,5%)	90 (36%)	0,855

ΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ			
Αντιαιμοπεταλιακά	281 (32,9%)	88 (35,2%)	0,494
Διουρητικά	249 (29,2%)	64 (25,6%)	0,300
B-αναστολείς	255 (29,9%)	70 (28%)	0,636
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	234 (27,4%)	55 (22%)	0,102
Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου	221 (25,9%)	64 (25,6%)	1,000
Αναστολείς Αγγειοτενσίνης II	165 (19,3%)	54 (21,6%)	0,419
Στατίνες	405 (47,4%)	115 (46%)	0,719
Διγουανίδια	167 (19,6%)	39 (15,6%)	0,167
Σουλφονουλορίες	80 (9,4%)	19 (7,6%)	0,451
Ινσουλίνη	52 (6,1%)	13 (5,2%)	0,760
BMI			
CAT1	163 (19,1%)	52 (20,8%)	
CAT2	426 (49,9%)	135 (54%)	0,207
CAT3	265 (31%)	63 (25,2%)	
XNN			
CAT1	196 (23,1%)	55 (22,2%)	
CAT2	534 (62,9%)	161 (64,9%)	0,833
CAT3	119 (14%)	32 (12,9%)	
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	505 (63,8%)	132 (61,7%)	0,576
ΓΟΝΙΔΙΟ 1			
GG	363 (42,5%)	84 (33,6%)	
TG	344 (40,3%)	110 (44%)	0,001
TT	84 (9,8%)	20 (8%)	
ΓΟΝΙΔΙΟ 2			
CC	403 (47,2%)	104 (41,6%)	
TC	322 (37,7%)	99 (39,6%)	0,002
TT	66 (7,7%)	11 (4,4%)	
ΓΟΝΙΔΙΟ 3			
CC	383 (44,8%)	82 (32,8%)	
CT	328 (38,4%)	105 (42%)	0,000
TT	80 (9,4%)	27 (10,8%)	
ΓΟΝΙΔΙΟ 4			
CC	48 (5,6%)	20 (8%)	
CG	253 (29,6%)	79 (31,6%)	0,001

GG	490 (57,4%)	115 (46%)	
ΓΟΝΙΔΙΟ 5			
CC	254 (29,7)	79 (31,6%)	0,003
CT	388 (45,4%)	103 (41,2%)	
TT	149 (17,4%)	32 (12,8%)	
ΓΟΝΙΔΙΟ 6			
AA	100 (11,7%)	22 (8,8%)	0,003
AG	357 (41,8%)	90 (36%)	
GG	334 (39,1%)	102 (40,8%)	
ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΣΤΕΝΩΜΕΝΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ			
0	436 (51,6%)	57 (23,3%)	0,000
1	266 (31,5%)	116 (47,3%)	
2	132 (15,6%)	51 (20,8%)	
3	11 (1,3%)	21 (8,6%)	
GENSINI SCORE			
CAT0	392 (46,7%)	43 (17,9%)	0,000
CAT1	243 (29%)	91 (37,9%)	
CAT2	204 (24,3%)	106 (44,2%)	
SYNTAX SCORE			
CAT0	411 (49,3%)	46 (20,1%)	0,000
CAT1	365 (43,8%)	142 (62%)	
CAT2	58 (7%)	41 (17,9%)	

Πίνακας 9 α. Σύγκριση χαρακτηριστικών μεταξύ ACS και SCAD ασθενών (διακριτές μεταβλητές).

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	Μέση Τιμή		p
	SCAD	ACS	
Ηλικία (έτη)	65,3	64,9	0,134
ΣΑΠ (mmHg)	133,8	132,6	0,106
ΔΑΠ (mmHg)	79,1	75,7	0,864
Γλυκόζη (mg/dl)	123,9	125,2	0,003
HbA1c (%)	5,8	5,7	0,126
Βάρος Σώματος	81,6	80,3	0,235

BMI	28,6	28,5	0,132
GFR-MDRD (cc/min)	72	72,5	0,818
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,06	1,06	0,670
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	190,8	191	0,365
HDL (mg/dl)	44,4	45,3	0,223
LDL (mg/dl)	118,8	117,8	0,580
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	138,6	141,9	0,249
Non- HDL	146,4	145,9	0,373
hsCRP (mg/L)	7,2	11,6	0,000
OxPLApoB	13,5	12	0,007
LpA	19	22,8	0,061

Πίνακας 9 β. Σύγκριση χαρακτηριστικών μεταξύ ACS και SCAD ασθενών (συνεχείς μεταβλητές).

B1. Από τη μελέτη των στοιχείων εκείνων που χαρακτηρίζουν τους διαβητικούς ασθενείς συγκριτικά με τους μη διαβητικούς που προσέρχονται με σταθερή στεφανιαία νόσο, βρέθηκαν τα παρακάτω:

-Οι διαβητικοί σταθεροί στεφανιαίοι ασθενείς είναι λιγότερο συχνά καπνιστές, ενώ εμφανίζουν συχνότερα δυσλιπιδαιμία και αρτηριακή υπέρταση. Έχουν μεγαλύτερη ηλικία, χειρότερη νεφρική λειτουργία και λαμβάνουν συχνότερα αντιαιμοπεταλιακή, υπολιπιδαιμική και αντιϋπερτασική αγωγή (αΜΕΑ, ΑΤΙΙ αναστολείς, διουρητικά).

-Χαρακτηρίζονται επίσης από υψηλότερες τιμές γλυκόζης, HbA1c, hsCRP, τριγλυκεριδίων και χαμηλότερης HDL. Διαφαίνεται η τάση, αλλά όχι στατιστικά σημαντική, της αυξημένης LpA προς τη μεριά των σταθερών διαβητικών (p=0,075).

-Το FRS είναι υψηλότερο στους διαβητικούς ενώ το ESC δε διαφέρει.

-Τέλος, όσον αφορά στην αγγειογραφική έκταση της στεφανιαίας νόσου, οι διαβητικοί αυτής της υποκατηγορίας έχουν υψηλότερο SYNTAX, GENSINI, αριθμό σημαντικά στενωμένων αγγείων και νόσο τουλάχιστον ενός αγγείου (Πίνακες 10 α, β).

	DM	NON DM	P
ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ			
ΦΥΛΟ			
Άρρεν	343 (69,7%)	437 (72,1%)	0,385
ΚΑΠΝΙΣΜΑ			
Θετικό Ιστορικό	289 (58,7%)	384 (63,4%)	0,120
Νυν	156 (31,7%)	257 (42,4%)	0,000
ΘΕΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	117 (23,8%)	125 (20,6%)	0,214
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ			
LDL>100 mg/dl	445 (90,8%)	523 (86,7%)	0,036
Υπολιπιδαιμική αγωγή	302 (61,4%)	297 (49%)	0,000
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ			
Θετικό Ιστορικό	423 (86%)	424 (70%)	0,000
Αντιυπερτασική αγωγή	391 (79,5%)	366 (60,4%)	0,000
ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	186 (37,8%)	204 (33,7%)	0,248
ΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ			
Αντιαιμοπεταλιακά	215 (43,7%)	151 (24,9%)	0,000
Διουρητικά	169 (34,3%)	142 (23,4%)	0,000
B-αναστολείς	165 (33,5%)	159 (26,2%)	0,009
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	128 (26%)	160 (26,4%)	0,891
Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου	178 (36,2%)	105 (17,3%)	0,000
Αναστολείς Αγγειοτενσίνης II	133 (27%)	84 (13,9%)	0,000
Στατίνες	268 (54,5%)	248 (40,9%)	0,000
BMI			
CAT1	71 (14,4%)	144 (23,8%)	

CAT2	246 (50%)	310 (51,2%)	0,000
CAT3	175 (35,6%)	152 (25,1%)	
XNN			
CAT1	147 (30,0%)	104 (17,2%)	
CAT2	288 (58,8%)	407 (67,2%)	0,000
CAT3	55 (11,2%)	95 (15,7%)	
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	283 (62,3%)	352 (64,6%)	0,468
ΓΟΝΙΔΙΟ 1			
GG	204 (41,5%)	238 (39,3%)	
TG	197 (40%)	256 (42,2%)	0,274
TT	53 (10,8%)	51 (8,4%)	
ΓΟΝΙΔΙΟ 2			
CC	227 (46,1%)	276 (45,5%)	
TC	189 (38,4%)	230 (38%)	0,507
TT	38 (7,7%)	39 (6,4%)	
ΓΟΝΙΔΙΟ 3			
CC	217 (44,1%)	246 (40,6%)	
CT	185 (37,6%)	245 (40,4%)	0,287
TT	52 (10,6%)	54 (8,9%)	
ΓΟΝΙΔΙΟ 4			
CC	33 (6,7%)	34 (5,6%)	
CG	142 (28,9%)	188 (31%)	0,364
GG	279 (56,7%)	323 (53,3%)	
ΓΟΝΙΔΙΟ 5			
CC	145 (29,5)	186 (30,7%)	
CT	228 (46,3%)	261 (43,1%)	0,484
TT	81 (16,5%)	98 (16,2%)	
ΓΟΝΙΔΙΟ 6			
AA	53 (10,8%)	67 (11,1%)	
AG	204 (41,5%)	241 (39,8%)	0,588
GG	197 (40%)	237 (39,1%)	
ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΣΤΕΝΩΜΕΝΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ			
0	184 (38,1%)	308 (51,2%)	
1	189 (39,1%)	191 (31,8%)	0,000
2	95 (19,7%)	87 (14,5%)	

3	15 (3,1%)	15 (2,5%)	
GENSINI SCORE			
CAT0	162 (33,8%)	272 (45,9%)	0,000
CAT1	150 (31,3%)	182 (30,7%)	
CAT2	168 (35%)	139 (23,4%)	
SYNTAX SCORE			
CAT0	172 (36,1%)	284 (48,9%)	0,000
CAT1	243 (51,1%)	261 (44,9%)	
CAT2	61 (12,8%)	36 (6,2%)	
ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ			
ΣΤΑΘΕΡΗ ΣΤΗΘΑΓΧΗ	390 (79,3%)	460 (75,9%)	0,192
ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ	102 (20,7%)	146 (24,1%)	

Πίνακας 10 α. Σύγκριση χαρακτηριστικών μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο (διακριτές μεταβλητές).

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	Μέση Τιμή		P
	DM	NON DM	
<i>ΚΑΝΟΝΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ</i>			
Ηλικία (έτη)	67,5±10,2	63,5±11,1	0,000
ΣΑΠ (mmHg)	134±21,6	133,6±21,6	0,807
ΔΑΠ (mmHg)	79,3±12,9	78,9±12,8	0,628
Γλυκόζη (mg/dl)	151,9±49,9	100,1±13	0,000
HbA1c (%)	6,9±1,4	5,3±0,6	0,000
BMI	29,3±4,2	28±3,8	0,000
GFR-MDRD (cc/min)	68,8±17,5	74,6±17,5	0,000
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	190,7±47,4	190,9±41	0,969
HDL (mg/dl)	43,3±12,7	45,4±11,1	0,009
LDL (mg/dl)	118,3±42,6	119,3±38,1	0,723
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	148,4±74,2	130,3±61,1	0,000
hsCRP (mg/L)	9±13,7	5,8±9,2	0,000
OxPLapoB	13,6±4,8	13,5±5,1	0,971
LpA	18,9±26,3	19,3±27,3	0,841
<i>ΜΗ ΚΑΝΟΝΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ</i>			

Γλυκόζη (mg/dl)			0,000
Τριγλυκερίδια (mg/dl)			0,000
FRS			0,000
ESC			0,277
GENSINI			0,000
SYNTAX			0,000
OxPLAs			0,971
LpA			0,768
hsCRP			0,000

Πίνακας 10 β. Σύγκριση χαρακτηριστικών μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο (συνεχείς μεταβλητές).

B2. Ως προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης σταθερής στεφανιαίας νόσου μεταξύ των μη διαβητικών ασθενών προκύπτουν οι παρακάτω: η ηλικία, το άρρεν φύλο, η δυσλιπιδαιμία, το GFR, η HDL, τα τριγλυκερίδια, τα υψηλότερα κυρίως της hsCRP και η τυπικότητα των συμπτωμάτων. Συγκεκριμένα, οι μη διαβητικοί ασθενείς που παρουσιάζουν τυπική συμπτωματολογία (CAT2) έχουν διπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν σταθερή στεφανιαία νόσο, συγκριτικά με εκείνους που δεν έχουν συμπτώματα.

Οι ανωτέρω μεταβλητές μελετήθηκαν περαιτέρω με πολυπαραγοντικό μοντέλο παλινδρόμησης, από όπου προέκυψε ότι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης σταθερής στεφανιαίας νόσου σε μη διαβητικούς ασθενείς ήταν:

- το άρρεν φύλο,
- η δυσλιπιδαιμία,
- το GFR,

-η hsCRP και δη στις κατηγορίες 3 και 4 (CAT 3,4).

Ειδικότερα, το άρρεν φύλο και η δυσλιπιδαιμία διπλασιάζουν τον κίνδυνο αυτό, ενώ η hsCRP σε επίπεδα >9 (CAT4) προσδίδει πενταπλάσιο τέτοιο κίνδυνο. Κανένα ήδη γνωστό προγνωστικό μοντέλο δε συσχετίστηκε με την εμφάνιση σταθερής στεφανιαίας νόσου (FRS, ESC) (Πίνακας 11 α) .

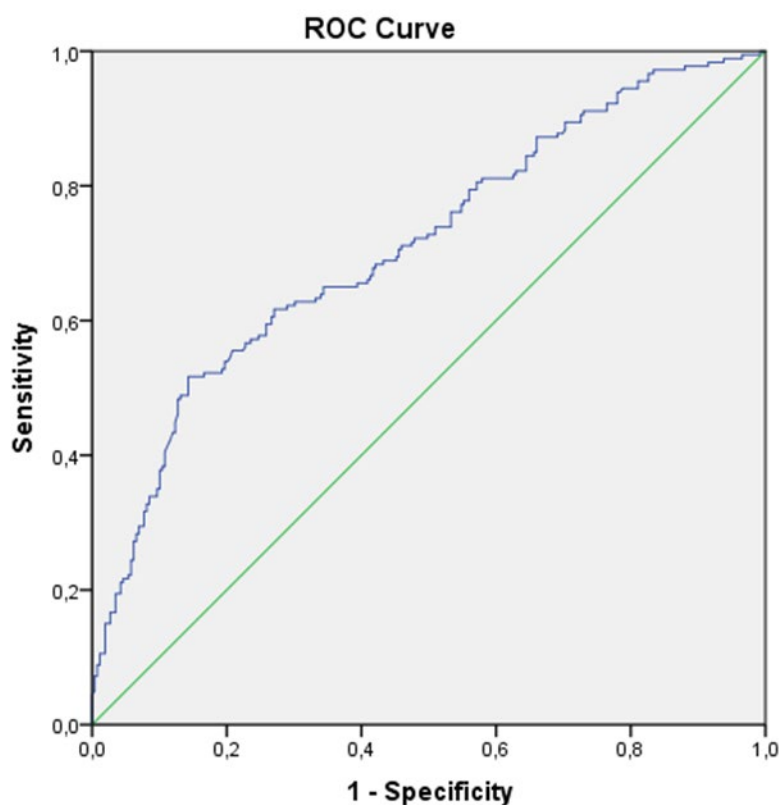
Έγινε επίσης καμπύλη ROC για τον έλεγχο της διαγνωστικής ικανότητας του προγνωστικού μοντέλου που χρησιμοποιήθηκε. Φάνηκε πως κατά 71% δύναται να προβλέψει την παρουσία σταθερής στεφανιαίας νόσου, χρησιμοποιώντας τις πληροφορίες του φύλου, της ύπαρξης δυσλιπιδαιμίας και των επιπέδων GFR και hsCRP (Πίνακας 11 β).

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	P
Ηλικία	0,002
Άρρεν Φύλο	0,015
Κάπνισμα	0,143
GFR	0,022
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ (LDL>100 mg/dl)	0,048
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	0,220
ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	0,871
ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΔ2	0,751
ΣΑΠ	0,387
ΔΑΠ	0,150
Γλυκόζη (mg/dl)	0,635
TCHOL (mg/dl)	0,224
HDL (mg/dl)	0,022
LDL (mg/dl)	0,298
TRG (mg/dl)	<i>0,072</i>
HbA1c	0,152

BMI	0,234
Γονότυπος	0,166
Συμπτώματα 0 (άνευ) 1 (άτυπα) 2 (τυπικά)	0,000
BMI CAT1 CAT2 CAT3	0,677
XNN CAT1 CAT2 CAT3	0,309
ESC CAT1 CAT2 CAT3	0,164
FRS CAT1 CAT2 CAT3	0,311
OXPLS CAT1 CAT2 CAT3 CAT4	0,512
LPA CAT1 CAT2 CAT3 CAT4	0,327
hsCRP CAT1 CAT2	0,000

CAT3	
CAT4	

Πίνακας 11 α. Προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης SCAD σε μη διαβητικούς ασθενείς.



Πίνακας 11 β. Καμπύλη ROC προγνωστικού μοντέλου εμφάνισης SCAD σε μη διαβητικούς ασθενείς.

B3. Η αναζήτηση συσχέτισης του γονοτύπου (heart) με τα oxPLs, Lp(a), hsCRP, έγινε σε τρία βήματα: στο σύνολο των μη διαβητικών με SCAD, στους μη διαβητικούς με SCAD κάτω των 60 ετών και άνω των 60 ετών.

Μέσα από τη μελέτη παλινδρόμησης φάνηκε ότι τα επίπεδα hsCRP σε ασθενείς >60 ετών, αλλά και στο σύνολο των μη διαβητικών, εξαρτάται σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο από τον γονότυπο (Πίνακες 12α-γ).

Τα επίπεδα oxPLs και η LpA δε φαίνεται να επηρεάζονται από την παρουσία του γονοτύπου στο σύνολο των μη διαβητικών, ανεξαρτήτως ηλικιακού ορίου.

Ακολούθησε μελέτη παλινδρόμησης με ερώτημα το αν η παρουσία ή η απουσία του γονοτύπου μεταβάλλει την προγνωστική αξία των oxPLs, LpA και hsCRP, ως προς την πιθανότητα ύπαρξης SCAD σε μη διαβητικούς ασθενείς, κατά σύνολο, και με διαχωρισμό τα 60 ηλικιακά έτη (Πίνακες 12δ-ζ). Από την ανάλυση αυτή προκύπτουν τα παρακάτω συμπεράσματα:

-Η ύπαρξη του γονοτύπου σε πληθυσμό <60 ετών με υψηλά επίπεδα oxPLs (CAT4, oxPLs>15,5) καθιστά 4,7 φορές πιο πιθανό να υφίσταται σταθερή στεφανιαία νόσος, συγκριτικά με την απουσία του (OR 1,33).

-Η απουσία του γονοτύπου, σε υψηλά επίπεδα hsCRP, αυξάνει την προγνωστική αξία της για την πιθανότητα ύπαρξης σταθερής στεφανιαίας νόσου, σε μη διαβητικούς ασθενείς, ανεξαρτήτως ηλικίας. Για παράδειγμα, στο σύνολο των μη διαβητικών ασθενών, για hsCRP >9 (CAT4), η ύπαρξη του γονοτύπου κάνει X5 φορές πιο πιθανή την ύπαρξη SCAD, ενώ η απουσία του X11. Διαφαίνεται ένας ίσως προστατευτικός ρόλος του γονοτύπου στον σταθερό αυτό υποπληθυσμό ή ίσως και απώλεια της σημασίας του σε ισχυρότερα επίπεδα φλεγμονής.

	Genotype	P
oxPLs	Categorical	0,554
	Trend	0,371
Lp(a)	Categorical	0,286
	Trend	0,419
hsCRP	Categorical	0,008
	Trend	0,329

Πίνακας 12α. Γονότυπος και καθορισμός επιπέδων oxPLs, Lp(a), hsCRP σε μη διαβητικούς σταθερούς στεφανιαίους ασθενείς.

	Genotype	P
oxPLs	Categorical	0,707
	Trend	0,996
Lp(a)	Categorical	0,800
	Trend	0,524
hsCRP	Categorical	0,440
	Trend	0,470

Πίνακας 12β. Γονότυπος και καθορισμός επιπέδων oxPLs, Lp(a), hsCRP σε μη διαβητικούς σταθερούς στεφανιαίους ασθενείς, <60 ετών.

	Genotype	P
oxPLs	Categorical	0,656
	Trend	0,296
Lp(a)	Categorical	0,186
	Trend	0,671
hsCRP	Categorical	0,025
	Trend	0,483

Πίνακας 12γ. Γονότυπος και καθορισμός επιπέδων oxPLs, Lp(a), hsCRP σε μη διαβητικούς σταθερούς στεφανιαίους ασθενείς, >60 ετών.

oxPL			IL (+)		IL (-)	
nonDM	OR	P	Trend	P	Trend	P
1	-	-	-	-	-	-
2	1,24	0,485	1,44	0,312	0,90	0,851
3	1,38	0,259	1,44	0,291	1,31	0,602
4	1,54	0,148	1,75	0,121	1,23	0,706
Total p	0,512		0,471		0,868	
<i><60y</i>						
1	-	-	-	-	-	-
2	1,52	0,453	2,11	0,282	0,80	0,813
3	2,89	0,044	3,56	0,058	2	0,423
4	2,84	0,058	4,75	0,031	1,33	0,741
Total p	0,120		0,135		0,722	
<i>>60y</i>						
1	-	-	-	-	-	-
2	1,23	0,584	1,44	0,424	0,96	0,948
3	0,97	0,924	1,01	0,988	1	1
4	1,15	0,696	1,15	0,745	1,20	0,797
Total p	0,895		0,843		0,987	

Πίνακας 12δ. Επίδραση του γονοτύπου στην προβλεπτική ικανότητα των oxPLs σε για την εμφάνιση SCAD σε μη διαβητικούς ασθενείς.

Lp(a)			IL (+)		IL (-)	
nonDM	OR	P	Trend	P	Trend	P
1	-	-	-	-	-	-
2	1,40	0,261	1,19	0,630	1,95	0,212
3	1,03	0,914	1	1	1,09	0,871
4	1,54	0,125	1,51	0,235	1,65	0,304
Total p	0,327		0,594		0,516	
<i><60y</i>						
1	-	-	-	-	-	-
2	1,61	0,371	2,02	0,298	1,25	0,809
3	1,06	0,902	1,69	0,414	0,50	0,407
4	1,42	0,45	2,24	0,181	0,69	0,623
Total p	0,759		0,586		0,795	
<i>>60y</i>						
1	-	-	-	-	-	-
2	1,24	0,557	0,91	0,819	2,70	0,151
3	0,98	0,963	0,77	0,536	1,85	0,37
4	1,74	0,129	1,38	0,475	3,30	0,078
Total p	0,365		0,617		0,319	

Πίνακας 12ε. Επίδραση του γονοτύπου στην προβλεπτική ικανότητα της Lp(a) για την εμφάνιση SCAD σε μη διαβητικούς ασθενείς.

hsCRP			IL (+)		IL (-)	
nonDM	OR	P	Trend	P	Trend	P
1	-	-	-	-	-	-
2	0,82	0,48	0,78	0,492	1,48	0,468
3	1,75	0,039	1,69	0,136	2,78	0,046
4	5,43	<0,001	4,96	<0,001	11,33	<0,001
Total p	<0,001		<0,001		<0,001	
<i><60y</i>						

1	-	-	-	-	-	-
2	0,74	0,503	0,75	0,614	2	0,423
3	1,19	0,694	1,28	0,687	2,5	0,273
4	4,33	0,004	7,03	0,006	8,33	0,028
Total p	0,007		0,015		0,178	
>60y						
1	-	-	-	-	-	-
2	0,89	0,696	0,77	0,574	1,20	0,793
3	2,09	0,036	1,75	0,208	2,88	0,106
4	6	<0,001	3,93	0,005	13,6	0,001
Total p	<0,001		0,004		0,006	

Πίνακας 12ζ. Επίδραση του γονοτύπου στην προβλεπτική ικανότητα της hsCRP για την εμφάνιση παρουσία SCAD σε μη διαβητικούς ασθενείς.

B4. Προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης σταθερής στεφανιαίας νόσου μεταξύ των διαβητικών ασθενών είναι το άρρεν φύλο, το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, τα επίπεδα γλυκόζης -αλλά όχι η HbA1c ή η διάρκεια του διαβήτη, το αυξανόμενο GFR και τα υψηλότερα επίπεδα της hsCRP. Ειδικότερα, στην CAT3 νεφρικής λειτουργίας, δηλαδή με υψηλότερο ρυθμό κάθαρσης ($>90\text{cc}/\text{min}/1,73^2$), παρατηρήθηκε διπλάσιος κίνδυνος εμφάνισης SCAD. Δηλαδή, η καλύτερη νεφρική λειτουργία σχετίζεται με διπλάσια πιθανότητα εμφάνισης SCAD σε διαβητικούς ασθενείς. Μάλιστα η πιθανότητα αυτή φθίνει όσο μειώνεται ο ρυθμός κάθαρσης κρεατινίνης. Επίσης, η hsCRP φάνηκε να σχετίζεται με την εμφάνιση SCAD στους διαβητικούς ασθενείς και μάλιστα όταν τα επίπεδά της είναι $>10\text{mg}/\text{l}$, η πιθανότητα αυτή σχεδόν πενταπλασιάζεται. Στατιστική σημαντικότητα δεν υφίσταται για τα χαμηλότερα επίπεδά της.

Οι ανωτέρω μεταβλητές μελετήθηκαν περαιτέρω με πολυπαραγοντικό μοντέλο παλινδρόμησης, από όπου προέκυψε ότι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης σταθερής στεφανιαίας νόσου σε διαβητικούς ασθενείς ήταν:

- το άρρεν φύλο (με την ασθενέστερη συσχέτιση)
- το κάπνισμα,
- η αρτηριακή υπέρταση,
- τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης,
- το αυξανόμενο GFR,
- τα αυξημένα επίπεδα hsCRP και δη στις κατηγορίες 3 και 4 (CAT 3,4), δηλαδή >4mg/l.

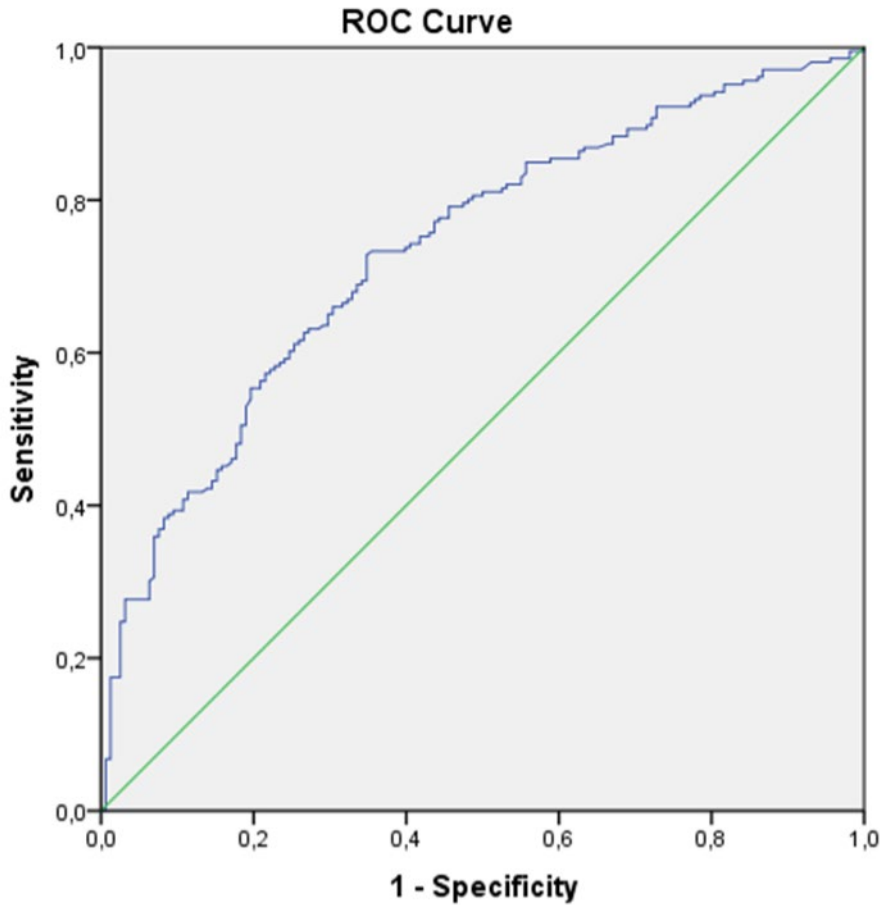
Κανένα ήδη γνωστό προγνωστικό μοντέλο δε συσχετίσθηκε με την εμφάνιση σταθερής στεφανιαίας νόσου (FRS, ESC) (Πίνακας 13 α).

Τέλος, έγινε καμπύλη ROC για τον έλεγχο της διαγνωστικής ικανότητας του προγνωστικού μοντέλου που δημιουργήθηκε. Φάνηκε πως κατά 73,5% δύναται να προβλέψει την παρουσία σταθερής στεφανιαίας νόσου, χρησιμοποιώντας τις πληροφορίες του φύλου, του καπνίσματος, της νεφρικής λειτουργίας, της αρτηριακής υπέρτασης και των επιπέδων hsCRP και γλυκόζης (Πίνακας 13β).

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	P
Ηλικία	0,196
Άρρεν Φύλο	0,002
Κάπνισμα	0,004
GFR	0,027
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ (LDL>100 mg/dl)	0,557
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	0,022
ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	0,955
ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΔ2	0,877
ΣΑΠ (mmHg)	0,464
ΔΑΠ (mmHg)	0,379
Γλυκόζη (mg/dl)	0,012
HbA1c (%)	0,272
Διάρκεια ΣΔ2 (έτη)	0,952
Ινσουλινοθεραπεία	0,442
TCHOL (mg/dl)	0,835
HDL (mg/dl)	0,489
LDL (mg/dl)	0,919
TRG (mg/dl)	0,234
BMI	0,658
Γονότυπος	0,630
BMI CAT1 CAT2 CAT3	0,467
XNN CAT1 CAT2 CAT3	<i>0,056</i>
ESC	

CAT1	0,235
CAT2	
CAT3	
FRS	0,595
CAT1	
CAT2	
CAT3	
OXPLS	0,437
CAT1	
CAT2	
CAT3	
CAT4	
LPA	0,668
CAT1	
CAT2	
CAT3	
CAT4	
HsCRP	0,000
CAT1	
CAT2	
CAT3	
CAT4	

Πίνακας 13 α. Προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης SCAD μεταξύ διαβητικών ασθενών.



Πίνακας 13β. Καμπύλη ROC προγνωστικού μοντέλου εμφάνισης SCAD σε διαβητικούς ασθενείς.

B5. Η αναζήτηση συσχέτισης του γονοτύπου (heart) με τα oxPLs, Lp(a), hsCRP έγινε σε τρία βήματα. Στο σύνολο των διαβητικών με σταθερή ΣΝ, στους διαβητικούς με SCAD κάτω των 60 ετών και άνω των 60 ετών.

Μέσα από τη μελέτη παλινδρόμησης φάνηκε ότι τα επίπεδα hsCRP σε διαβητικούς ασθενείς >60 ετών αλλά και στο σύνολο των διαβητικών, εξαρτώνται σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο από τον γονότυπο. Τα oxPLs

και η LpA δε φαίνεται να επηρεάζονται από την παρουσία του στον υποπληθυσμό αυτό, ανεξαρτήτως ηλικιακού ορίου (Πίνακας 14 α, β, γ).

Ακολούθησε μελέτη παλινδρόμησης με ερώτημα το αν η παρουσία ή η απουσία του γονοτύπου μεταβάλλει την πιθανότητα ύπαρξης SCAD σε διαβητικούς ασθενείς, σε σχέση με τα επίπεδα oxPLs, LpA και hsCRP, κατά σύνολο και με διαχωρισμό τα 60 ηλικιακά έτη. Από την ανάλυση αυτή προκύπτουν τα παρακάτω συμπεράσματα:

-Η ύπαρξη του γονοτύπου δεν επηρεάζει την προγνωστική αξία της Lp(a) και των oxPLs σε διαβητικούς ασθενείς.

-Τα επίπεδα hsCRP >9mg/l (CAT 4), προσδίδουν 4,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για παρουσία SCAD μεταξύ των διαβητικών ασθενών. Τα ίδια αυξημένα επίπεδα στο σύνολο των διαβητικών ασθενών, αυξάνουν κατά 3,8 φορές την πιθανότητα εμφάνισης SCAD επί παρουσίας, και 7,8 φορές επί απουσίας του γονοτύπου.

-Τα επίπεδα hsCRP >4mg/l (CAT 3), κάνουν κατά 11 φορές μεγαλύτερη την πιθανότητα ύπαρξης SCAD στους διαβητικούς <60 ετών, με οριακή στατιστικά σημαντικότητα ($p=0,057$).

-Για τους διαβητικούς >60 ετών, η hsCRP >9mg/l (CAT 4), δίνει εξαπλάσιο κίνδυνο (X6) SCAD συνολικά και X4,4 με παρουσία γονοτύπου. Η απουσία του γονοτύπου χαρίζει ενδεκαπλάσια τέτοια πιθανότητα (X11,2).

Φαίνεται εκ νέου, όπως και στους μη διαβητικούς, ένας ίσως προστατευτικός ρόλος του γονοτύπου ως προς την εμφάνιση SCAD, επί

υψηλών επιπέδων hsCRP συνεπώς και φλεγμονής, και ειδικά στους γηραιότερους (Πίνακας 14 δ, ε, ζ).

	Genotype	P
oxPLs	Categorical	0,754
	Trend	0,291
Lp(a)	Categorical	0,828
	Trend	0,428
hsCRP	Categorical	0,045
	Trend	0,033

Πίνακας 14α. Γονότυπος και καθορισμός επιπέδων oxPLs, Lp(a), hsCRP σε διαβητικούς σταθερούς στεφανιαίους ασθενείς.

	Genotype	P
oxPLs	Categorical	0,637
	Trend	0,194
Lp(a)	Categorical	0,986
	Trend	0,233
hsCRP	Categorical	0,487
	Trend	0,597

Πίνακας 14β. Γονότυπος και καθορισμός επιπέδων oxPLs, Lp(a), hsCRP σε διαβητικούς σταθερούς στεφανιαίους ασθενείς, <60 ετών.

	Genotype	P
oxPLs	Categorical	0,608
	Trend	0,630
Lp(a)	Categorical	0,767
	Trend	0,817
hsCRP	Categorical	0,042
	Trend	0,034

Πίνακας 6γ. Γονότυπος και καθορισμός επιπέδων oxPLs, Lp(a), hsCRP σε διαβητικούς σταθερούς στεφανιαίους ασθενείς, >60 ετών.

oxPL			IL (+)		IL (-)	
DM	OR	P	Trend	P	Trend	P
1	-	-	-	-	-	-
2	1	0,995	0,84	0,675	1,32	0,598
3	1,54	0,183	1,42	0,404	1,72	0,283
4	1,04	0,912	0,78	0,548	1,63	0,344
Total p	0,437		0,435		0,708	
<i><60y</i>						
1	-	-	-	-	-	-
2	1,33	0,678	0,88	0,879	5	0,239
3	1,44	0,593	1,67	0,560	1	1
4	1,83	0,411	1	1	3,5	0,274
Total p	0,875		0,833		0,459	
<i>>60y</i>						
1	-	-	-	-	-	-
2	0,92	0,824	0,87	0,761	1	1
3	1,60	0,205	1,40	0,489	1,93	0,248
4	0,90	0,778	0,73	0,496	1,28	0,671
Total p	0,338		0,537		0,609	

Πίνακας 14δ. Επίδραση του γονοτύπου στην προβλεπτική ικανότητα των oxPLs ως προς την εμφάνιση SCAD σε διαβητικούς ασθενείς.

Lp(a)			IL (+)		IL (-)	
DM	OR	P	Trend	P	Trend	P
1	-	-	-	-	-	-
2	1,26	0,458	1,17	0,692	1,44	0,485
3	0,92	0,804	0,67	0,342	1,47	0,458
4	1,25	0,498	1,21	0,665	1,33	0,580
Total p	0,668		0,445		0,877	

<60y						
1	-	-	-	-	- *	- *
2	0,96	0,957	0,64	0,569	- *	-*
3	0,75	0,656	0,75	0,729	0,75	0,782
4	1,63	0,463	1,13	0,889	2,63	0,283
Total p	0,723		0,903		0,693	
>60y						
1	-	-	-	-	-	-
2	1,35	0,406	1,37	0,502	1,29	0,661
3	0,99	0,969	0,66	0,387	1,82	0,317
4	1,16	0,696	1,24	0,679	1,07	0,905
Total p	0,771		0,357		0,743	

Πίνακας 14ε. Επίδραση του γονοτύπου στην προβλεπτική ικανότητα της Lp(a) ως προς την εμφάνιση SCAD σε διαβητικούς ασθενείς.

*Πολύ μικρός αριθμός ασθενών.

			IL (+)		IL (-)	
hsCRP	OR	P	Trend	P	Trend	P
1	-	-	-	-	-	-
2	0,74	0,356	0,85	0,705	0,85	0,758
3	1,34	0,348	1,81	0,166	1,01	0,979
4	4,50	<0,001	3,78	0,002	7,80	<0,001
Total p	<0,001		0,001		<0,001	
<60y						
1	-	-	-	-	-	-
2	0,66	0,550	3,43	0,324	0,27	0,211
3	1,24	0,762	11	0,057	0,27	0,286
4	1,71	0,445	5,71	0,154	2,40	0,522

Total p	0,452		0,220		0,239	
>60y						
1	-	-	-	-	-	-
2	0,73	0,403	0,66	0,397	1,23	0,759
3	1,35	0,395	1,25	0,639	1,50	0,494
4	6	<0,001	4,42	0,003	11,20	<0,001
Total p	<0,001		0,001		0,001	

Πίνακας 14ζ. Επίδραση του γονοτύπου στην προβλεπτική ικανότητα της hsCRP ως προς την εμφάνιση SCAD σε διαβητικούς ασθενείς.

Γ1. Τα χαρακτηριστικά του συνόλου των ACS ασθενών φαίνονται στον Πίνακα 15 α. Σημειώνονται οι υψηλές διακυμάνσεις των δεικτών φλεγμονής, των λιπιδαιμικών και γλυκαιμικών δεικτών.

	Μέση Τιμή	Ελαχίστη Τιμή	Μεγίστη Τιμή
Ηλικία (έτη)	64,9 (±11,4)	33	87
ΣΑΠ (mmHg)	132,6 (±20,8)	90	200
ΔΑΠ (mmHg)	75,6 (±12,5)	44	110
Γλυκόζη (mg/dl)	125,2 (±52)	68	298
HbA1c (%)	6,00 (±1,13)	3,9	10,1
Βάρος Σώματος	81,27 (±13,7)	40	150
BMI	27,8 (±3,7)	19,4	42,4
GFR-MDRD (cc/min)	72,5 (±17,7)	25	147,1
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,06 (±0,22)	0,50	2,40
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	191 (±49)	95	467
HDL (mg/dl)	45,3 (±12,7)	17	90
LDL (mg/dl)	117,8 (±41,21)	9	387
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	141,9 (±81,8)	47	836
Non- HDL	145,9 (±48,4)	51	424

hsCRP (mg/L)	8,3 (±21,3)	0,01	91,60
OxPLApoB	13,2 (±5,08)	3	38,2
LpA	19,84 (±27,32)	0,6	164,8

Πίνακας 15 α. Μέσες τιμές και αποκλίσεις ασθενών με ACS.

Γ2. Σύμφωνα με τη μονοπαραγοντική μελέτη παλινδρόμησης, προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης ACS, βρέθηκαν να είναι το άρρεν φύλο, το οποίο προσδίδει τριπλάσιο κίνδυνο από το θήλυ φύλο (OR 3,4), η ηλικία, τα επίπεδα γλυκόζης και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

Το προϋπάρχον ιστορικό στεφανιαίας νόσου σχετίστηκε με διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης νέας ασταθούς στεφανιαίας νόσου. Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα hsCRP (CAT 2,3), σχετίστηκαν με περίπου διπλάσιο και δεκαπλάσιο κίνδυνο για τις τιμές $\geq 10\text{mg/l}$ (CAT 3) συγκριτικά με την CAT 1 (0-3mg/l) (Πίνακας 15β).

Από την πολυπαραγοντική μελέτη που συμπεριελάμβανε τους ανωτέρω προγνωστικούς παράγοντες προέκυψαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης ACS οι παρακάτω:

-άρρεν φύλο,

-ηλικία και

-τα επίπεδα hsCRP και δη $>10\text{mg/l}$.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	P	OR
Ηλικία	0,025	1,4
Άρρεν Φύλο	0,000	3,4
Κάπνισμα	0,242	
GFR	0,971	
ΘΕΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	0,040	2,0
Ηχ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ (LDL>100mg/dl)	0,349	
Ηχ ΑΥ	0,255	
ΣΑΚΧΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	0,195	
ΣΑΠ (mmHg)	0,804	
ΔΑΠ (mmHg)	0,868	
Γλυκόζη (mg/dl)	0,024	1,6
HbA1c (%)	0,012	1,6
TCHOL (mg/dl)	0,623	
HDL (mg/dl)	0,406	
LDL (mg/dl)	0,511	
TRG (mg/dl)	0,736	
NonHDL	0,450	
BMI	0,064	
Γονότυπος	0,796	
BMI		
CAT1	0,239	
CAT2		
CAT3		
XNN		
CAT1		
CAT2	0,642	
CAT3		
FRS		
CAT1	0,107	
CAT2		
CAT3		
OXPLS		

CAT1			
CAT2	0,230		
CAT3			
LPA			
CAT1	0,805		
CAT2			
CAT3			
hsCRP			
CAT1			
CAT2	0,000	0,018	2,3
CAT3		0,000	9,6

Πίνακας 15β. Προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης ACS στο σύνολο των ασθενών.

Γ3. Προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης ασταθούς στεφανιαίας νόσου μεταξύ των διαβητικών ασθενών βρέθηκαν να είναι το άρρεν φύλο, τα επίπεδα γλυκόζης και HbA1c.

Η hsCRP προκύπτει εκ νέου σημαντικός προγνωστικός παράγοντας προσδίδοντας πενταπλάσιο και οκταπλάσιο κίνδυνο στις CAT 2, 3 (επίπεδα 3-10 και ≥ 10 mg/l αντίστοιχα) (Πίνακας 15γ).

Το πολυπαραγοντικό μοντέλο παλινδρόμησης όρισε ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες εμφάνισης ACS για τους διαβητικούς ασθενείς τα παρακάτω:

- το άρρεν φύλο,
- τα επίπεδα γλυκόζης και
- τα επίπεδα hsCRP.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	P	OR
Ηλικία	0,979	
Άρρεν Φύλο	0,004	4,7
Κάπνισμα	0,200	
GFR	0,299	
ΘΕΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	0,440	
ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΝ	0,131	
ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΔ2	0,455	
Ηχ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ (LDL>100mg/dl)	0,442	
Ηχ ΑΥ	0,99	
ΣΑΠ (mmHg)	0,818	
ΔΑΠ (mmHg)	0,431	
Γλυκόζη (mg/dl)	0,031	1,8
HbA1c (%)	0,051	1,7
TCHOL (mg/dl)	0,490	
HDL (mg/dl)	0,090	
LDL (mg/dl)	0,370	
TRG (mg/dl)	0,454	
NonHDL	0,271	
BMI	0,323	
Γονότυπος	0,484	
BMI		
CAT1		
CAT2	0,388	
CAT3		
XNN		
CAT1		
CAT2	0,419	
CAT3		
FRS		
CAT1	0,054	

CAT2		
CAT3		
OXPLS		
CAT1		
CAT2	0,164	
CAT3		
LPA		
CAT1	0,418	
CAT2		
CAT3		
hsCRP		
CAT1	0,004	
CAT2	0,020	4,6
CAT3	0,003	8,2
ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	0,328	

Πίνακας 15γ. Προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης ACS σε διαβητικούς ασθενείς.

Γ4. Από τα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης προκύπτουν ως παράγοντες πρόγνωσης ACS σε μη διαβητικούς ασθενείς, το άρρεν φύλο, η ηλικία και η hsCRP. Οι άντρες μη διαβητικοί φαίνεται πως διατρέχουν τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ACS συγκριτικά με τις γυναίκες.

Η hsCRP αποτελεί προγνωστικό παράγοντα στον υποπληθυσμό αυτό μόνο σε επίπεδα $\geq 10\text{mg/l}$, χαρίζοντας δωδεκαπλάσιο ($\times 11,9$) συγκριτικά με τα χαμηλά της επίπεδα ($0-3\text{mg/dl}$) (Πίνακας 15δ).

Ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες ACS σε μη διαβητικούς ασθενείς βρέθηκαν να είναι:

- το άρρεν φύλο,
- η ηλικία και

-τα υψηλά επίπεδα hsCRP.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	P
Ηλικία	0,020
Άρρεν Φύλο	0,004
Κάπνισμα	0,547
GFR	0,493
ΘΕΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	0,077
ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΝ	0,978
ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΔ2	0,688
Ηχ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ (LDL>100mg/dl)	0,586
Ηχ ΑΥ	0,329
ΣΑΠ (mmHg)	0,660
ΔΑΠ (mmHg)	0,599
Γλυκόζη (mg/dl)	0,817
HbA1c (%)	0,166
TCHOL (mg/dl)	0,804
HDL (mg/dl)	0,854
LDL (mg/dl)	0,810
TRG (mg/dl)	0,313
NonHDL	0,838
BMI	0,213
Γονότυπος	0,807
BMI	
CAT1	
CAT2	0,537
CAT3	
XNN	
CAT1	
CAT2	0,789

CAT3	
FRS	
CAT1	
CAT2	0,220
CAT3	
OXPLS	
CAT1	
CAT2	0,192
CAT3	
LPA	
CAT1	
CAT2	0,180
CAT3	
hsCRP	
CAT1	0,006
CAT2	0,235
CAT3	0,001

Πίνακας 15δ. Προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης ACS σε μη διαβητικούς ασθενείς.

Γ5. Μέσα από μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης βρέθηκε πως η παρουσία του γονοτύπου επί υψηλών επιπέδων φλεγμονής (hsCRP ≥ 10 mg/l, CAT 3), δίνει 12πλάσιο περίπου κίνδυνο εμφάνισης ACS σύνολο των ασθενών. Επιπλέον, ο κίνδυνος αυτός σχεδόν διπλασιάζεται ($\times 22$) στα ίδια επίπεδα φλεγμονής όταν απουσιάζει ο γονότυπος (Πίνακας 16). Έτσι, σε έντονη φλεγμονή με υψηλή hsCRP, η απουσία του γονοτύπου αποτελεί ισχυρότατο προγνωστικό δείκτη εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συμβάματος στο σύνολο του πληθυσμού.

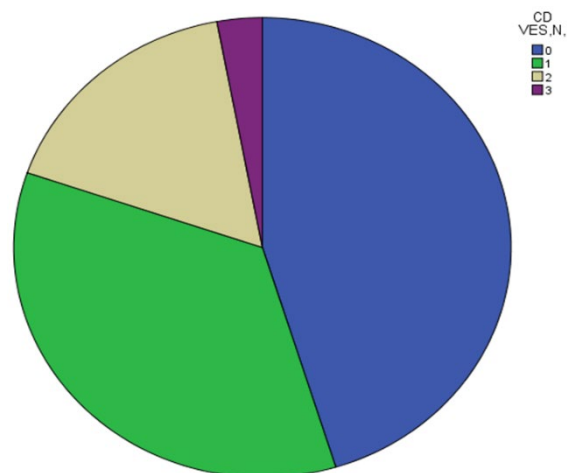
	IL Genotype (+)		IL Genotype (-)	
	P	OR	P	OR
oxPLs	0,349			
Lp(a)	0,523			
HsCRP				
CAT1	0,006		0,000	
CAT2	0,138		0,004	6,9
CAT3	0,002	11,6	0,000	21,8

Πίνακας 16. Επίδραση του γονοτύπου στην προβλεπτική ικανότητα των oxPLs, Lp(a), hsCRP ως προς την εμφάνιση ACS στο συνολικό πληθυσμό.

9.3 Υπομελέτη 3

9.3.1 Γενικά Στοιχεία

Η πλειοψηφία του συνολικού πληθυσμού (44,7%) εμφάνισε φυσιολογικά αγγεία στη στεφανιογραφία, το 35% είχε νόσο ενός αγγείου, το 17% δύο αγγείων, ενώ το 3% ήταν τριαγγειακοί ασθενείς (Διάγραμμα 4).

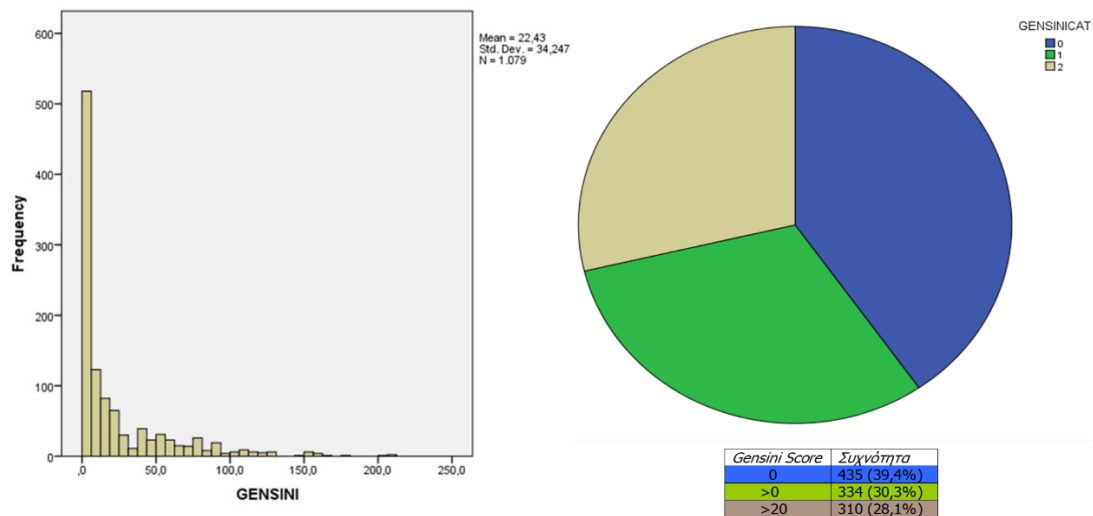


Αριθμός Σημαντικά Στενωμένων Αγγείων	Συχνότητα
0	493 (44,7%)
1	382 (34,6%)
2	183 (16,6%)
3	32 (2,9%)

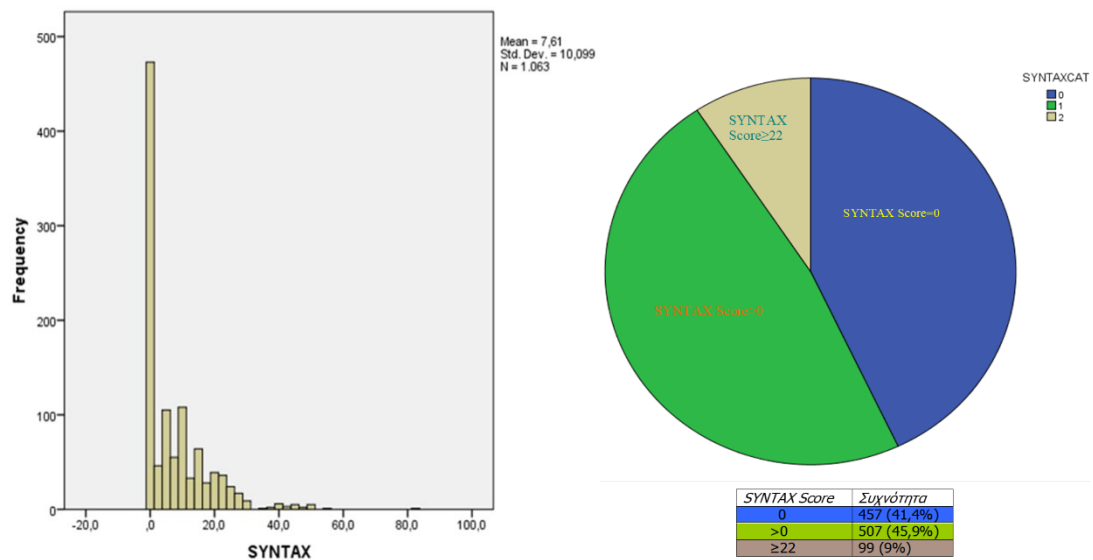
Διάγραμμα 4. Αριθμός στενωμένων αγγείων στο σύνολο ασθενών

Η μέση τιμή του Gensini score ήταν $22,4 \pm 34$ και η κατανομή του φαίνεται στο Διάγραμμα 5 και του SYNTAX score $7,6 \pm 10$ με κατανομή που φαίνεται στο Διάγραμμα 6.

Το 39% των ασθενών με Gensini και το 41% με SYNTAX score εμφανίζονται με μηδενική αγγειογραφική ΣΝ. Το 28% και το 9% για το Gensini και το SYNTAX αντίστοιχα έχουν σημαντικής έκτασης νόσο (>50%).



Διάγραμμα 5. Κατανομή του Gensini score στο συνολικό πληθυσμό.



Διάγραμμα 6. Κατανομή του SYNTAX score στο συνολικό πληθυσμό.

9.3.2 Ασθενείς με Ασταθή Στεφανιαία Νόσο (ACS)

Για την καλύτερη μελέτη της έκτασης ΣΝ, ορίσθηκαν οι παρακάτω κατηγορίες για τα scores:

	GENSINI	SYNTAX
0	0	0
1	<20	>0
2	≥20	≥20

Στο συνολικό ACS πληθυσμό μελετήθηκαν οι προγνωστικοί παράγοντες αγγειογραφικής έκτασης ΣΝ. Στον Πίνακα 17 παρουσιάζονται τα ποσοστά εμφάνισης της κάθε κατηγορίας έκτασης στεφανιαίας νόσου χρησιμοποιώντας το GENSINI score. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η πλειοψηφία των ασθενών με ACS παρουσιάζει εκτεταμένη ΣΝ (Gensini ≥ 20).

Ακολούθησε μελέτη γραμμικής παλινδρόμησης όπου αναζητήθηκαν παράγοντες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί για τον βαθμό έκτασης ΣΝ, με βάση το Gensini Score. Εμφανίζονται σε διακριτούς πίνακες οι συνεχείς και ποιοτικές μεταβλητές.

Κατά τα αποτελέσματα, παράγοντες που θα μπορούσαν να προβλέψουν την έκταση στεφανιαίας νόσου, σε ACS ασθενείς είναι το άρρεν φύλο και η hsCRP ανεξαρτήτως βαρύτητας νόσου. Τα επίπεδα γλυκόζης και HbA1c όπως και η ύπαρξη ΣΔ2 και η ηλικία σχετίζονται σημαντικά με την CAT2 Gensini Score (≥ 20), ήτοι μεγάλης έκτασης στεφανιαία νόσο (Πίνακας 18 α, β).

Μέσα από πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης προκύπτουν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της μέτριας έκτασης ΣΝ σε ACS ασθενείς

-το άρρεν φύλο και

-η hsCRP σε όλες τις κατηγορίες της.

Για την μεγάλης έκτασης ΣΝ, ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες είναι

-το άρρεν φύλο,

-η ηλικία και

-η hsCRP σε όλες τις κατηγορίες της.

	GENSINI
CAT 1	N=43 (17,9%)
CAT 2	N=91 (37,9%)
CAT 3	N=106 (44,2%)

Πίνακας 17. Συχνότητα εμφάνισης κατηγοριών έκτασης ΣΝ σε ACS ασθενείς.

TOTAL ACS	NAI	OXI	P
Άρρεν φύλο	N=173 (72,1%)	N=67 (27,9%)	G.G. 2: 0,000 G.G. 3: 0,000
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	N=95 (39,6%)	N=145 (60,4%)	G.G. 2: 0,916 G.G. 3: 0,488
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ Ldl>100mg/dl	N=203 (85,3%)	N=35 (14,7%)	G.G. 2: 0,510 G.G. 3: 0,082
Ηχ ΑΥ	N=175 (72,9%)	N=65 (27,1%)	G.G. 2: 0,177 G.G. 3: 0,222
DM FINAL	N=98 (41,2%)	N=140 (58,8%)	G.G. 2: 0,355 G.G. 3: 0,049
FHxCAD	N=87 (36,3%)	N=153 (63,8%)	G.G. 2: 0,384 G.G. 3: 0,923
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ			
CAT.1	N=50 (20,8%)		G.G. 2: 0,372
CAT.2	N=129 (53,8%)		G.G. 3: 0,388
CAT.3	N=61 (25,4%)		
XNN			
CAT.1	N=54 (22,7%)		G.G. 2: 0,327
CAT.2	N=155 (65,1%)		G.G. 3: 0,425
CAT.3	N=29 (12,2%)		
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	N=127 (60,8%)	N=82 (39,2%)	G.G. 2: 0,829 G.G. 3: 0,900
FRS			

CAT.1	N=74 (31,5%)		G.G. 2: 0,973
CAT.2	N=81 (34,5%)		G.G. 3: 0,493
CAT.3	N=80 (34,0%)		
ESC			
CAT.1	N=47 (20,0%)		G.G.2: 0,089
CAT.2	N=130 (55,3%)		G.G. 3: 0,017
CAT.3	N=58 (24,7%)		
Lp(a)			
CAT.1	N=65 (33,0%)		G.G. 2: 0,929
CAT.2	N=66 (33,5%)		G.G. 3: 0,488
CAT.3	N=66 (33,5%)		
oxPLs			
CAT.1	N=67 (34,0%)		G.G. 2: 1,000
CAT.2	N=69 (35,0%)		G.G. 3: 0,536
CAT.3	N=61 (31,0%)		
HsCRP			
CAT.1	N=78 (33,6%)		G.G. 2: 0,030
CAT.2	N=80 (34,5%)		G.G. 3: 0,023
CAT.3	N=74 (31,9%)		

Πίνακας 18α. Προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης ΣΝ (Gensini score) για ACS ασθενείς (κατηγορικές μεταβλητές).

	P
ΗΛΙΚΙΑ	G.G. 2: 0,567 G.G. 3: 0,012
ΣΑΠ	G.G. 2: 0,847 G.G. 3: 0,253
ΔΑΠ	G.G. 2: 0,949 G.G. 3: 0,429
HbA1c	G.G. 2: 0,032 G.G. 3: 0,009
BMI	G.G. 2: 0,091 G.G. 3: 0,207
GFR	G.G. 2: 0,394 G.G. 3: 0,896
TCHOL	G.G. 2: 0,593 G.G. 3: 0,662
HDL	G.G. 2: 0,517 G.G. 3: 0,325
LDL	G.G. 2: 0,785 G.G. 3: 0,388
GLC	G.G. 2: 0,661 G.G. 3: 0,032
TRG	G.G. 2: 0,537 G.G. 3: 0,234

Πίνακας 18β. Προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης ΣΝ (Gensini score) για ACS ασθενείς (συνεχείς μεταβλητές).

Αντίστοιχα εκτιμήθηκε η προγνωστική αξία των ανωτέρω χρησιμοποιώντας όμως ως εργαλείο έκτασης ΣΝ το SYNTAX score. Αρχικά παρουσιάζονται οι συχνότητες όπου εμφανίζεται η κάθε κατηγορία έκτασης ΣΝ (Πίνακας 18γ). Φαίνεται, πως εκτιμώντας την αγγειογραφική έκταση της ΣΝ με SYNTAX score σε ασταθείς στεφανιαίους ασθενείς, η πλειοψηφία αυτών ανήκει στη μέσης έκτασης (1-21).

SYNTAX SCORE	
CAT 1 (0)	N=46 (20,1%)
CAT 2	N=142 (62,0%)
CAT 3	N=41 (17,9%)

Πίνακας 18γ. Έκταση στεφανιαίας νόσου σε ACS ασθενείς (SYNTAX score).

Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση προκύπτουν ως προγνωστικοί παράγοντες SYNTAX score στο σύνολο των ACS ασθενών, για τη μεν μέσης έκτασης στεφανιαία νόσο (SYNTAX SCORE CAT 1), το άρρεν φύλο, το BMI, η HbA1c και η hsCRP, ενώ για την μεγάλης έκτασης στεφανιαία νόσο παραμένει το άρρεν φύλο, η HbA1c και hsCRP, και προστίθενται η δυσλιπιδαιμία, η ηλικία, ο ΣΔ2, η γλυκόζη και τα προγνωστικά scores στεφανιαίας νόσου FRS, ESC.

Μέσα από το πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης, ανεξάρτητοι παράγοντες πρόγνωσης του SYNTAX score σε ACS ασθενείς είναι για μέσης έκτασης στεφανιαία νόσο:

-η ηλικία,

-το άρρεν φύλο και

-η hsCRP.

Για την μεγάλης έκτασης στεφανιαία νόσο, ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες είναι:

-η ηλικία,

-το άρρεν φύλο,

-η δυσλιπιδαιμία,

-η hsCRP.

TOTAL ACS	ΝΑΙ	ΟΧΙ	P
Άρρεν φύλο	N=163 (71,2%)	N=66 (28,8%)	S.G. 2: 0,000 S.G. 3: 0,000
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	N=88 (38,4%)	N=141 (61,6%)	S.G. 2: 0,894 S.G. 3: 0,992
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ Ldl>100mg/dl	N=196 (86,3%)	N=31 (13,7%)	S.G. 2: 0,351 S.G. 3: 0,052
Ηχ ΑΥ	N=168 (73,4%)	N=61 (26,6%)	S.G. 2: 0,408 S.G. 3: 0,434
DM FINAL	N=96 (42,3%)	N=131 (57,7%)	S.G. 2: 0,103 S.G. 3: 0,004

FHxCAD	N=85 (37,1%)	N=144 (62,9%)	S.G. 2: 0,958 S.G. 3: 0,274
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ			
CAT.1	N=48 (21%)		S.G. 2: 0,354
CAT.2	N=124 (54,1%)		S.G. 3: 0,365
CAT.3	N=57 (24,9%)		
XNN			
CAT.1	N=52 (22,9%)		S.G. 2: 0,480
CAT.2	N=148 (65,2%)		S.G. 3: 0,769
CAT.3	N=27 (11,9%)		
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	N=126 (60,6%)	N=82 (39,4%)	S.G. 2: 0,731 S.G. 3: 0,754
FRS			
CAT.1	N=49 (21,9%)		S.G. 2: 0,526
CAT.2	N=75 (33,5%)		S.G. 3: 0,011
CAT.3	N=100 (44,6%)		
ESC			
CAT.1	N=44 (19,6%)		S.G. 2: 0,087
CAT.2	N=123 (54,9%)		S.G. 3: 0,045
CAT.3	N=57 (25,4%)		
Lp(a)			
CAT.1	N=65 (33,2%)		S.G. 2: 0,649
CAT.2	N=65 (33,2%)		S.G. 3: 0,816
CAT.3	N=66 (33,7%)		

oxPLs			
CAT.1	N=66 (33,7%)		S.G. 2: 0,950
CAT.2	N=69 (35,2%)		S.G. 3: 0,384
CAT.3	N=61 (31,1%)		
HsCRP			
CAT.1	N=75 (33,9%)		S.G. 2: 0,019
CAT.2	N=76 (34,4%)		S.G. 3: 0,014
CAT.3	N=79 (31,7%)		

Πίνακας 18δ. Προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης στεφανιαίας νόσου (SYNTAX score) σε ACS ασθενείς (κατηγορικές μεταβλητές).

	P
ΗΛΙΚΙΑ	S.G. 2: 0,094 S.G. 3: 0,000
ΣΑΠ	S.G. 2: 0,807 S.G. 3: 0,204
ΔΑΠ	S.G. 2: 0,606 S.G. 3: 0,351
HbA1c	S.G. 2: 0,004 S.G. 3: 0,025
BMI	S.G. 2: 0,068 S.G. 3: 0,060
GFR	S.G. 2: 0,944

	S.G. 3: 0,498
TCHOL	S.G. 2: 0,753 S.G. 3: 0,582
HDL	S.G. 2: 0,791 S.G. 3: 0,114
LDL	S.G. 2: 0,808 S.G. 3: 0,370
GLC	S.G. 2: 0,138 S.G. 3: 0,008
TRG	S.G. 2: 0,416 S.G. 3: 0,661

Πίνακας 18ε. Προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης στεφανιαίας νόσου (SYNTAX score) σε ACS ασθενείς (συνεχείς μεταβλητές).

9.3.3 Ασθενείς με Σταθερή Στεφανιαία Νόσο (SCAD)

A. Σύνολο ασθενών με SCAD

Στον Πίνακα 19 παρουσιάζεται η συχνότητα έκτασης στεφανιαίας νόσου υπολογιζόμενη με Gensini score για το σύνολο των σταθερών στεφανιαίων ασθενών. Φαίνεται πως σχεδόν το ήμισυ εξ αυτών παρουσιάζουν μηδενικό σκορ, δηλαδή έχουν φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία.

GENSINI	
CAT 1 (0)	N=392 (46,7%)
CAT 2 (1-20)	N=243 (29,0%)
CAT 3 (>20)	N=204 (24,3%)

Πίνακας 19. Έκταση στεφανιαίας νόσου (Gensini score) σε SCAD ασθενείς.

Ακολούθησε μονοπαραγοντική ανάλυση συσχέτισης παραγόντων κινδύνου και προγνωστικών scores, με το Gensini score. Φαίνεται πως για κάθε βαθμίδα αγγειογραφικής έκτασης, προγνωστικοί παράγοντες είναι το άρρεν φύλο, η ηλικία, η hsCRP, η γλυκόζη, η HbA1c, τα τριγλυκερίδια, η HDL, η παρουσία ΣΔ2, η hsCRP, το ESC και FRS στις κατηγορίες 1 (ήπιος καρδιαγγειακός κίνδυνος).

Αποκλειστικά τη μεγάλης έκτασης στεφανιαία νόσο μπορούν καλύτερα να προβλέψουν παράγοντες όπως το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, το GFR και με οριακή στατιστικά σημαντικότητα η ύπαρξη δυσλιπιδαιμίας και η χρόνια νεφρική νόσος. Τέλος, φαίνεται πως τα πολύ υψηλά επίπεδα Lp(a) προσδίδουν διπλάσιο κίνδυνο για μεγάλης έκτασης στεφανιαία νόσο, συγκριτικά με τα πολύ χαμηλά της επίπεδα (Πίνακας 20 α, β).

TOTAL SCAD	ΝΑΙ	ΟΧΙ	P
Άρρεν φύλο	N=591 (70,4%)	N=248 (29,6%)	G.G. 2: 0,049 G.G. 3: 0,000
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	N=306 (36,5%)	N=533 (63,5%)	G.G. 2: 0,243

			G.G. 3: 0,026
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ Ldl>100mg/dl	N=749 (89,8%)	N=85 (10,2%)	G.G. 2: 0,664 G.G. 3: <i>0,07</i>
Hχ AY	N=658 (78,4%)	N=181 (21,6%)	G.G. 2: 0,103 G.G. 3: 0,01
DM FINAL	N=382 (45,7%)	N=453 (54,3%)	G.G. 2: 0,018 G.G. 3: 0,000
FHxCAD	N=297 (35,4%)	N=542 (64,6%)	G.G. 2: 0,851 G.G. 3: 0,919
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ CAT.1 CAT.2 CAT.3	N=158 (18,8%) N=418 (49,8%) N=263 (31,3%)		G.G. 2: 0,563 G.G. 3: 0,959
XNN CAT.1 CAT.2 CAT.3	N=192 (23%) N=536 (63,1%) N=116 (13,9%)		G.G. 2: 0,747 G.G. 3: <i>0,070</i>
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	N=499 (63,7%)	N=284 (36,3%)	G.G. 2: 0,934 G.G. 3: 0,610
FRS CAT.1 CAT.2 CAT.3	N=204 (24,7%) N=295 (35,7%) N=328 (39,7%)		G.G. 2: 0,037 (FRS CAT1) G.G. 3: 0,000 (FRS CAT 1)
ESC			

CAT.1	N=175 (21,2%)		G.G. 2: 0,011 (ESC CAT 1)
CAT.2	N=458 (55,4%)		G.G. 3: 0,014 (ESC CAT 1)
CAT.3	N=194 (23,5%)		
Lp(a)			
CAT.1	N=178 (24,3%)		G.G. 2: 0,680
CAT.2	N=185 (25,3%)		G.G. 3: 0,056 (Lpa CAT 3)
CAT.3	N=187 (25,5%)		
CAT.4	N=182 (24,9%)		
oxPLs			
CAT.1	N=163 (22,3%)		G.G. 2: 0,942
CAT.2	N=178 (24,3%)		G.G. 3: 0,823
CAT.3	N=210 (28,7%)		
CAT.4	N=181 (24,7%)		
HsCRP			
CAT.1	N=191 (23,9%)		G.G. 2: 0,017
CAT.2	N=200 (25,1%)		G.G. 3: 0,000
CAT.3	N=209 (26,2%)		
CAT.4	N=198 (24,8%)		

Πίνακας 20 α. Προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης στεφανιαίας νόσου (Gensini score) στον SCAD πληθυσμό.

GG:GENSINI GROUP

	P
ΗΛΙΚΙΑ	G.G. 2: 0,047 G.G. 3: 0,000

ΣΑΠ	G.G. 2: 0,750 G.G. 3: 0,562
ΔΑΠ	G.G. 2: 0,05 G.G. 3: 0,129
HbA1c	G.G. 2: 0,001 G.G. 3: 0,000
BMI	G.G. 2: 0,691 G.G. 3: 0,993
GFR	G.G. 2: 0,854 G.G. 3: 0,004
TCHOL	G.G. 2: 0,780 G.G. 3: 0,187
HDL	G.G. 2: 0,017 G.G. 3: 0,001
LDL	G.G. 2: 0,917 G.G. 3: 0,173
GLC	G.G. 2: 0,005 G.G. 3: 0,000
TRG	G.G. 2: <i>0,074</i> G.G. 3: 0,000

Πίνακας 20 β. Προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης στεφανιαίας νόσου (Gensini score) στο σύνολο των SCAD ασθενών.

Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση για το σύνολο των SCAD ασθενών προκύπτουν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του Gensini Score,

για τη μεν μέτρια έκταση το άρρεν φύλο και η hsCRP σε όλες τις κατηγορίες της, για τη δε μεγάλης έκτασης νόσο,

-το άρρεν φύλο,

-η ηλικία,

-η αρτηριακή υπέρταση,

-η δυσλιπιδαιμία,

-το κάπνισμα,

-το GFR,

-τα επίπεδα τριγλυκεριδίων,

-η hsCRP σε όλες τις κατηγορίες και

-η LpA ειδικά στα πολύ υψηλά της επίπεδα (Πίνακας 20 γ).

	ΜΕΣΗΣ ΕΚΤΑΣΗΣ CAD (GG 2)	ΜΕΓΑΛΗΣ ΕΚΤΑΣΗΣ CAD (GG 3)
hsCRP CAT	HsCRP CAT. ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ GFR TRG HsCRP CAT. ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ Htχ Lp(a) CAT 3.

Πίνακας 20 γ. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης στεφανιαίας νόσου (Gensini score).

Έγινε επίσης αντίστοιχη μελέτη εκτιμώντας την έκταση στεφανιαίας νόσου μέσα από το SYNTAX score. Τα ποσοστά έκτασης της νόσου με SYNTAX score εμφανίζονται στον Πίνακα 21. Με την ομαδοποίηση αυτή φαίνεται πως σχεδόν μοιράζονται οι ασθενείς σε απουσία στεφανιαίας νόσου και στην ήπια έκταση αυτής. Με την μονοπαραγοντική ανάλυση φαίνονται ως προγνωστικοί παράγοντες έκτασης νόσου, όπως αυτή ορίζεται με το SYNTAX score, η ηλικία, το αρρεν φύλο, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, ο ΣΔ2, η ΔΑΠ, η HbA1c, η γλυκόζη, το GFR, η HDL, τα τριγλυκερίδια, το FRS, ESC (ως προγνωστικά εργαλεία αλλά όχι στις επιμέρους κατηγορίες) και η hsCRP για κάθε κατηγορία έκτασης. Το κάπνισμα φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με μέσης έκτασης στεφανιαία νόσο ενώ η δυσλιπιδαιμία με βαρύτερη νόσο (Πίνακας 22 α, β). Μέσα από την πολυπαραγοντική μελέτη προκύπτουν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες έκτασης σταθερής στεφανιαίας νόσου (SYNTAX SCORE) για τη μέση έκταση το αρρεν φύλο, το κάπνισμα και η hsCRP. Για την μεγάλης έκτασης στεφανιαία νόσο, ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες είναι το αρρεν φύλο, η ηλικία, η δυσλιπιδαιμία, ο ΣΔ2 και η hsCRP.

SYNTAX SCORE	
CAT 1 (0)	N=411 (49,3%)
CAT 2 (1-10)	N=337 (40,4%)
CAT 3 (>10)	N=86 (10,3%)

Πίνακας 21. Έκταση στεφανιαίας νόσου σε SCAD ασθενείς (SYNTAX score).

TOTAL SCAD	NAI	OXI	P
Άρρεν φύλο	N=586 (70,3%)	N=248 (29,7%)	S.G. 2: 0,004 S.G. 3: 0,002
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	N=304 (36,5%)	N=530 (63,5%)	S.G. 2: 0,014 S.G. 3: 0,875
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ Ldl>100mg/dl	N=744 (89,7%)	N=85 (10,3%)	S.G. 2: 0,190 S.G. 3: 0,013
Ηχ ΑΥ	N=655 (78,5%)	N=179 (21,5%)	S.G. 2: 0,011 S.G. 3: 0,003
DM FINAL	N=380 (45,8%)	N=450 (54,2%)	S.G. 2: 0,005 S.G. 3: 0,000
FHxCAD	N=295 (35,4%)	N=539 (64,6%)	S.G. 2: 0,514 S.G. 3: 0,546
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ CAT.1 CAT.2 CAT.3	N=157 (18,8%) N=415 (49,8%) N=262 (31,4%)		S.G. 2: 0,870 S.G. 3: 0,441
XNN CAT.1 CAT.2 CAT.3	N=192 (23,2%) N=523 (63,1%) N=114 (13,8%)		S.G. 2: 0,975 S.G. 3: 0,841
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	N=499 (63,7%)	N=284 (36,3%)	S.G. 2: 0,747 S.G. 3: 0,211
FRS			TOTAL P: 0,004

CAT.1	N=203 (24,7%)		S.G. 2: 0,890	
CAT.2	N=292 (35,5%)		S.G. 3: 0,003	
CAT.3	N=327 (39,8%)		(FRS CAT1)	
ESC				TOTAL P: 0,019
CAT.1	N=173 (21,0%)		S.G. 2: 0,872	
CAT.2	N=456 (55,5%)		S.G. 3: 0,601	
CAT.3	N=193 (23,5%)			
Lp(a)				
CAT.1	N=178 (24,3%)		S.G. 2: 0,107	
CAT.2	N=185 (25,3%)		S.G. 3: 0,707	
CAT.3	N=187 (25,5%)			
CAT.4	N=182 (24,9%)			
oxPLs				
CAT.1	N=163 (22,3%)		S.G. 2: 0,892	
CAT.2	N=178 (24,3%)		S.G. 3: 0,232	
CAT.3	N=210 (28,7%)			
CAT.4	N=181 (24,7%)			
HsCRP				
CAT.1	N=187 (23,6%)		S.G. 2: 0,000	
CAT.2	N=200 (25,2%)		S.G. 3: 0,000	
CAT.3	N=209 (26,4%)			
CAT.4	N=197 (24,8%)			

Πίνακας 22 α. Προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης στεφανιαίας νόσου (SYNTAX score) στον SCAD πληθυσμό (διακριτές μεταβλητές).

	P
ΗΛΙΚΙΑ	S.G. 2: 0,017 S.G. 3: 0,000
ΣΑΠ	S.G. 2: 0,473 S.G. 3: 0,869
ΔΑΠ	S.G. 2: 0,043 S.G. 3: 0,215
HbA1c	S.G. 2: 0,006 S.G. 3: 0,000
BMI	S.G. 2: 0,295 S.G. 3: 0,654
GFR	S.G. 2: 0,663 S.G. 3: 0,017
TCHOL	S.G. 2: 0,812 S.G. 3: 0,985
HDL	S.G. 2: <i>0,065</i> S.G. 3: 0,003
LDL	S.G. 2: 0,713 S.G. 3: 0,842
GLC	S.G. 2: 0,006 S.G. 3: 0,000
TRG	S.G. 2: 0,008 S.G. 3: 0,004

Πίνακας 22 β. Προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης στεφανιαίας νόσου (SYNTAX score) στον SCAD πληθυσμό (συνεχείς μεταβλητές).

	ΜΕΣΗΣ ΕΚΤΑΣΗΣ CAD (SG 2)	ΜΕΓΑΛΗΣ ΕΚΤΑΣΗΣ CAD (SG 3)
hsCRP CAT		
ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ		
ΚΑΠΝΙΣΜΑ		
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ LDL>100mg/dl		
HTx		
DM FINAL		
ΗΛΙΚΙΑ		
GFR		
HDL		
TRG		

Πίνακας 22 γ. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης ΣΝ σε SCAD ασθενείς (SYNTAX score).

B. Ασθενείς με SCAD που παρουσιάζουν αγγειογραφικά στεφανιαία νόσο, εξαιρώντας τους έχοντες φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία (Gensini Score= 0).

Ακολούθησε διαφορετική προσέγγιση εξαιρώντας τους ασθενείς με μηδενικό Gensini score, δηλαδή εκείνους που δεν είχαν αγγειογραφικά ευρήματα. Αναζητώντας τους προγνωστικούς παράγοντες έκτασης στεφανιαίας νόσου μεταξύ των CAT 2, 3 του Gensini score, έγινε μονοπαραγοντική αρχικά ανάλυση στο σύνολο του σταθερού αυτού πληθυσμού. Φαίνεται πως το άρρεν φύλο, η ηλικία, η δυσλιπιδαιμία, ο ΣΔ2,

η αρτηριακή υπέρταση, η ΧΝΝ, το GFR, η γλυκόζη, τα τριγλυκερίδια, η hsCRP και η Lp(a) μόνο στις υψηλές τιμές τους όμως, σχετίζονται με μεγαλύτερης έκτασης στεφανιαία νόσο. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 23.

Από την πολυπαραγοντική μελέτη φάνηκε πως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μεγάλης έκτασης στεφανιαίας νόσου, ανάμεσα σε ασθενείς με διαπιστωμένη αθηροσκληρωτική νόσο, είναι:

- το άρρεν φύλο προσδίδοντας 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο,
- ο ΣΔ2, με 60% πιθανότητα να εντοπίζεται σε ασθενείς με μεγάλης έκτασης ΣΝ,
- η ηλικία, όπου για κάθε 10 έτη ζωής αυξάνεται κατά 35% η πιθανότητα έκτασης ΣΝ να είναι στη μεγαλύτερη κλίμακα (Πίνακας 23 β).
- Επίσης εμφανίζεται το GFR μειούμενο να σχετίζεται με μεγαλύτερης έκτασης νόσο, τα αυξημένα τριγλυκερίδια και τέλος οι υψηλότερες τιμές Lp(a).

Σημειούται απουσία της hsCRP, η οποία όμως εμφανίζεται ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας υψηλής αθηρωμάτωσης εάν από το μοντέλο παραληφθεί η Lp(a). Κάτι τέτοιο υποδηλώνει πιθανά την εξαρτημένη σχέση μεταξύ Lp(a) και hsCRP.

Η διερεύνηση του αν ο γονότυπος επηρεάζει την προγνωστική ικανότητα των Lp(a)-oxPLAs- hsCRP ως προς την έκταση στεφανιαίας νόσου, έφερε συγκρίσεις που αφορούν στις CAT 2, 3 του Gensini score, με την CAT 1 (απουσία αγγειογραφικής στεφανιαίας νόσου). Σύμφωνα με τα

αποτελέσματα αυτά, όσοι ασθενείς ανήκουν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο Lp(a) διατρέχουν μισό κίνδυνο να έχουν μεγάλης έκτασης ΣΝ (Gensini >20) συγκριτικά με τα υψηλότερα επίπεδα της (4^ο τεταρτημόριο). Η σχέση αυτή φαίνεται να διατηρείται παρουσία του γονοτύπου. Αντιθέτως, η παρουσία του γονοτύπου δε φαίνεται να επηρεάζει την προγνωστική αξία των oxPLs. Στην ίδια λογική φαίνεται η αυξανόμενη πιθανότητα μεγάλης έκτασης στεφανιαίας νόσου όσο μεγαλύτερα είναι τα επίπεδα hsCRP παρουσία γονοτύπου, αλλά αυτή η προγνωστική ικανότητα χάνεται επί παρουσίας του γονοτύπου για τη μέσης έκτασης ΣΝ (Gensini score 2) (Πίνακας 24 α-γ).

Η μελέτη που έγινε με σκοπό να ερευνηθεί την πιθανή επίδραση του γονοτύπου στην προγνωστική ισχύ των oxPLs, Lp(a), hsCRP όταν γίνεται σύγκριση των CAT2 και 3, δηλαδή μεταξύ ήπιας και σημαντικής αγγειογραφικά στεφανιαίας νόσου, έδωσε τα αποτελέσματα που φαίνονται στους Πίνακες 24 δ-ζ. Σύμφωνα με αυτά, ο γονότυπος δεν επηρεάζει την προγνωστική ικανότητα των oxPLs. Όσον αφορά στην Lp(a), τα υψηλότερα επίπεδα της (CAT 4) προσδίδουν διπλάσια πιθανότητα παρουσίας μεγάλης έκτασης ΣΝ (Gensini CAT 3) συγκριτικά με μέτριας έκτασης. Η απουσία του γονοτύπου ενισχύει την προγνωστική της ισχύ προσδίδοντας τριπλάσιο τέτοιο κίνδυνο. Στην σύγκριση μεταξύ μέτριας και σημαντικής ΣΝ (Gensini CAT 2 και 3), τα αυξημένα επίπεδα hsCRP (CAT 4) προσδίδουν μεν διπλάσιο κίνδυνο μεγάλης έκτασης νόσου, ο οποίος μάλιστα διατηρείται παρουσία του γονοτύπου αλλά χάνεται ουσιαστικά με την απουσία του.

TOTAL SCAD	P
Άρρεν φύλο	0,017
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	0,311
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ Ldl>100mg/dl	0,042
Ηχ ΑΥ	<i>0,059</i>
DM FINAL	0,029
FHxCAD	0,945
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	0,429
XNN CAT.1 CAT.2 CAT.3	0,037 <i>0,051</i>
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	0,593
FRS CAT.1 CAT.2 CAT.3	0,053 0,304
ESC CAT. 1 CAT.2 CAT.3	0,960 0,906
Lp(a) CAT.1	

CAT.2	0,699
CAT.3	0,339
CAT.4	0,024
oxPLs	
CAT.1	
CAT.2	0,844
CAT.3	0,748
CAT.4	0,886
HsCRP	
CAT.1	
CAT.2	0,978
CAT.3	0,690
CAT.4	0,005
<i>ΣΥΝΕΧΕΙΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ</i>	
	P
ΗΛΙΚΙΑ	0,008
ΣΑΠ	0,800
ΔΑΠ	0,757
HbA1c	0,096
BMI	0,707
GFR	0,011
TCHOL	0,386
HDL	0,324
LDL	0,296

GLC	0,019
TRG	<i>0,066</i>

Πίνακας 23. Σύγκριση προγνωστικών παραγοντών μεταξύ μέσης και υψηλής έκτασης στεφανιαίας νόσου (Gensini) σε SCAD ασθενείς.

<i>Gensini 1-20 versus 0</i>			IL (+)		IL (-)	
Lp(a)	OR	p	Trend	P	Trend	P
1	0,99	0,955	0,78	0,454	1,42	0,396
2	1,51	0,103	1,27	0,453	2,06	0,10
3	0,90	0,680	0,77	0,422	1,15	0,734
4	-	-	-	-	-	-
<i>Gensini >20 versus 0</i>						
1	0,508 (x2)	0,01	0,51	0,041	0,47	0,096
2	0,87	0,584	0,70	0,265	1,29	0,550
3	0,62	0,056	0,56	0,074	0,71	0,395
4	-	-	-	-	-	-

Πίνακας 24 α. Επίδραση του γονοτύπου στην προγνωστική ικανότητα των επιπέδων Lp(a), όσον αφορά στη σύγκριση των κατηγοριών Gensini 2,3 με την 1 (απουσία στεφανιαίας νόσου), σε SCAD πληθυσμό.

<i>Gensini 1-20 versus 0</i>			IL (+)		IL (-)	
oxPLs	OR	p	Trend	P	Trend	P
1	0,68	0,140	0,55	0,062	1,04	0,937
2	0,90	0,687	0,77	0,388	1,25	0,600
3	0,98	0,942	0,82	0,505	1,39	0,421
4	-	-	-	-	-	-
<i>Gensini >20 versus 0</i>						
1	0,64	0,102	0,71	0,311	0,54	0,181
2	0,83	0,463	0,97	0,916	0,62	0,276
3	0,95	0,823	1,01	0,968	0,85	0,69
4	-	-	-	-	-	-

Πίνακας 24 β. Επίδραση του γονοτύπου στην προγνωστική ικανότητα των επιπέδων oxPLs, όσον αφορά στη σύγκριση των κατηγοριών Gensini 2,3 με την 1 (απουσία στεφανιαίας νόσου), σε SCAD πληθυσμό.

<i>Gensini 1-20 versus 0</i>			IL (+)		IL (-)	
<i>hsCRP CAT</i>	OR	p	OR	P	OR	P
1	0,25	<0,001	0,29	<0,001	0,18	<0,001
2	0,22	<0,001	0,27	<0,001	0,16	<0,001
3	0,55	0,017	0,63	0,162	0,43	0,05
4	-	-	-	-	-	-

<i>Gensini >20 versus 0</i>						
1	0,11	<0,001	0,11	<0,001	0,10	<0,001
2	0,10	<0,001	0,09	<0,001	0,11	<0,001
3	0,22	<0,001	0,29	<0,001	0,11	<0,001
4	-	-	-	-	-	-

Πίνακας 24 γ. Επίδραση του γονοτύπου στην προγνωστική ικανότητα των επιπέδων hsCRP, όσον αφορά στη σύγκριση των κατηγοριών Gensini 2,3 με την 1 (απουσία στεφανιαίας νόσου), σε SCAD πληθυσμό.

<i>Gensini 1-20 versus >20</i>			IL (+)		IL (-)	
oxPLs CAT	OR	P	Trend	P	trend	P
1	-	-	-	-	-	-
2	0,97	0,917	0,98	0,951	0,95	0,916
3	1,02	0,944	0,96	0,906	1,18	0,742
4	1,06	0,844	0,77	0,940	1,91	0,208
P total		0,991		0,879		0,457

Πίνακας 24 δ. Επίδραση του γονοτύπου στην προγνωστική ικανότητα των επιπέδων oxPLs, όσον αφορά στη σύγκριση των κατηγοριών Gensini 2 και 3, σε SCAD πληθυσμό.

<i>Gensini 1-20 versus >20</i>			IL (+)		IL (-)	
Lp(a)	OR	P	OR	P	OR	P
1	-	-	-	-	-	-
2	1,12	0,699	0,85	0,639	1,89	0,203
3	1,33	0,339	1,12	0,762	1,85	0,227
4	1,94	0,024	1,53	0,243	3,03	0,028
P total	0,100		0,367		0,184	

Πίνακας 24 ε. Επίδραση του γονοτύπου στην προγνωστική ικανότητα των επιπέδων Lp(a), όσον αφορά στη σύγκριση των κατηγοριών Gensini 2 και 3, σε SCAD πληθυσμό.

<i>Gensini 1-20 versus >20</i>			IL (+)		IL (-)	
HsCRP CAT	OR	P	OR	P	OR	P
1	-	-	-	-	-	-
2	1,01	0,978	0,93	0,869	1,36	0,586
3	0,89	0,690	1,27	0,551	0,56	0,208
4	2,25	0,005	2,72	0,009	1,90	0,184
P total	<0,001		0,006		0,036	

Πίνακας 24 ζ. Επίδραση του γονοτύπου στην προγνωστική ικανότητα των επιπέδων hsCRP, όσον αφορά στη σύγκριση των κατηγοριών Gensini 2 και 3, σε SCAD πληθυσμό.

Γ. Μη διαβητικοί SCAD ασθενείς

Τα ποσοστά έκτασης στεφανιαίας νόσου, όπως εκείνα ορίζονται από τις κατηγορίες Gensini φαίνονται στον Πίνακα 25. Στους σταθερούς

στεφανιαίους ασθενείς, που δεν είναι διαβητικοί, τα στεφανιαία αγγεία είναι συνήθως φυσιολογικά.

Οι μη διαβητικοί ασθενείς με SCAD φαίνεται πως παρουσιάζουν στην πλειοψηφία τους μέση νεφρική λειτουργία και είναι κυρίως υπέρβαροι.

Η μονοπαραγοντική ανάλυση που έγινε στον υποπληθυσμό αυτό, δείχνει ως προγνωστικούς παράγοντες της μεγάλης έκτασης στεφανιαίας νόσου το άρρεν φύλο, το κάπνισμα, την ηλικία, τα τριγλυκερίδια, το GFR και την HbA1c. Φάνηκε επίσης ότι όσοι ασθενείς έχουν χαμηλό FRS (CAT 1) όπως και ESC (CAT 1) διατρέχουν το μισό κίνδυνο να έχουν υψηλής έκτασης ΣΝ συγκριτικά με το υψηλό FRS και ESC αντίστοιχα (CAT 3). Οι ασθενείς με ΧΝΝ (CAT 1) έχουν 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάζουν υψηλής έκτασης ΣΝ συγκριτικά με τους ΧΝΝ (CAT 3). Ομοίως οι ασθενείς με μειωμένα επίπεδα oxPLs έχουν μισή πιθανότητα να παρουσιάζουν μεγάλης και μέσης έκτασης ΣΝ συγκριτικά με τα πολύ αυξημένα επίπεδά τους. Τα υψηλότερα επίπεδα Lp(a) σχετίζονται με μεγάλης έκτασης στεφανιαία νόσο μα χάνουν την προγνωστική τους αξία σε μέσης έκτασης ΣΝ στους ασθενείς αυτούς. Αντιθέτως, η hsCRP προβλέπει την εκτεταμένη αγγειογραφικά νόσο καθολικά (Πίνακας 26 α, β).

Η πολυπαραγοντική μελέτη ανέδειξε ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες μεγάλης έκτασης στεφανιαίας νόσου σε SCAD μη διαβητικούς ασθενείς τα παρακάτω:

- το άρρεν φύλο,
- την ηλικία,

- το GFR,
- τη hsCRP και
- την Lp(a).

Η μέσης έκτασης ΣΝ μπορεί να προβλεφθεί από το άρρεν φύλο, τη hsCRP, το GFR, τα oxPLs (προσδίδουν 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο όσο αυξάνονται) και τα τριγλυκερίδια (Πίνακας 26 γ).

GENSINI	
CAT 1 (0)	N=242 (53,4%)
CAT 2 (1-20)	N=126 (27,8%)
CAT 3 (>20)	N=85 (18,8%)

Πίνακας 25. Έκταση στεφανιαίας νόσου σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς.

NONDM-SCAD	ΝΑΙ	ΟΧΙ	P
Άρρεν φύλο	N=324 (71,5%)	N=129 (28,5%)	G.G. 2: 0,082 G.G. 3: 0,003
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	N=191 (42,2%)	N=262 (57,8%)	G.G. 2: 0,555 G.G. 3: 0,004
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	N=395 (87,6%)	N=56 (12,4%)	G.G. 2: 0,932

Ldl>100mg/dl			G.G. 3: 0,222
Hx AY	N=330 (72,8%)	N=123 (27,2%)	G.G. 2: 0,198 G.G. 3: 0,245
FHxCAD	N=149 (32,9%)	N=304 (67,1%)	G.G. 2: 0,963 G.G. 3: 0,339
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ			
CAT.1	N=104 (23,0%)		G.G. 2: 0,243
CAT.2	N=225 (49,7%)		G.G. 3: 0,267
CAT.3	N=124 (27,4%)		
XNN			
CAT.1	N=78 (17,2%)		G.G. 2: 0,749
CAT.2	N=301 (66,4%)		G.G. 3: 0,053 (CKD CAT. 1)
CAT.3	N=74 (16,3%)		
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	N=276 (65,7%)	N=144 (34,3%)	G.G. 2: 0,532 G.G. 3: 0,124
FRS			
CAT.1	N=177 (39,3%)		G.G. 2: 0,966
CAT.2	N=164 (36,4%)		G.G. 3: 0,017 (FRS CAT. 1)
CAT.3	N=109 (24,2%)		
ESC			
CAT.1	N=105 (23,3%)		G.G. 2: 0,746
CAT.2	N=243 (54,0%)		G.G. 3: 0,033 (ESC CAT 1)
CAT.3	N=102 (22,7%)		
Lp(a)			

CAT.1	N=105 (26,4%)		G.G. 2: 0,495
CAT.2	N=84 (21,2%)		G.G. 3: 0,059 (CAT.3)
CAT.3	N=103 (25,9%)		
CAT.4	N=105 (26,4%)		
oxPLs			
CAT.1	N=92 (23,2%)		G.G. 2: 0,009 (CAT 1)
CAT.2	N=93 (23,4%)		G.G. 3: 0,053 (CAT.1)
CAT.3	N=117 (29,5%)		
CAT.4	N=95 (23,9%)		
HsCRP			
CAT.1	N=121 (27,8%)		G.G. 2: 0,000
CAT.2	N=120 (27,5%)		G.G. 3: 0,000
CAT.3	N=112 (25,7%)		
CAT.4	N=83 (19,0%)		

Πίνακας 26 α. Προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης στεφανιαίας νόσου (Gensini score) σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς (διακριτές μεταβλητές).

	P
ΗΛΙΚΙΑ	G.G. 2: 0,161 G.G. 3: 0,000
SAP	G.G. 2: 0,341

	G.G. 3: 0,201
DAP	G.G. 2: 0,013 G.G. 3: 0,537
HbA1c	G.G. 2: 0,607 G.G. 3: 0,026
BMI	G.G. 2: 0,567 G.G. 3: 0,247
GFR	G.G. 2: <i>0,058</i> G.G. 3: 0,003
TCHOL	G.G. 2: 0,275 G.G. 3: 0,462
HDL	G.G. 2: <i>0,074</i> G.G. 3: 0,037
LDL	G.G. 2: 0,327 G.G. 3: 0,457
GLC	G.G. 2: 0,595 G.G. 3: 0,067
TRG	G.G. 2: 0,206 G.G. 3: 0,031

Πίνακας 26 β. Προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης στεφανιαίας νόσου (Gensini score) σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς (συνεχείς μεταβλητές).

	ΜΕΣΗΣ ΕΚΤΑΣΗΣ CAD (GG 2)- VERSUS '0''	ΜΕΓΑΛΗΣ ΕΚΤΑΣΗΣ CAD (GG 3)- VERSUS '0''
hsCRP CAT		
ΗΛΙΚΙΑ		
ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ		
ΚΑΠΝΙΣΜΑ		
OxPL CAT		
Lp(a) CAT		
GFR		
HDL		
TRG		

Πίνακας 26 γ. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης ΣΝ σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς (Gensini score).

Με την ίδια τακτική, στην υποομάδα των μη διαβητικών ασθενών εξετάσθηκε η προγνωστική ικανότητα των ανωτέρω παραμέτρων ως προς την έκταση ΣΝ, χρησιμοποιώντας το SYNTAX SCORE. Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών παρουσιάζει φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία (Πίνακας 27).

Από τα αποτελέσματα φαίνεται πως το άρρεν φύλο, το κάπνισμα, η γλυκόζη, η HDL, τα τριγλυκερίδια, το GFR και η παχυσαρκία (CAT 2) μπορούν να προβλέψουν την μεγάλης έκτασης ΣΝ. Η δε ΧΝΝ, στην CAT 1 σχετίζεται με 5πλάσιο κίνδυνο μεγάλης έκτασης ΣΝ συγκριτικά με την CAT 3. Τα oxPLs και η Lp(a) είναι οριακά σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για τη μέσης έκτασης ΣΝ μέσα από το SYNTAX SCORE. Η ηλικία και η

hsCRP είναι προγνωστικοί παράγοντες και για τις δύο κατηγορίες έκτασης ΣΝ (Πίνακες 28 α, β).

Μέσα από το πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης προκύπτουν οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μέσης έκτασης ΣΝ (SYNTAX SCORE), συγκριτικά με τα φυσιολογικά αγγεία, που είναι το άρρεν φύλο, η hsCRP και το GFR.

Οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μεγάλης έκτασης ΣΝ είναι το άρρεν φύλο, το GFR, τα τριγλυκερίδια, η hsCRP, η παχυσαρκία με αντίστροφο τρόπο, τα oxPLs στην κατηγορία 3, δηλαδή σε υψηλή συγκέντρωση (Πίνακας 28 γ).

SYNTAX SCORE	
CAT 1 (0)	N=251 (55,8%)
CAT 2 (1-10)	N=171 (38,0%)
CAT 3 (>10)	N=28 (6,2%)

Πίνακας 27. Έκταση ΣΝ σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς χρησιμοποιώντας SYNTAX Score.

NONDM SCAD	ΝΑΙ	ΟΧΙ	P
Άρρεν φύλο	N=321 (71,3%)	N=129 (28,7%)	S.G. 2: 0,107 S.G. 3: 0,013

ΚΑΠΝΙΣΜΑ	N=190 (42,2%)	N=260 (57,8%)	S.G. 2: 0,366 S.G. 3: <i>0,076</i>
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ Ldl>100mg/dl	N=392 (87,5%)	N=56 (12,5%)	S.G. 2: 0,100 S.G. 3: -----
Hχ AY	N=328 (72,9%)	N=122 (27,1%)	S.G. 2: 0,109 S.G. 3: 0,886
FHxCAD	N=148 (32,9%)	N=302 (67,1%)	S.G. 2: 0,695 S.G. 3: 0,411
FHx DM	N=127 (34%)	N=246 (66,0%)	S.G. 2: 0,781 S.G. 3: 0,532
INSULIN Tx	N=50 (13,2%)	N=330 (86,8%)	S.G. 2: 0,273 S.G. 3: 0,847
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ CAT.1 CAT.2 CAT.3	N=103 (22,9%) N=224 (49,8%) N=123 (27,3%)		S.G. 2: 0,561 S.G. 3: <i>0,061</i> (OBESITY CAT 2)
XNN CAT.1 CAT.2 CAT.3	N=78 (17,3%) N=299 (66,4%) N=73 (16,2%)		S.G. 2: 0,922 S.G. 3: <i>0,049</i> (CKD CAT 1)
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	N=276 (65,7%)	N=144 (34,3%)	S.G. 2: 0,422 S.G. 3: 0,176
FRS CAT.1	N=176 (39,4%)		S.G. 2: 0,607

CAT.2	N=162 (36,2%)		S.G. 3: 0,955
CAT.3	N=109 (24,4%)		
ESC			
CAT.1	N=103 (23,0%)		S.G. 2: 0,865
CAT.2	N=242 (54,1%)		S.G. 3: 0,422
CAT.3	N=102 (22,8%)		
Lp(a)			
CAT.1	N=105 (26,4%)		G.G. 2: <i>0,078</i> (1VS4)
CAT.2	N=84 (21,2%)		G.G. 3: 0,857
CAT.3	N=103 (25,9%)		
CAT.4	N=105 (26,4%)		
oxPLs			
CAT.1	N=92 (23,2%)		G.G. 2: <i>0,062</i> (OXPLS CAT1)
CAT.2	N=93 (23,4%)		
CAT.3	N=117 (29,5%)		G.G. 3: 0,169
CAT.4	N=95 (23,9%)		
HsCRP			
CAT.1	N=119 (27,5%)		G.G. 2: 0,000
CAT.2	N=120 (27,7%)		G.G. 3: 0,000
CAT.3	N=112 (25,9%)		
CAT.4	N=82 (18,9%)		

Πίνακας 28 α. Προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης ΣΝ (SYNTAX score) σε non-DM SCAD πληθυσμό (διακριτές μεταβλητές).

	P
ΗΛΙΚΙΑ	S.G. 2: 0,016 S.G. 3: 0,015
HbA1c	S.G. 2: 0,431 S.G. 3: 0,268
BMI	S.G. 2: 0,233 S.G. 3: 0,242
GFR	S.G. 2: 0,098 S.G. 3: 0,003
TCHOL	S.G. 2: 0,798 S.G. 3: 0,650
HDL	S.G. 2: 0,124 S.G. 3: 0,003
LDL	S.G. 2: 0,890 S.G. 3: 0,734
GLC	S.G. 2: 0,876 S.G. 3: 0,027
TRG	S.G. 2: 0,121 S.G. 3: 0,002

Πίνακας 28 β. Προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης ΣΝ (SYNTAX score) σε non-DM SCAD πληθυσμό (συνεχείς μεταβλητές).

	ΜΕΣΗΣ ΕΚΤΑΣΗΣ CAD (SG 2)- VERSUS "0"	ΜΕΓΑΛΗΣ ΕΚΤΑΣΗΣ CAD (SG 3)- VERSUS "0"	
hsCRP CAT			
ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ			
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ			ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ
OxPL CAT			GFR
Lp(a) CAT			TRG
ΗΛΙΚΙΑ			HsCRP
HDL			ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ (PARADOX)
GLU			oxPLs
TRG			

Πίνακας 28 γ. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης ΣΝ (SYNTAX score) σε non-DM SCAD πληθυσμό.

Σε συνέχεια μελέτης των μη διαβητικών SCAD ασθενών με Gensini score, εξαιρώντας εκείνους με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία (Gensini 0), έγινε μονοπαραγοντική μελέτη σχετικά με τους προγνωστικούς παράγοντες έκτασης στεφανιαίας νόσου.

Προέκυψαν έτσι το άρρεν φύλο, το κάπνισμα, η ηλικία, η HbA1c, η γλυκόζη και η hsCRP στα υψηλά της επίπεδα (Πίνακας 29 α, β). Ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες βρέθηκαν το άρρεν φύλο, το κάπνισμα, η ηλικία αλλά όχι η hsCRP (Πίνακας 29 γ).

TOTAL SCAD	P
Άρρεν φύλο	0,010
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	0,000
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ Ldl>100mg/dl	0,235
Ηχ ΑΥ	0,963
FHxCAD	0,368
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	0,897
XNN	
CAT.1	0,340
CAT.2	0,142
CAT.3	0,289
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	0,364
FRS	
CAT.2	0,037
CAT.3	0,526
ESC	
CAT.2	0,734
CAT.3	0,579
Lp(a)	
CAT.1	0,724
CAT.2	0,890

CAT.3	0,201
CAT.4	
oxPLs	
CAT.1	0,767
CAT.2	0,925
CAT.3	0,736
CAT.4	
HsCRP	
CAT.1	0,939
CAT.2	0,660
CAT.3	0,029
CAT.4	

Πίνακας 29 α. Προγνωστικοί παράγοντες έκτασης ΣΝ (Gensini Score), σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς με διαπιστωμένα παθολογικά στεφανιαία αγγεία (διακριτές μεταβλητές).

	P
ΗΛΙΚΙΑ	0,004
HbA1c	0,010
BMI	0,495
GFR	0,190
TCHOL	0,854
HDL	0,603
LDL	0,829

GLC	0,047
TRG	0,339

Πίνακας 29 β. Προγνωστικοί παράγοντες έκτασης ΣΝ (Gensini Score), σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς με διαπιστωμένα παθολογικά στεφανιαία αγγεία (συνεχείς μεταβλητές).

	ΜΕΣΗΣ ΕΚΤΑΣΗΣ CAD (GG 3)- VERSUS GG2
HsCRP CAT	
ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ	
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	
ΗΛΙΚΙΑ	
HBA1c	

Πίνακας 29 γ. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες έκτασης ΣΝ (Gensini Score) σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς με παθολογικά στεφανιαία αγγεία.

Για τους μη διαβητικούς SCAD ασθενείς, με μη φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, τέθηκε επίσης το ερώτημα του αν μπορεί ή όχι ο γονότυπος να επηρεάσει την προγνωστική αξία των Lp(a)-oxPLAs- hsCRP όσον αφορά στην έκταση ΣΝ με Gensini score (GS \geq 0).

Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα 11 γ. Σύμφωνα με αυτά, η hsCRP δεν επηρεάζεται από την παρουσία ή απουσία του γονοτύπου ως προς την προγνωστική της ισχύ για κάθε βαθμό έκτασης ΣΝ στον υποπληθυσμό αυτό. Η παρουσία του γονοτύπου φαίνεται να ενισχύει προγνωστικά τα

oxPLs για τη μεσαία έκταση ΣΝ (Gensini CAT 2), ενώ η απουσία του ενισχύει την προγνωστική ισχύ της Lp(a) για την υψηλής έκτασης ΣΝ.

<i>Gensini 1-20 versus 0</i>			IL (+)		IL (-)	
Lp (a)	OR	p	Trend	P	trend	P
1	0,76	0,402	0,60	0,208	1,20	0,748
2	1,15	0,692	0,86	0,712	2,05	0,244
3	0,80	0,495	0,69	0,348	1,07	0,905
4	-	-	-	-	-	-
<i>Gensini >20 versus 0</i>						
1	0,45	0,03	0,57	0,200	0,17	0,036
2	0,79	0,528	0,67	0,377	1,09	0,89
3	0,502	0,059	0,55	0,172	0,38	0,149
4	-	-	-	-	-	-

Πίνακας 30 α. Επίδραση του γονοτύπου στην προβλεπτική ικανότητα της Lp(a) σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς με μέσης και μεγάλης έκτασης ΣΝ.

<i>Gensini 1-20 versus 0</i>			IL (+)		IL (-)	
oxPLs	OR	P	Trend	P	trend	P
1	0,40	0,009	0,26	0,002	1,06	0,924
2	0,60	0,125	0,49	0,08	0,97	0,96
3	0,61	0,126	0,37	0,014	1,66	0,368

4	-	-	-	-	-	-
<i>Gensini >20 versus 0</i>						
1	0,47	0,053	0,50	0,143	0,35	0,168
2	0,60	0,191	0,79	0,620	0,28	0,09
3	0,74	0,397	0,802	0,625	0,60	0,395
4	-	-	-	-	-	-

Πίνακας 30 β. Επίδραση του γονοτύπου στην προγνωστικότητα των oxPLs σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς με μέσης και μεγάλης έκτασης ΣΝ.

<i>Gensini 1-20 versus 0</i>			IL (+)		IL (-)	
hsCRP	OR	p	Trend	P	trend	P
1	0,03	<0,001	0,24	0,003	0,18	0,011
2	0,22	<0,001	0,20	0,001	0,28	0,05
3	0,55	0,097	0,58	0,249	0,59	0,414
4	-	-	-	-	-	-
<i>Gensini >20 versus 0</i>						
1	0,09	<0,001	0,09	<0,001	0,07	0,001
2	0,09	<0,001	0,08	<0,001	0,11	0,004
3	0,18	<0,001	0,18	0,001	0,18	0,017
4	-	-	-	-	-	-

Πίνακας 30 γ. Επίδραση του γονοτύπου στην προβλεπτική ικανότητα της hsCRP σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς με μέσης και μεγάλης έκτασης ΣΝ.

Για τους μη διαβητικούς με SCAD, αναζητήθηκε, τέλος, συσχέτιση ανάμεσα στην τυπικότητα των συμπτωμάτων και την αγγειογραφική έκταση ΣΝ, εκτιμώμενη με το Gensini score, όπως και με την παρουσία σημαντικής στεφανιαίας νόσου (>50% στένωση, CAD=1).

Εκείνοι που έχουν άτυπα ή καθόλου συμπτώματα, έχουν 25% πιθανότητα να εμφανίζουν εν τέλει αγγειογραφική ΣΝ. Αντιθέτως, εκείνοι με τυπική συμπτωματολογία έχουν 57% τέτοια πιθανότητα (Πίνακας 31 α). Η ίδια ομάδα ασθενών, υπό τυπική συμπτωματολογία έχει στατιστικά σημαντική πιθανότητα να εμφανίζει κατά 28% σημαντική και κατά 33% μέτρια (CAT 2,3 Gensini) έκταση νόσου, ενώ εκείνοι που είχαν άτυπη ή καθόλου συμπτωματολογία είχαν μόλις 10% τέτοια πιθανότητα (Πίνακας 31 β).

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	ΟΧΙ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΣΝ, N (%)	ΝΑΙ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΣΝ, N (%)	P
0	N=59 (63,4)	N=34 (36,6%)	0,000
1	N=118 (79,2)	N=31 (20,8)	
2	N=93 (43,3)	N=122 (56,7)	

Πίνακας 31 α. Συσχέτιση τυπικότητας συμπτωμάτων με την παρουσία αγγειογραφικά σημαντικής νόσου σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	GENSINI CAT.1	GENSINI CAT.2	GENSINI CAT.3	P
0	N=53 (57,6)	N=28 (30,4%)	N=11 (12)	0,000
1	N=107 (72,3)	N=27 (18,2)	N=14 (9,5)	
2	N=82 (38,5)	N=71 (33,3)	N=60 (28,2)	

Πίνακας 31 β. Συσχέτιση τυπικότητας συμπτωμάτων με την έκταση ΣΝ σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς (Gensini score).

Δ. Διαβητικοί SCAD ασθενείς

Τα χαρακτηριστικά έκτασης ΣΝ σε SCAD διαβητικούς ασθενείς φαίνονται στον Πίνακα 32, όπου η πλειοψηφία των ασθενών έχουν φυσιολογικά αγγεία χρησιμοποιώντας το Gensini score (39%). Με γνώμονα το Gensini Score, πραγματοποιήθηκε μελέτη των παραγόντων που μπορεί να προβλέψουν την έκταση στεφανιαίας νόσου σε αυτούς τους ασθενείς.

Το άρρεν φύλο, η αρτηριακή υπέρταση, τα τριγλυκερίδια και η HDL προβλέπουν την υψηλής έκτασης στεφανιαία νόσο. Το κάπνισμα και η νεφρική λειτουργία εμφανίζονται σχετιζόμενα με τη μέσης έκτασης ΣΝ. Η hsCRP, η γλυκόζη και η HbA1c δύνανται να προβλέψουν και τη μέσης και τη μεγάλης έκτασης ΣΝ.

Αξιοσημείωτο είναι πως σύμφωνα με το FRS η πλειοψηφία των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (58%) είναι υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΣΝ, ενώ σύμφωνα με το ESC και UKPDS η πλειοψηφία ανήκει στους μέσου και χαμηλού κινδύνου αντίστοιχα. Από αυτά, το FRS μπορεί να προβλέψει κυρίως τη μέσης έκτασης νόσο ενώ το UKPDS αποδεικνύεται προγνωστικό για κάθε έκταση ΣΝ σε διαβητικούς SCAD ασθενείς (Πίνακας 33 α, β).

Η πολυπαραγοντική μελέτη αναδεικνύει ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες μέτριας ΣΝ σε SCAD διαβητικούς ασθενείς, τη γλυκόζη, το κάπνισμα, το GFR και τη hsCRP (όχι στην CAT 3, δηλαδή υψηλές συγκεντρώσεις). Αντίστοιχα για τη σοβαρή στεφανιαία νόσο στον ίδιο πληθυσμό, ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες ήταν:

- το άρρεν φύλο,

- η αρτηριακή υπέρταση,
- η γλυκόζη και
- η hsCRP (Πίνακας 33 γ).

GENSINI SCORE	
CAT 1 (0)	N=149 (39%)
CAT 2 (1-20)	N=115 (30,1%)
CAT 3 (>20)	N=118 (30,9%)

Πίνακας 32. Έκταση ΣΝ σε SCAD διαβητικούς ασθενείς (Gensini score).

DM-SCAD	ΝΑΙ	ΟΧΙ	P
Άρρεν φύλο	N=263 (68,8%)	N=119 (31,2%)	G.G. 2: 0,258 G.G. 3: 0,001
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	N=114 (29,8%)	N=268 (70,2%)	G.G. 2: 0,005 G.G. 3: 0,091
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ Ldl>100mg/dl	N=352 (92,4%)	N=29 (7,6%)	G.G. 2: 0,373 G.G. 3: 0,448
Ηχ ΑΥ	N=326 (85,3%)	N=56 (14,7%)	G.G. 2: 0,539 G.G. 3: 0,004
FHxCAD	N=146 (38,2%)	N=236 (61,8%)	G.G. 2: 0,586

			G.G. 3: 0,881
FHxDM	N=127 (34%)	N=246 (66%)	G.G. 2: 0,150 G.G. 3: 0,962
ΛΗΨΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ	N=50 (13,1%)	N=332 (86,9%)	G.G. 2: 0,721 G.G. 3: 0,557
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ			
CAT.1	N=54 (14,1%)		G.G. 2: 0,718
CAT.2	N=189 (49,5%)		G.G. 3: 0,505
CAT.3	N=139 (36,4%)		
XNN			
CAT.1	N=114 (30%)		G.G. 2: <i>0,028(CAT.2)</i>
CAT.2	N=225 (59,2%)		G.G. 3: 0,679
CAT.3	N=41 (10,8%)		
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	N=221 (61,6%)	N=138 (38,4%)	G.G. 2: 0,609 G.G. 3: 0,580
FRS			
CAT.1	N=27 (7,2%)		G.G. 2: 0,038 (FRS CAT. 2)
CAT.2	N=131 (34,7%)		G.G. 3: 0,374
CAT.3	N=219 (58,1%)		
ESC			
CAT.1	N=70 (18,6%)		G.G. 2: 0,600
CAT.2	N=215 (57,0%)		G.G. 3: 0,990
CAT.3	N=92 (24,4%)		
UKPDS			

CAT.1	N=127 (34,6%)		
CAT.2	N=84 (22,9%)		G.G. 2: 0,034 (CAT 1)
CAT.3	N=65 (17,7%)		0,021 (CAT 3)
CAT. 4	N=91 (24,8%)		G.G. 3: 0,004 (CAT 1) 0,008 (CAT 3)
Lp(a)			
CAT.1	N=72 (21,8%)		G.G. 2: 0,865
CAT.2	N=98 (29,6%)		G.G. 3: 0,370
CAT.3	N=84 (25,4%)		
CAT.4	N=77 (23,3%)		
oxPLs			
CAT.1	N=71 (21,5%)		G.G. 2: 0,076
CAT.2	N=82 (24,8%)		G.G. 3: 0,337
CAT.3	N=92 (27,8%)		
CAT.4	N=86 (26,0%)		
HsCRP			
CAT.1	N=70 (19,3%)		G.G. 2: 0,003 (CAT.1)
CAT.2	N=80 (22,1%)		0,000 (CAT. 2)
CAT.3	N=97 (26,8%)		G.G. 3: 0,000
CAT.4	N=115 (31,8%)		

Πίνακας 33 α. Προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης ΣΝ (Gensini Score) σε διαβητικούς SCAD ασθενείς (διακριτές μεταβλητές).

	P
ΗΛΙΚΙΑ	G.G. 2: 0,457 G.G. 3: 0,175
HbA1c	G.G. 2: 0,014 G.G. 3: 0,025
BMI	G.G. 2: 0,642 G.G. 3: 0,995
GFR	G.G. 2: 0,013 G.G. 3: 0,772
TCHOL	G.G. 2: 0,544 G.G. 3: 0,350
HDL	G.G. 2: 0,167 G.G. 3: 0,040
LDL	G.G. 2: 0,426 G.G. 3: 0,297
GLC	G.G. 2: 0,034 G.G. 3: 0,008
TRG	G.G. 2: 0,382 G.G. 3: 0,024
ΔΙΑΡΚΕΙΑ DM	G.G. 2: 0,637 G.G. 3: 0,882

Πίνακας 33 β. Προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης ΣΝ (Gensini Score) σε διαβητικούς SCAD ασθενείς (συνεχείς μεταβλητές).

	ΜΕΣΗΣ ΕΚΤΑΣΗΣ CAD (GG 2)- VERSUS '0"	ΜΕΓΑΛΗΣ ΕΚΤΑΣΗΣ CAD (GG 3)- VERSUS '0"
hsCRP CAT	HsCRP CAT 1,2 GFR ΚΑΠΝΙΣΜΑ GLC	HsCRP ALL CAT. ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ ΗΤΧ GLC
ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ		
ΚΑΠΝΙΣΜΑ		
GLC		
ΗΤΧ		
GFR		
HDL		
TRG		

Πίνακας 33 γ. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης ΣΝ (Gensini Score) σε διαβητικούς SCAD ασθενείς

Εκτιμώντας την έκταση ΣΝ, στον ίδιο πληθυσμό, με SYNTAX score αυτή τη φορά, βλέπουμε πως η οριακή πλειοψηφία των ασθενών έχει μέσης έκτασης νόσο (Πίνακας 34). Βάσει FRS το 58% των ασθενών αυτών κρίνεται ως υψηλού κινδύνου εμφάνισης ΣΝ (FRS CAT 3), ενώ βάσει ESC ως μέσου κυρίως (57%, ESC CAT 2). Επίσης η πλειοψηφία (59%) εμφανίζει μέση νεφρική λειτουργία και είναι υπέρβαροι (obesity CAT 2, 49%).

Η μονοπαραγοντική μελέτη ανέδειξε ως προγνωστικούς παράγοντες μεσαίου SYNTAX score το κάπνισμα και το GFR. Για το υψηλό SYNTAX score (συγκριτικά με το μηδενικό SYNTAX) την αρτηριακή υπέρταση, την ηλικία, τη γλυκόζη και την HbA1c, ενώ για κάθε έκταση νόσου εμφανίζεται προγνωστικό το άρρεν φύλο και η hsCRP.

Από τα σκορ πρόγνωσης ΣΝ μόνο το UKPDS φαίνεται να προβλέπει την υψηλής έκτασης ΣΝ (Πίνακας 35 α, β).

Η πολυπαραγοντική μελέτη αναδεικνύει ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες μέσης έκτασης ΣΝ (SYNTAX score) το κάπνισμα, τη νεφρική λειτουργία (GFR) και τη hsCRP, ενώ για την μεγάλης έκτασης ΣΝ:

- το άρρεν φύλο,
- τη γλυκόζη,
- την αρτηριακή υπέρταση και
- τη hsCRP (Πίνακας 35 γ).

SYNTAX SCORE	
CAT 1 (0)	N=159 (41,8%)
CAT 2 (1-10)	N=164 (43,2%)
CAT 3 (>10)	N=57 (15,0%)

Πίνακας 34. Έκταση ΣΝ (SYNTAX score) σε διαβητικούς SCAD ασθενείς.

DM SCAD	ΝΑΙ	ΟΧΙ	P
Άρρεν φύλο	N=261 (68,7%)	N=119 (31,3%)	S.G. 2: 0,011 S.G. 3: 0,025
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	N=113 (29,7%)	N=267 (70,3%)	S.G. 2: 0,002 S.G. 3: 0,980
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	N=350 (92,3%)	N=29 (7,7%)	S.G. 2: 0,744

Ldl>100mg/dl			S.G. 3: 0,126
Hx AY	N=325 (85,5%)	N=55 (14,5%)	S.G. 2: 0,108 S.G. 3: 0,010
FHxCAD	N=145 (38,2%)	N=235 (61,8%)	S.G. 2: 0,815 S.G. 3: 0,500
FHx DM	N=127 (34%)	N=246 (66,0%)	S.G. 2: 0,781 S.G. 3: 0,532
INSULIN Tx	N=50 (13,2%)	N=330 (86,8%)	S.G. 2: 0,273 S.G. 3: 0,847
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ			
CAT.1	N=54 (14,2%)		S.G. 2: 0,475
CAT.2	N=187 (49,2%)		S.G. 3: 0,829
CAT.3	N=139 (36,6%)		
XNN			
CAT.1	N=114 (30,2%)		S.G. 2: 0,512
CAT.2	N=224 (59,3%)		S.G. 3: 0,267
CAT.3	N=40 (10,6%)		
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	N=221 (61,6%)	N=138 (38,4%)	S.G. 2: 0,323 S.G. 3: 0,602
ΔΙΑΡΚΕΙΑ DM			S.G. 2: 0,307 S.G. 3: 0,097
FRS			
CAT.1	N=27 (7,2%)		S.G. 2: 0,993
CAT.2	N=130 (34,7%)		S.G. 3: 0,785

CAT.3	N=218 (58,1%)		
ESC			
CAT.1	N=70 (18,7%)		S.G. 2: 0,692
CAT.2	N=214 (57,1%)		S.G. 3: 0,914
CAT.3	N=91 (24,3%)		
UKPDS			
CAT.1	N= 126 (34,5%)		
CAT. 2	N=83 (22,7%)		S.G. 2: 0,108
CAT. 3	N=65 (17,8%)		S.G. 3: 0,022 (UKPDS CAT 1)
CAT. 4	N=91 (24,9%)		
Lp(a)			
CAT.1	N=72 (21,8%)		G.G. 2: 0,192
CAT.2	N=98 (29,6%)		G.G. 3: 0,704
CAT.3	N=84 (25,4%)		
CAT.4	N=77 (23,3%)		
oxPLs			
CAT.1	N=71 (21,5%)		G.G. 2: 0,169
CAT.2	N=82 (24,8%)		G.G. 3: 0,355
CAT.3	N=92 (27,8%)		
CAT.4	N=86 (26,0%)		
HsCRP			
CAT.1	N=68 (18,9%)		G.G. 2: 0,000
CAT.2	N=80 (22,2%)		G.G. 3: 0,000
CAT.3	N=97 (26,9%)		

CAT.4	N=115 (31,9%)		
-------	---------------	--	--

Πίνακας 35 α. Προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης ΣΝ (SYNTAX score) σε SCAD διαβητικούς ασθενείς (διακριτές μεταβλητές).

	P	HAZARD RATIO
ΗΛΙΚΙΑ	S.G. 2: 0,859 S.G. 3: 0,025	
HbA1c	S.G. 2: 0,383 S.G. 3: 0,016	
BMI	S.G. 2: 0,387 S.G. 3: 0,665	
GFR	S.G. 2: 0,048 S.G. 3: 0,551	
TCHOL	S.G. 2: 0,960 S.G. 3: 0,741	
HDL	S.G. 2: 0,482 S.G. 3: 0,310	
LDL	S.G. 2: 0,758 S.G. 3: 0,630	
GLC	S.G. 2: 0,127 S.G. 3: 0,000	
TRG	S.G. 2: 0,097 S.G. 3: 0,592	
ΔΙΑΡΚΕΙΑ DM	S.G. 2: 0,307	

	S.G. 3: 0,097	
--	---------------	--

Πίνακας 35 β. Προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης ΣΝ (SYNTAX score) σε SCAD διαβητικούς ασθενείς (συνεχείς μεταβλητές).

	ΜΕΣΗΣ ΕΚΤΑΣΗΣ CAD (SG 2)- VERSUS "0"	ΜΕΓΑΛΗΣ ΕΚΤΑΣΗΣ CAD (SG 3)- VERSUS "0"
hsCRP CAT	HsCRP CAT.	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ
ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ		
ΚΑΠΝΙΣΜΑ		
GLC		
HTx		
ΗΛΙΚΙΑ		
GFR		
		HTx
		hsCRP CAT.

Πίνακας 35 γ. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μέσης και μεγάλης έκτασης ΣΝ (SYNTAX score) σε SCAD διαβητικούς ασθενείς.

Έγινε επίσης μελέτη λογιστικής παλινδρόμησης, στον ίδιο υποπληθυσμό SCAD διαβητικών, αναζητώντας τους παράγοντες εκείνους που προβλέπουν την έκταση ΣΝ με Gensini score, εξαιρώντας όμως εκείνους με φυσιολογικά αγγειογραφικά στεφανιαία αγγεία (Gensini = 0).

Έτσι φαίνεται πως το άρρεν φύλο, η αρτηριακή υπέρταση και το GFR είναι προγνωστικοί παράγοντες της μεγάλης έκτασης ΣΝ σε ασθενείς με παθολογικά αγγειογραφικά αγγεία. Τα αυξημένα επίπεδα Lp(a) (CAT. 4) προσδίδουν 2,4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ύπαρξης μεγάλης έκτασης ΣΝ

(Gensini score CAT. 3) συγκριτικά με τα χαμηλότερα επίπεδά τους (CAT. 1) (Πίνακας 36 α, β).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση αναδεικνύει ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες μεγάλης έκτασης ΣΝ, μεταξύ SCAD διαβητικών με παθολογικά αγγεία, το άρρεν φύλο, την αρτηριακή υπέρταση και τη νεφρική λειτουργία (GFR) (Πίνακας 36 γ).

TOTAL SCAD	P
Άρρεν φύλο	0,041
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	0,269
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ Ldl>100mg/dl	0,129
Ηχ ΑΥ	0,024
FHxCAD	0,511
FHx DM	0,158
Tx ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	0,376
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	
CAT.1	
CAT.2	0,388
CAT.3	0,782
XNN	
CAT.1	
CAT.2	0,165
CAT.3	0,096

ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	0,976
FRS	
CAT.1	
CAT.2	0,084
CAT.3	0,519
ESC	
CAT.1	
CAT.2	0,615
CAT.3	0,606
UKPDS	
CAT. 1	
CAT. 2	0,436
CAT. 3	0,825
CAT. 4	0,778
Lp(a)	
CAT.1	
CAT.2	0,882
CAT.3	0,252
CAT.4	0,041
oxPLs	
CAT.1	
CAT.2	0,426
CAT.3	0,537

CAT.4	0,405
HsCRP	
CAT.1	
CAT.2	0,912
CAT.3	0,817
CAT.4	0,108

Πίνακας 36 α. Προγνωστικοί παράγοντες υψηλής έκτασης ΣΝ (Gensini Score), μεταξύ SCAD διαβητικών ασθενών (διακριτές μεταβλητές).

	P
ΗΛΙΚΙΑ	0,563
HbA1c	0,831
BMI	0,648
GFR	0,036
TCHOL	0,192
HDL	0,530
LDL	0,118
GLC	0,592
TRG	0,200
ΔΙΑΡΚΕΙΑ DM	0,759

Πίνακας 36 β. Προγνωστικοί παράγοντες υψηλής έκτασης ΣΝ (Gensini Score), μεταξύ SCAD διαβητικών ασθενών (συνεχείς μεταβλητές).

	ΜΕΣΗΣ ΕΚΤΑΣΗΣ CAD (GG 3)- VERSUS GG2

APPEN ΦΥΛΟ	APPEN ΦΥΛΟ
Lp(a) CAT	HTx
HTx	GFR
GFR	

Πίνακας 36 γ. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες έκτασης ΣΝ για SCAD διαβητικούς ασθενείς με διαπιστωμένα παθολογικά στεφανιαία αγγεία.

Στη συνέχεια μελετήθηκε η επίδραση του γονοτύπου στην προγνωστική ισχύ των Lp(a), hsCRP, oxPLs στην έκταση της ΣΝ, εκτιμώμενης με GENSINI score, στον ίδιο υποπληθυσμό (διαβητικοί SCAD) ασθενείς, με παθολογικά στεφανιαία αγγεία συγκριτικά με τα φυσιολογικά.

Τα υψηλά επίπεδα oxPLs, επί παρουσίας του γονοτύπου αποκτούν προγνωστική ισχύ για μέσης έκτασης ΣΝ (Gensini 1-20) προσδίδοντας μάλιστα 2,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο, συγκριτικά με τα χαμηλά τους επίπεδα.

Η hsCRP προβλέπει την έκταση νόσου ανεξαρτήτως γονοτύπου, με εξαίρεση την μεγάλης έκτασης ΣΝ, όπου η παρουσία του γονοτύπου στερεί από τα υψηλά επίπεδα hsCRP την προγνωστική τους ισχύ (Πίνακες 37 α-γ).

<i>Gensini 1-20 versus 0</i>			IL (+)		IL (-)	
Lp (a)	OR	P	Trend	P	trend	P
1	1,52	0,306	1,31	0,621	1,99	0,280
2	1,86	0,110	2,01	0,167	1,63	0,444

3	1,07	0,865	0,97	0,955	1,25	0,717
4	-	-	-	-	-	-
<i>Gensini >20 versus 0</i>						
1	0,64	0,249	0,49	0,158	0,96	0,952
2	0,82	0,589	0,622	0,309	1,30	0,654
3	0,72	0,370	0,57	0,244	1	1
4	-	-	-	-	-	-

Πίνακας 37 α. Επίδραση του γονοτύπου στην προγνωστική ισχύ της Lp(a) ως προς την έκταση της ΣΝ, σε SCAD διαβητικούς ασθενείς.

<i>Gensini 1-20 versus 0</i>			IL (+)		IL (-)	
oxPLs	OR	P	OR	P	OR	P
1	1,38	0,410	1,69	0,305	1	1
2	1,42	0,359	1,42	0,469	1,48	0,537
3	1,94	0,076	2,59	0,049	1,22	0,741
4	-	-	-	-	-	-
<i>Gensini >20 versus 0</i>						
1	0,99	0,981	1,27	0,628	0,67	0,508
2	1,11	0,778	1,14	0,781	1,11	0,864

3	1,41	0,337	1,56	0,34	1,17	0,786
4	-	-	-	-	-	-

Πίνακας 37 β. Επίδραση του γονοτύπου στην προγνωστική ισχύ των oxPLs ως προς την έκταση της ΣΝ, σε SCAD διαβητικούς ασθενείς.

<i>Gensini 1-20 versus 0</i>			IL (+)		IL (-)	
hsCRP	OR	P	OR	P	OR	P
1	0,31	0,003	0,36	0,045	0,25	0,034
2	0,23	<0,001	0,39	0,042	0,08	0,001
3	0,56	0,108	0,68	0,404	0,34	0,086
4	-	-	-	-	-	-
<i>Gensini >20 versus 0</i>						
1	0,16	<0,001	0,14	<0,001	0,16	0,004
2	0,13	<0,001	0,12	<0,001	0,13	0,001
3	0,27	<0,001	0,46	0,083	0,09	0,001
4	-	-	-	-	-	-

Πίνακας 37 γ. Επίδραση του γονοτύπου στην προγνωστική ισχύ της hsCRP ως προς την έκταση της ΣΝ, σε SCAD διαβητικούς ασθενείς.

Στον ίδιο υποπληθυσμό, μελετήθηκε η επίδραση του γονοτύπου στην προγνωστική ισχύ των oxPLs, hsCRP, Lp(a) επί της έκτασης ΣΝ, συγκρίνοντας μόνο τις κατηγορίες Gensini 2,3 (Πίνακες 38 α-γ).

Φάνηκε πως τα υψηλά επίπεδα Lp(a) (CAT.4) δίνουν 2,4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για μεγάλης έκτασης ΣΝ, συγκριτικά με τα χαμηλά της επίπεδα. Η ισχύς της αυτή δεν επηρεάζεται από την παρουσία ή απουσία του γονοτύπου. Αντιθέτως, τα oxPLs και η hsCRP δεν εμφανίζουν καμία προγνωστική ισχύ, ανεξαρτήτως γονοτύπου, μεταξύ μεσαίας και μεγάλης έκτασης ΣΝ σε διαβητικούς SCAD ασθενείς.

<i>Gensini 1-20 versus >20</i>			IL (+)		IL (-)	
Lp (a)	OR	P	OR	P	OR	P
1	-	-	-	-	-	-
2	1,06	0,882	0,83	0,718	1,65	0,428
3	1,62	0,252	1,59	0,406	1,65	0,428
4	2,40	0,041	2,69	0,083	2,06	0,266
p- total	0,117		0,114		0,723	

Πίνακας 38 α. Επίδραση του γονοτύπου στην προγνωστική ισχύ της Lp(a) ως προς την εμφάνιση μεγάλης έκτασης ΣΝ.

<i>Gensini 1-20 versus >20</i>			IL (+)		IL (-)	
oxPLs	OR	P	Trend	P	trend	P
1	-	-	-	-	-	-
2	1,09	0,836	1,07	0,903	1,13	0,858
3	1,02	0,970	0,81	0,679	1,43	0,570
4	1,40	0,426	1,33	0,599	1,50	0,537
p- total	0,830		0,798		0,909	

Πίνακας 38 β. Επίδραση του γονοτύπου στην προγνωστική ισχύ των oxPLs ως προς την εμφάνιση μεγάλης έκτασης ΣΝ.

<i>Gensini 1-20 versus >20</i>			IL (+)		IL (-)	
hsCRP	OR	P	OR	P	OR	P
1	-	-	-	-	-	-
2	1,06	0,912	0,78	0,716	2,67	0,244
3	0,91	0,817	1,76	0,356	0,42	0,231
4	1,92	0,108	2,58	0,108	1,53	0,476
p- total	0,102		0,106		0,111	

Πίνακας 38 γ. Επίδραση του γονοτύπου στην προγνωστική ισχύ της hsCRP ως προς την εμφάνιση μεγάλης έκτασης ΣΝ.

Τέλος, για το σύνολο των 390 SCAD διαβητικών ασθενών, στους οποίους ολοκληρώθηκε και το follow up, έγινε μελέτη των παραγόντων εκείνων που επηρεάζουν την παρουσία αγγειογραφικά σημαντικής στεφανιαίας νόσου, δηλαδή στένωση τουλάχιστον ενός αγγείου >50% (CAD 0-1).

Οι παράμετροι που έδειξαν στατιστική σημαντικότητα ήταν το άρρεν φύλο, το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η τυπικότητα των συμπτωμάτων (CAT 2), η αυξημένη hsCRP και η μέτρια ή καλή νεφρική λειτουργία (GFR CAT 2,3). Ανάμεσα στις συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή, σημαντικότητα έδειξε η αυξημένη νεφρική κάθαρση, ενώ ανάμεσα σε εκείνες με μη κανονική κατανομή, η γλυκόζη και η hsCRP (Πίνακας 39).

	Σύνολο	CAD, n (%)	Non CAD, n (%)	P
Άρρεν Φύλο, n (%)	265 (69)	165 (75,3)	100 (60,6)	0,003
ΗΛΙΚΙΑ >65έτη	238 (62)	135 (61,6)	103 (62,4)	0,916
Κάπνισμα, n (%)				
Νυν	116 (30,2)	79 (36,1)	37 (22,4)	0,005
Δυσλιπιδαιμία				
LDL>100mg/dl	354 (92,4)	203 (93,1)	151 (91,5)	0,565
Αρτηριακή Υπέρταση	328 (85,4)	195 (89,5)	133 (80,6)	0,028
Θετικό Οικογενειακό Ιστορικό DM	128 (34,1)	72 (33,8)	56 (34,6)	0,913
Φαρμακευτική Αγωγή				
Αντιαίμοπεταλιακά	163 (42,4)	98 (44,7)	65 (39,4)	0,299
Διουρητικά	131(34,1)	76 (34,7)	55 (33,3)	0,828
B-αναστολείς	120 (31,3)	70 (32,0)	50 (30,3)	0,740
CCBs	105 (27,3)	63 (28,8)	42 (25,5)	0,490
A-MEA	139 (36,2)	87 (39,7)	52 (31,5)	0,108
ATII	99 (25,8)	52 (23,7)	47 (28,5)	0,346
Στατίνες	205 (53,4)	122 (55,7)	83 (50,3)	0,303
Διγουανίδια	164 (42,7)	88 (40,2)	76 (46,1)	0,254
Σουλφονουλορίες	80 (20,8)	48 (21,9)	32 (19,4)	0,612
Ινσουλίνη	50 (13)	26 (11,9)	24 (14,5)	0,448
Συμπτωματολογία CAD				
0	73 (19)	33 (15,1)	40 (24,2)	0,000
1	113 (29,4)	32 (14,6)	81 (49,1)	
2	198 (51,6)	154 (70,3)	44 (26,7)	
Παχυσαρκία/ BMI				
<25	54 (14,1)	33 (15,1)	21 (12,7)	0,466
≥25	191 (49,7)	103 (47)	88 (53,3)	
≥30	139 (36,2)	83 (37,9)	56 (33,9)	
XNN/ GFR				
<60	115 (30,1)	56 (25,7)	59 (36,0)	0,054
≥60	226 (59,2)	134 (61,5)	92 (56,1)	
≥90	41 (10,7)	28 (12,8)	13 (7,9)	
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	221 (61,9)	124 (60,5)	97 (63)	0,662

Lp(a)>CAT 2	161 (48,6)	92 (47,9)	69 (49,6)	0,824
OxPLs >CAT2	178 (53,8)	108 (56,3)	70 (50,4)	0,316
HsCRP >CAT 2	213 (58,5)	143 (69,4)	70 (44,3)	0,000

Mean ± SD	CAD	Non CAD	P (t-test)
Ηλικία	68,15 (±10,03)	66,8 (±10,4)	0,196
ΣΑΠ	134,8 (±21,3)	133,2 (±22,0)	0,465
ΔΑΠ	79,8 (±12,2)	78,7 (±13,8)	0,380
HbA1c	6,9 (±1,4)	6,8 (±1,56)	0,272
BMI	29,2 (±4,0)	29,4 (±4,5)	0,658
GFR-MDRD	70,66 (±17,8)	66,3 (±16,7)	0,025
Χοληστερόλη	191,2 (±51,9)	190,2 (±41,3)	0,836
HDL	42,85 (±12,8)	43,8 (±12,5)	0,490
LDL	118,4 (±46,0)	118 (±38,2)	0,919
Non HDL	148,4 (±50,5)	146,4 (±40,3)	0,688
OxPLApoB	13,6 (±4,7)	13,4 (±4,9)	0,690

	P
GLC	0,004
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΣΔ	0,341
TRG	0,294
Lp(a)	0,911
hsCRP	0,000

Πίνακας 39. Παράγοντες που προβλέπουν την αγγειογραφική παρουσία σημαντικής στεφανιαίας νόσου σε SCAD διαβητικούς ασθενείς.

Για τον ίδιο υποπληθυσμό, αναζητήθηκαν περαιτέρω οι παράγοντες εκείνοι που ορίζουν το βαθμό έκτασης στεφανιαίας νόσου, ήτοι εάν κάποιος θα ανήκει στις CAT 1 ή 2 ή 3 του Gensini score.

Για τις συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή έγινε ανάλυση διακύμανσης ως προς έναν παράγοντα (one way ANOVA) και για εκείνες με μη κανονική κατανομή, Kruskal Wallis (γλυκόζη, διάρκεια ΣΔ, τριγλυκερίδια, Lp(a), hsCRP, UKPDS).

Προέκυψε ότι το άρρεν φύλο, η αρτηριακή υπέρταση, τα επίπεδα Lp(a) και hsCRP>cat2, η λήψη αντιαιμοπεταλιακών και οριακά η λήψη β-αναστολέων σχετίζονται με τη μεγαλύτερη έκταση αυτής (CAT 3). Το δε κάπνισμα περισσότερο με τη μέση έκταση (CAT 2).

Η απουσία (CAT 0) ή ατυπία των συμπτωμάτων σχετίζονται κατά 60% με Gensini CAT 1 και μόλις 10% από αυτούς έχουν μεγάλη έκταση (CAT 3). Από την άλλη, η τυπική συμπτωματολογία σχετίζεται πρωτίστως με μεγάλης έκτασης νόσο (CAT 3) μιας και το 45% των ασθενών αυτών εμφανίζει σοβαρή και το 38% μέτριας έκτασης νόσο.

Από τις συνεχείς μεταβλητές, η αυξανόμενη Lp(a), hsCRP, HbA1c και γλυκόζη σχετίζονται με υψηλότερης έκτασης ΣΝ (CAT 3). Το δε GFR φαίνεται υψηλότερο στη μεσαία έκταση ΣΝ. Τέλος το UKPDS score αυξάνεται κατά την αυξανόμενη έκταση ΣΝ (Πίνακας 13 θ).

	GENSINI CAT.1	GENSINI CAT.2	GENSINI CAT.3	P
Άρρεν Φύλο, n (%)	91 (61,1)	78 (67,8)	94 (79,7)	0,005
ΗΛΙΚΙΑ >65έτη	93 (62,4)	72 (62,6)	71 (60,2)	0,910
Κάπνισμα, n (%)				
Νυν	33 (22,1)	44 (38,3)	37 (3,4)	0,016
Δυσλιπιδαιμία				
LDL>100mg/dl	138 (92,6)	102 (89,5)	112 (94,9)	0,292
Αρτηριακή Υπέρταση	120 (80,5)	96 (83,5)	110 (93,2)	0,012

Θετικό Οικογενειακό Ιστορικό DM	53 (36,6)	32 (28,1)	42 (36,8)	0,270
Φαρμακευτική Αγωγή				
Αντιαίμοπεταλιακά	62 (41,6)	40 (34,8)	61 (51,7)	0,031
Διουρητικά	50(33,6)	39 (33,9)	40 (33,9)	0,998
Β-αναστολείς	45 (30,2)	29 (25,2)	46 (39,0)	0,071
CCBs	35 (23,5)	35 (30,4)	33 (28,0)	0,432
A-MEA	47 (31,5)	44 (38,3)	48 (40,7)	0,269
ATII	46 (30,9)	21 (18,3)	30 (25,4)	0,066
Στατίνες	76 (51,0)	55 (47,8)	72 (61,0)	0,105
Διγουανίδια	70 (47,0)	51 (44,3)	42 (35,6)	0,159
Σουλφονουλουρίες	30 (20,1)	26 (22,6)	24 (20,3)	0,870
Ινσουλίνη	19 (12,8)	13 (11,3)	18 (15,3)	0,663
Συμπτωματολογία CAD				
0	40 (26,8)	22 (19,1)	11 (9,3)	0,000
1	75 (50,3)	18 (15,7)	19 (16,1)	
2	34 (22,8)	75 (65,2)	88 (74,6)	
Παχυσαρκία/ BMI				
<25	20 (13,4)	19 (16,5)	15 (12,7)	0,869
≥25	77 (51,7)	55 (47,8)	57 (48,3)	
≥30	52 (34,9)	41 (35,7)	46 (39,0)	
XNN/ GFR				
<60	54 (36,2)	29 (25,4)	31 (26,5)	0,089
≥60	82 (55,0)	67 (58,8)	76 (65)	
≥90	13 (8,7)	18 (15,8)	10 (8,5)	
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	89 (63,6)	64 (60,4)	68 (60,2)	0,821
Lp(a)>CAT 2	64 (51,2)	39 (39,0)	58 (54,7)	0,060
OxPLs >CAT2	66 (52,8)	53 (53,0)	59 (55,7)	0,894
HsCRP >CAT 2	59 (41,5)	72 (66,1)	81 (73,0)	0,000

Πίνακας 40 α. Προγνωστικοί παράγοντες έκταση ΣΝ, Gensini score CAT 1-2-3, σε SCAD διαβητικούς με ολοκληρωμένο follow up (διακριτές μεταβλητές).

Mean ± SD	GENSINI CAT.1	GENSINI CAT.2	GENSINI CAT.3	P (t-test)
-----------	---------------	---------------	---------------	------------

Ηλικία	66,7 (±10,4)	67,6 (±9,7)	68,4 (±10,4)	0,393
ΣΑΠ	133,1 (±22,2)	131,70 (±21,3)	137,4 (±21,0)	0,107
ΔΑΠ	78,7 (±14,3)	78,8 (±11,0)	80,5 (±12,9)	0,491
GLC	144,5 (±52,7)	154,9 (±45,0)	159,4 (±51)	0,044
HbA1c	6,6 (±1,3)	7,1 (±1,7)	7,0 (±1,41)	0,026
DM ΔΙΑΡΚΕΙΑ	3,8 (±4,6)	3,3 (±4,2)	3,5 (±4,4)	0,641
BMI	29,4 (±4,6)	29,2 (±4,0)	29,4 (±4,1)	0,878
GFR-MDRD	67,1 (±17,2)	72,7 (±17,5)	67,7 (±17,3)	0,026
ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ	1,1 (±0,25)	1,0 (±0,2)	1,13 (±0,24)	0,006
Χοληστερόλη	191,6 (±38,4)	195,2 (±47,1)	186,2 (±57,4)	0,345
HDL	45,0 (±12,7)	42,7 (±11,5)	41,6 (±13,8)	0,096
TRG	139,7 (±59,5)	150,3 (±77,4)	160 (±87,6)	0,097
LDL	118,9 (±35,6)	123,1 (±40,5)	113,3 (±52,1)	0,226
Non HDL	146,7 (±37,9)	152,5 (±44,5)	144,5 (±56,7)	0,396
OxPLApoB	13,6 (±5,1)	13,1 (±4,3)	13,8 (±4,9)	0,555
Lp(a)	20,5 (±29,2)	14,6 (±21,7)	20,1 (±25,6)	0,182
hsCRP	4,5 (±6,9)	8,2 (±10,2)	15,6 (±19,7)	0,000
UKPDS	26,9 (±17,4)	32,0 (±18,2)	33,8 (±20,8)	0,010

Πίνακας 40 β. Προγνωστικοί παράγοντες έκταση ΣΝ, Gensini score CAT 1-2-3, σε SCAD διαβητικούς με ολοκληρωμένο follow up (συνεχείς μεταβλητές).

9.4 Υπομελέτη 4

Στην τέταρτη υπομελέτη εξετάστηκαν τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (MACES) και παράγοντες που μπορούν να τα προβλέψουν. Για κάθε προγνωστικό παράγοντα έγινε και καμπύλη επιβίωσης. Εκτός από τις ήδη αναφερθείσες παραμέτρους, στην υπομελέτη αυτή προστέθηκε και η αγγειογραφικά σημαντική νόσος (>50% στένωση στεφανιαίου αγγείου) και η ευρεθείσα έκταση ΣΝ (Gensini score).

Το follow up για το σύνολο των ασθενών ήταν τηλεφωνικό και έγινε περί τους 60 μήνες μετά την εισαγωγή τους στη μελέτη. Από τους 1104 μετέχοντες στη μελέτη κατέστη εφικτή η ολοκλήρωση της μετέπειτα παρακολούθησης στους 895 (απώλεια 209 ασθενών, 18,9%).

Ως MACES ορίσθηκαν τα παρακάτω:

- καρδιαγγειακός θάνατος,
- οξύ στεφανιαίο σύνδρομο,
- νέα επέμβαση επαναγγείωσης,
- αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και
- θάνατος από κάθε αιτία.

Συνολικά συμβάματα σημειώθηκαν στο 11% των ασθενών με συχνότερο το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και λιγότερο συχνό την ανάγκη για επαναιμάτωση (Πίνακας 41).

Πίνακας 41. Συχνότητα MACES στο συνολικό πληθυσμό.

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
MACES TOTAL	99 (11,1%)	796 (88,9%)
CVD DEATH	31 (3,5%)	864 (96,5%)
ACS	17 (1,9%)	878 (98,1%)
ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ	15 (1,7%)	880 (98,3%)
ΑΕΕ	46 (5,1%)	849 (94,9%)
ΘΑΝΑΤΟΣ	44 (4,9%)	851 (95,1%)

Οι ασθενείς μελετήθηκαν χωριζόμενοι ως ACS και SCAD, ενώ οι δεύτεροι επιπλέον ως διαβητικοί και μη διαβητικοί.

A. ACS

Στο σύνολο των ασθενών με οξεία στεφανιαία συμβάματα δεν κατέστη εφικτό το follow up σε 69 από αυτούς.

Μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σημειώθηκαν στο 12,2% αυτών (N=22). Από αυτά, τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφανίζουν τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (3,9%) και ακολουθεί ο καρδιαγγειακός θάνατος (3,3%). Με το μικρότερο ποσοστό εμφανίζεται η ανάγκη για νέα επαναγγείωση (Πίνακας 42 α).

Από τη μελέτη παλινδρόμησης βρέθηκαν ως προγνωστικοί παράγοντες των MACES, το προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου (Χ2,6 μεγαλύτερος κίνδυνος), η ηλικία και οριακά στατιστικά σημαντικά, η παρουσία του γονοτύπου. Τα τριγλυκερίδια προκύπτουν επίσης ως οριακά στατιστικά σημαντικά αλλά με αντίστροφη σχέση, όπου για κάθε αύξηση κατά 1mg/dl τους, μειώνεται κατά 1% η πιθανότητα εμφάνισης MACES (Πίνακας 42 β).

Ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της εμφάνισης MACES, μέσα από την πολυπαραγοντική ανάλυση, βρέθηκαν να είναι η ηλικία και η παρουσία του γονοτύπου. Ο γονότυπος προσδίδει σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο για εμφάνιση MACES στους ACS ασθενείς, ενώ για κάθε ηλικιακό έτος αυξάνεται κατά 7% η πιθανότητα αυτή (Πίνακας 42 γ).

Η καμπύλη επιβίωσης (Cox regression) έδειξε πως για κάθε χρονική στιγμή, όσοι έχουν ιστορικό ΣΝ έχουν πιο πολλά MACES συγκριτικά με τους ασθενείς με ελεύθερο ιστορικό (Διάγραμμα 7). Πρακτικά, στους 48 μήνες

follow up περίπου το 20% των ACS ασθενών με προηγούμενο ιστορικό ΣΝ θα παρουσιάσουν νέο MACE.

ACS TOTAL POPULATION	
MACES TOTAL	N=22 (12,2%)
CVD DEATH	N=6 (3,3%)
ACS	N=4 (2,2%)
ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ	N=3 (1,7%)
ΑΕΕ	N=7 (3,9%)
ΘΑΝΑΤΟΣ	N=12 (6,6%)

Πίνακας 42 α. Συχνότητα MACES στο συνολικό πληθυσμό με οξεία στεφανιαία συμβάματα (ACS).

	ΝΑΙ	ΟΧΙ	P
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	70	111	0,925
ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ	130	51	0,776
HxCAD	74	107	0,032
ΑΥ	140	41	0,369
DM2	84	95	0,508
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ LDL>100	151	28	0,808
FHx CAD	70	111	0,368
ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΚΑ CAD (>50%)	135	42	0,212
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ			
GROUP 1 (N=34)			
GROUP 2 (N=98)			0,867
GROUP 3 (N=49)			0,337

XNN GROUP 1 (N=43) GROUP 2 (N=119) GROUP 3 (N=17)			0,489 0,838
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ ΝΑΙ ΟΧΙ	111 70		<i>0,055</i>
FRS			0,857
GENSINI CAT. 1 (N=33) CAT. 2 (N=68) CAT. 3 (N=76)			0,688 0,418
OxPLs CAT. 1 (N=56) CAT. 2 (N=60) CAT. 3 (N=54)			0,690 0,762
Lp(a) CAT. 1 (N=54) CAT. 2 (N=62) CAT. 3 (N=54)			0,991 0,743
hsCRP CAT. 1 (N=54) CAT. 2 (N=59) CAT. 3 (N=61)			0,415 0,905

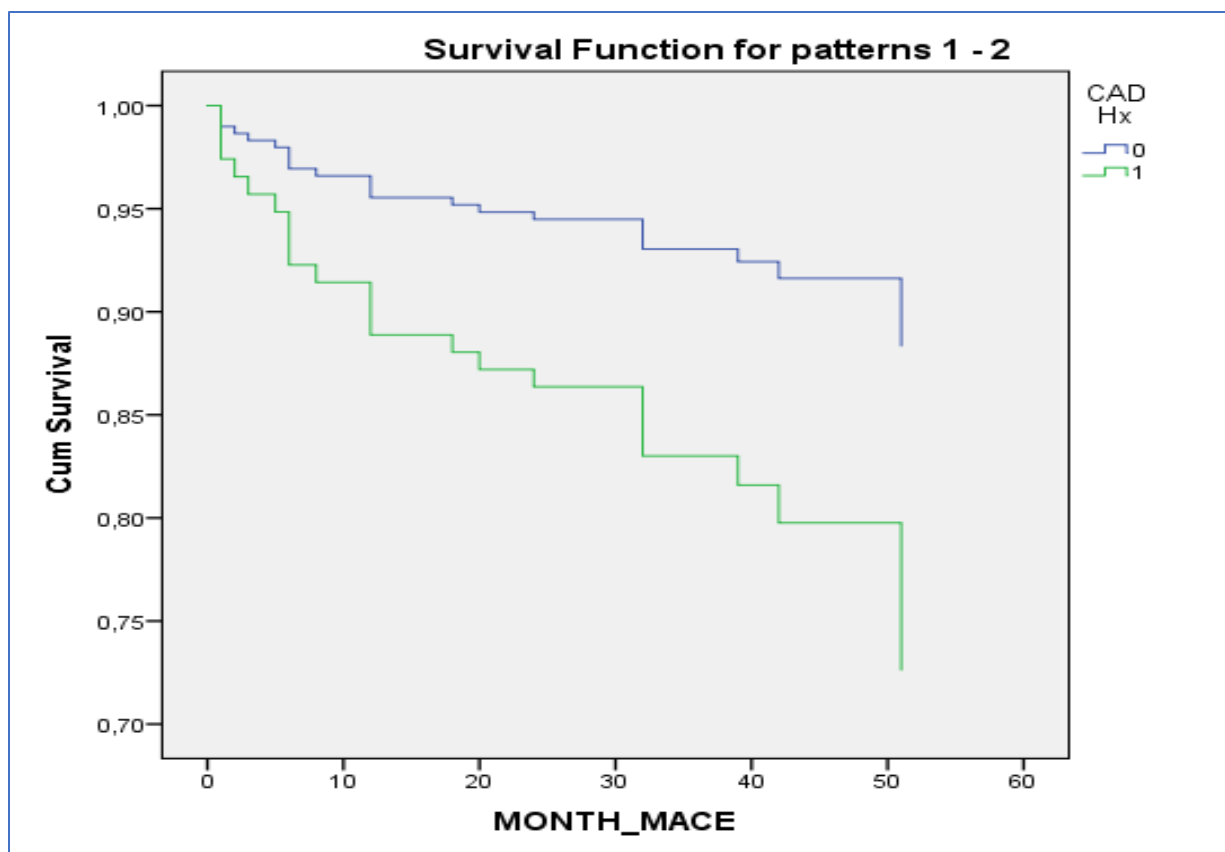
Πίνακας 42 β. Προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης MACES στον ACS πληθυσμό (διακριτές μεταβλητές).

	P
ΗΛΙΚΙΑ	0,002
ΣΑΠ	0,769
ΔΑΠ	0,988
BMI	0,619
GFR (MDRD)	0,547
Tchol	0,128
HDL	0,165
LDL	0,155
Glc	0,169
TRG	0,055

Πίνακας 42 γ. Προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης MACES σε ACS ασθενείς (συνεχείς μεταβλητές).

	P	Exp(B)	
HxCAD	0,236		ΗΛΙΚΙΑ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ
ΗΛΙΚΙΑ	0,027	1,065	
TRG	0,181		
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	0,057	2,895	

Πίνακας 14 δ. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες MACES σε ACS ασθενείς.



Διάγραμμα 7. Καμπύλη επιβίωσης για ACS ασθενείς, με και χωρίς ιστορικό ΣΝ.

B. SCAD

B1. Σύνολο SCAD ασθενών

Ομοίως μελετήθηκαν οι σταθεροί στεφανιαίοι ασθενείς στο σύνολό τους (διαβητικοί και μη διαβητικοί). Από αυτούς τους 854 ασθενείς, ήταν εφικτό το follow up σε 714. Μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα υπήρξαν σε 77 (11%). Τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισαν τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (5,5%) και τη μικρότερη η ανάγκη επαναγγείωσης (1,7%) (Πίνακας 43 α).

	SCAD TOTAL
MACES TOTAL	N=77(11%)
CVD DEATH	N=25 (3,5%)
ACS	N=13 (1,8%)
ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ	N=12 (1,7%)
ΑΕΕ	39 (5,5%)
ΘΑΝΑΤΟΣ	32 (4,5%)

Πίνακας 43 α. Συχνότητα MACES στο συνολικό SCAD πληθυσμό.

Η μελέτη παλινδρόμησης αναδεικνύει ως προγνωστικούς παράγοντες την ηλικία, τη λήψη στατινών, τα επίπεδα Lp (a) και με οριακή σημαντικότητα το πρότερο ιστορικό στεφανιαίας νόσου ($p=0,051$), προσδίδοντας Χ1,6 μεγαλύτερο κίνδυνο. Η αρτηριακή υπέρταση εμφανίζεται ως ισχυρός προγνωστικός παράγοντας προσδίδοντας 3,6 φορές υψηλότερο κίνδυνο (Πίνακας 43 β, γ). Μάλιστα φαίνεται πως στην 4ετία του follow up, το 15% των υπερτασικών ασθενών θα εμφανίσουν κάποια μορφή MACE (Διάγραμμα 8) .

Στατιστική σημαντικότητα εμφανίζει επίσης η ενδιάμεση κατηγορία του ESC score (CAT 2) καθώς και η υψηλής έκτασης στεφανιαία νόσος εκτιμώμενη με το Gensini score (CAT 3), κάνοντας 2,3 φορές πιο πιθανή την εμφάνιση MACES στους τελευταίους αυτούς ασθενείς συγκριτικά με την CAT 1. Παρόμοια, η CAT3 του SYNTAX score εμφανίζει 2,2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης MACES συγκριτικά με την CAT 1.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες εμφάνισης MACES σε SCAD ασθενείς, την ηλικία, την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης και τα επίπεδα Lp(a) (Πίνακας 43 δ).

Ακολούθησε ενσωμάτωση του γονοτύπου στο πολυπαραγοντικό μοντέλο όπου εμφάνισε οριακή στατιστική σημαντικότητα ($p=0,059$). Έτσι δημιουργήθηκαν τέσσερις νέες υποομάδες όπου με όριο τη διάμεση τιμή της $Lp(a)$ και την απουσία ή παρουσία του γονοτύπου αναζητήθηκε συσχέτισή τους με τα MACES στους SCAD ασθενείς, μέσα από το ίδιο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Από τη νέα αυτή πολυπαραγοντική μελέτη φαίνεται πως η παρουσία γονοτύπου σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα $Lp(a)$ προσδίδει περίπου διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης MACES συγκριτικά με εκείνους που έχουν αρνητικό γονότυπο και χαμηλά επίπεδα (κάτω από τη διάμεση τιμή) $Lp(a)$ (Πίνακας 44 α).

Από την άλλη, η μονοπαραγοντική παλινδρομική μελέτη δε δείχνει σημαντική προγνωστική ισχύ για καμία από τις προαναφερθείσες υποομάδες (Πίνακας 44 β).

	ΝΑΙ	ΟΧΙ	P
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	261	453	0,305
ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ	490	224	0,253
HxCAD	131	583	0,051
ΑΥ	554	160	0,002
DM2	330	380	0,418
FHxCAD	255	459	0,205
STATINS	334	380	0,006
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ			
GROUP 1 (N=132)			0,938
GROUP 2 (N=358)			0,763

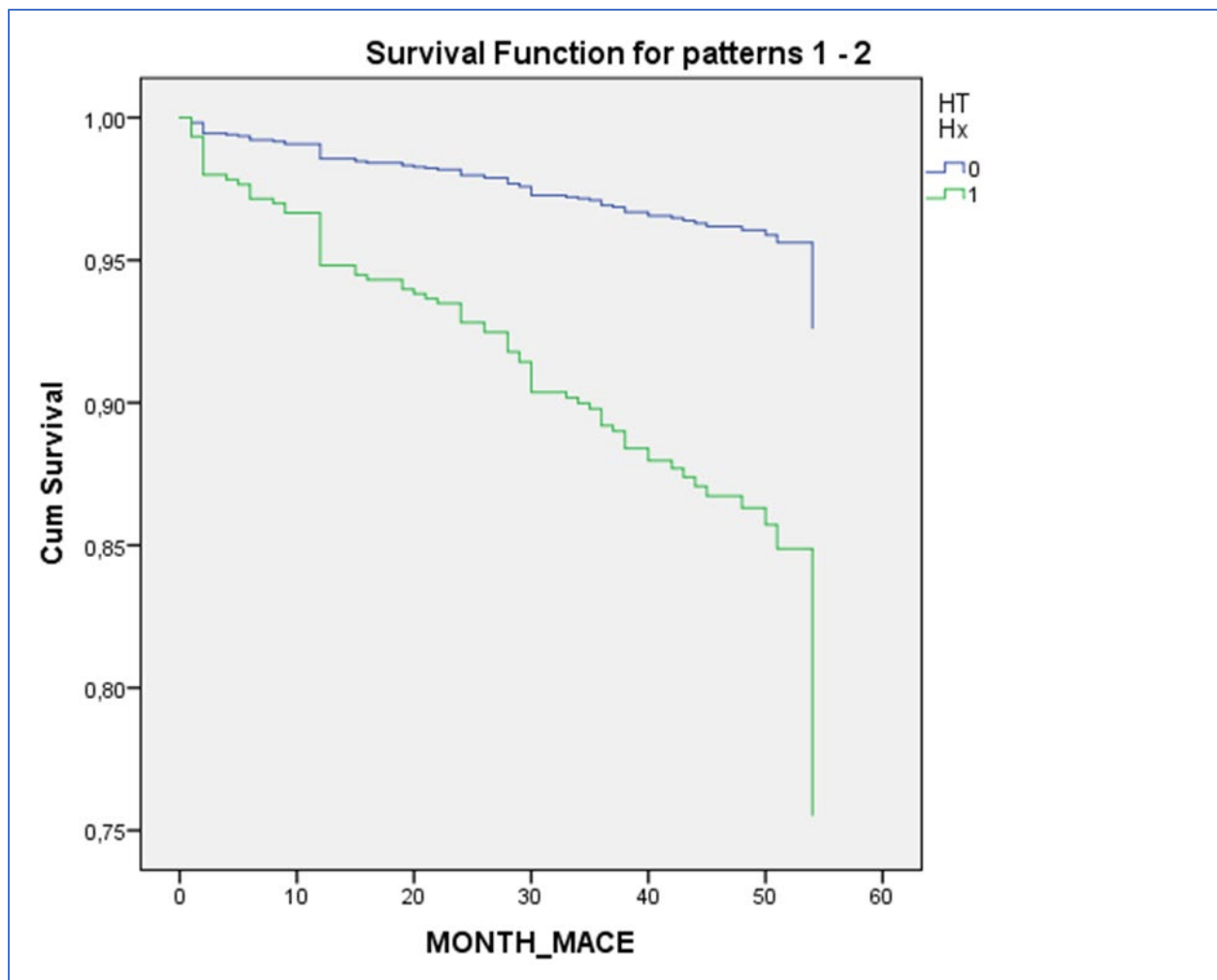
GROUP 3 (N=224)			0,726
XNN			
GROUP 1 (N=167)			0,536
GROUP 2 (N=454)			0,334
GROUP 3 (N=88)			0,354
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ			
ΝΑΙ	460		0,222
ΟΧΙ	254		
FRS			
CAT. 1 (N=173)			0,388
CAT. 2 (N=248)			0,627
CAT. 3 (N=283)			0,199
ESC			
CAT. 1 (N=148)			0,057
CAT. 2 (N=392)			0,023
CAT. 3 (N=164)			0,248
GENSINI			
CAT. 1 (N=331)			<i>0,003</i>
CAT. 2 (N=200)			0,795
CAT. 3 (N=176)			0,002
SYNTAX			
CAT. 1 (N=349)			<i>0,048</i>
CAT. 2 (N=281)			0,062
CAT. 3 (N=77)			0,025
OxPLs			
CAT. 1 (N=150)			0,579
CAT. 2 (N=165)			0,573
CAT. 3 (N=191)			0,602
CAT. 4 (N=161)			0,566
Lp(a)			
CAT. 1 (N=163)			0,821
CAT. 2 (N=173)			0,947
CAT. 3 (N=169)			0,739
CAT. 4 (N=162)			0,404

hsCRP			
CAT. 1 (N=164)			0,314
CAT. 2 (N=172)			0,630
CAT. 3 (N=180)			0,915
CAT. 4 (N=170)			0,118

Πίνακας 43 β. Προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης MACES σε SCAD ασθενείς (διακριτές μεταβλητές).

	P
ΗΛΙΚΙΑ	0,000
ΣΑΠ	0,869
ΔΑΠ	0,640
HbA1c	0,222
BMI	0,891
GFR (MDRD)	0,241
Tchol	0,629
HDL	0,517
LDL	0,911
Glc	0,124
TRG	0,749
OxPLs	0,300
Lp(a)	0,036
HsCRP	0,109

Πίνακας 43 γ. Προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης MACES σε SCAD ασθενείς (συνεχείς μεταβλητές).



Διάγραμμα 8: Καμπύλη επιβίωσης σε SCAD ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση.

	P	
HxCAD	0,148	AY ΗΛΙΚΙΑ Lp(a)
AY	0,018	
SYNTAX		
CAT. 1	0,431	
CAT. 2	0,435	
CAT. 3	0,202	
ΗΛΙΚΙΑ	0,012	
Lp(a)	0,026	
HsCRP	0,643	
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	0,059	

Πίνακας 43 δ. Πολυπαραγοντική ανάλυση και ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες MACES σε SCAD ασθενείς.

CAT	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	Lp(a) – median	N	P- MULTIVARIATE
1.	-	<	112	0,178
2.	+	<	224	0,406
3.	-	>	125	0,932
4.	+	>	206	0,097

Πίνακας 44 α. Πολυπαραγοντική ανάλυση των νέων υποομάδων Lp(a) με παρουσία ή απουσία του γονοτύπου.

	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	Lp(a) – median	N	P- UNIVARIATE
1.	-	<	112	0,197
2.	+	<	224	0,559
3.	-	>	125	0,778
4.	+	>	206	0,132

Πίνακας 44 β. Μονοπαραγοντική μελέτη των υποομάδων Lp(a)/γονότυπος.

B2. Μη διαβητικοί SCAD ασθενείς

Από τους μη διαβητικούς σταθερούς στεφανιαίους ασθενείς (N=460), το follow up ολοκληρώθηκε στους 380. MACES σημειώθηκαν σε 38 από αυτούς (10%) με συχνότερα τον θάνατο και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (4,5%) και σπανιότερο την ανάγκη για επαναγγείωση (Πίνακας 45 α).

Η μονοπαραγοντική μελέτη των προγνωστικών παραγόντων MACES, σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς, ανέδειξε την ηλικία, το κάπνισμα που σχετίζεται με διπλάσιο κίνδυνο, την αρτηριακή υπέρταση που σχετίζεται με 3,7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο, και τα επίπεδα Lp(a) και HbA1c. Η CAT3 του Gensini score εμφανίζει 2,8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης MACES συγκριτικά με την CAT 1, όπως και η CAT2 του SYNTAX score που έχει 1,9 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με την CAT1. Το προηγούμενο ιστορικό ΣΝ εμφάνισε οριακά στατιστική σημαντικότητα ($p=0,09$) όπως και η παρουσία γονοτύπου ($p=0,16$) και τα επίπεδα oxPLs ($p=0,11$) (Πίνακας 45 β, γ).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες:

- την ηλικία,
- το κάπνισμα,
- την αρτηριακή υπέρταση και
- την Lp(a) (Πίνακας 45 δ).

	nonDM-SCAD
MACES TOTAL	N=38(10%)
CVD DEATH	N=13 (3,5%)
ACS	N=11 (3%)
ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ	N=7 (1,8%)
ΑΕΕ	N=16 (4,2%)
ΘΑΝΑΤΟΣ	N=16 (4,2%)

Πίνακας 45 α. Συχνότητα εμφάνισης MACES σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς.

	ΝΑΙ	ΟΧΙ	P
ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ	264	116	0,295
ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΕΝΕΡΓΟ	164	216	0,043
HxCAD	65	315	0,09
DYSLΙΡΙΔΕΜΙΑ 100	332	47	0,152
ΑΥ	272	108	0,004
FHxCAD	123	257	0,373
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ			
GROUP 1 (N=83)			0,486
GROUP 2 (N=194)			0,468
GROUP 3 (N=103)			0,757
ΧΝΝ			
GROUP 1 (N=65)			0,201
GROUP 2 (N=258)			0,618
GROUP 3 (N=57)			0,076
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ			
ΝΑΙ	253		0,16
ΟΧΙ	127		

FRS			
CAT. 1			
CAT. 2			0,293
CAT. 3			
ESC			
CAT. 1			
CAT. 2			0,392
CAT. 3			
GENSINI			
CAT. 1 (N=202)			0,007
CAT. 2 (N=104)			1
CAT. 3 (N=71)			0,004
SYNTAX			
CAT. 1 (N=211)			0,126
CAT. 2 (N=142)			0,066
CAT. 3 (N=24)			0,147
OxPLs			
CAT. 1 (N=84)			0,616
CAT. 2 (N=87)			0,799
CAT. 3 (N=104)			0,537
CAT. 4 (N=83)			0,397
Lp(a)			
CAT. 1 (N=97)			0,312
CAT. 2 (N=79)			0,720
CAT. 3 (N=89)			0,496
CAT. 4 (N=93)			0,088
hsCRP			
CAT. 1 (N=103)			0,935
CAT. 2 (N=102)			0,694
CAT. 3 (N=98)			0,985
CAT. 4 (N=69)			0,597

Πίνακας 45 β. Προγνωστικοί παράγοντες MACES σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς (συνεχείς μεταβλητές).

	P
ΗΛΙΚΙΑ	0,013
ΣΑΠ	0,974
ΔΑΠ	0,904
HbA1c	0,021
BMI	0,733
GFR-MDRD	0,179
TCHOL	0,805
HDL	0,985
LDL	0,807
TRG	0,734
GLC	0,16
OxPLs	<i>0,117</i>
Lp(a)	0,003
HsCRP	0,623

Πίνακας 45 γ. Προγνωστικοί παράγοντες MACES σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς (συνεχείς μεταβλητές).

	P	
HxCAD	0,123	AY ΗΛΙΚΙΑ Lp(a) Κάπνισμα
AY	0,031	
GENSINI	0,236	
CAT. 1		
CAT. 2		
CAT. 3	0,012	
ΗΛΙΚΙΑ		
Lp(a)	0,045	
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	0,041	
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	0,13	
HbA1c	0,192	

Πίνακας 45 δ. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες MACES σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς.

B3. Διαβητικοί SCAD ασθενείς

Από το σύνολο των 390 διαβητικών σταθερών στεφανιαίων ασθενών, το follow up ολοκληρώθηκε στους 330. Μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σημειώθηκαν στο 11,8% (N=39) των ασθενών αυτών, με συχνότερο το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (7%) και σπανιότερο τα οξεία στεφανιαία συμβάματα (Πίνακας 46 α).

Προγνωστικοί παράγοντες MACES όπως προκύπτουν από την μονοπαραγοντική μελέτη των ασθενών αυτών είναι η ηλικία, η hsCRP ενώ οριακή στατιστικά σημαντικότητα εμφανίζει η αρτηριακή υπέρταση ($p=0,087$) (Πίνακας 46 β, γ). Η πολυπαραγοντική μελέτη παλινδρόμησης εμφανίζει ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες την ηλικία, την αρτηριακή υπέρταση και οριακά τη hsCRP (Πίνακας 46 δ). Υπολογίσθηκε ότι στους 48 μήνες παρακολούθησης, το 13% περίπου των διαβητικών SCAD ασθενών με αρτηριακή υπέρταση θα παρουσιάσει MACE. Ακολούθησε μια εναλλακτική προσέγγιση αναζητώντας το εάν η παρουσία του διαβήτη δύναται να τροποποιήσει την προγνωστική ισχύ των υπό μελέτη παραγόντων, στο σύνολο των SCAD ασθενών. Οριακή σημαντικότητα έδειξε η απουσία καπνίσματος που δίνει X1,8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για MACES σε διαβητικούς SCAD ασθενείς (Πίνακας 46 ε).

	SCAD-DM
MACES TOTAL	N=39(11,8%)
CVD DEATH	N=12 (3,6%)
ACS	N=2 (0,6%)
ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ	N=5 (1,5%)
ΑΕΕ	N=23 (7,0%)
ΘΑΝΑΤΟΣ	N=16 (4,8%)

Πίνακας 46 α. Συχνότητα εμφάνισης MACES σε διαβητικούς SCAD ασθενείς.

	ΝΑΙ	ΟΧΙ	P
ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ	222	108	0,642
ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΕΝΕΡΓΟ	96	234	0,591
HxCAD	64	266	0,295
DYSLΙΡΙΔΕΜΙΑ 100	305	24	0,946
ΑΥ	280	50	0,087
FHxCAD	130	200	0,359
FHxDM	113	213	0,932
INSULIN	45	285	0,599
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ			
GROUP 1 (N=49)			0,376
GROUP 2 (N=160)			0,708
GROUP 3 (N=121)			0,280
XNN			
GROUP 1 (N=102)			0,201
GROUP 2 (N=196)			0,310
GROUP 3 (N=30)			0,079
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ			
ΝΑΙ	205		0,726

OXI	125		
FRS			
CAT. 1 (N=19)			0,695
CAT. 2 (N=116)			0,395
CAT. 3 (N=190)			0,968
ESC			
CAT. 1 (N=60)			0,637
CAT. 2 (N=188)			0,569
CAT. 3 (N=77)			0,716
GENSINI			
CAT. 1 (N=128)			0,255
CAT. 2 (N=94)			0,124
CAT. 3 (N=104)			0,246
SYNTAX			
CAT. 1 (N=137)			0,357
CAT. 2 (N=137)			0,151
CAT. 3 (N=52)			0,395
UKPDS			
CAT.1 (N=107)			0,275
CAT.2 (N=74)			0,126
CAT.3 (N=55)			0,503
CAT. 4 (N=79)			0,103
OxPLs			
CAT. 1 (N=66)			0,919
CAT. 2 (N=75)			0,981
CAT. 3 (N=86)			0,606
CAT. 4 (N=78)			0,879
Lp(a)			
CAT. 1 (N=65)			0,936
CAT. 2 (N=91)			0,522
CAT. 3 (N=80)			0,750
CAT. 4 (N=69)			0,687
hsCRP			
CAT. 1 (N=61)			0,332

CAT. 2 (N=70)			0,168
CAT. 3 (N=82)			0,235
CAT. 4 (N=101)			0,162

Πίνακας 46 β. Προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης MACES σε διαβητικούς SCAD ασθενείς (διακριτές μεταβλητές).

	P
ΗΛΙΚΙΑ	0,005
ΣΑΠ	0,882
ΔΑΠ	0,393
HbA1c	0,952
BMI	0,503
GFR-MDRD	0,877
TCHOL	0,671
HDL	0,457
LDL	0,915
TRG	0,314
GLC	0,393
OxPLs	0,889
Lp(a)	0,958
HsCRP	0,037
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΣΔ	0,383

Πίνακας 46 γ. Προγνωστικοί παράγοντες MACES σε διαβητικούς SCAD ασθενείς (συνεχείς μεταβλητές).

	P	
ΑΥ	0,211	ΗΛΙΚΙΑ HsCRP
ΗΛΙΚΙΑ	0,014	
HsCRP (συνεχής)	0,079	

Πίνακας 46 δ. Πολυπαραγοντική μελέτη, ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες MACES σε διαβητικούς SCAD ασθενείς.

	P
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	
ΝΑΙ	0,439
ΟΧΙ	0,066
ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ	0,562
ΗΛΙΚΙΑ	
<65	0,543
≥65	0,882
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	
GROUP 1	0,374
GROUP 2	0,798
GROUP 3	0,161
ΧΝΝ	
GROUP 1	0,834
GROUP 2	0,547
GROUP 3	0,872
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	
ΝΑΙ	0,123
ΟΧΙ	
OxPLs	
CAT. 2	0,146
CAT. 3&4	
Lp(a)	
CAT.2	0,118
CAT.3&4	
hsCRP	
CAT. 2	0,622
CAT. 3&4	
Lp(a)	
<20	0,093
≥20	

Πίνακας 46 ε. Επίδραση του διαβήτη στους προγνωστικούς παράγοντες για MACES σε SCAD ασθενείς.

Γ. Ταχύτερη εμφάνιση MACES σε SCAD ασθενείς

Έγινε επίσης μελέτη των προγνωστικών εκείνων παραγόντων που θα ορίσουν την ταχύτερη εμφάνιση MACES και μάλιστα σε διάστημα <24 μηνών από τη στεφανιογραφία. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε διαβητικούς και μη.

Μία αρχική δε μελέτη παλινδρόμησης (cox regression) έδειξε πως η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη σε SCAD ασθενείς δεν ήταν αρκετή ώστε να επιφέρει συντομότερα MACES (<24 μήνες). Επίσης φάνηκε πως οι διαβητικοί που καπνίζουν επίσης δεν εμφανίζουν ταχύτερα MACES, σε αντίθεση με τους υπερτασικούς διαβητικούς ασθενείς που πράγματι παρουσιάζουν πιο βραχυπρόθεσμα τέτοια συμβάντα ($p=0,043$).

Γ1. Διαβητικοί SCAD ασθενείς

Καμία από τις υπό μελέτη παραμέτρους δε βρέθηκε ως προγνωστικός παράγων των MACES σε διάστημα follow up μικρότερο των 2 ετών (24μήνες), για τους διαβητικούς ασθενείς, εκτός από τη hsCRP (Πίνακας 47 α). Σημειώθηκε επίσης οριακά στατιστική σημαντικότητα για την CAT 3 της νεφρικής λειτουργίας.

	P
Άρρεν Φύλο,	0,819
Κάπνισμα, n (%)	
Νυν	0,419
Αρτηριακή Υπέρταση	0,172
Θετικό Οικογενειακό Ιστορικό DM	0,867
Στατίνες	0,437
Παχυσαρκία/ BMI	
<25	0,122
≥25	0,402
≥30	0,134
XNN/ GFR	
<60	0,123
≥60	0,414
≥90	0,055
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	0,444

Mean ± SD	P (t-test)
Ηλικία	0,252
GLC	0,573
HbA1c	0,402
DM ΔΙΑΡΚΕΙΑ	0,211
BMI	0,673
GFR-MDRD	0,916
Χοληστερόλη	0,586
HDL	0,087
TRG	0,478
LDL	0,875
OxPLApoB	0,716
Lp(a)	0,958
hsCRP	0,005

Πίνακας 47 α. Προγνωστικοί παράγοντες των MACES<24 μήνες για διαβητικούς SCAD ασθενείς.

Γ2. Μη διαβητικοί SCAD ασθενείς

Για τους ασθενείς αυτούς, προγνωστικοί παράγοντες της εμφάνισης MACES<24 μήνες ήταν η ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση (Χ8 κίνδυνος), το πρότερο ιστορικό ΣΝ και το Gensini score. Οριακά σημαντικά ήταν τα επίπεδα γλυκόζης ($p=0,084$) και τα αυξημένα επίπεδα hsCRP (CAT3) ($p=0,070$) (Πίνακας 47 β).

Mean ± SD	P (t-test)
Ηλικία	0,044
GLC	0,084
HbA1c	0,232
BMI	0,376
GFR-MDRD	0,325
Χοληστερόλη	0,140
HDL	0,182
TRG	0,615
OxPLApoB	0,642
Lp(a)	0,112
hsCRP	0,894

	P
Άρρεν Φύλο, n (%)	0,944
Κάπνισμα, n (%)	
Νυν	0,274
Ηx	0,311
Αρτηριακή Υπέρταση	0,046
ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΝ	0,814
CAD Ηx	0,039
Παχυσαρκία/ BMI	
<25	0,766
≥25	0,508
≥30	0,509
XNN/ GFR	
<60	0,489
≥60	0,257
≥90	0,241
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	0,412
GENSINI	
CAT.1	0,014
CAT.2	0,013
CAT.3	0,022
Lp(a)>CAT 2	0,151
HsCRP	
CAT.1	0,657
CAT.2	0,201
CAT.3	0,070
Lp(a)	
CAT.1	0,358
CAT.2	0,117
CAT.3	0,441

Πίνακας 47 β. Προγνωστικοί παράγοντες της εμφάνισης MACES<24 μήνες, σε SCAD μη διαβητικούς ασθενείς.

Δ. MACES σε SCAD υποομάδες διαβήτη/ΣΝ

Στα πλαίσια μιας διαφορετικής προσέγγισης των MACES, ορίσθηκαν νέες ομάδες μελέτης για τους SCAD (Πίνακας 48 α). Τέθηκε αρχικά το ερώτημα σε τι συχνότητα και σε τι χρονικό διάστημα εμφανίζει η κάθε ομάδα MACES.

Φάνηκε πως οι ασθενείς που εμφάνισαν αγγειογραφικά σημαντική ΣΝ είχαν παρόμοια πιθανότητα να εμφανίσουν MACES σε χρονικό διάστημα 24 μηνών (Διάγραμμα 9α). Στους δε 48 μήνες κι έπειτα, οι καμπύλες σχεδόν ταυτίζονται για τους SCAD ασθενείς με αγγειογραφικά σημαντική ΣΝ, αλλά για τους διαβητικούς δε συμβαίνει το ίδιο (Διάγραμμα 9β).

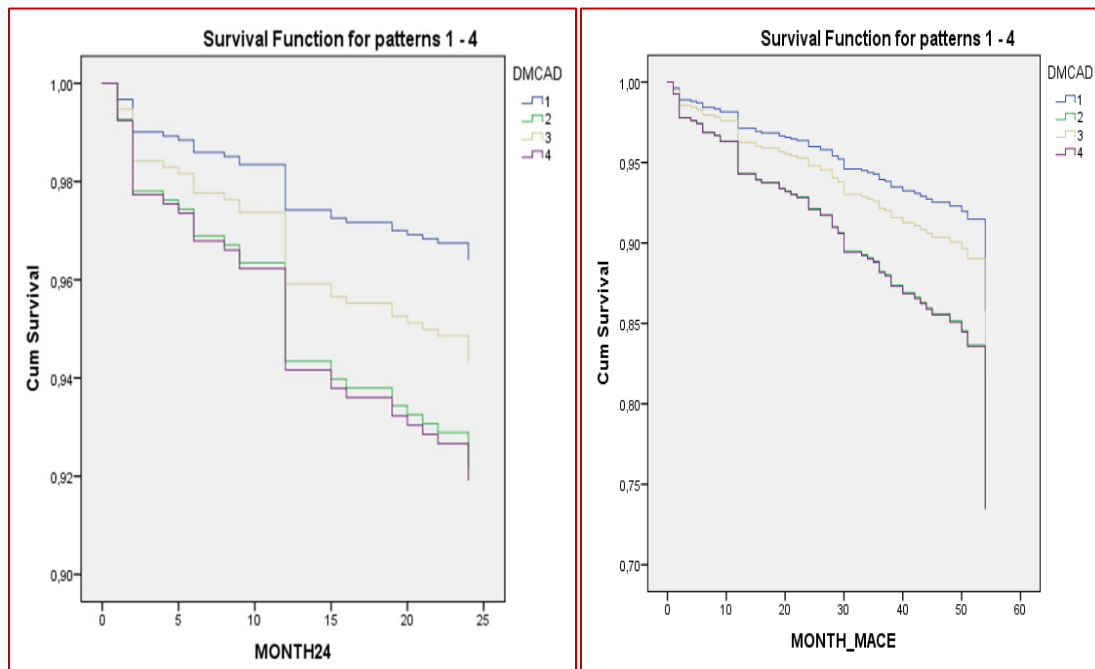
Συγκρίνοντας τέλος τα group 2 και 4 με το 3, δηλαδή την παρουσία ΣΝ με του διαβήτη ως προς την πρόβλεψη MACES, δε βλέπουμε διαφορά (Πίνακας 48 β).

GROUP	DM	CAD (>50%)
1	-	-
2	-	+
3	+	-
4	+	+

Πίνακας 48 α. Ορισμός νέων SCAD υποομάδων.

GROUP	24 ΜΗΝΕΣ, P	48 ΜΗΝΕΣ, P
1	0,227	0,087
2	0,079	0,035
3	0,350	0,475
4	0,057	0,027

Πίνακας 48 β. Εμφάνιση MACES στους 24 και 48 μήνες στις νέες SCAD υποομάδες.



Διάγραμμα 9 α, β. MACES σε ομάδες Διαβήτη-CAD για διάστημα 24 και 48 μηνών.

Συνεχίζοντας με τις ομάδες αυτές, αναλύθηκε εις βάθος το group 3 (DM/NON CAD). Εδώ εμφανίζεται ένα ποσοστό 9,2% που παρουσιάζουν MACES χωρίς να υπάρχει αγγειογραφικά νόσος. Τίθεται το ερώτημα του τι επηρεάζει την εμφάνιση MACES σε αυτούς τους 141 ασθενείς. Δεν βρέθηκε συσχέτιση με κάποιον από τους υπό μελέτη παράγοντες (Πίνακας 49).

	P
Άρρεν Φύλο, n (%)	0,132
ΗΛΙΚΙΑ >65έτη	0,858
Κάπνισμα, n (%)	
Nuv	0,453
Αρτηριακή Υπέρταση	0,278
FAMILY DM	0,584
Ινσουλίνη	0,387
Παχυσαρκία/ BMI	
<25	0,483
≥25	0,826
≥30	0,330
XNN/ GFR	
<60	0,338
≥60	0,354
≥90	0,143
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	0,720
FRS	
CAT.1	0,970
CAT.2	0,987
CAT.3	0,806
ESC	
CAT.1	0,581
CAT.2	0,417
CAT.3	0,806
UKPDS	
CAT.1	0,578
CAT.2	0,545
CAT.3	0,487
CAT.4	0,74
Lp(a)>CAT 2	0,631
OxPLs	
CAT.1	0,644
CAT.2	0,991

CAT.3	0,941
CAT.4	0,221
HsCRP >CAT 2	0,524
GENSINI CAT>1	0,778
OxPL >CAT 2	0,468

Πίνακας 49. Προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης MACES στο group 3 (DM/nonCAD).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10^ο

Συμπεράσματα

1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ.

Παρά τις εκτεταμένες μελέτες του παρελθόντος, οι οποίες καθιέρωσαν τους κλασικούς τροποποιήσιμους (κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, HDL, LDL, τριγλυκερίδια) και μη τροποποιήσιμους (φύλο, ηλικία) παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, απομένει ένα 50% περίπου των στεφανιαίων ασθενών που δεν παρουσιάζει κανέναν από αυτούς [314]. Τα συστήματα (scores) πρόβλεψης ΣΝ, καταλείπουν ένα ποσοστό 20-25% των ασθενών που αδυνατούν να προσδιορίσουν ως υποψήφιους στεφανιαίους. Ο σακχαρώδης διαβήτης, παρόλο που λογίζεται ισοδύναμος στεφανιαίας νόσου, συνυπάρχει συχνά με νοσηρότητες όπως η δυσλιπιδαιμία και η αρτηριακή υπέρταση, κάτι που δυσχεραίνει την ανεξάρτητη αξιολόγησή του. Η Framingham Heart Study, μέσα από το ευρύτατα χρησιμοποιούμενο FRS, προσδιορίζει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ, λόγω σακχαρώδη διαβήτη, ως διπλάσιο στους άνδρες και τριπλάσιο στις γυναίκες, ανεξάρτητα από την ηλικία, την αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία και την υπερτροφία αριστεράς κοιλίας [315]. Η MRFIT, λαμβάνοντας υπόψη τους παραπάνω παράγοντες αλλά και το κάπνισμα, κατέληξε στο ίδιο συμπέρασμα, δηλαδή σε τριπλάσιο κίνδυνο και μάλιστα σε απότομη αύξησή του σε διαβητικούς άνδρες [316]. Λιγότερες και μικρές πληθυσμιακά μελέτες

έχουν γίνει που να διαχωρίζουν τους προγνωστικούς και τους παράγοντες κινδύνου σε σταθερή και σε ασταθή στεφανιαία νόσο [188]. Καμία όμως δεν έχει αποσαφηνίσει την ανεξάρτητη επίδραση των καθιερωμένων και νεότερων παραγόντων κινδύνου και φλεγμονής σε Ελληνικό πληθυσμό. Επίσης ουδεμία μελέτη δεν έχει πραγματοποιηθεί σε Ευρωπαϊκό επίπεδο που να πραγματεύεται την επίδραση του ΣΔ2 και πολλαπλών γονοτύπων IL-1 στο σύνολο των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Τέλος, δεν έχει γίνει στο παρελθόν μελέτη τέτοιου μεγέθους που να συμπεριλαμβάνει και ασθενείς με ήδη υπάρχον ιστορικό ΣΝ.

Στην παρούσα μελέτη η σύγκριση των χαρακτηριστικών των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο και οξεία στεφανιαία συμβάματα έδειξε πως οι SCAD έχουν χειρότερο καρδιαγγειακό προφίλ, με συχνότερη παρουσία αρτηριακής υπέρτασης και υπερλιπιδαιμίας. Με μικρές μη στατιστικά σημαντικές διαφορές, οι ασθενείς αυτοί λάμβαναν συχνότερα στατίνες και αντιϋπερτασική αγωγή, φανερώνοντας τη χρονιότητα της γνωστής νόσου. Από την άλλη, οι ACS ασθενείς είχαν συχνότερα πρότερο ιστορικό ΣΝ, υψηλότερα επίπεδα φλεγμονής (hsCRP) και μεγαλύτερης έκτασης στεφανιαία νόσο. Η παρουσία παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου στη σταθερή στεφανιαία νόσο είναι ένα συχνό εύρημα [188], όπως και η μεγαλύτερη φλεγμονή που χαρακτηρίζει τα οξεία στεφανιαία συμβάματα [317].

Η ύπαρξη προηγούμενου ιστορικού ΣΝ, δηλαδή οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, σταθερής στηθάγχης ή παθολογικής δοκιμασίας κόπωσης/στεφανιογραφίας/σπινθηρογράφηματος, φάνηκε πως προσδίδει 2,4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συμβάματος.

Αυτό συνάδει με τον προφλεγμονώδη τόπο που υφίσταται σε προϋπάρχουσες αθηρωματικές πλάκες και εκφράζεται μέσα από την αυξημένη hsCRP [77]. Η συχνότητα όμως ύπαρξης σακχαρώδους διαβήτη δε φαίνεται διαφορετική ανάμεσα στις δύο ομάδες, παρά την αυξημένη φλεγμονή που τον χαρακτηρίζει.

2. Η ΣΤΑΘΕΡΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΤΟΥ ΓΟΝΟΤΥΠΟΥ.

Στην τρέχουσα μελέτη, εμφανίστηκαν σημαντικές διαφορές στα χαρακτηριστικά των ασθενών με SCAD βάσει της παρουσίας διαβήτη. Οι διαβητικοί ασθενείς ήταν πιο μεγάλοι σε ηλικία, λιγότερο συχνά καπνιστές, με υψηλότερα ποσοστά αρτηριακής υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας. Ειδικότερα, είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη HDL και υψηλότερη LDL και τριγλυκερίδια. Είχαν δε, χειρότερη νεφρική λειτουργία και υψηλότερο BMI, ενώ παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης και HbA1c. Επίσης διαφαίνεται τάση, αλλά όχι στατιστικά σημαντική, της αυξημένης LpA προς τη μεριά των σταθερών διαβητικών ($p=0,075$). Ακολουθώντας τη χρονιότητα της στεφανιαίας νόσου, οι διαβητικοί ασθενείς ελάμβαναν συχνότερα υπολιπιδαιμική και αντιυπερτασική αγωγή. Τα ανωτέρω αποτελούν συνήθη ευρήματα επιδημιολογικών μελετών, καθώς η αρτηριακή υπέρταση ανιχνεύεται έως και στο 80% των διαβητικών με SCAD ([318], [319]), και η διαβητική δυσλιπιδαιμία είναι ο αρχικός αθηρογόνος τόπος κάθε πλάκας. Κεντρικό ρόλο παίζει η LDL, η οποία μπορεί να εμφανίζει παρόμοια επίπεδα και σε μη διαβητικούς ασθενείς, αλλά η διαφορά έγκειται

στην υπερτριγλυκεριδαιμία που προάγει την οξειδωση της LDL, και στην υπεργλυκαιμία που προάγει τη γλυκοζυλίωσή της αυξάνοντας δραματικά την αθηρογόνο δράση της [320]. Άρα τα επίπεδα της LDL σε έναν SCAD διαβητικό ασθενή δεν αρκούν για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου του, απαιτείται συνεκτίμηση του συνόλου των λιπιδαιμικών παραγόντων.

Η νεφρική λειτουργία είναι συχνά επηρεασμένη στους διαβητικούς και ειδικά στους χρόνιους στεφανιαίους διαβητικούς ασθενείς. Η διαβητική νεφροπάθεια μοιράζεται πολλούς κοινούς μηχανισμούς με τη στεφανιαία νόσο, με κυρίαρχο αυτόν της φλεγμονής [321]. Η νεφρική λειτουργία των διαβητικών ασθενών στην παρούσα μελέτη ήταν μειωμένη ως προς τους μη διαβητικούς και μάλιστα το 30% των διαβητικών εμφάνιζαν $GFR < 60 \text{cc/min/1,73m}^2$. Η μέτρια ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας, της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας συμβάλουν στο αποτέλεσμα αυτό.

Τα επίπεδα φλεγμονής (hsCRP) βρέθηκαν μεγαλύτερα επί παρουσίας σακχαρώδους διαβήτη, παρά τη σταθερότητα της ΣΝ. Η φλεγμονή είναι αναπόσπαστο κομμάτι της αθηρογένεσης στον σακχαρώδη διαβήτη, όπως και η ινσουλινοαντίσταση. Η hsCRP είναι μείζονος σημασίας στους διαβητικούς SCAD ασθενείς καθώς τα αυξημένα επίπεδά της, και μάλιστα σε μεγαλύτερες ηλικίες, σχετίζονται με παρουσία σημαντικής στεφανιαίας νόσου αλλά και με μελλοντικά μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα [322]. Η λήψη στατινών, οι οποίες μειώνουν τα επίπεδα φλεγμονής άρα και της hsCRP, πιθανώς μετρίασε την παραπάνω διαφορά [88].

Επιπλέον, οι διαβητικοί ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο είχαν μεγαλύτερης αγγειογραφικής έκτασης βλάβες, αξιολογούμενες με Gensini, SYNTAX score και αριθμό στενωμένων αγγείων. Πρόκειται για κοινό εύρημα κάθε πρότερης μελέτης και προκαθορίζει την εκτεταμένη στεφανιαία νόσο σε διαβητικούς με χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο [323].

Ο 10ετής κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου, όπως υπολογίσθηκε με το FRS, ήταν σημαντικά πιο αυξημένος στους διαβητικούς ασθενείς, προσδίδοντας >20% πιθανότητα στο 58% των ασθενών αυτών, σε αντίθεση με τους μη διαβητικούς που η πλειοψηφία εμφάνιζε σκορ 1-10%. Το FRS θεωρείται πως υπερεκτιμά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε διαβητικούς ασθενείς, το οποίο ίσως επηρεάζει και τη δική μας μελέτη [324]. Από την άλλη, το Heart Score (ESC), το οποίο κατατάσσει αυτομάτως τους διαβητικούς ως υψηλού κινδύνου και δε λαμβάνει υπόψη τον διαβήτη ως ανεξάρτητο παράγοντα, δεν εμφανίζει διαφορά στον καρδιαγγειακό κίνδυνο μεταξύ διαβητικών και μη. Φαίνεται λοιπόν πως τα επιμέρους χαρακτηριστικά των διαβητικών ασθενών δεν είναι ικανά να μεταβάλλουν την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Κάτι τέτοιο υποστηρίζεται και από πρόσφατες μελέτες όπου η συναξιολόγηση διαβήτη και των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου είναι αυτή που αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο, μιας και με σαφήνεια πλέον δε διατρέχουν όλοι τον ίδιο. Άνδρες <35 ετών και γυναίκες <45 ετών με ΣΔ λιγότερο από 10 έτη, δίχως λοιπούς παράγοντες κινδύνου διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο από εκείνους με παρουσία επιπλέον παραγόντων [325].

Δεδομένων των προαναφερθέντων προγνωστικών εργαλείων σχετικά με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, έγινε μελέτη παλινδρόμησης σε μη

διαβητικούς SCAD ασθενείς. Βρέθηκε πως η τυπικότητα των συμπτωμάτων ΣΝ διπλασιάζει την πιθανότητα εμφάνισης ΣΝ συγκριτικά με τους ασυμπτωματικούς ασθενείς, ενώ σε παλαιότερες μελέτες έχει φανεί ότι η πλειοψηφία των μη διαβητικών με SCAD έχει άτυπη συμπτωματολογία [319]. Το άρρεν φύλο, η δυσλιπιδαιμία, η νεφρική λειτουργία (GFR) και η hsCRP είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες στη μελέτη μας. Μάλιστα, το άρρεν φύλο και δυσλιπιδαιμία διπλασιάζουν τον κίνδυνο αυτό, ενώ η hsCRP σε επίπεδα $>9\text{mg/l}$ (CAT4) προσδίδει πενταπλάσιο τέτοιο κίνδυνο. Χρησιμοποιώντας την καμπύλη ROC, το προγνωστικό αυτό μοντέλο προβλέπει κατά 71% την εμφάνιση SCAD σε μη διαβητικούς ασθενείς. Εν αντιθέσει, κανένα από τα HEART SCORE (ESC) και FRS δεν είχε προγνωστική ισχύ. Κάτι τέτοιο δεν αποτελεί έκπληξη καθώς το FRS προβλέπει τον 10ετή κίνδυνο εμφάνισης οποιουδήποτε καρδιαγγειακού συμβάντος και το SCORE το θάνατο και μόνο από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αλλά όχι σε συμπτωματικούς ασθενείς. Στην παρούσα μελέτη συμπεριλαμβάνονται συμπτωματικοί ασθενείς, για τους οποίους και τα δύο αυτά scores έχουν παρόμοια ισχύ, με το FRS να εμφανίζεται πιο ακριβές [326]. Πάρα ταύτα σε μη διαβητικούς, σε αντίθεση με το προτεινόμενο μοντέλο, δεν προβλέπουν την παρουσία νόσου και έτσι δεν προτείνονται. Όπως και στους μη διαβητικούς ασθενείς, έτσι και στους διαβητικούς, ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης SCAD είναι το άρρεν φύλο και η hsCRP, ενώ προστίθενται το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η γλυκόζη και η καλή νεφρική λειτουργία. Η καμπύλη ROC έδειξε προγνωστική ισχύ 73,5%, τη στιγμή που επίσης το FRS και το SCORE δεν αποτέλεσαν επιλογή εργαλείων πρόγνωσης. Αξιοσημείωτο είναι πως,

παρόλο που αφορά σε διαβητικό πληθυσμό, η HbA1c και η διάρκεια του ΣΔ δεν παίζουν ρόλο σε μελλοντική εμφάνιση SCAD, σε αντίθεση με την γλυκόζη. Σε παλαιότερες μελέτες έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ HbA1c και καρδιαγγειακής νόσου σε διαβητικούς ασθενείς αλλά και μελλοντικών ισχαιμικών επεισοδίων, κυρίως με επίπεδα HbA1c > 7% ([327], [328]). Από την άλλη, τα αυξημένα επίπεδα HbA1c και η διάρκεια του ΣΔ2 έχουν συσχετισθεί με μελλοντική SCAD σε διαβητικούς ασθενείς, ανεξάρτητα από τους λοιπούς παράγοντες κινδύνου ([329], [330]). Το γεγονός ότι στην παρούσα μελέτη απορρίπτεται ως προγνωστικός παράγων εμφάνισης σταθερής στεφανιαίας νόσου για διαβητικούς ασθενείς, μοιάζει αρχικά παράδοξο. Πρόσφατες μελέτες και μεγάλες ανασκοπήσεις όμως υποστηρίζουν ότι ανεξάρτητα από την HbA1c, η οποία χαρακτηρίζει το γλυκαιμικό έλεγχο σε βάθος τριμήνου, εξαιρετικής σημασίας για μακρο- και μικρο- αγγειακές επιπλοκές είναι οι αυξομειώσεις του σακχάρου στη διάρκεια της ημέρας [331]. Αυτό δεν αφορά μόνο στη γλυκόζη νήστεως αλλά και στις μετρήσιμες τιμές εν ώρα συμπτωμάτων. Εικάζεται πως οι αυξομειώσεις αυτές οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, φλεγμονή, οξειδωτικό stress κι έτσι σε αθηροσκλήρωση [332]. Η νεφρική ανεπάρκεια σε διαβητικούς ασθενείς, και όχι μόνο, έχει σχετισθεί με καρδιαγγειακή νόσο και μάλιστα όταν το GFR < 60cc/min/1,73m², ο κίνδυνος αυτός είναι Χ1,5 φορές μεγαλύτερος [333]. Οι δύο αυτές νόσοι αλληλεπιδρούν μέσα από μια σειρά κοινών παραγόντων κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, υπεργλυκαιμία, παχυσαρκία) αλλά και τη διαταραγμένη ομοιοστασία του ασβεστίου και του NO, τον υπεραλδοστερονισμό, τη χρόνια φλεγμονή και τη διαταραγμένη πήκτικότητα του αίματος [334]. Ως μη αναμενόμενο

θεωρείται το εύρημά μας πως η καλή νεφρική λειτουργία (GFR) είναι εκείνη που σχετίζεται με την εμφάνιση SCAD σε διαβητικούς ασθενείς. Πρόσφατα δεδομένα όμως αναφέρουν πως στο 20-50% των διαβητικών, και δη πρόσφατης διάγνωσης, εμφανίζεται το φαινόμενο της υπερδιήθησης από τη σπειραματική συσκευή, με αποτέλεσμα την αύξηση του GFR [335]. Η κατάσταση αυτή έχει σχετισθεί με σημαντικά καρδιαγγειακά συμβάματα, με βασικό μηχανισμό την αγγειακή φλεγμονή και σκληρία, και ίσως την αμετάκλητη καταστροφή των νεφρώνων [336]. Σε συμφωνία λοιπόν με τις ανωτέρω νέες ανασκοπήσεις, βρέθηκε διπλάσιος ο κίνδυνος SCAD για τους διαβητικούς με GFR>90cc/min. Προκύπτει έτσι ένα νέο πεδίο πρόληψης και θεραπείας στα αρχικά τουλάχιστον στάδια διαβητικής νόσου.

Φάνηκε τέλος πως η φλεγμονή (hsCRP) επί εδάφους διαβήτη έχει σημασία μόνο στα υψηλότερα επίπεδα της (>10mg/dl), πιθανώς λόγω της ήδη χρόνιας υπάρχουσας φλεγμονώδους κατάστασης. Ο κίνδυνος αυτός είναι 5πλάσιος προς εμφάνιση SCAD σε διαβητικούς με τόσο αυξημένα επίπεδα hsCRP (Πίνακας 50).

		ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ		ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΟΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΝ	
SCAD	ΑΡΤ. ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ	DM	↑ΗΛΙΚΙΑ ΑΡΤ. ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ↑LDL ↑TRG ↓HDL ↓GFR ↑BMI ↑GLC ↑HbA1C <i>↑Lp(a)</i> ↑FRS ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ↑Gensini score ↑SYNTAX score ↑ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΣΤΕΝΩΜΕΝΑ ΑΓΓΕΙΑ	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ ΑΡΤ. ΥΠΕΡΤΑΣΗ ↑GLC ↑GFR ΚΑΠΝΙΣΜΑ ↑hsCRP	ΙΣΧΥΣ 73,5%
			NON DM	ΚΑΠΝΙΣΜΑ	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ↓GFR ↑hsCRP ΤΥΠΙΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Πίνακας 50. Χαρακτηριστικά ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο και προγνωστικοί παράγοντες.

Δεδομένου ότι παράγοντες που παίζουν σημαντικότατο ρόλο στην αθηρογένεση δεν εμφάνισαν προγνωστική ισχύ, αναζητήθηκε η πιθανή επίδραση του γονοτύπου IL-1 στην προγνωστικότητα των oxPLs, Lp(a), hsCRP. Ο ηλικιακός διαχωρισμός των ασθενών αυτών (60 έτη) ακολούθησε παλαιότερες μελέτες [112]. Η παρουσία του γονοτύπου φάνηκε πως επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα hsCRP αυξάνοντάς τα, ενώ δεν επηρεάζει των Lp(a), oxPLs. Το εύρημα αυτό παραμένει σταθερό και για τους διαβητικούς ασθενείς, και δη στους γηραιότερους (>60 ετών).

Επιπλέον, ο γονότυπος σε μη διαβητικούς ασθενείς, <60 ετών, που είχαν πολύ αυξημένα oxPLs (>15,5), κάνει 4,7 φορές πιο πιθανό να εμφανιστεί σταθερή στεφανιαία νόσος, συγκριτικά με την απουσία του. Ο γονότυπος IL-1 προάγει την αθηρωμάτωση και τη στεφανιαία νόσο μέσα από την αύξηση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, τη διέγερση των μονοκυττάρων και τα ευρισκόμενα υψηλά επίπεδα hsCRP [145].

Τα oxPLs είναι ιδιαίτερα αθηρογόνα και βρίσκονται σε αφθονία στις αθηρωματικές πλάκες. Μεταφέρονται πρωτίστως συνδεδεμένα στην apo-B100 της Lp(a) και η ικανότητά τους να επιδρούν στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα θέτει πάντοτε το ερώτημα της γενετικής προδιάθεσης για φλεγμονή. Μέχρι τώρα έχει βρεθεί πως τα επίπεδα oxPLs μπορούν να προβλέψουν μελλοντικό καρδιακό θάνατο, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [139]. Η παρούσα μελέτη, σε συμφωνία με παλαιότερες, δείχνει την προγνωστική ισχύ των oxPLs σε ασθενείς <60 ετών, με θετικό γονότυπο, η οποία είναι μάλιστα ισχυρότερη από εκείνη της Lp(a) [143]. Το νεαρότερο της ηλικίας δύναται να ερμηνευθεί με το

γονιδιακό υπόβαθρο το οποίο λειτουργεί υπέρ της φλεγμονής από τη γέννηση. Σε αντίθεση με τους μη διαβητικούς ασθενείς, στους διαβητικούς ο γονότυπος δε βρέθηκε πως επηρεάζει την προγνωστική ικανότητα των Lp(a) και oxPLs.

Επιπροσθέτως, βρέθηκε πως η προγνωστική ισχύς της hsCRP σε μη διαβητικούς ασθενείς επηρεάζεται από τον γονότυπο. Συγκεκριμένα, φαίνεται πως παίζει κάποιου είδους προστατευτικό ρόλο, καθώς η απουσία του κάνει 11 φορές πιο πιθανή την εμφάνιση SCAD, ενώ η παρουσία του 5, για hsCRP>9mg/l. Για τα ίδια επίπεδα hsCRP, σε διαβητικούς ασθενείς, ο κίνδυνος ήταν X3,8 παρουσία και X7,8 απουσία του γονοτύπου.

Διαχωρίζοντας ηλικιακά τους διαβητικούς, βρέθηκε πως για τους >60 ετών, η παρουσία του γονοτύπου δίνει 4,4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο και η απουσία του 11,2. Σε παλαιότερες μελέτες, χωρίς διαχωρισμό όμως της SCAD και ACS, ο γονότυπος δεν επηρέαζε την προγνωστική ισχύ της hsCRP για στεφανιαία νόσο [112]. Φαίνεται λοιπόν πως ανεξαρτήτως της παρουσίας διαβήτη, επί ύπαρξης έντονης φλεγμονής (hsCRP>9mg/l), ο γονότυπος έχει προστατευτικό ρόλο, καθώς η απουσία του ενδεκαπλασιάζει (X11) την πιθανή εμφάνιση SCAD (Πίνακας 51).

Ο οριζόμενος ως θετικός γονότυπος, περιλαμβάνει 4 πιθανούς συνδυασμούς των τριών γονιδιακών παραλλαγών για την IL1A (+4845, rs17561 G>T) και IL1B (+3954, rs1143634 C>T και -511, rs16944 C>T) [301]. Κάθε συνδυασμός οδηγεί σε επίδραση στα επίπεδα IL-1β. Ο SNP για την IL1A μοιάζει ένας μη λειτουργικός γονιδιακός τόπος, καθώς δεν έχει παρουσιάσει στο παρελθόν σημεία επίδρασης στα επίπεδα φλεγμονής (CRP) αλλά και τη

ΣΝ [337], με εξαίρεση μία μικρή μελέτη από τη Μ.Ανατολή [338]. Παρόμοια είναι και η βιβλιογραφική εικόνα για τον IL-1B (+3954) αλλά όχι για τον IL-1B (-511). Φαίνεται λοιπόν, ότι όπως και στα αποτελέσματά μας, η παρουσία του T αλληλίου για τη γονιδιακή αυτή θέση, ασκεί προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση ΣΝ, αφήνοντας όμως κάποια ερωτηματικά ως προς την Καυκάσια φυλή ([339], [150]). Η μετάλλαξη -511 T > C (rs16944) αφορά στη θέση του εκκινήτη του γονιδίου, και το C αλληλίο οδηγεί σε διέγερσή του. Το αλληλίο αυτό έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση ΣΔ2 και τη σιωπηρά ισχαιμία σε διαβητικούς ασθενείς ([340], [341]), αλλά όχι με τα επίπεδα CRP, θέτοντας το ζήτημα εναλλακτικού τρόπου επίδρασής του πέρα από τη φλεγμονή, με πιθανότερο εκείνον της θρόμβωσης [342]. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζουμε δείχνουν για πρώτη φορά σε Ελληνικό και Ευρωπαϊκό πληθυσμό, πως σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς, ο θετικός γονότυπος επηρεάζει τα επίπεδα hsCRP και μάλιστα υπό συνθήκες έντονης φλεγμονής (hsCRP>9mg/l), η παρουσία του ασκεί προστατευτικό ρόλο για μελλοντική εμφάνιση σταθερής στεφανιαίας νόσου (SCAD).

3. ΤΑ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ (ACS). Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ. Ο ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ.

Οι ασθενείς με οξέα στεφανιαία συμβάματα (ACS) εμφανίζουν κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, συγκριτικά με τους SCAD. Αρχικά εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερη γλυκόζη και hsCRP. Η υπεργλυκαιμία στα ACS είναι αφενός μεν ένα σύνηθες εύρημα αφετέρου δε συχνά δεν λαμβάνει τη δέουσα σημασία. Η υπεργλυκαιμία συμβαίνει λόγω έκκρισης κατεχολαμινών και ακολούθως γλυκογονόλυση, λιπόλυση και γλυκονεογένεση [343]. Το

26% των διαβητικών και το 12% των μη διαβητικών εμφανίζουν υπεργλυκαιμία σε ένα ACS [344], ενώ προτείνεται το όριο του 180mg/dl και του 110mg/dl ως παθολογικό αντίστοιχα [345]. Όσο υψηλότερη είναι η γλυκόζη σε ένα ACS, τόσο χειρότερη είναι η πρόγνωση του ασθενούς και ειδικά αν πρόκειται για μη διαγνωσμένο διαβητικό [346]. Η αυξημένη γλυκόζη πιθανώς δηλώνει το μέγεθος της ισχαιμικής περιοχής [347] και παράλληλα πλήττει το μυοκάρδιο με πολλαπλούς μηχανισμούς. Αρχικά δημιουργεί οξύ πρόβλημα στη μικροκυκλοφορία, οδηγώντας σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και απόπτωση. Πυροδοτεί επίσης τον μηχανισμό θρόμβωσης και φλεγμονής [348]. Στην παρούσα μελέτη δε διαχωρίσθηκε ο πληθυσμός σε διαβητικούς και μη, λόγω του μικρού αριθμού ACS (N=250).

Τα οξέα στεφανιαία συμβάματα (ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου) έχουν σαν υπόβαθρο γεγονότα που αυξάνουν τη φλεγμονή και τη θρομβωτική τάση εντός των στεφανιαίων αγγείων. Σπανιότερος μηχανισμός είναι ο σπασμός τους. Η hsCRP, όπως ήταν αναμενόμενο, βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη από τα SCAD περιστατικά. Η φλεγμονή είναι το σημείο όπου συναντιούνται σχεδόν όλοι οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου (π.χ. κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία) πυροδοτώντας την, κι εκείνη με τη σειρά της μεταβάλλει τη λειτουργία των κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος οδηγώντας σε αθηροσκλήρωση. Πιθανότατα πρόκειται για έναν δείκτη νόσου που δεν έχει κάποιο αιτιολογικό ρόλο στην αθηροθρόμβωση μα εμφανίζει πληθώρα θετικών σημείων ως προς την καθ ημέρα αξιολόγησή της: είναι οικονομική, ακριβής και εύκολο να μετρηθεί σε κάθε εργαστήριο [349]. Επίσης τα επίπεδά της δεν επηρεάζονται από τον

κίρκαδιαίνιο ρυθμό κι έτσι δεν απαιτείται καν νηστεία προ της μέτρησής της [350].

Βρέθηκε επίσης ότι το 35% των ασθενών με ACS έχουν πρότερο ιστορικό ΣΝ, σε αντίθεση με του SCAD ασθενείς. Στο παρελθόν έχει φανεί πως το ιστορικό καρδιαγγειακών συμβαμάτων προσδίδει κίνδυνο για ACS και μάλιστα οι ασθενείς αυτοί είναι και πιο επιρρεπείς σε βαρείες επιπλοκές [351]. Μια εξήγηση θα μπορούσε να είναι ο προφλεγμονώδης τόπος που εκφράζεται και μέσα από τη hsCRP. Θα μπορούσε όμως να ερμηνευθεί και από μια μεγαλύτερης αγγειογραφικής έκτασης ΣΝ, η οποία αποτελεί υπόβαθρο για επικείμενα στεφανιαία συμβάντα. Σε συμφωνία με αυτό, βρέθηκε πως οι ACS ασθενείς εμφανίζουν μεγαλύτερη αγγειογραφική έκταση ΣΝ από τους SCAD. Η έκταση νόσου εκτιμήθηκε με το Gensini, το SYNTAX score αλλά και τον αριθμό των σημαντικά στενωμένων αγγείων, οδηγώντας στο ίδιο συμπέρασμα. Συγκεκριμένα, το 44,2% και 17,9% των ACS εμφανίζουν την CAT3 Gensini score (>20) και SYNTAX score (>10) αντίστοιχα, εν αντιθέσει με τους SCAD όπου εμφανίζουν 24,3% και 7% για τις ίδιες κατηγορίες. Τέλος, με στατιστική σημαντικότητα, οι μισοί από τους SCAD είχαν φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία. Η έκταση ΣΝ μεταξύ των δύο αυτών ομάδων αποτέλεσε αντικείμενο διαμάχης επί σειρά ετών. Λιγοστές συγκριτικές μελέτες υποστηρίζουν πως η σταθερή στεφανιαία νόσος έχει μεγαλύτερης έκτασης αθηρωμάτωση [170] και πως τα ACS συμβαίνουν επί ελαχίστων βλαβών [352]. Η άποψη πως οι υπεύθυνες βλάβες είναι συνήθως μικρής έκτασης και βαρύτητας, έχει όμως αντιστραφεί [188]. Πλέον επικρατεί η γνώμη, που παρουσιάζεται και στην παρούσα μελέτη, ότι η πλειοψηφία των ACS συμβαίνει επί σημαντικών βλαβών, ενώ οι μέτριες

βλάβες <50% έχουν σημαντικά χαμηλότερο τέτοιο κίνδυνο ([353], [188], [169]). Οι παθολογοανατομικές μελέτες δείχνουν ότι το 70% των ACS συμβαίνουν από ρήξη αθηρωματικής πλάκας και 30% από διάβρωση αυτής [352]. Συμπερασματικά η εκδήλωση ACS σχετίζεται περισσότερο με το βαθμό στένωσης των αγγείων και την έκταση και ευαλωτότητα των βλαβών, που οφείλονται στην κατά τόπους φλεγμονή.

Ο ισχυρότερος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης ACS, στο σύνολο του πληθυσμού, ήταν η hsCRP προσδίδοντας δεκαπλάσιο (X10) κίνδυνο όταν τα επίπεδά είναι >10mg/l. Ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες εμφανίστηκαν επίσης το άρρεν φύλο και η ηλικία. Η hsCRP είθισται να αξιολογείται ως <1, 1-3 και >3md/l, ως προσδίδουσα δηλαδή χαμηλό, μέσο και υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ [349]. Στην παρούσα μελέτη η διαστρωμάτωση έγινε ως 0-3, ≥3-10, ≥10 δηλώνοντας και τον πολύ υψηλό κίνδυνο. Πρακτικά οι τιμές ≥3md/l δείχνουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ οι ≥10mg/l είτε υψηλότατο κίνδυνο είτε τρέχον σύμβαμα [349]. Ο κίνδυνος αυτός παραμένει αμετάβλητος ανεξαρτήτως των λοιπών παραγόντων κινδύνου. Παρά ταύτα, τα αρχικά προγνωστικά scores (TIMI, GRACE, SYNTAX, FRS, ESC) δεν την συμπεριελάμβαναν. Νεότερα scores, όπως το Reynold's, ενσωμάτωσαν τη hsCRP, μειώνοντας την υπερεκτίμηση ασθενών υψηλού κινδύνου συγκριτικά με το FRS [354]. Η hsCRP έχει ισχυρό προγνωστικό ρόλο για την εμφάνιση ACS, που αγγίζει το X4 για τιμές ≥3mg/dl, και μάλιστα έχει φανεί πως είναι σταθερά αυξημένη ακόμη και μήνες προ της εμφάνισής τους ([355],[356]). Φαίνεται πως εκείνοι που ωφελούνται από τη μέτρησή της είναι κυρίως ασυμπτωματικοί ασθενείς μέσου κινδύνου, οι οποίοι

μάλιστα δε λαμβάνουν ασπιρίνη ή στατίνη για κάποιο λόγο [357]. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ενδεκαπλάσιος (X11) κίνδυνος, πιθανώς διότι συμπεριελήφθησαν και συμπτωματικοί ασθενείς που ελάμβαναν αντίστοιχες αγωγές ή είχαν πρότερο ιστορικό ΣΝ.

Παρόλο που δεν ήταν ανεξάρτητος παράγοντας, το προϋπάρχον ιστορικό ΣΝ προσδίδει διπλάσιο κίνδυνο για νέο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σύμφωνα με τα ευρήματα που παρουσιάζονται. Αναφέρεται σε άλλες μελέτες πως το 25% των ασθενών με ιστορικό ACS θα εμφανίσει παρόμοιο επεισόδιο εντός έτους, δηλώνοντας τον προφλεγμονώδη τόπο ενός στεφανιαίου ασθενούς [358]. Εάν κανείς διαχωρίσει τους ασθενείς σε διαβητικούς και μη, θα παρατηρήσει πως οι προγνωστικοί παράγοντες για ACS είναι σχεδόν ίδιοι. Το άρρεν φύλο και η hsCRP είναι ανεξάρτητοι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες και στις δύο ομάδες, ενώ στους διαβητικούς εμφανίζεται και η γλυκόζη. Για τους μη διαβητικούς παρουσιάζεται προγνωστική και η ηλικία. Άξιο λόγου αποτελεί η ανεξάρτητη προγνωστική αξία της γλυκόζης αλλά όχι της HbA1c στους διαβητικούς. Παρόμοια δεδομένα έχουν εμφανιστεί στο παρελθόν, όπου οι αιχμές υπεργλυκαιμίας σχετιζόνταν καλύτερα με την εμφάνιση ACS, παρά η HbA1c [359]. Από την άλλη, η HbA1c είναι ένας κλασικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου για τους διαβητικούς και μη ασθενείς, ρόλος όμως που αμφισβητείται πλέον ([360], [361]). Η φλεγμονή που συνοδεύει τα ACS είναι υψηλή σε διαβητικούς και σε μη διαβητικούς ασθενείς. Για τους διαβητικούς, επίπεδα hsCRP 3-10 και ≥ 10 mg/l, προσδίδουν X5 και X8 κίνδυνο εμφάνισης ACS αντίστοιχα. Η CRP είναι ένα μόριο που εκκρίνεται σε σχετικά σταθερή ποσότητα από το ήπαρ, έως ότου κάποιο ερέθισμα πυροδοτήσει την αυξημένη σύνθεσή της [362]. Ο ΣΔ2 από

την πλευρά του χαρακτηρίζεται από χρόνια ενεργό φλεγμονή, η οποία ακόμη και με ήπια αύξηση προβλέπει ένα ACS [363]. Οι μη διαβητικοί ασθενείς όμως, οι οποίοι δεν εμφανίζουν σημαντική χρονίζουσα φλεγμονή στις αθηρωματικές τους πλάκες σε συνθήκες ηρεμίας ([364], [365]), χρειάζονται ακόμη υψηλότερα επίπεδα hsCRP, ήτοι $\geq 10\text{mg/l}$, προκειμένου να προβλεφθεί ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Εν τέλει όμως ο κίνδυνος για αυτούς είναι ακόμη υψηλότερος από τους διαβητικούς (Χ12). Κατά άλλους, η hsCRP δεν έχει προγνωστική ισχύ σε διαβητικούς ασθενείς, υποθέτοντας πως η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη και ταχεία εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης αλλά λιγότερο καίριο στη μετάβαση από τη σταθερή στην ασταθή ΣΝ [366]. Κάτι τέτοιο υπογραμμίζει τη σημασία της μεταβολής του προφλεγμονώδους τύπου που χαρακτηρίζει κυρίως τους μη διαβητικούς (Πίνακας 52).

	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΟΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΝ		
ACS	↑GLC Ηχ ΣΝ hsCRP ↑Gensini score ↑SYNTAX score ↑Σ.Σ. ΑΓΓΕΙΑ	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ ΗΛΙΚΙΑ Ηχ ΣΝ ↑hsCRP	DM	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ ↑GLC ↑hsCRP
			NON DM	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ ΗΛΙΚΙΑ ↑hsCRP

Πίνακας 52. Χαρακτηριστικά των ασταθών στεφανιαίων ασθενών και προγνωστικοί παράγοντες.

Λόγω του μικρού πληθυσμού (N=250) των ACS ασθενών και για λόγους αξιοπιστίας και ισχύος της στατιστικής ανάλυσης, η μελέτη πιθανής επιρροής του γονοτύπου στην ομάδα αυτή ασθενών έλαβε χώρα για το σύνολό τους (διαβητικοί και μη). Ο γονότυπος λοιπόν, όπως και στους SCAD ασθενείς, επί υψηλής φλεγμονής (hsCRP $\geq 10\text{mg/l}$), παρουσιάζει προστατευτική δράση. Αναλυτικότερα, επί παρουσίας του, ο κίνδυνος εμφάνισης ACS είναι X12, ενώ όταν απουσιάζει X22. Φάνηκε πως η προστασία που παρέχει στην ιδιαίτερα φλεγμονώδη κατάσταση των ACS, με υψηλή hsCRP, είναι κατά πολύ μεγαλύτερη σε σχέση με τους SCAD. Το ' 'T' ' αλληλίο του γονοτύπου -511, μειώνει την έκκριση IL-1 β , προστατεύοντας από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ανεξάρτητα από τα επίπεδα hsCRP ή την παρουσία διαβήτη [150]. Μάλιστα φαίνεται, πως όσα περισσότερα τέτοια αλληλία υπάρχουν τόσο μεγαλύτερη προστασία παρέχεται. Ειδικότερα, επί ομοζυγωτίας, ο κίνδυνος OEM μειώνεται κατά 64% [150]. Η IL-1 β είναι μια ισχυρή προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που προάγει την έκκριση ιστικού παράγοντα (TF) από τα μονοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, κι έτσι ενεργοποιείται ο καταρράκτης της πήξης προς σχηματισμό θρόμβων. Φαίνεται πως δε σχετίζεται τόσο με το σχηματισμό αθηρωματικών πλακών, όσο με τις θρομβωτικές διεργασίες που τις συνοδεύουν [367]. Τα ανωτέρουν συμπεραίνουν την προστατευτική σημασία του γονοτύπου πρωτίστως στα ACS (Πίνακας 51).

			ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ (+)			ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ (-)		
			hsCRP	oxPLs	Lp(a)	hsCRP	oxPLs	Lp(a)
SCAD	ΣΥΝΟΛΟ		↑	-	-	-	-	-
	DM		↑↑	-	-	↑↑↑↑	-	-
		<60y	-	-	-	-	-	-
		>60y	↑↑↑	-	-	↑↑↑↑↑↑	-	-
	NON DM		↑↑↑	-	-	↑↑↑↑↑↑	-	-
		<60y	-	↑	-	-	-	-
	>60y	-	-	-	-	-	-	
ACS	ΣΥΝΟΛΟ		↑↑↑↑↑↑	-	-	↑↑↑↑↑↑ ↑↑↑↑↑↑	-	-

Πίνακας 51. Επιρροή του γονοτύπου στην προγνωστική ισχύ της hsCRP, oxPLs, Lp(a) ως προς την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.

4. Η ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΚΤΑΣΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Η εντόπιση του πληθυσμού εκείνου που έχει πιθανότητα ύπαρξης σημαντικής έκτασης στεφανιαίας νόσου αποτελεί πρόκληση. Τα οφέλη αντανακλούν στη διαστρωματωμένη πρόληψη, την έγκαιρη παραπομπή για στεφανιογραφία και τη θεραπευτική παρέμβαση. Μελετώντας τα χαρακτηριστικά του συνολικού πληθυσμού που υπεβλήθη σε στεφανιογραφία, βρέθηκε πως σχεδόν οι μισοί ασθενείς είχαν φυσιολογικά αγγεία (47%), ενώ η πλειοψηφία των στεφανιαίων ασθενών είχε νόσο ενός αγγείου (35%). Μόλις το 3% εμφάνιζε βλάβες και στα τρία στεφανιαία αγγεία, δηλώνοντας την ύπαρξη μέσης γενικά έκτασης της νόσου στον μελετώμενο πληθυσμό. Η έκταση εκτιμήθηκε με πολλαπλά εργαλεία αλλά αξιολογήθηκε με τα πιο διαδεδομένα, δηλαδή το Gensini και το SYNTAX score. Οι μέσες τιμές τους ήταν 22 και 8 αντίστοιχα. Στην καθ' ημέρα

πράξη, η έκταση της ΣΝ γίνεται γνωστή με τη στεφανιογραφία. Έχει μεγάλη αξία όμως ο εντοπισμός προγνωστικών παραγόντων για την έκταση νόσου, προκειμένου και να αποφευχθούν αιματηρές τεχνικές όπου είναι δυνατόν, αλλά και να τεθούν πιο επιθετικές θεραπείες επί ενδείξεων.

Παρόλο που τα ACS χαρακτηρίζονται από οξεία φλεγμονώδη αντίδραση και προθρομβωτική κατάσταση μέσα από τη διάβρωση, τη ρήξη των πλακών και το σπασμό των αγγείων ενίοτε, η έκταση της ΣΝ σε αυτούς τους ασθενείς είναι εξαιρετικής σημασίας. Και αυτό διότι βρέθηκε πως, σε αντίθεση με παλαιότερες απόψεις, οι ασθενείς αυτοί έχουν πιο εκτεταμένη νόσο από τους SCAD, ενώ επιπρόσθετα, πρόσφατες ερευνητικές μελέτες καταλήγουν πως οι ACS ασθενείς με εκτεταμένες αγγειογραφικές βλάβες, έχουν υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακό θάνατο, επιπλοκές αλλά και μελλοντικά νέα επεισόδια, τονίζοντας την αξία της ορθής αξιολόγησής τους [368]. Επίσης, λόγω των συχνών συννοσηροτήτων τους, δε χαιρούν της δέουσας αντιμετώπισης, μιας και η έκταση νόσου τους υποεκτιμάται [369].

Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μέσης έκτασης αθηρωματικής νόσου για τους ασθενείς με ACS, όπως αυτή εκτιμάται με το Gensini score (1-20), είναι το άρρεν φύλο και η hsCRP, η οποία αυξάνεται αυξανόμενης της έκτασης. Ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων για το SYNTAX score προστίθεται στα ανωτέρω και η ηλικία. Τη μεγάλης έκτασης νόσο μπορούν να προβλέψουν το άρρεν φύλο, η ηλικία και η hsCRP, όταν χρησιμοποιηθεί το Gensini >20, και για το SYNTAX προστίθεται η υπερλιπιδαιμία. Οι άντρες και οι ηλικιωμένοι γενικά με οξέα επεισόδια χαρακτηρίζονται από μεγάλης έκτασης ΣΝ [368]. Η βιβλιογραφία όσον αφορά την σημασία της hsCRP παρουσιάζει αντικρουόμενες αναφορές. Έχει καταδειχθεί στο παρελθόν πως

στα ACS αποτελεί δείκτη τρέχουσας μυοκαρδιακής βλάβης και όχι προγνωστικό παράγοντα φλεγμονής που προϋπήρχε [370]. Αυτός ο ρόλος του ' ' παρατηρητή ' ' έρχεται σε αντίθεση με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, όπου η hsCRP είναι ενεργός παράγοντας και μάλιστα προβλέπει την εκτεταμένη νόσο σε ACS ([371], [372]). Η hsCRP συμβάλλει στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, τον αγγειόσπασμο, οδηγεί σε ενεργοποίηση του NFκΒ και του συμπληρώματος, σε ωψονοποίηση της LDL από τα μακροφάγα και σε έκκριση IL-12. Οδηγεί επίσης σε ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεϊνών που σχετίζονται ισχυρά με την αποσταθεροποίηση και τη ρήξη αθηρωματικών πλακών. Συνοπτικά, συμμετέχει από το στάδιο των λιπιδίων γραμμώσεων μέχρι στη ρήξη πλακών και τη θρόμβωση [373] (Πίνακας 53). Η επιρροή των γονιδίων της IL-1β, η οποία σχετίζεται στενά με τη CRP, επισφραγίζει τον ενεργό της ρόλο.

Τα επίπεδα γλυκόζης είτε ως οξεία παροδική υπεργλυκαιμία σε μη διαβητικούς ασθενείς, είτε στα πλαίσια σακχαρώδους διαβήτη, αλλά και η HbA1c στο σύνολο του πληθυσμού, σχετίζονται με την παρουσία μεγάλης και μόνον έκτασης νόσου, με μη ανεξάρτητο όμως τρόπο. Η πλειοψηφία των μελετών πραγματεύεται τον προγνωστικό ρόλο της HbA1c σε μη διαβητικό πληθυσμό, για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και ACS, επιβεβαιώνοντας το ρόλο της [374]. Λιγότερες όμως είναι εκείνες που αφορούν στην έκταση νόσου. Έχει φανεί πως η HbA1c, ως δείκτης γλυκαιμικής ρύθμιση 3μηνου, είναι προγνωστική για την έκταση ΣΝ και τη φύση των αθηρωματικών πλακών σε μη διαβητικούς, ασυμπτωματικούς ασθενείς, εκτιμώμενης με το Gensini score [375]. Ομοίως, η γλυκόζη και η HbA1c προβλέπουν την έκταση νόσου ακόμη και σε ACS, διαβητικούς και

μη [376]. Από την άλλη, ο ΣΔ2, με όλες τις συννοσηρότητες που τον χαρακτηρίζουν (δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση) έχει μεγαλύτερης αγγειογραφικής έκτασης νόσο επί ACS, όπως επιβεβαιώνεται και στα δεδομένα που παρουσιάζονται στο παρόν πόνημα. Έτσι, ο ΣΔ2, προβλέπει την έκταση νόσου σε ACS ασθενείς, εμφανίζοντας συχνότερα βλάβες τριών αγγείων διάχυτες, με σημαντικές στενώσεις, αλλά όχι με ανεξάρτητο τρόπο [377].

Συμπερασματικά, το άρρεν φύλο, η προχωρημένη ηλικία, και η hsCRP είναι οι παράγοντες εκείνοι που προβλέπουν την εκτεταμένη νόσο σε ACS, ανεξαρτήτως της παρουσίας διαβήτη.

Ενώ για την ασταθή ΣΝ οι προγνωστικοί παράγοντες έκτασης νόσου είναι λιγοστοί, τα πράγματα είναι διαφορετικά για τους σταθερούς στεφανιαίους, διαβητικούς και μη. Χρησιμοποιώντας το πιο λεπτομερές Gensini score, οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μέσης έκτασης νόσου (1-20 score) είναι ίδιοι με εκείνους των ACS, δηλαδή το άρρεν φύλο και η hsCRP. Οι ίδιοι παράγοντες αφορούν και στην πρόβλεψη του μέσου SYNTAX score, προστίθεται όμως και το κάπνισμα. Την εκτεταμένη νόσο (≥ 20 score) μπορούν και προβλέπουν ανεξάρτητα το άρρεν φύλο, η ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η νεφρική λειτουργία (GFR), η hsCRP, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και η Lp(a) και δη στα υψηλά της επίπεδα. Εάν κανείς αναζητήσει τους προγνωστικούς παράγοντες υψηλού SYNTAX score, αυτοί θα είναι το άρρεν φύλο, η ηλικία, η δυσλιπιδαιμία, ο ΣΔ2 και η hsCRP. Αξίζει να σημειωθεί πως στη μονοπαραγοντική ανάλυση, ως προγνωστικοί, αλλά όχι ανεξάρτητοι παράγοντες SYNTAX score, ήταν επιπλέον το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η ΔΑΠ, η γλυκόζη, η HbA1c,

η νεφρική λειτουργία, η HDL, τα τριγλυκερίδια, το FRS και το ESC. Μάλιστα το κάπνισμα αφορούσε τη μέσης έκτασης ΣΝ ενώ η δυσλιπιδαιμία τη μεγάλης. Φάνηκε λοιπόν πως τη μεγάλης έκτασης ΣΝ, σε SCAD συνθήκες, μπορούν να προβλέψουν πρακτικά τόσο όλοι οι παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (άρρεν φύλο, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, ΣΔ2, κάπνισμα), όσο και οι νεότεροι φλεγμονώδεις και λιπιδαιμικοί δείκτες (hsCRP, Lp(a)). Η Lp(a), η μικρή-πυκνή ομοιάζουσα στην LDL λιποπρωτεΐνη, είναι ένας ισχυρός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου. Η δράση της Lp(a) αφορά στην προθρομβωτική τάση, η οποία ασκείται μέσα από την LDL-υπομονάδα της, αλλά και στην περιεκτικότητά της στα προφλεγμονώδη oxPLs. Η συσχέτισή της με στεφανιαία επεισόδια υφίσταται ανεξαρτήτως της καλής ρύθμισης της LDL και ειδικά όταν τα επίπεδά της είναι >30mg/dl ([378],[379]). Το ζήτημα που ανακύπτει είναι ο κίνδυνος που παραμένει ακόμη και όταν η LDL έχει ρυθμιστεί φαρμακευτικά, που ίσως είναι ακόμη πιο αυξημένος καθώς οι στατίνες αυξάνουν την Lp(a) σε όσους έχουν τον LMW apo(a) φαινότυπο [380]. Η Lp(a) σχετίζεται με το Gensini score κυρίως σε μη διαβητικούς ασθενείς [378]. Έχει βρεθεί επίσης πως προβλέπει τον αριθμό των σημαντικά στενωμένων στεφανιαίων αγγείων σε SCAD ασθενείς, και ειδικά σε νεότερους (<60 ετών) που εμφανίζουν θετικό γονότυπο [112]. Τα καθιερωμένα προγνωστικά scores (FRS, ESC) εμφανίστηκαν ως προγνωστικά παρουσία πολλαπλών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, αλληλεπιδρώντας πιθανώς μεταξύ τους. Επίσης, όπως και στα ACS, οι γλυκαιμικοί δείκτες (γλυκόζη, HbA1c) προβλέπουν την αγγειογραφική έκταση SCAD αλλά όχι με ανεξάρτητο τρόπο, δηλώνοντας πιθανώς την

αλληλεπίδραση με παράγοντες όπως η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση και η ηλικία που συχνά ανευρίσκονται επί υπεργλυκαιμίας [381]. Η συνύπαρξή τους δεν λειτουργεί αθροιστικά αλλά πολλαπλασιαστικά επί του καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς πλήττεται σημαντικά το ενδοθήλιο. Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών μοιράζονται έναν κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό, την ινσουλινοαντίσταση. Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε δημιουργία γλυκοζυλιωμένων προϊόντων (AGEs) και συνοδό ενεργοποίηση του υποδοχέα τους (RAGE), οξειδωτικό stress και φλεγμονή. Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν και το ρόλο των microRNAs στην αγγειοπάθεια της υπεργλυκαιμίας [382] (Πίνακας 53).

Καθώς οι μισοί περίπου από τους SCAD ασθενείς που υποβάλλονται σε στεφανιογραφία έχουν φυσιολογικά αγγεία, έγινε μια εναλλακτική προσέγγιση, εξαιρώντας τους. Έτσι, ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μεγάλης (συγκριτικά με τη μέση) έκτασης ΣΝ είναι το άρρεν φύλο, προσδίδοντας Χ2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο, ο ΣΔ2, με 60% πιθανότητα να οδηγήσει σε μεγάλης έκτασης νόσο, και η ηλικία. Για κάθε δέκα έτη ζωής, αυξάνεται κατά 35% η πιθανότητα να εμφανιστεί υψηλής έκτασης νόσος. Ακολουθούν τα τριγλυκερίδια και η Lp(a). Η hsCRP παραδόξως απουσιάζει ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας, αλλά ανακτά τη θέση αυτή όταν από το πολυπαραγοντικό μοντέλο αφαιρεθεί η Lp(a). Αυτό πιθανά υποδηλώνει την εξαρτημένη σχέση μεταξύ hsCRP και Lp(a). Έχει φανεί πως οι ασθενείς με ΣΝ έχουν αυξημένη έκφραση της IL-1β και της hsCRP, οδηγώντας σε έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών και επίταση της φλεγμονής [143]. Τα φωσφολιπίδια της Lp(a) υπό τέτοιες συνθήκες οξειδώνονται και ωθούν στην αθηροσκλήρωση και τη θρόμβωση. Έχει

περιγραφεί πως τα αυξημένα επίπεδα Lp(a) προσδίδουν καρδιαγγειακό κίνδυνο μόνο όταν η hsCRP είναι πάνω από 2mg/L [383]. Το άρρεν φύλο μπορεί επίσης να προβλέψει τη μεγάλης έκτασης ΣΝ. Οι γυναίκες με SCAD έχουν λιγότερο συχνά σημαντικές στενώσεις, αλλά πιο διάχυτη νόσο [384]. Αυτό δεν είναι καθησυχαστικό, καθώς οι βλάβες αυτές μπορεί να είναι ευάλωτες βάσει συννοσηροτήτων, και μάλιστα αυξάνονται μετά την ηλικία των 50 όπου επέρχεται κατά μέσο όρο η εμμηνόπαυση. Ο κίνδυνος μεγάλης αγγειογραφικής έκτασης ΣΝ είναι αδύνατο να εκτιμηθεί με εργαλεία όπως το FRS [385]. Τέλος, το αρνητικά επηρεασμένο GFR προβλέπει με ανεξάρτητο τρόπο την πολύ εκτεταμένη ΣΝ. Ο μηχανισμός πίσω από τη συσχέτιση αυτή δεν είναι σαφής, φαίνεται όμως πως η ινσουλινοαντίσταση, το οξειδωτικό stress, το αυξημένο ινωδογόνο και η ομοκυστεΐνη που συνοδεύουν την επιδεινωμένη νεφρική λειτουργία, παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση. Το εύρημα αυτό επαναλαμβάνεται στη βιβλιογραφία για πληθυσμούς παρόμοιους με τον μελετηθέντα όταν η νεφρική λειτουργία είναι μέτρια επηρεασμένη (GFR: 72cc/min/1,73 m²) [386] (Πίνακας 53).

Η αλληλεπίδραση των παραγόντων με το φλεγμονώδες υπόβαθρο, οδηγεί στη διερεύνηση του ρόλου του γονοτύπου επί των oxPLs, Lp(a) και hsCRP όσον αφορά στην προγνωστική τους ισχύ για την έκταση ΣΝ. Βρέθηκε πως όσοι είχαν χαμηλά επίπεδα Lp(a), έχουν μισό κίνδυνο να εμφανίζουν μεγάλης έκτασης ΣΝ (Gensini >20), κάτι που παραμένει και παρουσία του γονοτύπου. Επίσης φαίνεται πως η παρουσία του γονοτύπου, αυξανόμενης της hsCRP προβλέπει τη μεγάλης έκτασης ΣΝ, αλλά όχι τη μέση (Gensini 1-20). Το αν θα εμφανίσει κάποιος SCAD είτε μεγάλης είτε μέσης έκτασης ΣΝ,

μπορεί να προβλεφθεί από την υψηλή Lp(a) που δίνει διπλάσιο κίνδυνο, ενώ η απουσία του γονοτύπου τριπλασιάζει την πιθανότητα αυτή. Η πολύ αυξημένη hsCRP δίνει διπλάσιο κίνδυνο μεγάλης έκτασης νόσου, ο οποίος διατηρείται με την παρουσία του γονοτύπου αλλά χάνεται με την απουσία του. Η προγνωστική ικανότητα των oxPLs δεν επηρεάζεται από τον γονότυπο. Διαφαίνεται εκ νέου η προστατευτική επίδραση του γονότυπου και η αύξηση των πιθανοτήτων σημαντικά εκτεταμένης νόσου εν τη απουσία του, όπως αυτή προβλέπεται από την Lp(a).

Η hsCRP μάλλον αποκτά μεγαλύτερη προγνωστική ικανότητα παρουσία του γονοτύπου. Η απουσία του γονοτύπου αφαιρεί την προγνωστική ισχύ της hsCRP. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί και από την επικράτηση διαφορετικών συνδυασμών SNPs που αφορούν στο θετικό γονότυπο.

Για τους μη διαβητικούς ασθενείς, ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της μεγάλης έκτασης ΣΝ (Gensini >20) είναι το άρρεν φύλο, η ηλικία, η νεφρική λειτουργία (GFR), η Lp(a) και η hsCRP. Η μέσης έκτασης νόσος μπορεί να προβλεφθεί με ανεξάρτητο τρόπο από το άρρεν φύλο, τη νεφρική λειτουργία, τα τριγλυκερίδια, τα oxPLs και τη hsCRP. Μάλιστα τα oxPLs προσδίδουν Χ2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο. Φαίνεται εκ νέου ο κεντρικός ρόλος της φλεγμονής, η οποία εκπεφρασμένη ως Lp(a), οδηγεί σε εκτεταμένη νόσο, ενώ ως oxPLs με ηπιότερη. Τα oxPLs, αποτέλεσμα οξειδωτικών διεργασιών, βρίσκονται κατά κόρον στην Lp(a) και λιγότερο στο ινωδογόνο, την LDL και την HDL, δίνοντας μία εξήγηση στο αποτέλεσμα αυτό [143]. Ο ρόλος της hsCRP παραμένει σταθερά προγνωστικός και στην υποομάδα αυτή των ασθενών. Σχεδόν ταυτόσημοι είναι οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για το SYNTAX score, όπου

η μέση έκταση στεφανιαίας νόσου συσχετίζεται ανεξάρτητα με το άρρεν φύλο, τη νεφρική λειτουργία και τη hsCRP, ενώ η μεγάλη έκταση με το άρρεν φύλο, τη νεφρική λειτουργία, τα τριγλυκερίδια, τα oxPLs, τη hsCRP και την παχυσαρκία με παράδοξο όμως τρόπο. Παρόλο που η παχυσαρκία είναι ένας παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς χαρακτηρίζεται από επιμέρους επιβαρυντικές καταστάσεις όπως η υπεργλυκαιμία, η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, υπάρχει στη βιβλιογραφία το λεγόμενο ' 'παράδοξο της παχυσαρκίας' '. Οι ασθενείς με αυξημένο BMI, εμφανίζουν καρδιοπροστασία, με καλύτερη πρόγνωση μετά από αγγειοπλαστική, σπανιότερα καρδιακή ανεπάρκεια αλλά και μικρότερης έκτασης ΣΝ ([387], [388]). Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης, οι ασθενείς που ' 'επωφελούνται' ' από την παχυσαρκία είναι πρωτίστως οι μη διαβητικοί [389]. Οι ασθενείς αυτοί παραπέμπονται νωρίτερα για στεφανιογραφικό έλεγχο λόγω ' 'υψηλής επικινδυνότητας' ' αλλά επίσης εμφανίζουν μια θετική αναδιαμόρφωση των αρτηριών τους, μη επιτρέποντας την κρίσιμη στένωσή τους [389] (Πίνακας 53).

Όπως και σε προαναφερθείσες υπομελέτες του παρόντος πονήματος, έτσι και εδώ, εξαιρώντας τους ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μεγάλης έκτασης νόσου ήταν, το άρρεν φύλο, το κάπνισμα και η ηλικία. Το κάπνισμα σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, συσσώρευση αιμοπεταλίων, θρόμβωση, σπασμό των στεφανιαίων αγγείων και φλεγμονή. Το κάπνισμα προβλέπει όχι μόνο τη μεγάλη αγγειογραφική έκταση ΣΝ αλλά και την ποιότητα των αθηρωματικών πλακών, καθώς σχετίζεται με μη επασβεστωμένες, και επομένως πιο ευάλωτες [390]. Δεδομένου ότι η υπάρχουσα βιβλιογραφία

αναφέρει πως τα έτη καπνίσματος και ο αριθμός τσιγάρων είναι ισχυρότατος προγνωστικός δείκτης εκτεταμένης ΣΝ και ευάλωτων πλακών, τα ευρήματά μας έχουν μεγάλη σημασία ως προς τη σύσταση διακοπής καπνίσματος. Η hsCRP δεν έχει προγνωστική ισχύ σε αυτή την υποομάδα μεμονωμένα, δηλώνοντας ίσως τη μειωμένη αξία της σε χρόνια ήπια φλεγμονή (Πίνακας 54).

		GENSINI SCORE (>20)
SCAD	ΣΥΝΟΛΟ	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ ΗΛΙΚΙΑ TRG ↓GFR Lp(a) ΣΔ
	DM	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ ΑΡΤ. ΥΠΕΡΤΑΣΗ GFR
	NON DM	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Πίνακας 54. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες εκτεταμένης στεφανιαίας νόσου.

Εξαιρώντας τους ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς, η παρουσία του γονοτύπου ενισχύει προγνωστικά τα oxPLs, και η απουσία του την Lp(a), όσον αφορά στην παρουσία μέσης και μεγάλης έκτασης νόσου. Η hsCRP δεν επηρεάζεται προγνωστικά από τον γονότυπο στην υποομάδα αυτή. Φαίνεται ξανά λοιπόν ο προστατευτικός ρόλος του γονοτύπου που χάνεται όσον αφορά στην επίδρασή του στα oxPLs σε μη διαβητικούς SCAD ασθενείς, ως προς την έκταση νόσου. Κάτι τέτοιο επιβεβαιώνει παλαιότερα ευρήματα όπου σε

μη διαβητικούς, ο γονότυπος επηρεάζει προγνωστικά μόνο όταν η Lp(a) είναι στο ανώτερο τεταρτημόριο και δεν αφορά στα oxPLs ([143], [391]) (Πίνακας 55).

Όσον αφορά τους προγνωστικούς παράγοντες έκτασης ΣΝ σε διαβητικούς SCAD ασθενείς (Gensini score), ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μέσης έκτασης νόσου είναι η γλυκόζη, το κάπνισμα, η νεφρική λειτουργία και η hsCRP (όχι στις πολύ υψηλές συγκεντρώσεις της). Οι ίδιοι παράγοντες, εκτός από τη γλυκόζη, προβλέπουν και το μέσο SYNTAX score. Για τη μεγάλη έκταση ΣΝ, ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες είναι το άρρεν φύλο, η γλυκόζη, η αρτηριακή υπέρταση και η hsCRP. Πανομοιότυποι είναι οι παράγοντες που ορίζουν και το μεγάλο SYNTAX score. Έτσι, ένας συνδυασμός παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου και της hsCRP είναι εκείνα που σε διαβητικούς ασθενείς προβλέπουν με ικανό τρόπο τη σοβαρή έκταση ΣΝ. Βλέπουμε δε να επιβεβαιώνεται η μη προγνωστική ικανότητα των Lp(a), oxPLs σε διαβητικούς ασθενείς, όσον αφορά την έκταση νόσου [391].

Χωρίς να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας, μόνο το UKPDS, και όχι το FRS, προβλέπει την έκταση νόσου, (μεσαία ή εκτεταμένη). Τα risk scores δημιουργήθηκαν και ευρέως αξιολογήθηκαν για την εκτίμηση εμφάνισης ΣΝ και MACES. Δεδομένου όμως ότι οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου, σε ένα ποσοστό 25-50% αδυνατούν να προβλέψουν την παρουσία σημαντικής αγγειογραφικά νόσου, πιθανώς η χρήση τους να μπορεί να διευρυνθεί. Το UKPDS, εμφανίζει μεγαλύτερη προγνωστική ισχύ όσον αφορά στην έκταση ΣΝ σε SCAD διαβητικούς ασθενείς, συγκριτικά με το FRS ήτοι 78,5% και 76,3% αντίστοιχα [392]. Αυτό είναι ένα συμβατό με

τη βιβλιογραφία αποτέλεσμα, καθώς η Framingham Heart Study δεν συμπεριέλαβε ικανό αριθμό διαβητικών. Το UKPDS λαμβάνει υπόψη το φύλο, την ηλικία, τη διάρκεια ΣΔ2, την HbA1c, τη HDL, την ολική χοληστερόλη, τη ΣΑΠ, το κάπνισμα, την εθνικότητα και την παρουσία κοιλιακής μαρμαρυγής. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, προτείνεται ως μέσο εκτίμησης εμφάνισης εκτεταμένης ΣΝ σε SCAD διαβητικούς ασθενείς (Πίνακας 53).

		GENSINI S. (1-20)	SYNTAX S. (1-10)	GENSINI S. (>20)	SYNTAX S. (>10)
SCAD	ΣΥΝΟΛΟ	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ hsCRP	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ hsCRP	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ ΗΛΙΚΙΑ ΑΡΤ. ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΚΑΠΝΙΣΜΑ TRG GFR Lp(a) hsCRP	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ ΗΛΙΚΙΑ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΣΔ hsCRP
	DM	GLC GFR ΚΑΠΝΙΣΜΑ hsCRP	GFR ΚΑΠΝΙΣΜΑ hsCRP	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ ΑΡΤ. ΥΠΕΡΤΑΣΗ GLC hsCRP	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ ΑΡΤ. ΥΠΕΡΤΑΣΗ GLC hsCRP
	NON DM	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ TRG GFR oxPLs hsCRP	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ GFR hsCRP	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ ΗΛΙΚΙΑ GFR Lp(a) hsCRP	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ TRG GFR ↓BMI oxPLs hsCRP

ACS		ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ	ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ
			ΗΛΙΚΙΑ	ΗΛΙΚΙΑ	ΗΛΙΚΙΑ
	hsCRP		hsCRP	hsCRP	ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ
					hsCRP

Πίνακας 53. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες έκτασης στεφανιαίας νόσου.

Επεκτείνοντας την οπτική αυτή, αναζητήθηκαν οι προγνωστικοί παράγοντες μεταξύ μέσης και εκτεταμένης ΣΝ, εξαιρώντας τους έχοντες φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία. Έτσι, το άρρεν φύλο, η αρτηριακή υπέρταση και η νεφρική λειτουργία συνεχίζουν να προβλέπουν τη μεγάλης έκτασης νόσο. Τουναντίον, η hsCRP χάνει την προγνωστική της ισχύ, υπογραμμίζοντας την ικανότητα να προβλέψει μεν την παρουσία σημαντικών στενώσεων αλλά όχι να διαχωρίσει την πιθανότητα εμφάνισης μέσης ή εκτεταμένης νόσου. Σημαντικό ρόλο σε αυτή την επιφανειακή παραδοξότητα παίζει η χρόνια φλεγμονή του διαβήτη, η οποία μειώνει τη διακριτική της αξία. Τέλος, παρόλο που δεν είναι ανεξάρτητος παράγοντας, τα πολύ αυξημένα επίπεδα Lp(a) προσδίδουν X2,4 φορές υψηλότερο κίνδυνο για υψηλότατο Gensini score, ένα εύρημα που θεωρείται επαναλαμβανόμενο [143].

Η παρουσία του γονοτύπου χαρίζει προγνωστική ισχύ για παρουσία σημαντικής ΣΝ στους ασθενείς με υψηλά επίπεδα oxPLs και μάλιστα X2,6 κίνδυνο. Η hsCRP δεν αποκτά προγνωστική δύναμη βάσει γονοτύπου. Όσον αφορά στους έχοντες παθολογικά αγγεία, η προγνωστική ισχύς για εμφάνιση μεγάλης έκτασης ΣΝ, των hsCRP, Lp(a), oxPLs δεν επηρεάζεται από τον γονότυπο (Πίνακας 55).

		ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ (+)			ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ (-)		
		hsCRP	oxPLs	Lp(a)	hsCRP	oxPLs	Lp(a)
SCAD	GENSINI SCORE						
	ΣΥΝΟΛΟ	1-20	-	-	↑↑	-	↑↑↑
		>20	↑↑	-	↑↑	-	↑↑↑
	DM	1-20	-	↑↑	-	-	-
		>20	-	-	-	-	-
	NON DM	1-20	-	↑		-	
		>20	-			-	↑

Πίνακας 55. Η επιρροή του γονοτύπου στην προγνωστική ισχύ των hsCRP, oxPLs, Lp(a) ως προς την έκταση στεφανιαίας νόσου.

Επιπλέον, για τον ίδιο πληθυσμό των SCAD με διαβήτη, το άρρεν φύλο, το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η γλυκόζη, η τυπικότητα των συμπτωμάτων, η καλή έως μέτρια νεφρική λειτουργία και η hsCRP, συσχετίστηκαν με παρουσία τουλάχιστον ενός σημαντικά στενωμένου αγγείου. Σημειώνεται εκ νέου η απουσία της HbA1c. Οι παράγοντες που σχετίζονται με CAT 1, 2 ή 3 είναι το άρρεν φύλο, η αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα και τα αυξημένα επίπεδα Lp(a) και hsCRP. Με την υψηλότερη έκταση (CAT 3) σχετίζονται η γλυκόζη, HbA1c, η Lp(a) και η hsCRP. Το UKPDS αυξάνεται με την αύξηση των κατηγοριών, επιβεβαιώνοντας την προαναφερθείσα πρόταση για ευρεία χρήση του. Η απουσία των συμπτωμάτων σχετίστηκε με 60% πιθανότητα να έχουν τη χαμηλότερη κατηγορία Gensini, όταν συγκρίνουμε τα χαρακτηριστικά εκείνα των CAT 1, 2 και 3. Μάλιστα η τυπική συμπτωματολογία δίνει 38% πιθανότητα να είναι μέτριας και 45% σοβαρής έκτασης ΣΝ.

Αντίστοιχα, η απουσία ή η ατυπία της συμπτωματολογίας για μη διαβητικούς SCAD ασθενείς δίνει 25% πιθανότητα να υπάρχει έστω και ένα αγγείο σημαντικά στενωμένο, σε αντίθεση με το 57% των τυπικών συμπτωμάτων. Ειδικότερα όσοι μη διαβητικοί έχουν τυπική συμπτωματολογία, έχουν κατά 33% μέσης και 28% μεγάλης έκτασης ΣΝ. Έτσι, η τυπικότητα των συμπτωμάτων σε διαβητικούς και μη ασθενείς αποκτά σημαντική θέση στην εκτίμηση της αγγειογραφικής εικόνας των ασθενών. Για το διαβητικό πληθυσμό με τα υψηλά ποσοστά σιωπηράς ισχαιμίας που συνοδεύει την αυτόνομη νευροπάθεια, η προγνωστική ισχύς της εκάστοτε συμπτωματολογίας είναι ακόμη πιο ισχυρή [309] (Πίνακας 56).

SCAD (GENSINI)	DM	NON DM
0	17%	39%
1-20	38%	33%
>20	45%	28%

Πίνακας 56. Η αγγειογραφική έκταση στεφανιαίας νόσου σε διαβητικούς και μη ασθενείς με τυπικά συμπτώματα.

5. ΤΑ ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΑΡΔΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ (MACES)

Ως μείζονα ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάματα ορίστηκαν ο καρδιαγγειακός θάνατος, το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, η ανάγκη για επαναγγείωση, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) και ο θάνατος από κάθε αιτία. Από

τους 1104 συμμετέχοντες, το τηλεφωνικό follow up ολοκληρώθηκε στους 895, δηλαδή σε ένα ποσοστό 18,9% δεν κατέστη δυνατό να ολοκληρωθεί. Συνολικά το 11% των ασθενών εμφάνισαν MACES, με συχνότερο το ΑΕΕ (5%). Μόλις το 1,7% εμφάνισε ανάγκη για επαναιμάτωση.

Οι ασθενείς μετά από ένα ACS αντιμετωπίζονται με επιθετική φαρμακευτική αγωγή και αυστηρά υγιεινοδιαιτητικά μέτρα, ώστε να επιτευχθούν οι στόχοι για την αρτηριακή υπέρταση, τη χοληστερόλη, τη γλυκαιμική ρύθμιση και τη διακοπή καπνίσματος. Scores όπως τα GRACE και TIMI, βασίζονται επιδημιολογικά στους παράγοντες αυτούς. Παρόλα αυτά, και παρά την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που ακολουθεί, ένα 9-14% των ασθενών αυτών εμφανίζει MACES [393]. Αυτό καταδεικνύει την ανάγκη για αναθεώρηση των προγνωστικών παραγόντων MACES στον ειδικό αυτό πληθυσμό και τη ρύθμιση αυτών όπου είναι εφικτό. Σε αρμονία με τα ποσοστά που αναφέρθηκαν, το 12,2% των ACS ασθενών του παρόντος πονήματος εμφάνισε MACES. Συχνότερα παραμένουν τα ΑΕΕ. Ως μοναδικοί ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες MACES για τον πληθυσμό αυτό είναι η ηλικία και η παρουσία του γονοτύπου. Η παρουσία του γονοτύπου προσδίδει Χ3 κίνδυνο ενώ για κάθε ηλικιακό έτος που περνά, ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 7%. Κανένας καθιερωμένος παράγοντας κινδύνου δεν μπορεί να προβλέψει τα MACES σε ACS ασθενείς, ενώ ο γονότυπος αποκτά καίριο ρόλο. Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η IL-33 έχουν σχετισθεί με MACES σε ACS ασθενείς ανεξαρτήτως κάθε άλλου παράγοντα [394]. Τα επίπεδα IL-1β έχουν βρεθεί προγνωστικά των MACES μετά από OEM [395] αλλά καμία έως τώρα μελέτη δεν έδειξε την προγνωστική ισχύ του γονοτύπου IL-1. Τα δεδομένα που δείχνουν τη σημασία νεότερων δεικτών

φλεγμονής στην υποομάδα αυτή όλο και πληθαίνουν, ενώ ο γονότυπος προτείνεται για συναξιολόγηση κινδύνου MACES στους ACS ασθενείς, προς καλύτερη αντιμετώπισή τους.

Από τους δείκτες αυτούς φαίνεται να εξαιρείται η hsCRP, πιθανώς λόγω των ούτως ή άλλως αυξημένων επιπέδων της. Με την πάροδο δε των μηνών, όσοι έχουν ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα hsCRP εμφανίζουν δυσμενέστερη πρόγνωση με σταθερά περισσότερα MACES. Ειδικότερα, στα 4 έτη (48 μήνες), το 20% των ασθενών αυτών θα εμφανίσει MACE. Αξίζει να σημειωθεί πως, αν και εξαρτημένος παράγοντας, το πρότερο ιστορικό ΣΝ προσδίδει Χ2,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για MACES. Κάτι τέτοιο μπορεί να ερμηνευθεί με την ποιότητα και έκταση των αθηρωματικών πλακών, παράγοντας που θα έπρεπε να συνεκτιμάται στην αξιολόγηση των ασθενών αυτών [396].

Οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες MACES σε SCAD ασθενείς είναι διαφορετικοί και περιλαμβάνουν την ηλικία, την αρτηριακή υπέρταση και την Lp(a). Ο γονότυπος εμφανίζει οριακή σημαντικότητα, για το λόγο αυτό ορίστηκαν τέσσερις νέες υποομάδες με όριο τη διάμεση τιμή της Lp(a) και την απουσία ή παρουσία του γονοτύπου. Από τη νέα αυτή πολυπαραγοντική μελέτη φαίνεται πως η παρουσία γονοτύπου σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα Lp(a) προσδίδει περίπου διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης MACES, συγκριτικά με εκείνους που έχουν αρνητικό γονότυπο και χαμηλά επίπεδα Lp(a). Η παρουσία του γονοτύπου λοιπόν και στη σταθερή στεφανιαία νόσο, ειδικά επί αυξημένης Lp(a), προβλέπει την εμφάνιση MACES. Η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας προσδίδοντας 3,6 φορές υψηλότερο κίνδυνο για

MACES σε SCAD ασθενείς. Μάλιστα φαίνεται πως στην 4ετία του follow up, το 15% των υπερτασικών ασθενών θα εμφανίσουν κάποια μορφή MACE. Η σημασία της έχει υπογραμμισθεί στη μελέτη SPRINT όπου σε SCAD ασθενείς, η αυστηρή ρύθμιση της ΣΑΠ<120mmHg δίνει 2% όφελος ως προς τον κίνδυνο ανάπτυξης MACES [397]. Επίσης, χωρίς να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας, το προηγούμενο ιστορικό ΣΝ σχετίζεται με Χ1,6 φορές υψηλότερο κίνδυνο για MACES, όπως ίσχυε και για τους ACS. Τέλος, η μεγάλης αγγειογραφικής έκτασης ΣΝ, είτε βάσει Gensini είτε βάσει SYNTAX, κάνει Χ2,3 φορές πιο πιθανή την εμφάνιση MACES στους ασθενείς αυτούς. Η παράμετρος αυτή δεν είναι ανεξάρτητη προγνωστικά, όπως έχει βρεθεί και σε άλλες μελέτες. Προτείνεται η συναξιολόγησή της με την αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα, τον ΣΔ2, το λόγο LDL/HDL, το BMI και το οικογενειακό ιστορικό ΣΝ, το φύλο, την ηλικία, τη hsCRP και το Nt-proBNP [398]. Έτσι, αν στους ACS είχε μεγάλη σημασία η ποιότητα των πλακών και η εντοπισμένη φλεγμονή τους, στους SCAD η πιθανότητα MACES σχετίζεται περισσότερο με την καθαυτή έκταση της νόσου. Μια τέτοια εκτίμηση του κινδύνου ίσως μεταβάλει τον τρόπο αντιμετώπισης (αγγειοπλαστική, CABG) των ασθενών αυτών. Σημειούται δε εκ νέου η απουσία της hsCRP ως προγνωστικού παράγοντα MACES. Αυτό πιθανώς σχετίζεται με τη χρόνια λήψη στατινών από τους ασθενείς της κατηγορίας αυτής, οι οποίες μειώνουν ομοιογενώς τη hsCRP [399].

Διαχωρίζοντας τους μη διαβητικούς SCAD βλέπουμε μία άνοδο της συχνότητας των θανάτων, ίδια με τα ΑΕΕ. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες MACES ήταν η ηλικία, το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση και η Lp(a), όμοια με του συνολικού SCAD πληθυσμού. Η δε αρτηριακή

υπέρταση, ως εκφραστής του συνολικού παθολογικού προφίλ, δίνει X3,7 μεγαλύτερο κίνδυνο και στην υποομάδα αυτή. Αναδεικνύεται λοιπόν ως σημαντικότερος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων για τους SCAD. Οριακή σημαντικότητα δείχνει και το προηγούμενο ιστορικό ΣΝ. Για τους διαβητικούς SCAD ασθενείς, ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες παραμένουν η ηλικία και η αρτηριακή υπέρταση, ενώ είναι η πρώτη υποομάδα που εμφανίζει τη hsCRP σαν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα. Οι υπερτασικοί SCAD ασθενείς, στους 48 μήνες follow up, έχουν 13% πιθανότητα εμφάνισης MACES, ανεξαρτήτως των λοιπών παραγόντων κινδύνου.

Στο διαφορετικό ερώτημα του αν τελικά η ύπαρξη ΣΔ αλλάζει την την προγνωστική αξία κάποιων παραγόντων, φαίνεται ότι μεταβάλλεται η προγνωστική αξία του καπνίσματος που σε διαβητικούς και μόνον SCAD ασθενείς, αυξάνει X1,8 τον κίνδυνο για MACES. Το κάπνισμα οδηγεί σε βλάβη του ενδοθηλίου και ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης, τα οποία ενισχύονται παρουσία διαβήτη. Μάλιστα η σχέση αλληλεπίδρασης τους εικάζεται πως είναι ακόμη και αιτιολογική, με το κάπνισμα να δυσχεραίνει τη διατήρηση ευγλυκαιμίας σε υπεργλυκαιμικούς ασθενείς, καταλήγοντας σε διαβήτη. Υπάρχει η άποψη ότι οι καπνιστές διαβητικοί SCAD ασθενείς εμφανίζουν επίσης γρήγορα MACES. Μιας και πρόκειται για έναν τροποποιήσιμο παράγοντα πρόγνωσης μικρο-και μακρο-αγγειοπάθειας, είναι εξαιρετικής σημασίας να αξιολογείται η ιδιαίτερα επιβαρυντική του ισχύς σε διαβητικούς ασθενείς [400].

Για τους διαβητικούς ασθενείς, ο μόνος παράγοντας που σχετίζεται με ταχεία (<24 μηνών) εμφάνιση MACES είναι η hsCRP, ενώ το κάπνισμα δεν

φαίνεται να επιδρά στο παραπάνω. Αντίθετα στους μη διαβητικούς, κλασικοί παράγοντες κινδύνου που προβλέπουν και τα MACES, προβλέπουν και την βραχυχρόνια εμφάνισή τους. Έτσι, η ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση, το προϋπάρχον ιστορικό ΣΝ και η έκταση αυτής (Gensini score) προβλέπουν την ταχύτερη εμφάνιση MACES. Η αρτηριακή υπέρταση έχει την ισχυρότερη προγνωστική ισχύ για την υποομάδα αυτή, προσδίδοντας Χ8 κίνδυνο ταχέων MACES. Μόνον οριακά εμφανίζεται να σχετίζεται η hsCRP όσον αφορά την ταχεία εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβαμάτων στους ασθενείς αυτούς. Τα παραπάνω ευρήματα πιθανά υποδηλώνουν στην συσχέτιση των ACS με την έντονη φλεγμονή, ενώ τα SCAD χαρακτηρίζονται από μια ήπια χρόνια φλεγμονή, σε έδαφος εκτεταμένης αγγειογραφικής νόσου που επιδεινώνεται από τη συνύπαρξη κλασικών παραγόντων κινδύνου (Πίνακας 57).

Έγινε τέλος, ένας ορισμός τεσσάρων νέων ομάδων βάσει διαβήτη και παρουσίας ΣΝ (CAD 0-1), με σκοπό να μελετηθεί η συχνότητα και η ταχύτητα με την οποία αναπτύσσονται τα MACES. Φάνηκε, ότι οι SCAD ασθενείς με παρουσία τουλάχιστον ενός σημαντικά στενωμένου αγγείου (CAD=1), ανεξάρτητα από την παρουσία του διαβήτη, εμφανίζουν και στους 24 και στους 48 μήνες, συχνότερα MACES. Παρόλο που στους 24 μήνες φαίνεται μια ελαφρώς μεγαλύτερη συχνότητα MACES στους στεφανιαίους ασθενείς που έχουν και διαβήτη, στους 48 μήνες οι καμπύλες πρακτικά ταυτίζονται. Αντιθέτως, ο σακχαρώδης διαβήτης απουσία αγγειογραφικά σημαντικής στεφανιαίας νόσου δεν προβλέπει τα MACES είτε στους 24, είτε στους 48 μήνες. Οι δε καμπύλες των διαβητικών με και χωρίς CAD δεν ταυτίζονται έως τουλάχιστον τους 48 μήνες. Στα 1998, οι Haffner

et al. διατύπωσαν τη θεωρία του ότι ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου, βασιζόμενοι στα ευρήματα όπου ο διαβητικός ασθενής έχει την ίδια πιθανότητα με τον εμφραγματία μη διαβητικό ασθενή (CAD=1) να εμφανίσει μελλοντικά OEM [197]. Τα δεδομένα που παρουσιάζονται στο παρόν πόνημα έρχονται σε αντίθεση με αυτή την ισοδυναμία. Ο διαβητικός ασθενής έχει σαφώς μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης MACES από έναν γνωστό στεφανιαίο ασθενή (CAD=1). Η παρουσία σημαντικής αγγειογραφικά στεφανιαίας νόσου είναι εκείνη που καθορίζει τα MACES, είτε εμφανίζει διαβήτη είτε όχι. Η 'κατάρριψη' της ισοδυναμίας αυτής ήρθε επίσης από μια μεγάλη μεταανάλυση το 2009, όπου συμπερασματικά οι διαβητικοί έχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης νέου ACS συγκριτικά με τους έχοντες πρότερο ιστορικό ΣΝ [401]. Ακολούθησαν μελέτες που συμπεριέλαβαν ευρύτερο πληθυσμό ασθενών, όπως αυτοί συναντώνται στην καθ' ημέρα πράξη, με ή χωρίς διαβήτη, με ή χωρίς ιστορικό ΣΝ και με ή χωρίς συμπτωματολογία. Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι σε πρωτοδιάγνωση ΣΔ και πρωτοδιάγνωση ΣΝ, ο μελλοντικός κίνδυνος CAD ήταν διπλάσιος για τους διαβητικούς και τριπλάσιος για τους στεφανιαίους ασθενείς. Για κάθε στιγμή σύγκρισης, οι διαβητικοί είχαν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων, συγκριτικά με τους έχοντες ιστορικό ΣΝ [402].

Υπάρχει μια ενδιαφέρουσα ομάδα SCAD διαβητικών ασθενών, που αποτελεί το 9,2% αυτών, χωρίς αγγειογραφική νόσο, οι οποίοι εμφανίζουν MACES. Κανένας από τους υπό μελέτη παράγοντες, είτε βιοχημικός, είτε γονιδιακός δεν προβλέπει τα συμβάντα στους ασθενείς αυτούς. Σε αρμονία λοιπόν με τα ανωτέρω, μέσα από τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται, προτείνεται

η αντιμετώπιση του ΣΔ ως ενός επιβαρυντικού παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ΣΝ, του οποίου η αντιμετώπιση και πρόληψη των συνεπειών θα πρέπει να βασίζεται στον τρόπο ζωής, τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα και το γονιδιακό υπόβαθρο του καθενός. Πιθανότατα δεν πρόκειται για ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου, και ίσως η αντιμετώπισή του οφείλει να λάβει υπόψη το γεγονός αυτό. Αντίθετα, η προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσος, πρέπει να αντιμετωπίζεται επιθετικά, με φαρμακευτική αγωγή επιπλέον των προτεινόμενων αλλαγών στον τρόπο ζωής, μιας και αποτελεί τον ισχυρότερο ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα νέων μελλοντικών στεφανιαίων επεισοδίων.

		ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΟΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	
		ΓΕΝΙΚΑ	<24 ΜΗΝΕΣ
SCAD	ΣΥΝΟΛΟ	<p>ΗΛΙΚΙΑ</p> <p>ΑΡΤ. ΥΠΕΡΤΑΣΗ</p> <p>Lp(a)</p> <p>Hχ ΣΝ</p> <p>ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ (+)</p> <p>↑Lp(a)-ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ (+)</p>	
	DM	<p>ΗΛΙΚΙΑ</p> <p>ΑΡΤ. ΥΠΕΡΤΑΣΗ</p> <p>hsCRP</p>	hsCRP
	NON DM	<p>ΗΛΙΚΙΑ</p> <p>ΑΡΤ. ΥΠΕΡΤΑΣΗ</p> <p>ΚΑΠΝΙΣΜΑ</p> <p>Lp(a)</p> <p>Hχ ΣΝ</p>	<p>ΗΛΙΚΙΑ</p> <p>ΑΡΤ. ΥΠΕΡΤΑΣΗ</p> <p>Hχ ΣΝ</p> <p>↑Gensini score</p>
ACS		<p>ΗΛΙΚΙΑ</p> <p>ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ (+)</p>	

Πίνακας 57. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες MACES σε ασθενείς με σταθερή και ασταθή στεφανιαία νόσο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ρόλος των κλασικών και νεότερων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στην ανάπτυξη, έκταση και τρόπο εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου.

Αικατερίνη Μαρίνη

Διδακτορική Διατριβή

Υπάρχουσα Γνώση – Σκοπός Μελέτης. Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου στο δυτικό κόσμο. Η αθηροσκλήρωση, η οποία είναι το υπόστρωμα την πλειοψηφίας των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, είναι μια κυρίως φλεγμονώδης διεργασία που ξεκινά από τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Πληθώρα παραγόντων έχουν αποδείξει τη συμβολή τους στη διεργασία αυτή, συμβάλλοντας στην εκτίμηση και πρόγνωση των καρδιαγγειακών ασθενών. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 προσδίδει έως 5πλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου και συχνά λογίζεται ισοδύναμός της. Χαρακτηρίζεται από μεγάλο αριθμό συννοσηροτήτων, πέραν της υπεργλυκαιμίας και της φλεγμονής, δημιουργώντας αυτομάτως μία ομάδα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Πάρα ταύτα το 1/3 έως 1/2 των περιπτώσεων καρδιαγγειακής νόσου δεν μπορεί να συσχετισθεί ούτε με την παρουσία διαβήτη αλλά ούτε με κανέναν άλλο καθιερωμένο παράγοντα

κινδύνου. Επιπλέον, υφίσταται ικανή μερίδα ασθενών, με δυσμενή χαρακτηριστικά που δεν εμφανίζουν στεφανιαία νόσο, είτε που έχουν άριστη πρόγνωση μετά από καρδιαγγειακά συμβάντα.

Τα τελευταία έτη έχει δοθεί ιδιαίτερο ερευνητικό βάρος στη σημασία της φλεγμονής και των μορίων που την εκπροσωπούν. Φαίνεται πως ο ρόλος τους είναι κεντρικός έως αιτιοπαθολογικός, ενώ ταυτόχρονα υφίσταται κάποιου είδους γενετική προδιάθεση. Η αναζήτηση γονιδίων που σχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο έχει αποδώσει τουλάχιστον 20 ισχυρούς γονιδιακούς τόπους, οι οποίοι αφορούν πρωτίστως στη ρύθμιση λιπιδίων, καταλείποντας όμως αβεβαιότητα ως προς τη φλεγμονή. Οι μονήρεις γονιδιακές παραλλαγές, που αφορούν στη φλεγμονή και την ταυτόχρονη ρύθμιση οξειδωμένων φωσφολιπιδίων και λιποπρωτεϊνών γενικά, αποτελούν υποσχόμενο και εξελισσόμενο πεδίο έρευνας. Η επιρροή τους σε παλαιότερους αλλά και αναδυόμενους παράγοντες αθηρωμάτωσης ίσως αποτελεί το κλειδί για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας και της κλινικής εκδήλωσης της αθηροσκλήρωσης και της στεφανιαίας νόσου.

Η έκταση της στεφανιαίας νόσου καθορίζεται στεφανιογραφικά μέσα από ειδικά scores. Η στεφανιογραφία είναι μια ακριβής αλλά αιματηρή και δαπανηρή εξέταση. Έχουν γίνει προσπάθειες ανίχνευσης δεικτών που θα μπορούσαν να προβλέψουν όχι μόνο την παρουσία σημαντικών αγγειογραφικά βλαβών, αλλά και την έκτασή τους. Φαίνεται πως οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου δεν προβλέπουν ικανοποιητικά τα παραπάνω, ειδικά επί οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων, ενώ είναι πιθανό γονίδια της φλεγμονής να επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά την προγνωστική σημασία ειδικών μορίων.

Ακόμη μεγαλύτερη πρόκληση αποτελεί η πρόγνωση της έκτασης αθηρωμάτωσης των ασθενών με σταθερή ή ασταθή στεφανιαία νόσο. Η δυνατότητα πρόγνωσης θα μειώσει τον αριθμό των πραγματοποιούμενων αιματηρών καθετηριασμών και θα συμβάλει στην ορθότερη συντηρητική αντιμετώπιση τους. Προς αυτή την κατεύθυνση είναι σημαντικός ο εντοπισμός νέων, αξιόπιστων και εύκολα μετρήσιμων δεικτών, που θα μπορούσαν να εφαρμοστούν για τη διάγνωση, την εκτίμηση της έκτασης νόσου και την πρόγνωση κάθε μελλοντικού καρδιαγγειακού ασθενούς. Η επιλεκτική ενσωμάτωσή τους σε πολυπαραγοντικά μοντέλα ίσως επιτρέψει την επιθετική διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση συγκεκριμένων ασθενών συμβάλλοντας στην προληπτική καρδιολογία.

Σκοποί της παρούσας εργασίας ήταν: (1) Ο προσδιορισμός των δημογραφικών, κλινικών, εργαστηριακών, γονιδιακών και στεφανιογραφικών παραγόντων που χαρακτηρίζουν τον τρόπο έκφρασης της στεφανιαίας νόσου. (2). Η σύγκριση ασθενών με σταθερά και ασταθή στεφανιαία σύνδρομα όσον αφορά την σημασία καθιερωμένων και αναδυόμενων παραγόντων κινδύνου. Επίσης, η αναζήτηση προγνωστικών δεικτών και μέσα από αυτούς η δημιουργία πολυπαραγοντικών μοντέλων πρόβλεψης του τρόπου εμφάνισης και έκτασης της στεφανιαίας νόσου. Επιπλέον, η διερεύνηση του ρόλου του σακχαρώδους διαβήτη ως αυτούσιου παράγοντα κινδύνου, αλλά και ως προς την επίδρασή του στους υπόλοιπους δείκτες. Τέλος, η μελέτη της επιρροής έξι γονιδιακών πολυμορφισμών της IL-1 στην προγνωστικότητα πολλαπλών παραγόντων κινδύνου, και ειδικότερα των δεικτών φλεγμονής, σε σταθερή στεφανιαία νόσο και οξεία συμβάματα. (3). Η μελέτη της αγγειογραφικής έκτασης σε

ασθενείς με σταθερά και ασταθή στεφανιαία σύνδρομα καθώς και των παραγόντων εκείνων που την προβλέπουν. Η σημασία της συμπτωματολογίας στην τελική παρουσία σημαντικής νόσου σε σταθερούς στεφανιαίους ασθενείς αποτέλεσε ένα επιπλέον ερευνητικό πεδίο. (4). Ο καθορισμός προγνωστικών δεικτών για μείζονα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα (MACES). Παράλληλα, η αναζήτηση πιθανής μεταβολής της ισχύος των προγνωστικών παραγόντων, λόγω εναλλακτικών γονιδιακών πολυμορφισμών (SNPs) του γονίδιου της IL-1. Τέλος, η διερεύνηση της ισοδυναμίας σακχαρώδους διαβήτη και στεφανιαίας νόσου ως προς την εμφάνιση MACES.

Υλικό – Μέθοδοι. Στη μελέτη συμμετείχαν 1104 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφία λόγω υποψίας στεφανιαίας νόσου (σταθερή και ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασυμπτωματικοί με θετικές μη επεμβατικές δοκιμασίες ισχαιμίας). Εξαιρέθηκαν εκείνοι με ιστορικό επαναιμάτωσης ή/και με στένωση αορτικής βαλβίδας. Για όλους τους συμμετέχοντες κατεγράφησαν η συμπτωματολογία, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι έξεις και ο τρόπος του ζην, το οικογενειακό ιστορικό ΣΝ και ΣΔ καθώς και οι συννοσηρότητες ή η λαμβανομένη φαρμακευτική αγωγή. Τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά και η τιμή αρτηριακής πίεσης μετρήθηκαν προ της στεφανιογραφίας. Από δείγμα αίματος που ελήφθη κατά τη στεφανιογραφία μετρήθηκαν άμεσα οι τιμές όλων των κοινών βιοχημικών δεικτών (λ.χ. Glc, Ur, Cr, UA, HbA1c, LDL, HDL, TRG), του δείκτη φλεγμονής hsCRP και ακολούθως υπολογίσθηκαν ο δείκτης μάζας σώματος και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (BMI, GFR). Ικανή ποσότητα πλάσματος και ολικού αίματος

καταψύχθηκε και εστάλη σε ειδικό κέντρο των Η.Π.Α. όπου αναλύθηκαν τα επίπεδα επιπλέον φλεγμονωδών ουσιών (oxPLs, Lp(a)) καθώς και έξι γονιδιακοί πολυμορφισμοί της IL-1α και IL-1β. Από αυτούς μελετήθηκαν οι IL1A(4845) rs1756, IL1B(3954) rs1143634, IL1B(-511), rs16944. Ως θετικός γονότυπος ορίσθηκαν οι συνδυασμοί εκείνοι που σχετίζονται με υψηλότερη IL-1 α, β. Τέλος για κάθε ασθενή, τα στεφανιογραφικά ευρήματα αξιολογήθηκαν μέσα από επτά scores, αλλά προς περαιτέρω συσχετισμούς χρησιμοποιήθηκαν τα Gensini και SYNTAX score. Η ποσοτική αξιολόγηση της στεφανιογραφίας με QCA βαθμολόγησε με λεπτομέρεια την αθηρωματική πλάκα για όλους τους συμμετέχοντες. Το σύνολο των ασθενών χωρίστηκε σε σταθερούς (N=854) και ασταθείς στεφανιαίους (N=250), και αυτοί με τη σειρά τους σε διαβητικούς και μη. Για κάθε υποσύνολο, δηλαδή για τους SCAD-DM (N=390), SCAD-nonDM (N=464), ACS-DM (N=102), ACS-nonDM (n=148), έγινε σύγκριση για όλους τους ανωτέρω παράγοντες. Η σύγκριση αφορούσε επιπροσθέτως τη σταθερή με την ασταθή νόσο συνολικά αλλά και ανά κατηγορία παρουσίας σακχαρώδους διαβήτη, όπου η αναζήτηση προγνωστικών παραγόντων αφορούσε και στην επιρροή των τριών γονιδιακών τόπων. Προς καλύτερη αξιολόγηση, και καθορισμό αλληλεπιδράσεων, πραγματοποιήθηκε διαστρωμάτωση βάσει συγκέντρωσης των φλεγμονωδών μορίων και των αγγειογραφικών scores, και σχηματίσθηκαν επιπλέον ομάδες με κριτήριο τη μέση τιμή και την παρουσία ή απουσία του γονοτύπου. Τέλος, ορίσθηκαν ως μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα ο θάνατος από κάθε αιτία, ο καρδιαγγειακός θάνατος, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η ανάγκη επαναιμάτωσης και το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Στους 48 και στους 60

μήνες μετά τη στεφανιογραφία έγινε τηλεφωνικό follow up, το οποίο κατέστη εφικτό για το 81.1 % των συμμετεχόντων. MACES σημειώθηκαν περίπου στο 11% των επιτυχώς ολοκληρωμένων follow-up με συχνότερο όλων το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Για όσους εμφάνισαν MACES αναζητήθηκαν όχι μόνο προγνωστικοί δείκτες, αλλά έγινε και νέα ομαδοποίηση για τη μελέτη πιθανής ισοδυναμίας στεφανιαίας νόσου και διαβήτη.

Αποτελέσματα: Πρώτη υπομελέτη. Οι ασθενείς που οδηγούνται σε στεφανιογραφία είναι πρωτίστως άνδρες, ηλικίας 65,2 ($\pm 10,99$) ετών, ενεργοί καπνιστές (37,5%) και υπέρβαροι/παχύσαρκοι (80,5%). Υπερλιπιδαιμία εμφανίζει το 82% και αρτηριακή υπέρταση το 77% των ασθενών. Περίπου οι μισοί είναι διαβητικοί (44,6%), το 35,6% έχει οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, και μόλις το 22,3% αυτών είναι γνωστοί στεφανιαίοι ασθενείς. Τέλος, χαρακτηρίζονται από υψηλούς δείκτες φλεγμονής και ικανοποιητική νεφρική λειτουργία.

Δεύτερη υπομελέτη. Οι σταθεροί στεφανιαίοι ασθενείς εμφανίζουν δυσμενέστερο καρδιαγγειακό προφίλ, συγκριτικά με τους ασταθείς. Συγκεκριμένα, έχουν συχνότερα αρτηριακή υπέρταση (78%) και υπερλιπιδαιμία (89%). Αντιθέτως, η ασταθής στεφανιαία νόσος δε σχετίζεται με καθιερωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, αλλά με προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου (35,2%) και αυξημένα επίπεδα γλυκόζης. Όσον αφορά τους δείκτες φλεγμονής, οι ασθενείς με ασταθή στεφανιαία νόσο παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα hsCRP και Lp(a), ενώ η σταθερή ΣΝ αυξημένα τα μεικτής φλεγμονώδους και λιπώδους αρχής oxPLS. Σχετικά με την αγγειογραφική έκταση, η ασταθής ΣΝ συνήθως

παρουσιάζει μεγαλύτερης έκτασης νόσο και σπανιότερα εμφανίζει φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία. Οι άνδρες και οι καπνιστές δεν κινδυνεύουν περισσότερο να εμφανίσουν κάποια συγκεκριμένη μορφή ΣΝ. Ομοίως η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη δε σχετίζεται με ανεξάρτητο τρόπο με τη σταθερή ή την ασταθή ΣΝ. Παρόλα αυτά οι *διαβητικοί σταθεροί στεφανιαίοι* ασθενείς συγκριτικά με τους μη διαβητικούς είναι γηραιότεροι, αυξημένου δείκτη μάζας σώματος, με χειρότερη νεφρική λειτουργία, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση και λαμβάνουν συχνότερα τις αντίστοιχες αγωγές. Η διαβητική νόσος εξ ορισμού προσδίδει χειρότερο γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ, δηλαδή υψηλότερες τιμές γλυκόζης, HbA1c, τριγλυκεριδίων και Lp(a), και χαμηλότερη HDL. Τα scores καρδιαγγειακού κινδύνου (FRS), η φλεγμονή (hsCRP, Lp(a)) και η έκταση νόσου είναι επίσης υψηλότερα στους διαβητικούς ασθενείς.

Οι παράγοντες που μπορούν με ανεξάρτητο τρόπο να προβλέψουν την εμφάνιση *σταθερής στεφανιαίας* νόσου σε *διαβητικούς* ασθενείς είναι το άρρεν φύλο, το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η καλή νεφρική λειτουργία και τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης. Η hsCRP, ως φλεγμονώδης δείκτης, οδηγεί τον διαβητικό σε σταθερή νόσο, μόνο σε επίπεδα >4mg/l. Το προγνωστικό μοντέλο που περιλαμβάνει τους ανωτέρω παράγοντες προβλέπει κατά 73,5% την εμφάνιση σταθερής νόσου στον πληθυσμό αυτό. Οι *μη διαβητικοί* ασθενείς έχουν υψηλότερη πιθανότητα να εμφανίσουν σταθερή στεφανιαία νόσο όταν είναι άνδρες, δυσλιπιδαιμικοί, με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και έχουν υψηλή hsCRP (>9mg/l), δηλωτικό φλεγμονής. Η τυπικότητα των συμπτωμάτων φαίνεται ότι σε μη διαβητικούς, σε αντίθεση με τους διαβητικούς, προβλέπει ικανοποιητικά την

παρουσία SCAD. Εκτός από το μοντέλο που αναπτύξαμε και εμφανίζει προβλεπτική ικανότητα 71%, κανένα ήδη προγνωστικό εργαλείο δεν μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια την εμφάνιση σταθερής στεφανιαίας νόσου σε μη διαβητικούς ασθενείς. Ο θετικός γονότυπος δεν επηρεάζει τη δράση και προβλεπτική ικανότητα των oxPLs και Lp(a), τουναντίον επηρεάζει σημαντικά εκείνη της hsCRP σε διαβητικούς και σε μη διαβητικούς ασθενείς. Ειδικότερα, επί έντονης φλεγμονής (hsCRP>9mg/l), η απουσία του γονοτύπου αυξάνει κατά 8 φορές την πιθανότητα εμφάνισης SCAD παρουσία διαβήτη, και κατά 11 απουσία διαβήτη. Ειδικά για τους γηραιότερους διαβητικούς, η επιβάρυνση από την απουσία του επίσης αγγίζει το 11πλάσιο. Τα πολύ αυξημένα oxPLs (>15,5mg/dl) σε νέους μη διαβητικούς ασθενείς που εμφανίζουν το γονότυπο, σχετίζονται με 5 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σταθερής στεφανιαίας νόσου. Συμπερασματικά ο γονότυπος έχει ισχυρό προστατευτικό ρόλο για το σύνολο των ασθενών, ως προς την εμφάνιση σταθερής στεφανιαίας νόσου, παρουσία εντόνου φλεγμονής.

Οι δείκτες που προβλέπουν την εμφάνιση ασταθούς στεφανιαίας νόσου είναι το άρρεν φύλο, η προχωρημένη ηλικία και οι υψηλοί δείκτες φλεγμονής (hsCRP \geq 10mg/l). Το γνωστό ιστορικό στεφανιαίας νόσου επιβαρύνει επίσης. Τα ανωτέρω δεν διαφοροποιούνται είτε παρουσία είτε απουσία διαβήτη. Η έντονη φλεγμονή έχει υψηλότερη προγνωστική αξία σε μη διαβητικούς παρά σε διαβητικούς. Σε επίπεδα hsCRP (\geq 10mg/l), η απουσία του γονοτύπου αποτελεί ισχυρότατο προγνωστικό δείκτη εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συμβάματος στο σύνολο του πληθυσμού, 22πλασιάζοντας την πιθανότητα αυτή.

Τρίτη υπομελέτη. Περίπου οι μισοί ασθενείς που υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφία είχαν μη παθολογικά αγγεία. Η ασταθής στεφανιαία νόσος εμφανίζει μεγαλύτερης έκτασης νόσο, συγκριτικά με τους σταθερούς ασθενείς. Οι παράγοντες που προβλέπουν την έκταση νόσου σε ACS ασθενείς είναι το άρρεν φύλο, η προχωρημένη ηλικία και η hsCRP. Οι ίδιοι δείκτες εμφανίζονται είτε χρησιμοποιώντας το Gensini, είτε το SYNTAX score.

Εκτιμώντας την έκταση νόσου με το Gensini score, την μέτρια αγγειογραφική έκταση σε SCAD ασθενείς μπορούν να προβλέψουν το άρρεν φύλο και η hsCRP. Ιδιαίτερα εκτεταμένη νόσο έχουν υψηλή πιθανότητα να εμφανίσουν εκείνοι που είναι άνδρες, με προχωρημένη ηλικία, με αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, οι καπνίζοντες, οι έχοντες επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και εκείνοι που παρουσιάζουν έντονη φλεγμονή (hsCRP, Lp(a)). Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα με χρήση του SYNTAX score, όπου οι άνδρες με έντονη φλεγμονή έχουν αυξημένη πιθανότητα και μέτριας και υψηλής έκτασης ΣΝ. Επίσης, για το score αυτό ισχυρό προγνωστικό ρόλο έχουν επιπλέον το κάπνισμα (μέση έκταση), η δυσλιπιδαιμία και ο Σακχαρώδης Διαβήτης (εκτεταμένη νόσος). Ο σακχαρώδης διαβήτης αποκτά κεντρικό όμως προγνωστικό ρόλο εάν εξαιρεθούν οι ασθενείς με φυσιολογικές στεφανιογραφίες, προβλέποντας κατά 60% τη μεγάλης έκτασης νόσο. Ομοίως συμβαίνει για την ηλικία και την επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Στην ίδια υπομελέτη εμφανίζονται προγνωστικές οι υψηλές τιμές Lp(a), ενώ χάνει τη σημασία της η hsCRP. Η hsCRP επανεμφανίζεται ως προγνωστική μεγάλης έκτασης εάν δε ληφθεί υπόψη η Lp(a). Η προγνωστική ισχύς της Lp(a) διατηρείται και παρουσία

του γονοτύπου αλλά η απουσία του 3πλασιάζει την πιθανότητα μεγάλης έκτασης νόσου, επί ιδιαίτερα αυξημένης Lp(a). Η προγνωστική ισχύς της hsCRP όσον αφορά την έκταση νόσου εμφανίζεται αντιφατική και δεν προτείνεται η χρήση της. Η παρουσία του γονοτύπου ενισχύει οριακά την προγνωστικότητά της, η οποία χάνεται απουσία του.

Οι *μη διαβητικοί SCAD* ασθενείς δε διαφέρουν ιδιαίτερα από το γενικό SCAD πληθυσμό, καθώς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης εκταταμένης νόσου όταν πρόκειται για άνδρες, προχωρημένης ηλικίας, με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και έντονη φλεγμονή (hsCRP, Lp(a)). Για τη μέση έκταση νόσου όμως εμφανίζονται προγνωστικά και τα αυξημένα oxPLs προσδίδοντας X2,5 κίνδυνο.

Οι *διαβητικοί SCAD* ασθενείς έχουν υψηλότερη πιθανότητα να εμφανίζουν μεγάλης έκτασης νόσο όταν είναι άνδρες, υπέρτασικοί, με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ή hsCRP. Το προγνωστικό UKPDS προβλέπει ικανά την εκταταμένη νόσο. Η HbA1c δεν εμφανίζεται προγνωστική με ανεξάρτητο τρόπο για το Gensini, αλλά με ισχύ για το SYNTAX score. Το κάπνισμα και η καλή νεφρική λειτουργία οδηγούν πρωτίστως σε μέσης έκτασης νόσο. Επίσης, επί εξαίρεσης των ασθενών με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, η πολύ αυξημένη Lp(a) εμφανίζεται προγνωστική της εκτεταμένης αθηρωμάτωσης.

Όπως και στον γενικό SCAD πληθυσμό, έτσι και στους *μη διαβητικούς SCAD* ο γονότυπος δεν επηρεάζει την προγνωστική ισχύ της hsCRP, ενώ τα αντιφατικά αποτελέσματα υπάρχουν και εδώ με ενίσχυση της προβλεπτική ικανότητα των oxPLs παρουσία του, και της Lp(a) απουσία του. Ομοίως, σε

διαβητικούς SCAD ο γονότυπος ενισχύει την προγνωστική ισχύ έκτασης ΣΝ για τα πολύ υψηλά oxPLs. Στην ίδια υποομάδα, η hsCRP χάνει την προγνωστικότητά της για την εκτεταμένη νόσο παρουσία του γονοτύπου.

Όσον αφορά στη συμπτωματολογία, οι *μη διαβητικοί SCAD* ασθενείς με τυπικά συμπτώματα έχουν περίπου 30% πιθανότητα τουλάχιστον μέσης έκτασης αγγειογραφικής νόσου. Για τους *διαβητικούς*, το ποσοστό αυτό φτάνει το 45%.

Τέταρτη υπομελέτη. Μείζονα αρνητικά καρδιαγγειακά συμβάματα (MACES) συμβαίνουν στο 11-12% των ασθενών που υποβάλλονται σε στεφανιογραφία. Συχνότερα εμφανιζόμενο είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και δη σε σταθερούς στεφανιαίους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (SCAD). Οι παράγοντες που προβλέπουν τα MACES μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύμβαμα (ACS) είναι η προχωρημένη ηλικία και η παρουσία του γονοτύπου. Ο γονότυπος τριπλασιάζει τον κίνδυνο, ενώ για κάθε ηλικιακό έτος αυξάνεται κατά 7% η πιθανότητα αυτή. Ως μη ανεξάρτητος, αλλά σημαντικός, δείκτης είναι το ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Για κάθε χρονική στιγμή που ακολουθεί τον καθετηριασμό οι ασθενείς αυτοί έχουν περισσότερα MACES, οδηγώντας σε ένα 20% συμβάντων στους 48 μήνες. Προγνωστικοί παράγοντες MACES για τους *SCAD* ασθενείς είναι η προχωρημένη ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση και η αυξημένη Lp(a). Ο θετικός γονότυπος, παρουσία αυξημένης Lp(a) διπλασιάζει την προγνωστική της ισχύ. Η αρτηριακή υπέρταση είναι ο ισχυρότερος δείκτης, προσδίδοντας 3,6 φορές υψηλότερο κίνδυνο, ενώ στους 48 μήνες follow up, το 15% των υπερτασικών θα εμφανίσουν νέο συμβάν. Το πρότερο ιστορικό ΣΝ προσδίδει 1,6 φορές υψηλότερο κίνδυνο αλλά όχι με

ανεξάρτητο τρόπο. Η μεγαλύτερη αγγειογραφική έκταση ΣΝ επίσης προδιαθέτει, με μη ανεξάρτητο τρόπο, σε μελλοντικά επεισόδια. Για τους *SCAD μη διαβητικούς* ασθενείς παραμένουν ισχυροί προγνωστικοί δείκτες η ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση και η αυξημένη Lp(a), ενώ προστίθεται το κάπνισμα. Η μεγαλύτερη έκταση νόσου, το προϋπάρχον ιστορικό ΣΝ αλλά και η HbA1c είναι οριακά προγνωστικοί αλλά όχι ανεξάρτητοι παράγοντες. Για τους *SCAD διαβητικούς* ασθενείς οι δείκτες MACES ελάχιστα διαφοροποιούνται. Έτσι, η προχωρημένη ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση αλλά και η hsCRP αναδεικνύονται ως ανεξάρτητοι. Σε αρμονία με τα ανωτέρω, το 13% των SCAD διαβητικών με υπέρταση θα εμφανίσει συμβάν στους 48 μήνες. Μάλιστα, οι υπερτασικοί SCAD ασθενείς με διαβήτη (DM) εμφανίζουν και συντομότερα MACES (<24 μήνες). Ούτε ο σακχαρώδης διαβήτης καθαυτός, ούτε το κάπνισμα οδηγούν ταχύτερα σε συμβάντα. Έτερος παράγων βραχυχρόνιας εμφάνισης συμβάντων σε SCAD-DM ασθενείς είναι η αυξημένη hsCRP και η καλή νεφρική λειτουργία. Οι μη διαβητικοί (nonDM) SCAD ασθενείς που είναι προχωρημένης ηλικίας, με αρτηριακή υπέρταση, γνωστό ιστορικό ΣΝ ή αυξημένη έκταση αυτής, θα εμφανίσουν τάχιστα (<24 μήνες) MACES. Με οριακό ρόλο εμφανίζεται η υπεργλυκαιμία και η φλεγμονή για την υποομάδα αυτή, μέσα από την αυξημένη hsCRP.

Τέλος, οι ασθενείς με διεγνωσμένη σημαντική αγγειογραφικά (>50%) στεφανιαία νόσο (CAD), ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη σακχαρώδους διαβήτη, οδηγούνται σε συντομότερο χρονικό διάστημα και σε μεγαλύτερη συχνότητα σε MACES. Η παρουσία του σακχαρώδους διαβήτη καθαυτή δε σχετίζεται με περισσότερα ή ταχύτερα MACES. Επίσης, ενώ στους 24 μήνες

εμφανίζεται μια οριακά αυξημένη συχνότητα συμβάντων στους CAD-DM, συγκριτικά με τους CAD, στους 48 μήνες εξαλείφεται, καταργώντας τον καίριο ρόλο του διαβήτη ως καθοριστικό και ειδικά παρουσία σημαντικής CAD. Συνεπώς ο σακχαρώδης διαβήτης δεν είναι ισοδύναμος στεφανιαίας νόσου. Επιπλέον, δε βρέθηκαν παράγοντες που να επηρεάζουν το 9% των διαβητικών, που παρά την απουσία σημαντικής στεφανιαίας νόσου τείνουν σε MACES.

Συμπεράσματα. Η *σταθερή στεφανιαία νόσος* (SCAD) χαρακτηρίζεται από την παρουσία δυσμενέστερου καρδιαγγειακού προφίλ, με παρουσία καθιερωμένων δεικτών, όπως η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία. Από τους αναδυόμενους δείκτες, σχετίζεται ισχυρά με τα μεικτής φλεγμονώδους και λιπιδαιμικής αρχής oxPLs. Οι *διαβητικοί* εμφανίζουν εντονότερα τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου (παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία), υψηλότερο Framingham Risk Score, καθώς και νεότερους δείκτες φλεγμονής (hsCRP, Lp(a)). Η στεφανιαία νόσος με χαρακτήρες οξέος στεφανιαίου συμβάματος (ACS) δε σχετίζεται με καθιερωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, αλλά πρωτίστως με φλεγμονή, εκπεφρασμένη ως hsCRP και Lp(a), υπεργλυκαιμία αλλά και προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο. Προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης ACS είναι το άρρεν φύλο, η προχωρημένη ηλικία, το γνωστό ιστορικό ΣΝ και η υπεργλυκαιμία πρωτίστως για τους διαβητικούς. Η έντονη φλεγμονή ($hsCRP \geq 10mg/l$) είναι επίσης προγνωστικός δείκτης για εκδήλωση ACS μα αποκτά μέγιστη αξία για τους μη διαβητικούς. Ο *σακχαρώδης διαβήτης* δεν προσδίδει ροπή προς εμφάνιση σταθερής ή ασταθούς στεφανιαίας νόσου. Μεταξύ των

διαβητικών όμως, οι άνδρες, οι καπνιστές, οι υπερτασικοί, με τουλάχιστον ικανοποιητική νεφρική λειτουργία αλλά κακή γλυκαιμική ρύθμιση, έχουν υψηλότερη πιθανότητα να εμφανίσουν SCAD. Η προχωρημένη ηλικία, το γνωστό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η οξεία υπεργλυκαιμία και η έντονη φλεγμονή ($hsCRP \geq 10 \text{mg/l}$) προδιαθέτουν σε ACS στους ασθενείς αυτούς. Οι *μη διαβητικοί* SCAD ασθενείς προς στεφανιογραφία έχουν υψηλότερη πιθανότητα να εμφανίζουν αγγειογραφικά ΣΝ όταν πρόκειται για άνδρες, με δυσλιπιδαιμία, επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, έντονη φλεγμονή ($hsCRP \geq 10 \text{mg/l}$) και τυπική συμπτωματολογία. Τα οξέα στεφανιαία συμβάματα έχουν τη μεγαλύτερη αγγειογραφική έκταση στεφανιαίας νόσου ανάμεσα στους ασθενείς που καθετηριάζονται. Οι άνδρες, η προχωρημένη ηλικία και η έντονη φλεγμονή οδηγούν σε μεγαλύτερης έκτασης νόσο μεταξύ των ACS ασθενών. Την εκτεταμένη νόσο μεταξύ SCAD ασθενών προβλέπουν ομοίως το άρρεν φύλο, το γήρας, η φλεγμονή ($hsCRP$, $Lp(a)$) αλλά και η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, κακής νεφρικής λειτουργίας και καπνίσματος. Από τους σταθερούς στεφανιαίους, πιο εκτεταμένη νόσο έχουν οι διαβητικοί. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν 60% πιθανότητα να παρουσιάσουν εκταταμένη νόσο στη στεφανιογραφία. Όσο υψηλότερο είναι το UKPDS score και τα επίπεδα $Lp(a)$ και $hsCRP$, όταν πρόκειται για άνδρες, υπερτασικούς, υπεργλυκαιμικούς, καπνιστές, με καλή νεφρική λειτουργία, τόσο πιθανότερο είναι ο διαβητικός να έχει εκτεταμένη νόσο. Η τυπικότητα των συμπτωμάτων επίσης έχει μεγάλη αξία για τον διαβητικό πληθυσμό, καθώς μπορεί να προβλέψει ικανά την εμφάνιση σημαντικής νόσου. Η παρουσία του γονοτύπου έχει ισχυρό προστατευτικό ρόλο για το σύνολο αλλά και

κάθε πληθυσμιακή ομάδα, ως προς την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου επί εντόνου φλεγμονώδους υποβάθρου ($hsCRP \geq 10 \text{mg/l}$). Ισχυρότατος είναι ο ρόλος του όσον αφορά στα ACS. Σχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα $hsCRP$, ανεξαρτήτως παρουσίας ή μη διαβήτη, ενώ επηρεάζει με μη σταθερό τρόπο εκείνα των oxPLs και την προγνωστική ισχύ των oxPLs και Lp(a), δηλώνοντας μια μη προφανή αλληλεπίδραση. Δεν έχει προγνωστικό ρόλο στην έκταση της στεφανιαίας νόσου και η επίδρασή του στην προγνωστική ισχύ της $hsCRP$ επί τούτου, εμφανίζεται αντιφατική και μη αξιολογήσιμη. Στην έκταση της σταθερής στεφανιαίας νόσου εμφανίζεται επίσης προστατευτικός στη δράση της Lp(a). Το συχνότερο μείζον καρδιαγγειακό επεισόδιο (MACES) είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και αφορά κυρίως σε SCAD διαβητικούς ασθενείς. Τα MACES μετά από ένα ACS επεισόδιο μπορούν να προβλεφθούν, από την προχωρημένη ηλικία, το ιστορικό στεφανιαίας νόσου και την παρουσία γονοτύπου. Επιβεβαιώνοντας τον καιρίο ρόλο του στα ACS, ο γονότυπος εδώ εμφανίζεται επιβαρυντικός προσδίδοντας 3πλάσιο κίνδυνο. Στα SCAD περιστατικά ο ισχυρότερος προγνωστικό δείκτης είναι η αρτηριακή υπέρταση και ακολουθεί η ηλικία και η αυξημένη Lp(a). Η Lp(a) ενισχύεται προγνωστικά παρουσία του γονοτύπου. Η εκτεταμένη ΣΝ και το ιστορικό ΣΝ προβλέπουν αλλά όχι με ανεξάρτητο τρόπο τα MACES στους ασθενείς αυτούς. Η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη δεν τροποποιεί τους παράγοντες αυτούς, με εξαίρεση την ανάδειξη της $hsCRP$ ως προγνωστικό δείκτη. Επιπλέον, ο σακχαρώδης διαβήτης ενισχύει τη δράση της αρτηριακής υπέρτασης, η οποία αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα, οδηγώντας συντομότερα σε συμβάντα (<24μήνες). Η έντονη φλεγμονή και η καλή

νεφρική λειτουργία είναι αυτά που προβλέπουν τα σύντομα MACES σε DM-SCAD πληθυσμό. Για τους μη διαβητικούς SCAD, το γήρας, η αρτηριακή υπέρταση, η εκτεταμένη νόσος και το ιστορικό ΣΝ οδηγούν ταχέως σε νέα συμβάντα. Ομοίως, η σημαντική αγγειογραφικά νόσος, ανεξαρτήτως κάθε άλλου παράγοντα, οδηγεί ταχέως σε πολλαπλά MACES. Τέλος, σύμφωνα με τα ευρήματά μας, ο σακχαρώδης διαβήτης δεν αποτελεί ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου.

SUMMARY

The role of classic and newer cardiovascular risk factors in the development, extent and presentation of coronary heart disease.

Aikaterini A. Marini

Doctorate Thesis

Background – Aim. Cardiovascular diseases are the leading cause of death in the western world. Atherosclerosis, the pathological substrate of cardiovascular events, is mainly an inflammatory process that begins with endothelial dysfunction. A variety of factors have been shown to contribute to the pathogenesis of atherosclerosis, and are related to cardiovascular evaluation and prognosis. The presence of type 2 diabetes increases the overall cardiovascular risk up to five times and is often considered as an equivalent to coronary heart disease. It is characterized by hyperglycemia and inflammation but simultaneously coexists with a number of comorbidities leading to even greater risk. Nevertheless, 1/3 to 1/2 of the cardiovascular events are not related to the presence of diabetes or to any other traditional risk factor. Meanwhile, there is a significant number of patients with high-risk characteristics who do not develop coronary heart disease or may have an excellent prognosis after cardiovascular events. Recently, meticulous research has been undertaken, in order to better understand the role of inflammation and its molecular mediators. It seems

that the role of various inflammatory pathways in the pathogenesis of atherosclerosis is pivotal, but their final impact is at least partly determined by genetic factors. So far, at least 20 genes have been linked with coronary artery disease. Most of them are related to lipid regulation, but there is still uncertainty about their role in inflammation. Single gene variants (SNPs), related to inflammation and the simultaneous regulation of oxidized phospholipids and lipoproteins, are a promising and evolving field of research. Their influence on traditional and emerging atherosclerotic risk factors may be the key to the atherosclerotic process and coronary heart disease in general.

The extent of coronary artery disease is determined using special angiographic scoring systems. Nevertheless, coronary angiography is an accurate but invasive and expensive method for the diagnosis of coronary heart disease. Attempts have been made to detect markers that could possibly predict the presence and extent of coronary lesions. Traditional risk factors cannot predict the presence and extent of coronary atherosclerosis especially in patients that present with acute coronary syndromes. Inflammation genes could potentially positively or negatively affect the prognostic value of specific molecules.

Prognosis of the patients who undertake coronary angiography is an even greater challenge. A correct estimation of low probability of significant or extensive CAD may reduce the need for heart catheterizations, and alternatively lead to drug treatment. It is therefore important to find new, reliable and easily measurable biomarkers that could predict the degree of coronary artery disease and the possibility of future cardiovascular events.

Selectively incorporating them into multifactorial prediction models may help to identify individuals under high risk of CVD, prevent unnecessary catheterizations, and improve prevention strategies.

The aims of the present study were: 1. The identification of demographic, clinical, laboratory, genetic or angiographic characteristics that may determine the clinical expression of coronary heart disease. 2. The comparison of traditional, emerging and under study risk factors between patients who present with acute or stable coronary artery disease.

Additionally, the detection of prognostic markers for the clinical expression and extent of CAD, as well as the consequent establishment of prognostic multifactorial models. Moreover, the clarification of the role and impact on other factors of diabetes mellitus. Finally, the impact of six certain gene polymorphisms of IL-1 regarding the predictability of several risk factors and mostly of the inflammatory ones. 3. The comparison of angiographic extent between stable and unstable coronary artery disease and the identification of prognostic markers. The importance of symptoms in the final presence of a significant disease in patients with stable coronary artery disease was an additional field of research. 4. The identification of new prognostic markers for future cardiovascular events (MACES). At the same time, we sought to investigate how polymorphisms (SNPs) related to IL-1 gene affect the prognostic factors. Finally, the equivalence of diabetes with coronary artery disease regarding MACES was questioned.

Materials - Methods. The study included 1104 patients who underwent coronary angiography due to suspected coronary heart disease (stable and unstable angina, acute myocardial infarction, asymptomatic with positive

non-invasive ischemia tests). Those with a history of previous revascularization and/or aortic valve stenosis were excluded. Symptoms, demographics, lifestyle and family history were recorded for all participants. Somatometric parameters and blood pressure were evaluated before invasion. Blood samples taken during coronary angiography were immediately analyzed for common biochemical markers (e.g. Glc, Ur, Cr, UA, HbA1c, LDL, HDL, TRG) as well as inflammatory ones (hsCRP). Body mass index and glomerular filtration rate were also calculated. After special processing blood samples were analyzed in the USA for oxPLs and Lp(a) levels as well as the presence of six gene polymorphisms of IL-1 α and IL-1 β . Of those, IL1A (+4845) rs1756, IL1B (+3954) rs1143634 and IL1B (-511) rs16944 were studied, and the combinations associated with higher IL-1 α , β were defined as positive genotype. Finally, for each patient, coronary angiography was assessed with seven scores, but only the Gensini and SYNTAX scores were finally chosen. Offline quantitative coronary analysis (QCA) was vastly used to assess atherosclerotic lesions. All participants were divided into two groups, those with stable (N= 854) or unstable (N= 250) coronary artery disease. Those were further divided into diabetic and non-diabetic. For each subgroup, ie SCAD-DM (N= 390), SCAD-nonDM (N= 464), ACS-DM (N= 102), ACS-nonDM (N= 148) a comparison was made regarding all the above factors. The comparison also concerned the influence of the genotype on prognostic factors in patients with stable and unstable disease. The inflammatory molecules and angiographic scores were stratified according to their concentration. For better evaluation and determination of possible interactions, additional

groups were made based on the mean value and the presence or absence of the genotype. Finally, death from any cause, cardiovascular death, stroke, the need for revascularization, and the occurrence of an acute coronary event, were defined as major adverse cardiovascular events (MACES). A follow-up was undertaken for the majority of patients at 48 and at 60 months after the coronary angiography. The follow-up was successfully completed for 81,1% of the patients and 11% of them presented MACES. Stroke was the commonest one. For those who developed MACES, prognostic factors were thoroughly reviewed and new grouping was performed to investigate the alleged equivalence of coronary heart disease and diabetes.

Results: *First sub-study.* The patients referred for coronary angiography are primarily men, about 65,2 ($\pm 10,99$) years, current smokers (37,5%) and overweight/obese (80,5%). Dyslipidemia and hypertension were recorded in 82% and 77% of the population respectively. About half of them are diabetic (44,6%), 35,6% have a family history of coronary heart disease, and only 22,3% have a known coronary artery disease. Finally, they have high levels of inflammation and satisfactory renal function.

Second sub-study. Patients with SCAD have worse cardiovascular profile compared to ACS patients. In particular, they are more likely to have high blood pressure (78%) and dyslipidemia (89%). In contrast, instability is not associated with traditional cardiovascular risk factors, but with a history of coronary heart disease (35,2%) and elevated glucose levels. Regarding the inflammatory markers, ACS patients show the highest levels of hsCRP and Lp(a), while the SCAD patients have higher oxPLS, a marker of mixed

inflammatory and fatty acids disorder. Regarding the angiographic extent of coronary heart disease, patients with ACS not only rarely have normal coronary arteries, but also present a more extensive angiographic disease. Men and smokers are no longer at risk of developing a specific form of CHD. Similarly, the presence of diabetes does not predispose to stable or unstable coronary artery disease. Nevertheless, diabetic stable coronary patients have some distinct features compared to non-diabetics; they are older, have a higher body mass index, with worse renal function, dyslipidemia, hypertension, and receive treatment more frequently. Diabetes mellitus is accompanied worse glycemic and lipid profile, ie higher glucose, HbA1c, triglycerides and Lp (a) values, and lower HDL. Cardiovascular risk scores (FRS) as well as inflammation (hsCRP, Lp (a)) are also clearly higher. The extent of coronary heart disease is greater compared to non-diabetics by any means.

Factors that can independently predict the onset of *stable* coronary heart disease in *diabetic* patients are male gender, smoking, hypertension, good renal function and elevated glucose levels. HsCRP, as an inflammatory marker, leads the diabetic to stable disease, only at levels of > 4mg/l. The established prognostic model, that includes the above factors, predict the occurrence of stable disease by 73.5% in this population. *Non-diabetic* patients are more likely to develop *stable* coronary heart disease if they are male, have dyslipidemia, impaired renal function or even higher markers of inflammation (hsCRP> 9mg/l). In this population the existence typical symptoms, in contrast to diabetics, seems to adequately predict the presence of SCAD. No known model predicts stable disease in non-

diabetics other than the one we developed, which has a 71% power. The positive genotype does not affect the action and prognostication of oxPLs and Lp(a), yet it affects significantly hsCRP in both diabetic and non-diabetic patients alike. The prognostic power of very high oxPLs ($> 15.5\text{mg/dl}$) is seen in young non-diabetics and is considered indistinct, whereas the genotype increases five times the risk of SCAD. Thus, in the presence of severe inflammation ($\text{hsCRP} > 9\text{mg/l}$) the genotype coexistence increases the probability of SCAD by eight times in diabetics and by 11 times in non-diabetics. Especially for older diabetics, the burden of its absence also reaches 11 times. Thus, the genotype has a strong protective role for all patients under intense inflammation, for the presence of stable coronary heart disease.

Indicators that predict the onset of unstable coronary heart disease are male gender, advanced age and high inflammatory markers ($\text{hsCRP} \geq 10\text{mg/l}$). The known history of coronary heart disease is also aggravating. The above do not differ either in the presence or absence of diabetes, with the exception of diabetics where glucose is also predictive. Severe inflammation has a higher prognostic value in non-diabetics. In severe inflammation with high hsCRP ($\geq 10\text{mg/l}$), the absence of the genotype is a very strong prognostic indicator of the occurrence of acute coronary event in the whole population, multiplying by 22 this probability.

Third sub-study. About half of the patients who underwent coronary angiography had normal blood vessels. Atherosclerosis is more extensive in patients with unstable compared to stable coronary artery disease. Factors that predict disease extent in ACS patients are male gender, advanced age

and hsCRP. The same markers appear either using the Gensini or the SYNTAX score, with the latter highlighting the role of dyslipidemia too. Assessment of angiographic extent in SCAD patients through Gensini score, showed that moderate disease can be predicted by male gender and hsCRP. Severely extensive disease is more probable between men, smokers and patients with hypertension, dyslipidemia, impaired renal function or severe inflammation (hsCRP, Lp(a)). Similarly using the SYNTAX score, those who are men or present immense inflammation have an increased chance of both moderate and high extent of CAD. However, smoking (moderate extent), dyslipidemia and diabetes mellitus acquire a strong prognostic role for this score, especially for extensive disease. Additionally, diabetes mellitus gets a pivotal prognostic role only if patients with normal coronary angiography are excluded, predicting by 60% the extensive disease. The same goes for age and impaired kidney function. In the same substudy, high Lp(a) values appear prognostic, while hsCRP loses its significance. HsCRP remains prognostic only if Lp(a) is not taken into account. The prognostic power of Lp(a) is maintained when the genotype is present, but its absence triples the probability of severe disease, particularly when Lp(a) is high. HsCRP is not recommended as a prognostic marker of CAD extent, as the results are contradictory. The genotype only slightly enhances its predictability.

Non-diabetic SCAD patients do not differ much from the general SCAD population, as they are more likely to have extensive disease when they are men, advanced in age, with impaired renal function and severe

inflammation (hsCRP, Lp(a)). For the moderate disease, increased oxPLs are also predictive, posing a X2.5 greater risk.

Diabetic SCAD patients are more likely to develop extensive coronary artery disease when they are men, hypertensive, with elevated glucose or hsCRP levels. The UKPDS prognostic tool aptly predicts the extensive disease. HbA1c is independent predictive marker for SYNTAX but not for Gensini score. Smoking and normal kidney function primarily predict moderate disease. Also, very high Lp(a) concentration foresees the severely extensive disease, omitting those with normal coronary arteries.

As in the general *SCAD* population, genotype does not affect the prognostic power of hsCRP in *non-diabetics*, while its effects are contradictory enhancing the predictability of oxPLs if present, and of Lp(a) if absent. Similarly, the genotype makes very high oxPLs more predictive for CAD extent, concerning *diabetic SCAD* patients. On the contrary, positive genotype deprives the predictability of hsCRP for severe disease, in the same subgroup. Regarding symptoms, non-diabetics with typical symptoms have 30% probability of at least moderate angiographic disease, while diabetics reach 45%.

Fourth sub-study. Major adverse cardiovascular events (MACES) occur in 11-12% of patients undergoing coronary angiography. The most common is stroke, especially in stable coronary artery disease patients (SCAD). Advanced age and the genotype predispose to MACES after an acute coronary event (ACS). For this subpopulation the genotype triples the risk and each year by 7%. A non-independent but important indicator is the

history of coronary heart disease. Additionally, after catheterization, ACS subjects present steadily more MACES compared to SCAD, reaching a 20% incidence in 48 months. On the other hand, advanced age, hypertension and elevated Lp(a) are MACES predictors for the SCAD subgroup. In cases of increased Lp(a), the genotype doubles its prognostic power. Hypertension is the strongest predictor, as it increases the risk by 3.6 times. At 48 months of follow up, 15% of hypertensive patients will relapse. Not independent markers are the extensive coronary atherosclerosis and the history of CAD, presenting 1.6 times greater risk. For the *non-diabetic* ones, age, hypertension, elevated Lp(a) and smoking are independent predictors of MACES, while the extent of lesions, the history of CAD and elevated HbA1c are marginally significant. The predictors for *diabetics* are almost identical, including advanced age and hypertension, but hsCRP seems to yield a similar significance too. In line with the above, 13% of SCAD diabetics with hypertension will experience a recurrence at 48 months. In fact, hypertensive SCAD patients with diabetes (*DM*) will develop MACES sooner (<24 months), whilst neither diabetes nor smoking *per se* are predictive. Early events in SCAD-DM patients are also predicted by elevated hsCRP and normal renal function. *Non-diabetic* (nonDM-SCAD) patients who are elderly, with arterial hypertension, history of CAD or extensive disease, will present MACES sooner too (<24 months). Hyperglycemia and inflammation (hsCRP) for this subgroup appear to be marginally predictive. Finally, regardless of the presence of diabetes, patients with significant coronary artery disease (>50%), seem to relapse more frequently and in a shorter period of time. Moreover, diabetes *per se*

is not associated with greater incidence or early MACES. CAD-DM compared to CAD-nonDM subjects seem to experience more MACES at 24 but not at 48 months of follow-up. Thus, diabetes does not play a pivotal role for the recurrence of heart disease and is not its equivalent. Nevertheless, 9% of diabetics, despite the absence of significant coronary heart disease, tend to have MACES but no related predictive markers were found.

Conclusions. Stable coronary artery disease (SCAD) is characterized by adverse cardiovascular risk profile, including traditional markers such as hypertension and dyslipidemia. Among the emerging markers, it is strongly associated with oxPLs, a molecule of inflammatory and lipid origin. *Diabetic* patients with SCAD often present the features of the metabolic syndrome (obesity, hypertension, dyslipidemia, hyperglycemia), higher Framingham Risk Score, as well as novel inflammatory markers (hsCRP, Lp(a)). Contrary to SCAD, acute coronary syndrome (ACS) is not associated with established cardiovascular risk factors, but primarily with inflammation, expressed as hsCRP and Lp(a), hyperglycemia and pre-existing coronary heart disease. Male gender, advanced age, history of CAD, and hyperglycemia mainly for diabetics, are independent prognostic factors for ACS presentation. Moreover, severe inflammation (hsCRP \geq 10mg/l) is prognostic primarily for non-diabetics. While, diabetes mellitus *per se* plays no predictive role, among *diabetics*, those who are men, smokers, hypertensives, with at least moderate renal function but poor glycemic control, are prone to SCAD. Conversely, *diabetics* with advanced age, history of CAD, and those who present with acute hyperglycemia and severe inflammation

(hsCRP \geq 10mg/l) have a tendency to develop ACS. *Non-diabetic* patients undergoing coronary angiography are more likely to present with SCAD when referring to male gender, dyslipidemia, impaired renal function, severe inflammation (hsCRP \geq 10mg/l) and typical symptoms.

Acute coronary syndromes are characterized by more extensive coronary artery disease. Specifically, male gender, advanced age and severe inflammation predispose to greater extent. Among SCAD subjects, males, elderly, smokers and those with hypertension, dyslipidemia, impaired renal function and severe inflammation (hsCRP, Lp(a)) present often extensive coronary atherosclerosis. *Diabetic* subjects have 60% probability of developing greater lesions, among stable coronary patients, compared to normoglycemic ones. Male gender, hypertension, hyperglycemia, smoking, normal renal function, high UKPDS risk score and intense inflammation (hsCRP, Lp(a)) predispose to extensive disease for SCAD diabetics. The presence of typical angina strongly predicts the significant coronary artery disease in diabetic patients.

Under conditions of intense inflammation (hsCRP \geq 10mg/l), the genotype is highly protective against coronary artery disease development. Its role is even more pivotal in ACS. Its relation to hsCRP is direct and not affected by the presence of diabetes. On the contrary, its effect on oxPLs and Lp(a) levels and predictive power is inconsistent. The genotype cannot predict the extent of coronary atherosclerotic disease. Even more, it obscures the prognostication of hsCRP levels on CAD extent; therefore, it is not a recommended marker. Finally, it appears to be counteractive against the

detrimental effects of Lp(a) regarding coronary atherosclerosis in SCAD patients.

The most common major adverse cardiovascular event (MACE) among those undergoing coronary angiography is stroke. It usually affects SCAD diabetic patients. MACES after an ACS episode can be predicted by advanced age, history of CAD, and the presence of the genotype which triples the risk. In SCAD cases the strongest prognostic MACES marker is hypertension followed by age and elevated Lp(a). Lp(a) is prognostically enhanced by the presence of the genotype. The history of CAD and the extensive atherosclerosis predispose to MACES, but not independently.

Diabetic status only adds hsCRP as a prognostic indicator. However, diabetes *per se* cannot predict MACES. Of note is that diabetes mellitus amplifies the effects of hypertension, which is the strongest prognostic factor, leading sooner to MACES (<24 months). In the sub-group *DM-SCAD* subjects, short-term MACES are predicted by the presence of severe inflammation and normal renal function. Advanced age, hypertension, extensive disease and history of CAD lead rapidly to new events in *nonDM-SCAD* patients. Not only the extensive atherosclerosis, but also the presence of significant CAD is adequate for the occurrence of MACES in a shorter time. Finally, according to our findings, diabetes mellitus is not equivalent to atherosclerotic cardiovascular disease.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mozaffarian, D., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2016. **133**(4): p. e38-360.
2. Gaziano, T.A. and J.M. Gaziano, *Epidemiology of Cardiovascular Disease*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e*, J.L. Jameson, et al., Editors. 2018, McGraw-Hill Education: New York, NY.
3. Rapsomaniki, E., et al., *Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people*. Lancet, 2014. **383**(9932): p. 1899-911.
4. Berry, J.D., et al., *Lifetime risks of cardiovascular disease*. N Engl J Med, 2012. **366**(4): p. 321-9.
5. Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2019. **139**(10): p. e56-e528.
6. Roth, G.A., et al., *Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(1): p. 1-25.
7. Moran, A.E., et al., *Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study*. Circulation, 2014. **129**(14): p. 1483-92.
8. Gheorghe, A., et al., *The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low- and middle-income countries: a systematic review*. BMC Public Health, 2018. **18**(1): p. 975.
9. King, R.J. and P.J. Grant, *Diabetes and cardiovascular disease: pathophysiology of a life-threatening epidemic*. Herz, 2016. **41**(3): p. 184-92.
10. Leon, B.M. and T.M. Maddox, *Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research*. World J Diabetes, 2015. **6**(13): p. 1246-58.
11. Crowther, M.A., *Pathogenesis of atherosclerosis*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2005: p. 436-41.
12. Hansson, G.K., *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease*. N Engl J Med, 2005. **352**(16): p. 1685-95.
13. Galkina, E. and K. Ley, *Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*)*. Annu Rev Immunol, 2009. **27**: p. 165-97.

14. Antman, E.M. and J. Loscalzo, *Ischemic Heart Disease*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e*, J.L. Jameson, et al., Editors. 2018, McGraw-Hill Education: New York, NY.
15. Bornfeldt, K.E. and I. Tabas, *Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis*. *Cell Metab*, 2011. **14**(5): p. 575-85.
16. Anderson, T.J., *Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction*. *Heart Fail Rev*, 2003. **8**(1): p. 71-86.
17. Mitrovic, I., *Cardiovascular Disorders: Vascular Disease*, in *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine, 8e*, G.D. Hammer and S.J. McPhee, Editors. 2019, McGraw-Hill Education: New York, NY.
18. Taleb, S., A. Tedgui, and Z. Mallat, *Regulatory T-cell immunity and its relevance to atherosclerosis*. *J Intern Med*, 2008. **263**(5): p. 489-99.
19. Stary, H.C., et al., *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995. **15**(9): p. 1512-31.
20. Tsimikas, S. and J.L. Hall, *Lipoprotein(a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(8): p. 716-21.
21. Schuett, K.A., et al., *High-Risk Cardiovascular Patients: Clinical Features, Comorbidities, and Interconnecting Mechanisms*. *Front Immunol*, 2015. **6**: p. 591.
22. Libby, P., *Inflammation in atherosclerosis*. *Nature*, 2002. **420**(6917): p. 868-74.
23. Libby, P., *Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(21): p. 2004-13.
24. Schoenhagen, P., et al., *Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis*. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **38**(2): p. 297-306.
25. Khan, M.A., et al., *Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study*. *Cureus*, 2020. **12**(7): p. e9349.
26. Khot, U.N., et al., *Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease*. *Jama*, 2003. **290**(7): p. 898-904.
27. Vasan, R.S., et al., *Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors*. *Ann Intern Med*, 2005. **142**(6): p. 393-402.

28. Jackson, R., et al., *Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk*. Lancet, 2005. **365**(9457): p. 434-41.
29. Savji, N., et al., *Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(16): p. 1736-43.
30. Kappert, K., et al., *Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET)*. Circulation, 2012. **126**(8): p. 934-41.
31. Hu, X., et al., *Low testosterone level in middle-aged male patients with coronary artery disease*. Eur J Intern Med, 2011. **22**(6): p. e133-6.
32. Gardner, C.D., et al., *Population frequency distributions of HDL, HDL(2), and HDL(3) cholesterol and apolipoproteins A-I and B in healthy men and women and associations with age, gender, hormonal status, and sex hormone use: the Stanford Five City Project*. Prev Med, 2000. **31**(4): p. 335-45.
33. Supriya Simon, A., et al., *Biochemical and genetic studies on cardiometabolic syndrome*. Indian J Clin Biochem, 2010. **25**(2): p. 164-8.
34. Charchar, F.J., et al., *Inheritance of coronary artery disease in men: an analysis of the role of the Y chromosome*. Lancet, 2012. **379**(9819): p. 915-922.
35. Njølstad, I., E. Arnesen, and P.G. Lund-Larsen, *Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study*. Circulation, 1996. **93**(3): p. 450-6.
36. Fox, C.S., et al., *Trends in cardiovascular complications of diabetes*. Jama, 2004. **292**(20): p. 2495-9.
37. Miura, K., et al., *Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry*. Arch Intern Med, 2001. **161**(12): p. 1501-8.
38. Lassègue, B. and K.K. Griendling, *Reactive oxygen species in hypertension; An update*. Am J Hypertens, 2004. **17**(9): p. 852-60.
39. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. Lancet, 2004. **364**(9438): p. 937-52.

40. Holme, I., et al., *Coronary risk factors and their pathway of action through coronary raised lesions, coronary stenoses and coronary death. Multivariate statistical analysis of an autopsy series: the Oslo Study.* Am J Cardiol, 1985. **55**(1): p. 40-7.
41. Kannel, W.B., *Hypertension: reflections on risks and prognostication.* Med Clin North Am, 2009. **93**(3): p. 541-58, Table of Contents.
42. Simon, A.S. and T. Vijayakumar, *Molecular studies on coronary artery disease-a review.* Indian J Clin Biochem, 2013. **28**(3): p. 215-26.
43. Genest, J.J., Jr., et al., *Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease.* Circulation, 1992. **85**(6): p. 2025-33.
44. Roncaglioni, M.C., et al., *Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators.* Circulation, 1992. **85**(6): p. 2065-72.
45. Downs, J.R., et al., *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study.* Jama, 1998. **279**(20): p. 1615-22.
46. Sacks, F.M., et al., *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators.* N Engl J Med, 1996. **335**(14): p. 1001-9.
47. Liberopoulos, E., et al., *Attainment of cholesterol target values in Greece: results from the Dyslipidemia International Study II.* Archives of Medical Science, 2019. **15**(4): p. 821-831.
48. Rader, D.J. and E. Puré, *Lipoproteins, macrophage function, and atherosclerosis: beyond the foam cell?* Cell Metab, 2005. **1**(4): p. 223-30.
49. Patel, P.J., et al., *The anti-oxidative capacity of high-density lipoprotein is reduced in acute coronary syndrome but not in stable coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(20): p. 2068-75.
50. Sun, Y., et al., *Is elevated high-density lipoprotein cholesterol always good for coronary heart disease?* Clin Cardiol, 2007. **30**(11): p. 576-80.
51. Eberly, L.E., J. Stamler, and J.D. Neaton, *Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease.* Arch Intern Med, 2003. **163**(9): p. 1077-83.
52. Wolk, R., et al., *Body mass index: a risk factor for unstable angina and myocardial infarction in patients with angiographically confirmed coronary artery disease.* Circulation, 2003. **108**(18): p. 2206-11.

53. Susztak, K., et al., *Multiple metabolic hits converge on CD36 as novel mediator of tubular epithelial apoptosis in diabetic nephropathy*. PLoS Med, 2005. **2**(2): p. e45.
54. Sampson, M.J., et al., *Increased expression of a scavenger receptor (CD36) in monocytes from subjects with Type 2 diabetes*. Atherosclerosis, 2003. **167**(1): p. 129-34.
55. Eckel, R.H., et al., *Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary*. Circulation, 2004. **110**(18): p. 2968-75.
56. Wolk, R., et al., *Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes*. Eur Heart J, 2007. **28**(3): p. 292-8.
57. Bangalore, S., et al., *Body-Weight Fluctuations and Outcomes in Coronary Disease*. N Engl J Med, 2017. **376**(14): p. 1332-1340.
58. Jensen, M.D., et al., *2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society*. Circulation, 2014. **129**(25 Suppl 2): p. S102-38.
59. Rossi, R., et al., *Influence of body mass index on extent of coronary atherosclerosis and cardiac events in a cohort of patients at risk of coronary artery disease*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2011. **21**(2): p. 86-93.
60. Berg, A.O., et al., *National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Family History and Improving Health*. Ann Intern Med, 2009. **151**(12): p. 872-7.
61. Ranthe, M.F., et al., *Family history of premature death and risk of early onset cardiovascular disease*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(9): p. 814-21.
62. Kardia, S.L., S.M. Modell, and P.A. Peyser, *Family-centered approaches to understanding and preventing coronary heart disease*. Am J Prev Med, 2003. **24**(2): p. 143-51.
63. Patel, J., et al., *Basic vs More Complex Definitions of Family History in the Prediction of Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. Mayo Clin Proc, 2018. **93**(9): p. 1213-1223.
64. Sivapalaratnam, S., et al., *Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study*. Heart, 2010. **96**(24): p. 1985-9.
65. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*. Circulation, 2002. **106**(25): p. 3143-421.

66. Norhammar, A., et al., *Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study*. Lancet, 2002. **359**(9324): p. 2140-4.
67. Gansevoort, R.T., et al., *Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention*. Lancet, 2013. **382**(9889): p. 339-52.
68. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(2 Suppl 1): p. S1-266.
69. Osterud, B. and E. Bjorklid, *Role of monocytes in atherogenesis*. Physiol Rev, 2003. **83**(4): p. 1069-112.
70. Kendall, D.M., et al., *The insulin resistance syndrome and coronary artery disease*. Coron Artery Dis, 2003. **14**(4): p. 335-48.
71. Supriya Simon, A., et al., *Somatic DNA damages in cardiovascular autonomic neuropathy*. Indian J Clin Biochem, 2011. **26**(1): p. 50-6.
72. Prescott, E., et al., *Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study*. Bmj, 1998. **316**(7137): p. 1043-7.
73. Rose, G., et al., *A randomised controlled trial of anti-smoking advice: 10-year results*. J Epidemiol Community Health, 1982. **36**(2): p. 102-8.
74. Libby, P., P.M. Ridker, and G.K. Hansson, *Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(23): p. 2129-38.
75. Levi, M. and T. van der Poll, *Inflammation and coagulation*. Crit Care Med, 2010. **38**(2 Suppl): p. S26-34.
76. Ridker, P.M., *Closing the loop on inflammation and atherothrombosis: why perform the CIRT and CANTOS trials?* Trans Am Clin Climatol Assoc, 2013. **124**: p. 174-90.
77. Wang, H., et al., *Immune and Inflammation in Acute Coronary Syndrome: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications*. J Immunol Res, 2020. **2020**: p. 4904217.
78. Danesh, J., et al., *Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis*. Jama, 2005. **294**(14): p. 1799-809.
79. Ridker, P.M., et al., *Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men*. Lancet, 1998. **351**(9096): p. 88-92.
80. Marnell, L., C. Mold, and T.W. Du Clos, *C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation*. Clin Immunol, 2005. **117**(2): p. 104-11.

81. Forte, L., et al., *C-reactive protein is released in the coronary circulation and causes endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes*. *Int J Cardiol*, 2011. **152**(1): p. 7-12.
82. Fay, W.P., *Linking inflammation and thrombosis: Role of C-reactive protein*. *World J Cardiol*, 2010. **2**(11): p. 365-9.
83. Adukausienė, D., et al., *Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology*. *Medicina (Kaunas)*, 2016. **52**(1): p. 1-10.
84. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. *N Engl J Med*, 2000. **342**(12): p. 836-43.
85. Glynn, R.J., J.G. MacFadyen, and P.M. Ridker, *Tracking of high-sensitivity C-reactive protein after an initially elevated concentration: the JUPITER Study*. *Clin Chem*, 2009. **55**(2): p. 305-12.
86. Ridker, P.M., et al., *Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score*. *Jama*, 2007. **297**(6): p. 611-9.
87. Ridker, P.M., et al., *Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators*. *Circulation*, 1998. **98**(9): p. 839-44.
88. Ridker, P.M., et al., *Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(21): p. 2195-207.
89. Braunwald, E., *Creating controversy where none exists: the important role of C-reactive protein in the CARE, AFCAPS/TexCAPS, PROVE IT, REVERSAL, A to Z, JUPITER, HEART PROTECTION, and ASCOT trials*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(4): p. 430-2.
90. Ridker, P.M., et al., *Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(12): p. 1119-1131.
91. Nissen, S.E., et al., *Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(1): p. 29-38.
92. Pearson, T.A., et al., *Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association*. *Circulation*, 2003. **107**(3): p. 499-511.
93. Akhbabue, E., et al., *New and emerging risk factors for coronary heart disease*. *Am J Med Sci*, 2014. **347**(2): p. 151-8.
94. Wilson, P.W., et al., *C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2008. **1**(2): p. 92-7.

95. Ridker, P.M., *From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection*. *Circ Res*, 2016. **118**(1): p. 145-56.
96. Brennan, M.L., et al., *Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(17): p. 1595-604.
97. Ridker, P.M., J.E. Buring, and N. Rifai, *Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events*. *Circulation*, 2001. **103**(4): p. 491-5.
98. Jenkins, D.J.A., et al., *Glycemic Index, Glycemic Load, and Cardiovascular Disease and Mortality*. *N Engl J Med*, 2021. **384**(14): p. 1312-1322.
99. Wang, X., et al., *Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies*. *Bmj*, 2014. **349**: p. g4490.
100. Wikoff, D., et al., *Systematic review of the potential adverse effects of caffeine consumption in healthy adults, pregnant women, adolescents, and children*. *Food Chem Toxicol*, 2017. **109**(Pt 1): p. 585-648.
101. Held, C., et al., *Physical activity levels, ownership of goods promoting sedentary behaviour and risk of myocardial infarction: results of the INTERHEART study*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(4): p. 452-66.
102. Stampfer, M.J., et al., *Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(1): p. 16-22.
103. Paffenbarger, R.S., Jr., et al., *The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men*. *N Engl J Med*, 1993. **328**(8): p. 538-45.
104. Goldberg, I.J., et al., *AHA Science Advisory: Wine and your heart: a science advisory for healthcare professionals from the Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association*. *Circulation*, 2001. **103**(3): p. 472-5.
105. Djoussé, L. and J.M. Gaziano, *Alcohol consumption and heart failure: a systematic review*. *Curr Atheroscler Rep*, 2008. **10**(2): p. 117-20.
106. Khayyam-Nekouei, Z., et al., *Psychological factors and coronary heart disease*. *ARYA Atheroscler*, 2013. **9**(1): p. 102-11.
107. Boccara, F., et al., *HIV and coronary heart disease: time for a better understanding*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **61**(5): p. 511-23.

108. Hu, F.B., et al., *Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women*. Diabetes, 2004. **53**(3): p. 693-700.
109. Morrow, D.A., *Cardiovascular risk prediction in patients with stable and unstable coronary heart disease*. Circulation, 2010. **121**(24): p. 2681-91.
110. Cai, A., et al., *Lipoprotein(a): a promising marker for residual cardiovascular risk assessment*. Dis Markers, 2013. **35**(5): p. 551-9.
111. Lackner, C., J.C. Cohen, and H.H. Hobbs, *Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein(a)*. Hum Mol Genet, 1993. **2**(7): p. 933-40.
112. Naka, K.K., et al., *Interleukin-1 genotypes modulate the long-term effect of lipoprotein(a) on cardiovascular events: The Ioannina Study*. J Clin Lipidol, 2018. **12**(2): p. 338-347.
113. Kronenberg, F., et al., *Renovascular arteriovenous differences in Lp[a] plasma concentrations suggest removal of Lp[a] from the renal circulation*. J Lipid Res, 1997. **38**(9): p. 1755-63.
114. Erqou, S., et al., *Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality*. Jama, 2009. **302**(4): p. 412-23.
115. Saeedi, R. and J. Frohlich, *Lipoprotein (a), an independent cardiovascular risk marker*. Clin Diabetes Endocrinol, 2016. **2**: p. 7.
116. Kanjuh, V., et al., *Low and high density lipoprotein--cholesterol and coronary atherothrombosis*. Med Pregl, 2009. **62 Suppl 3**: p. 7-14.
117. Boffa, M.B. and M.L. Koschinsky, *Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease*. Nat Rev Cardiol, 2019. **16**(5): p. 305-318.
118. Hoover-Plow, J. and M. Huang, *Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets*. Metabolism, 2013. **62**(4): p. 479-91.
119. Taleb, A., J.L. Witztum, and S. Tsimikas, *Oxidized phospholipids on apoB-100-containing lipoproteins: a biomarker predicting cardiovascular disease and cardiovascular events*. Biomark Med, 2011. **5**(5): p. 673-94.
120. Tselepis, A.D., *Oxidized phospholipids and lipoprotein-associated phospholipase A(2) as important determinants of Lp(a) functionality and pathophysiological role*. J Biomed Res, 2018. **31**(1): p. 13-22.
121. Mannheim, D., et al., *Enhanced expression of Lp-PLA2 and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaques*. Stroke, 2008. **39**(5): p. 1448-55.
122. Klingel, R., et al., *Lipoprotein(a) - Marker for cardiovascular risk and target for lipoprotein apheresis*. Atheroscler Suppl, 2019. **40**: p. 17-22.

123. Chapman, M.J., *Beyond the statins: new therapeutic perspectives in cardiovascular disease prevention*. Cardiovasc Drugs Ther, 2005. **19**(2): p. 135-9.
124. Kardys, I., et al., *Lipoprotein(a), interleukin-10, C-reactive protein, and 8-year outcome after percutaneous coronary intervention*. Clin Cardiol, 2012. **35**(8): p. 482-9.
125. Clarke, R., et al., *Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease*. N Engl J Med, 2009. **361**(26): p. 2518-28.
126. Nordestgaard, B.G., et al., *Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status*. Eur Heart J, 2010. **31**(23): p. 2844-53.
127. Cannon, C.P., et al., *Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes*. N Engl J Med, 2015. **372**(25): p. 2387-97.
128. Dangas, G., et al., *Lipoprotein(a) and inflammation in human coronary atheroma: association with the severity of clinical presentation*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(7): p. 2035-42.
129. Boffelli, D., et al., *Estrogen modulation of apolipoprotein(a) expression. Identification of a regulatory element*. J Biol Chem, 1999. **274**(22): p. 15569-74.
130. Carlson, L.A., A. Hamsten, and A. Asplund, *Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid*. J Intern Med, 1989. **226**(4): p. 271-6.
131. Knight, B.L., et al., *Catabolism of lipoprotein(a) in familial hypercholesterolaemic subjects*. Atherosclerosis, 1991. **87**(2-3): p. 227-37.
132. Ramharack, R., D. Barkalow, and M.A. Spahr, *Dominant negative effect of TGF-beta1 and TNF-alpha on basal and IL-6-induced lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) mRNA expression in primary monkey hepatocyte cultures*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998. **18**(6): p. 984-90.
133. Enkhmaa, B., et al., *Diet and Lp(a): Does Dietary Change Modify Residual Cardiovascular Risk Conferred by Lp(a)?* Nutrients, 2020. **12**(7).
134. Bochkov, V.N., et al., *Generation and biological activities of oxidized phospholipids*. Antioxid Redox Signal, 2010. **12**(8): p. 1009-59.
135. Bergmark, C., et al., *A novel function of lipoprotein [a] as a preferential carrier of oxidized phospholipids in human plasma*. J Lipid Res, 2008. **49**(10): p. 2230-9.
136. Berliner, J.A. and N.M. Gharavi, *Endothelial cell regulation by phospholipid oxidation products*. Free Radic Biol Med, 2008. **45**(2): p. 119-23.
137. Tsimikas, S., et al., *Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease*. N Engl J Med, 2005. **353**(1): p. 46-57.

138. van Dijk, R.A., et al., *Differential expression of oxidation-specific epitopes and apolipoprotein(a) in progressing and ruptured human coronary and carotid atherosclerotic lesions*. J Lipid Res, 2012. **53**(12): p. 2773-90.
139. Kiechl, S., et al., *Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, and 10-year cardiovascular outcomes: prospective results from the Bruneck study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. **27**(8): p. 1788-95.
140. Tsimikas, S., et al., *Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(3): p. 360-70.
141. Tsimikas, S., et al., *Oxidation-specific biomarkers, prospective 15-year cardiovascular and stroke outcomes, and net reclassification of cardiovascular events*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(21): p. 2218-29.
142. Dinarello, C.A., A. Simon, and J.W. van der Meer, *Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases*. Nat Rev Drug Discov, 2012. **11**(8): p. 633-52.
143. Tsimikas, S., et al., *Pro-inflammatory interleukin-1 genotypes potentiate the risk of coronary artery disease and cardiovascular events mediated by oxidized phospholipids and lipoprotein(a)*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(17): p. 1724-34.
144. Stegger, J.G., et al., *Single nucleotide polymorphisms in IL1B and the risk of acute coronary syndrome: a Danish case-cohort study*. PLoS One, 2012. **7**(6): p. e36829.
145. Rogus, J., et al., *IL1B gene promoter haplotype pairs predict clinical levels of interleukin-1beta and C-reactive protein*. Hum Genet, 2008. **123**(4): p. 387-98.
146. Dinarello, C.A., *Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family*. Annu Rev Immunol, 2009. **27**: p. 519-50.
147. Donath, M.Y. and S.E. Shoelson, *Type 2 diabetes as an inflammatory disease*. Nat Rev Immunol, 2011. **11**(2): p. 98-107.
148. Hung, Y.C., M.Y. Hong, and G.S. Huang, *Cholesterol loading augments oxidative stress in macrophages*. FEBS Lett, 2006. **580**(3): p. 849-61.
149. Galea, J., et al., *Interleukin-1 beta in coronary arteries of patients with ischemic heart disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996. **16**(8): p. 1000-6.
150. Iacoviello, L., et al., *Polymorphisms of the interleukin-1beta gene affect the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation in vitro*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(1): p. 222-7.

151. Kastrati, A., et al., *Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(7): p. 2168-73.
152. Erbel, R. and M. Budoff, *Improvement of cardiovascular risk prediction using coronary imaging: subclinical atherosclerosis: the memory of lifetime risk factor exposure*. Eur Heart J, 2012. **33**(10): p. 1201-13.
153. Stary, H.C., *The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life*. Eur Heart J, 1990. **11 Suppl E**: p. 3-19.
154. Roger, V.L., et al., *Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2011. **123**(4): p. e18-e209.
155. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime risk of developing coronary heart disease*. Lancet, 1999. **353**(9147): p. 89-92.
156. Boland, L.L., et al., *Occurrence of unrecognized myocardial infarction in subjects aged 45 to 65 years (the ARIC study)*. Am J Cardiol, 2002. **90**(9): p. 927-31.
157. Pyörälä, K. and D. Wood, *Prevention of coronary heart disease in clinical practice. European recommendations revised and reinforced*. Eur Heart J, 1998. **19**(10): p. 1413-5.
158. Graham, I., et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. Eur Heart J, 2007. **28**(19): p. 2375-414.
159. D'Agostino, R.B., Sr., et al., *General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2008. **117**(6): p. 743-53.
160. Wilson, P.W., et al., *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. Circulation, 1998. **97**(18): p. 1837-47.
161. Mureddu, G.F., et al., *Between risk charts and imaging: how should we stratify cardiovascular risk in clinical practice?* Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013. **14**(5): p. 401-16.
162. Carroll, M.D., et al., *Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002*. Jama, 2005. **294**(14): p. 1773-81.
163. Sniderman, A.D. and C.D. Furberg, *Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease*. Lancet, 2008. **371**(9623): p. 1547-9.
164. Mahajan, V.S. and P. Jarolim, *How to interpret elevated cardiac troponin levels*. Circulation, 2011. **124**(21): p. 2350-4.

165. Gensini, G.G., *A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease*. Am J Cardiol, 1983. **51**(3): p. 606.
166. Sianos, G., et al., *The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease*. EuroIntervention, 2005. **1**(2): p. 219-27.
167. Leaman, D.M., et al., *Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function*. Circulation, 1981. **63**(2): p. 285-99.
168. Tarakji, K.G., et al., *Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction*. Circulation, 2006. **113**(2): p. 230-7.
169. Marini, A., et al., *Extent of coronary artery disease in patients undergoing angiography for stable or acute coronary syndromes*. Hellenic J Cardiol, 2017. **58**(2): p. 115-121.
170. Cianflone, D., et al., *Comparison of coronary angiographic narrowing in stable angina pectoris, unstable angina pectoris, and in acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 1995. **76**(4): p. 215-9.
171. Durante, A. and S. Bronzato, *The increased cardiovascular risk in patients affected by autoimmune diseases: review of the various manifestations*. J Clin Med Res, 2015. **7**(6): p. 379-84.
172. Kuller, L., et al., *Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study*. Am J Epidemiol, 1994. **139**(12): p. 1164-79.
173. Barzilay, J.I., K.J. Mukamal, and J.R. Kizer, *Atherosclerotic cardiovascular disease in older adults with diabetes mellitus*. Clin Geriatr Med, 2015. **31**(1): p. 29-39, vii.
174. Goldberg, R.B., et al., *Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators*. Circulation, 1998. **98**(23): p. 2513-9.
175. Ferreira, A.M., et al., *Cost-effectiveness of different diagnostic strategies in suspected stable coronary artery disease in Portugal*. Arq Bras Cardiol, 2014. **102**(4): p. 391-402.
176. Knuuti, J., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. Eur Heart J, 2020. **41**(3): p. 407-477.
177. Lorenzoni, V., et al., *Cost-effectiveness analysis of stand-alone or combined non-invasive imaging tests for the diagnosis of stable coronary artery disease: results from the EVINCI study*. Eur J Health Econ, 2019. **20**(9): p. 1437-1449.

178. Sanidas, E.A., et al., *The impact of financial crisis on coronary artery disease burden in Greece*. Hellenic J Cardiol, 2019. **60**(3): p. 185-188.
179. Shaw, L.J., et al., *The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute--sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation*. Circulation, 2006. **114**(9): p. 894-904.
180. Bradley, S.M., et al., *Normal coronary rates for elective angiography in the Veterans Affairs Healthcare System: insights from the VA CART program (veterans affairs clinical assessment reporting and tracking)*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(5): p. 417-26.
181. Shroff, G.R., B.M. Heubner, and C.A. Herzog, *Incidence of acute coronary syndrome in the general Medicare population, 1992 to 2009: a real-world perspective*. JAMA Intern Med, 2014. **174**(10): p. 1689-90.
182. Papathanasiou, A.I., et al., *An epidemiologic study of acute coronary syndromes in northwestern Greece*. Angiology, 2004. **55**(2): p. 187-94.
183. Andrikopoulos, G., et al., *Epidemiological characteristics, management and early outcomes of acute coronary syndromes in Greece: The PHAETHON study*. Hellenic J Cardiol, 2016. **57**(3): p. 157-166.
184. Sanchis-Gomar, F., et al., *Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome*. Ann Transl Med, 2016. **4**(13): p. 256.
185. André, R., et al., *International differences in acute coronary syndrome patients' baseline characteristics, clinical management and outcomes in Western Europe: the EURHOBOP study*. Heart, 2014. **100**(15): p. 1201-7.
186. Shitole, S.G., et al., *Clinical Profile, Acute Care, and Middle-Term Outcomes of Cocaine-Associated ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in an Inner-City Community*. Am J Cardiol, 2016. **117**(8): p. 1224-30.
187. Yamaya, S., et al., *Comparison of Archival Angiographic Findings in Patients Later Developing Acute Coronary Syndrome or Stable Angina*. Int Heart J, 2020. **61**(3): p. 454-462.
188. Ndrepepa, G., et al., *Association of coronary atherosclerotic burden with clinical presentation and prognosis in patients with stable and unstable coronary artery disease*. Clin Res Cardiol, 2012. **101**(12): p. 1003-11.
189. Forbes, J.M. and M.E. Cooper, *Mechanisms of diabetic complications*. Physiol Rev, 2013. **93**(1): p. 137-88.

190. Saeedi, P., et al., *Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019. **157**: p. 107843.
191. Go, A.S., et al., *Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association*. *Circulation*, 2014. **129**(3): p. e28-e292.
192. Lim, S.S., et al., *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*. *Lancet*, 2012. **380**(9859): p. 2224-60.
193. Tousoulis, D., et al., *Assessment of acute coronary syndromes: focus on novel biomarkers*. *Curr Med Chem*, 2012. **19**(16): p. 2572-87.
194. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. *Lancet*, 1998. **352**(9131): p. 837-53.
195. Leiter, L.A., et al., *Postprandial glucose regulation: new data and new implications*. *Clin Ther*, 2005. **27 Suppl B**: p. S42-56.
196. Nambi, V., et al., *Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(15): p. 1600-7.
197. Haffner, S.M., et al., *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(4): p. 229-34.
198. Peterson, L.R., C.R. McKenzie, and J.E. Schaffer, *Diabetic cardiovascular disease: getting to the heart of the matter*. *J Cardiovasc Transl Res*, 2012. **5**(4): p. 436-45.
199. Brown, M.S. and J.L. Goldstein, *Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox*. *Cell Metab*, 2008. **7**(2): p. 95-6.
200. Wu, L. and K.G. Parhofer, *Diabetic dyslipidemia*. *Metabolism*, 2014. **63**(12): p. 1469-79.
201. Nishikawa, T., et al., *Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage*. *Nature*, 2000. **404**(6779): p. 787-90.
202. Griendling, K.K., et al., *Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells*. *Circ Res*, 1994. **74**(6): p. 1141-8.
203. Mariotto, S., M. Menegazzi, and H. Suzuki, *Biochemical aspects of nitric oxide*. *Curr Pharm Des*, 2004. **10**(14): p. 1627-45.

204. Satoh, M., et al., *NAD(P)H oxidase and uncoupled nitric oxide synthase are major sources of glomerular superoxide in rats with experimental diabetic nephropathy*. Am J Physiol Renal Physiol, 2005. **288**(6): p. F1144-52.
205. Preis, S.R., et al., *Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study*. Circulation, 2009. **120**(3): p. 212-20.
206. Paneni, F., et al., *Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I*. Eur Heart J, 2013. **34**(31): p. 2436-43.
207. Fernández-Real, J.M. and W. Ricart, *Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome*. Endocr Rev, 2003. **24**(3): p. 278-301.
208. Tepper, O.M., et al., *Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures*. Circulation, 2002. **106**(22): p. 2781-6.
209. Huang, H., et al., *The oxidation ratio of LDL: a predictor for coronary artery disease*. Dis Markers, 2008. **24**(6): p. 341-9.
210. Cosentino, F., et al., *High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species*. Circulation, 2003. **107**(7): p. 1017-23.
211. La Sala, L., F. Prattichizzo, and A. Ceriello, *The link between diabetes and atherosclerosis*. Eur J Prev Cardiol, 2019. **26**(2_suppl): p. 15-24.
212. Soro-Paavonen, A., et al., *Receptor for advanced glycation end products (RAGE) deficiency attenuates the development of atherosclerosis in diabetes*. Diabetes, 2008. **57**(9): p. 2461-9.
213. Fülöp, N., R.B. Marchase, and J.C. Chatham, *Role of protein O-linked N-acetyl-glucosamine in mediating cell function and survival in the cardiovascular system*. Cardiovasc Res, 2007. **73**(2): p. 288-97.
214. Brownlee, M., *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. Nature, 2001. **414**(6865): p. 813-20.
215. Nathan, D.M., et al., *Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes*. N Engl J Med, 2005. **353**(25): p. 2643-53.
216. Geraldès, P. and G.L. King, *Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications*. Circ Res, 2010. **106**(8): p. 1319-31.

217. Pagnin, E., et al., *Diabetes induces p66shc gene expression in human peripheral blood mononuclear cells: relationship to oxidative stress*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(2): p. 1130-6.
218. Hink, U., et al., *Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus*. Circ Res, 2001. **88**(2): p. E14-22.
219. Berneis, K.K. and R.M. Krauss, *Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity*. J Lipid Res, 2002. **43**(9): p. 1363-79.
220. Wasty, F., M.Z. Alavi, and S. Moore, *Distribution of glycosaminoglycans in the intima of human aortas: changes in atherosclerosis and diabetes mellitus*. Diabetologia, 1993. **36**(4): p. 316-22.
221. La Sala, L., et al., *Circulating microRNA-21 is an early predictor of ROS-mediated damage in subjects with high risk of developing diabetes and in drug-naïve T2D*. Cardiovasc Diabetol, 2019. **18**(1): p. 18.
222. Jiménez-Lucena, R., et al., *Circulating miRNAs as Predictive Biomarkers of Type 2 Diabetes Mellitus Development in Coronary Heart Disease Patients from the CORDIOPREV Study*. Mol Ther Nucleic Acids, 2018. **12**: p. 146-157.
223. Staszal, T., et al., *Role of microRNAs in endothelial cell pathophysiology*. Pol Arch Med Wewn, 2011. **121**(10): p. 361-6.
224. Wang, D., et al., *Local MicroRNA Modulation Using a Novel Anti-miR-21-Eluting Stent Effectively Prevents Experimental In-Stent Restenosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015. **35**(9): p. 1945-53.
225. Meng, S., et al., *Downregulation of microRNA-126 in endothelial progenitor cells from diabetes patients, impairs their functional properties, via target gene Spred-1*. J Mol Cell Cardiol, 2012. **53**(1): p. 64-72.
226. Caporali, A., et al., *Deregulation of microRNA-503 contributes to diabetes mellitus-induced impairment of endothelial function and reparative angiogenesis after limb ischemia*. Circulation, 2011. **123**(3): p. 282-91.
227. Beckman, J.A., M.A. Creager, and P. Libby, *Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management*. Jama, 2002. **287**(19): p. 2570-81.
228. Ferreira, I.A., et al., *Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006. **26**(2): p. 417-22.

229. Rönnekaa, T., et al., *High fasting plasma insulin is an indicator of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients and nondiabetic subjects*. *Arterioscler Thromb*, 1991. **11**(1): p. 80-90.
230. Katakami, N., *Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus*. *J Atheroscler Thromb*, 2018. **25**(1): p. 27-39.
231. Park, Y.M., et al., *Insulin promotes macrophage foam cell formation: potential implications in diabetes-related atherosclerosis*. *Lab Invest*, 2012. **92**(8): p. 1171-80.
232. Welham, M.J., et al., *Insulin receptor substrate-2 is the major 170-kDa protein phosphorylated on tyrosine in response to cytokines in murine lymphohemopoietic cells*. *J Biol Chem*, 1997. **272**(2): p. 1377-81.
233. Kim, J.K., *Endothelial nuclear factor κ B in obesity and aging: is endothelial nuclear factor κ B a master regulator of inflammation and insulin resistance?* *Circulation*, 2012. **125**(9): p. 1081-3.
234. Cardillo, C., et al., *Increased activity of endogenous endothelin in patients with type II diabetes mellitus*. *Circulation*, 2002. **106**(14): p. 1783-7.
235. Goldberg, I.J., *Clinical review 124: Diabetic dyslipidemia: causes and consequences*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(3): p. 965-71.
236. Low Wang, C.C., et al., *Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations*. *Circulation*, 2016. **133**(24): p. 2459-502.
237. Saely, C.H., et al., *Type 2 diabetes and the progression of visualized atherosclerosis to clinical cardiovascular events*. *Int J Cardiol*, 2013. **167**(3): p. 776-80.
238. Husband, D.J., K.G. Alberti, and D.G. Julian, *"Stress" hyperglycaemia during acute myocardial infarction: an indicator of pre-existing diabetes?* *Lancet*, 1983. **2**(8343): p. 179-81.
239. Cubbon, R.M., A. Rajwani, and S.B. Wheatcroft, *The impact of insulin resistance on endothelial function, progenitor cells and repair*. *Diab Vasc Dis Res*, 2007. **4**(2): p. 103-11.
240. Pissimissis, E.G. and S.E. Garoufalos, *Prognosis and management of diabetic patients with acute coronary syndrome*. *Hellenic J Cardiol*, 2005. **46**(2): p. 139-47.
241. Sukhija, R., et al., *Silent myocardial ischaemia in patients with type II diabetes mellitus and its relation with autonomic dysfunction*. *Indian Heart J*, 2000. **52**(5): p. 540-6.
242. Ledru, F., et al., *New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study*. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **37**(6): p. 1543-50.

243. Malmberg, K., et al., *Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry*. *Circulation*, 2000. **102**(9): p. 1014-9.
244. Kip, K.E., et al., *Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry*. *Circulation*, 1996. **94**(8): p. 1818-25.
245. Kurihara, O., et al., *Coronary atherosclerosis is already ongoing in pre-diabetic status: Insight from intravascular imaging modalities*. *World J Diabetes*, 2015. **6**(1): p. 184-91.
246. Biscetti, F., et al., *Biomarkers of vascular disease in diabetes: the adipose-immune system cross talk*. *Intern Emerg Med*, 2020. **15**(3): p. 381-393.
247. Soeki, T. and M. Sata, *Inflammatory Biomarkers and Atherosclerosis*. *Int Heart J*, 2016. **57**(2): p. 134-9.
248. Sproston, N.R. and J.J. Ashworth, *Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection*. *Front Immunol*, 2018. **9**: p. 754.
249. Kaptoge, S., et al., *C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis*. *Lancet*, 2010. **375**(9709): p. 132-40.
250. Jonathan, E., et al., *C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20,536 patients in the Heart Protection Study*. *Lancet*, 2011. **377**(9764): p. 469-76.
251. Folsom, A.R., et al., *An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study*. *Arch Intern Med*, 2006. **166**(13): p. 1368-73.
252. Balamir, I., et al., *Association of Endocan, Ischemia-Modified Albumin, and hsCRP Levels With Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus*. *Angiology*, 2018. **69**(7): p. 609-616.
253. Koenig, W., *High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy*. *Int J Cardiol*, 2013. **168**(6): p. 5126-34.
254. Conroy, R.M., et al., *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(11): p. 987-1003.
255. Liu, H., et al., *Associations between pentraxin 3 and severity of coronary artery disease*. *BMJ Open*, 2015. **5**(4): p. e007123.
256. Silva, L.C., L.C. Ortigosa, and G. Benard, *Anti-TNF- α agents in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases: mechanisms of action and pitfalls*. *Immunotherapy*, 2010. **2**(6): p. 817-33.

257. Dinarello, C.A., *Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity*. Immunol Rev, 2018. **281**(1): p. 8-27.
258. Libby, P., *Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(18): p. 2278-2289.
259. Sims, J.E. and D.E. Smith, *The IL-1 family: regulators of immunity*. Nat Rev Immunol, 2010. **10**(2): p. 89-102.
260. Banerjee, M. and M. Saxena, *Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: role in type 2 diabetes*. Clin Chim Acta, 2012. **413**(15-16): p. 1163-70.
261. Biscetti, F., et al., *High-mobility group box-1 protein promotes angiogenesis after peripheral ischemia in diabetic mice through a VEGF-dependent mechanism*. Diabetes, 2010. **59**(6): p. 1496-505.
262. Qi, Q. and L. Qi, *Lipoprotein(a) and cardiovascular disease in diabetic patients*. Clin Lipidol, 2012. **7**(4): p. 397-407.
263. Gudbjartsson, D.F., et al., *Lipoprotein(a) Concentration and Risks of Cardiovascular Disease and Diabetes*. J Am Coll Cardiol, 2019. **74**(24): p. 2982-2994.
264. Li, Y., et al., *Genetic variants in the apolipoprotein(a) gene and coronary heart disease*. Circ Cardiovasc Genet, 2011. **4**(5): p. 565-73.
265. Patel, K.M., et al., *Macrophage sortilin promotes LDL uptake, foam cell formation, and atherosclerosis*. Circ Res, 2015. **116**(5): p. 789-96.
266. Oh, T.J., et al., *Circulating sortilin level as a potential biomarker for coronary atherosclerosis and diabetes mellitus*. Cardiovasc Diabetol, 2017. **16**(1): p. 92.
267. Kiechl, S., et al., *Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease*. Circulation, 2004. **109**(18): p. 2175-80.
268. Rennenberg, R.J., et al., *Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis*. Vasc Health Risk Manag, 2009. **5**(1): p. 185-97.
269. Berezin, A.E. and A.A. Berezin, *Impaired function of fibroblast growth factor 23 / Klotho protein axis in prediabetes and diabetes mellitus: Promising predictor of cardiovascular risk*. Diabetes Metab Syndr, 2019. **13**(4): p. 2549-2556.
270. Hajer, G.R., T.W. van Haeften, and F.L. Visseren, *Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases*. Eur Heart J, 2008. **29**(24): p. 2959-71.
271. Tao, L., et al., *Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress*. Circulation, 2007. **115**(11): p. 1408-16.

272. Chen, M.P., et al., *Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(1): p. 295-9.
273. Rajkovic, N., et al., *Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes: relevance for cardiovascular risk prevention*. Int J Environ Res Public Health, 2014. **11**(4): p. 4049-65.
274. Weyer, C., et al., *Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(5): p. 1930-5.
275. Al-Daghri, N.M., et al., *Adiponectin gene variants and the risk of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes*. Mol Biol Rep, 2011. **38**(6): p. 3703-8.
276. Hung, W.C., et al., *Circulating adiponectin level is associated with major adverse cardiovascular events in type 2 diabetic patients with coronary artery disease*. Endocr J, 2010. **57**(9): p. 793-802.
277. Watanabe, K., et al., *Counteractive effects of omentin-1 against atherogenesis†*. Cardiovasc Res, 2016. **110**(1): p. 118-28.
278. On, Y.K., et al., *Serum resistin as a biological marker for coronary artery disease and restenosis in type 2 diabetic patients*. Circ J, 2007. **71**(6): p. 868-73.
279. Mazaherioun, M., et al., *Elevated serum visfatin levels in patients with acute myocardial infarction*. Arch Iran Med, 2012. **15**(11): p. 688-92.
280. Tousoulis, D., et al., *Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(8): p. 667-76.
281. Laakso, M., *Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes*. Diabetes, 1999. **48**(5): p. 937-42.
282. Upchurch, C.T. and E.J. Barrett, *Clinical review: Screening for coronary artery disease in type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(5): p. 1434-42.
283. Kannel, W.B. and D.L. McGee, *Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study*. Jama, 1979. **241**(19): p. 2035-8.
284. Zornitzki, T., et al., *Diabetes, but not the metabolic syndrome, predicts the severity and extent of coronary artery disease in women*. Qjm, 2007. **100**(9): p. 575-81.
285. Rajagopalan, N., et al., *Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(1): p. 43-9.

286. Koitka, A., et al., *Angiotensin II subtype 2 receptor blockade and deficiency attenuate the development of atherosclerosis in an apolipoprotein E-deficient mouse model of diabetes*. *Diabetologia*, 2010. **53**(3): p. 584-92.
287. Tominaga, M., et al., *Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study*. *Diabetes Care*, 1999. **22**(6): p. 920-4.
288. *Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet*, 1999. **354**(9179): p. 617-21.
289. Kaiser, N., et al., *Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells*. *Diabetes*, 1993. **42**(1): p. 80-9.
290. Suzuki, L.A., et al., *Diabetes accelerates smooth muscle accumulation in lesions of atherosclerosis: lack of direct growth-promoting effects of high glucose levels*. *Diabetes*, 2001. **50**(4): p. 851-60.
291. Watts, G.F. and F. Karpe, *Triglycerides and atherogenic dyslipidaemia: extending treatment beyond statins in the high-risk cardiovascular patient*. *Heart*, 2011. **97**(5): p. 350-6.
292. Jaleel, A., et al., *Identification of de novo synthesized and relatively older proteins: accelerated oxidative damage to de novo synthesized apolipoprotein A-1 in type 1 diabetes*. *Diabetes*, 2010. **59**(10): p. 2366-74.
293. Virtue, S. and A. Vidal-Puig, *Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome--an allostatic perspective*. *Biochim Biophys Acta*, 2010. **1801**(3): p. 338-49.
294. Cai, D., et al., *Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB*. *Nat Med*, 2005. **11**(2): p. 183-90.
295. Baker, A.R., et al., *Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease*. *Cardiovasc Diabetol*, 2006. **5**: p. 1.
296. Vanzetto, G., et al., *Prediction of cardiovascular events in clinically selected high-risk NIDDM patients. Prognostic value of exercise stress test and thallium-201 single-photon emission computed tomography*. *Diabetes Care*, 1999. **22**(1): p. 19-26.
297. Scognamiglio, R., et al., *Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **47**(1): p. 65-71.
298. Miller, T.D., et al., *Yield of stress single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes*. *Am Heart J*, 2004. **147**(5): p. 890-6.

299. Hendel, R.C., et al., *ACC/AHA/ACR/ASE/ASNC/HRS/NASCI/RSNA/SAIP/SCAI/SCCT/SCMR/SIR 2008 Key Data Elements and Definitions for Cardiac Imaging A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Cardiac Imaging)*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(1): p. 91-124.
300. Olofsson, P.S., et al., *A functional interleukin-1 receptor antagonist polymorphism influences atherosclerosis development. The interleukin-1beta:interleukin-1 receptor antagonist balance in atherosclerosis*. Circ J, 2009. **73**(8): p. 1531-6.
301. Francis, S., et al., *Diagnostics and therapeutics for cardiovascular disorders*. 2006, Google Patents.
302. Kullo, I.J. and C.M. Ballantyne, *Conditional risk factors for atherosclerosis*. Mayo Clin Proc, 2005. **80**(2): p. 219-30.
303. Mohler, E.R., 3rd, et al., *ACCF/ACR/AIUM/ASE/ASN/ICAVL/SCAI/SCCT/SIR/SVM/SVS/SVU [corrected] 2012 appropriate use criteria for peripheral vascular ultrasound and physiological testing part I: arterial ultrasound and physiological testing: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, American College of Radiology, American Institute of Ultrasound in Medicine, American Society of Echocardiography, American Society of Nephrology, Intersocietal Commission for the Accreditation of Vascular Laboratories, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, Society for Vascular Surgery, [corrected] and Society for Vascular Ultrasound. [corrected]*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(3): p. 242-76.
304. Patel, M.R., et al., *Low diagnostic yield of elective coronary angiography*. N Engl J Med, 2010. **362**(10): p. 886-95.
305. Douglas, P.S., et al., *Hospital variability in the rate of finding obstructive coronary artery disease at elective, diagnostic coronary angiography*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(8): p. 801-9.
306. Simoons, M.L. and S. Windecker, *Controversies in cardiovascular medicine: Chronic stable coronary artery disease: drugs vs. revascularization*. Eur Heart J, 2010. **31**(5): p. 530-41.
307. DeRouen, T.A., J.A. Murray, and W. Owen, *Variability in the analysis of coronary arteriograms*. Circulation, 1977. **55**(2): p. 324-8.
308. Perk, J., et al., *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other*

- Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J, 2012. 33(13): p. 1635-701.*
309. Khafaji, H.A. and J.M. Suwaidi, *Atypical presentation of acute and chronic coronary artery disease in diabetics. World J Cardiol, 2014. 6(8): p. 802-13.*
310. Ahluwalia, G., et al., *Silent myocardial ischemia in diabetics with normal autonomic function. Int J Cardiol, 1995. 48(2): p. 147-53.*
311. Janand-Delenne, B., et al., *Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. Diabetes Care, 1999. 22(9): p. 1396-400.*
312. Cook, D.G., A.G. Shaper, and P.W. MacFarlane, *Using the WHO (Rose) angina questionnaire in cardiovascular epidemiology. Int J Epidemiol, 1989. 18(3): p. 607-13.*
313. Suzuki, N., et al., *Clinical expert consensus document on quantitative coronary angiography from the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics. Cardiovasc Interv Ther, 2020. 35(2): p. 105-116.*
314. Ridker, P.M., et al., *Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. Circulation, 2004. 109(25 Suppl 1): p. Iv6-19.*
315. Kannel, W.B. and D.L. McGee, *Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. Circulation, 1979. 59(1): p. 8-13.*
316. Stamler, J., et al., *Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care, 1993. 16(2): p. 434-44.*
317. Gupta, S., et al., *Relationship of high-sensitive C-reactive protein with cardiovascular risk factors, clinical presentation and angiographic profile in patients with acute coronary syndrome: an Indian perspective. Indian Heart J, 2013. 65(3): p. 359-65.*
318. Arnold, S.V., et al., *Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation, 2020. 141(19): p. e779-e806.*
319. Sharma, A., et al., *Impact of Diabetes Mellitus on the Evaluation of Stable Chest Pain Patients: Insights From the PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) Trial. J Am Heart Assoc, 2017. 6(11).*
320. Vergès, B., *Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? Diabetologia, 2015. 58(5): p. 886-99.*
321. Kakuta, K., et al., *Impact of renal function on the underlying pathophysiology of coronary plaque composition in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol, 2017. 16(1): p. 131.*

322. Lee, H.J., et al., *Significance of inflammatory markers in diabetic patients with stable coronary artery disease*. Korean J Intern Med, 2009. **24**(3): p. 212-9.
323. Chu, Z.G., et al., *Characteristics of coronary artery disease in symptomatic type 2 diabetic patients: evaluation with CT angiography*. Cardiovasc Diabetol, 2010. **9**: p. 74.
324. Zhang, X.L., et al., *Improved Framingham Risk Scores of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the Beijing Community: A 10-Year Prospective Study of the Effects of Multifactorial Interventions on Cardiovascular Risk Factors (The Beijing Communities Diabetes Study 22)*. Diabetes Ther, 2020. **11**(4): p. 885-903.
325. Bertoluci, M.C. and V.Z. Rocha, *Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes*. Diabetol Metab Syndr, 2017. **9**: p. 25.
326. Versteyleen, M.O., et al., *Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events*. J Nucl Cardiol, 2011. **18**(5): p. 904-11.
327. Lemesle, G., et al., *Association of Diabetic Status and Glycemic Control With Ischemic and Bleeding Outcomes in Patients With Stable Coronary Artery Disease: The 5-Year CORONOR Registry*. J Am Heart Assoc, 2018. **7**(10).
328. Duckworth, W., et al., *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2009. **360**(2): p. 129-39.
329. Fox, C.S., et al., *The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study*. Diabetes Care, 2004. **27**(3): p. 704-8.
330. Vaidya, D., et al., *Fasting plasma glucose predicts survival and angiographic progression in high-risk postmenopausal women with coronary artery disease*. J Womens Health (Larchmt), 2007. **16**(2): p. 228-34.
331. Martinez, M., et al., *Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. BMJ Open Diabetes Res Care, 2021. **9**(1).
332. Scott, E.S., et al., *Long-Term Glycemic Variability and Vascular Complications in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the FIELD Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2020. **105**(10).
333. Pálsson, R. and U.D. Patel, *Cardiovascular complications of diabetic kidney disease*. Adv Chronic Kidney Dis, 2014. **21**(3): p. 273-80.
334. Guérin, A.P., et al., *Arterial structure and function in end-stage renal disease*. Curr Hypertens Rep, 2008. **10**(2): p. 107-11.

335. Tonneijck, L., et al., *Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment*. J Am Soc Nephrol, 2017. **28**(4): p. 1023-1039.
336. Kanbay, M., et al., *Renal hyperfiltration defined by high estimated glomerular filtration rate: A risk factor for cardiovascular disease and mortality*. Diabetes Obes Metab, 2019. **21**(11): p. 2368-2383.
337. Rai, H., et al., *Interleukin-1 Gene Cluster Polymorphisms and Their Association with Coronary Artery Disease: Separate Evidences from the Largest Case-Control Study amongst North Indians and an Updated Meta-Analysis*. PLoS One, 2016. **11**(4): p. e0153480.
338. Bashour, L., R. Khattab, and E. Harfoush, *The Role of Interleukin-1 Genotype in the Association between Coronary Heart Disease and Periodontitis in a Syrian Population*. ISRN Dent, 2013. **2013**: p. 195678.
339. Rios, D.L., et al., *Interleukin-1 beta and interleukin-6 gene polymorphism associations with angiographically assessed coronary artery disease in Brazilians*. Cytokine, 2010. **50**(3): p. 292-6.
340. Vargas-Alarcón, G., et al., *The interleukin-1 β -511 T>C (rs16944) gene polymorphism is associated with risk of developing silent myocardial ischemia in diabetic patients*. Immunol Lett, 2015. **168**(1): p. 7-12.
341. Cheng, X., et al., *Association between Interleukin-1 β Polymorphism at Rs16944 and Glucose Metabolism: A Cohort Study*. Immunol Invest, 2021: p. 1-11.
342. Latkovskis, G., N. Licis, and U. Kalnins, *C-reactive protein levels and common polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster and interleukin-6 gene in patients with coronary heart disease*. Eur J Immunogenet, 2004. **31**(5): p. 207-13.
343. Angeli, F., et al., *Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from mechanisms to prognostic implications*. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2015. **9**(6): p. 412-24.
344. Umpierrez, G.E., et al., *Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(3): p. 978-82.
345. Deedwania, P., et al., *Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism*. Anesthesiology, 2008. **109**(1): p. 14-24.
346. Kosiborod, M., et al., *Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes*. Circulation, 2005. **111**(23): p. 3078-86.

347. Kersten, J.R., et al., *Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001. **281**(5): p. H2097-104.
348. Morohoshi, M., et al., *Glucose-dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro*. Diabetes, 1996. **45**(7): p. 954-9.
349. Ridker, P.M., *A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(6): p. 712-723.
350. Ridker, P.M., P.W. Wilson, and S.M. Grundy, *Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk?* Circulation, 2004. **109**(23): p. 2818-25.
351. Brilakis, E.S., et al., *Quality of care for acute coronary syndrome patients with known atherosclerotic disease: results from the Get With the Guidelines Program*. Circulation, 2009. **120**(7): p. 560-7.
352. Pflederer, T., et al., *Characterization of culprit lesions in acute coronary syndromes using coronary dual-source CT angiography*. Atherosclerosis, 2010. **211**(2): p. 437-44.
353. Synetos, A., S. Papaioannou, and D. Tousoulis, *Atherosclerosis and inflammation. Clinical aspects of a modern tale*. Hellenic J Cardiol, 2017. **58**(2): p. 122-123.
354. DeFilippis, A.P., et al., *An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort*. Ann Intern Med, 2015. **162**(4): p. 266-75.
355. Liuzzo, G., et al., *The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina*. N Engl J Med, 1994. **331**(7): p. 417-24.
356. Ridker, P.M., et al., *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men*. N Engl J Med, 1997. **336**(14): p. 973-9.
357. Musunuru, K., et al., *The use of high-sensitivity assays for C-reactive protein in clinical practice*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008. **5**(10): p. 621-35.
358. Abu-Assi, E., et al., *The Risk of Cardiovascular Events After an Acute Coronary Event Remains High, Especially During the First Year, Despite Revascularization*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016. **69**(1): p. 11-8.
359. Lazzeri, C., et al., *Clinical significance of glycated hemoglobin in the acute phase of ST elevation myocardial infarction*. World J Cardiol, 2014. **6**(4): p. 140-7.
360. Timmer, J.R., et al., *Prognostic value of admission glucose and glycosylated haemoglobin levels in acute coronary syndromes*. Qjm, 2006. **99**(4): p. 237-43.

361. Goff, D.C., Jr., et al., *Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial*. Am J Cardiol, 2007. **99**(12a): p. 4i-20i.
362. Macy, E.M., T.E. Hayes, and R.P. Tracy, *Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications*. Clin Chem, 1997. **43**(1): p. 52-8.
363. Pickup, J.C., *Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2004. **27**(3): p. 813-23.
364. Zakynthinos, E. and N. Pappa, *Inflammatory biomarkers in coronary artery disease*. J Cardiol, 2009. **53**(3): p. 317-33.
365. Ikonomidis, I., et al., *Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin*. Circulation, 1999. **100**(8): p. 793-8.
366. Biasucci, L.M., et al., *Different apparent prognostic value of hsCRP in type 2 diabetic and nondiabetic patients with acute coronary syndromes*. Clin Chem, 2009. **55**(2): p. 365-8.
367. Vohnout, B., et al., *Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and risk of coronary artery disease*. Haematologica, 2003. **88**(1): p. 54-60.
368. Kotsia, A., et al., *Extent of coronary artery disease and outcomes after ticagrelor administration in patients with an acute coronary syndrome: Insights from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial*. Am Heart J, 2014. **168**(1): p. 68-75.e2.
369. Mohareb, M., et al., *Treatment and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in relation to burden of pre-existing vascular disease*. Int J Cardiol, 2013. **168**(3): p. 2720-5.
370. Brunetti, N.D., et al., *C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings*. Int J Cardiol, 2006. **109**(2): p. 248-56.
371. Seyedian, S.M., et al., *Relationship between high-sensitivity C-reactive protein serum levels and the severity of coronary artery stenosis in patients with coronary artery disease*. ARYA Atheroscler, 2016. **12**(5): p. 231-237.
372. Zairis, M.N., et al., *The impact of hs C-reactive protein and other inflammatory biomarkers on long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndromes*. Atherosclerosis, 2007. **194**(2): p. 397-402.
373. Calabrò, P., E. Golia, and E.T. Yeh, *Role of C-reactive protein in acute myocardial infarction and stroke: possible therapeutic approaches*. Curr Pharm Biotechnol, 2012. **13**(1): p. 4-16.

374. Selvin, E., et al., *Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults*. N Engl J Med, 2010. **362**(9): p. 800-11.
375. Rivera, J.J., et al., *Association between increasing levels of hemoglobin A1c and coronary atherosclerosis in asymptomatic individuals without diabetes mellitus*. Coron Artery Dis, 2010. **21**(3): p. 157-63.
376. Habib, S., et al., *The Association between Hemoglobin A1c and the Severity of Coronary Artery Disease in Non-diabetic Patients with Acute Coronary Syndrome*. Cureus, 2020. **12**(1): p. e6631.
377. Hegde, S.S., et al., *Comparitive angiographic profile in diabetic and non-diabetic patients with acute coronary syndrome*. J Clin Diagn Res, 2014. **8**(9): p. Mc07-10.
378. Ooi, E.M., et al., *Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoform size: Associations with angiographic extent and severity of coronary artery disease, and carotid artery plaque*. Atherosclerosis, 2018. **275**: p. 232-238.
379. Nordestgaard, B.G. and A. Langsted, *Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology*. J Lipid Res, 2016. **57**(11): p. 1953-1975.
380. Li, C., et al., *The correlation between lipoprotein(a) and coronary atherosclerotic lesion is stronger than LDL-C, when LDL-C is less than 104 mg/dL*. BMC Cardiovasc Disord, 2021. **21**(1): p. 41.
381. Dalal, J.J., et al., *LIPITENSION: Interplay between dyslipidemia and hypertension*. Indian J Endocrinol Metab, 2012. **16**(2): p. 240-5.
382. Petrie, J.R., T.J. Guzik, and R.M. Touyz, *Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms*. Can J Cardiol, 2018. **34**(5): p. 575-584.
383. Puri, R., et al., *Effect of C-Reactive Protein on Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Risk in Optimally Treated Patients With High-Risk Vascular Disease: A Prespecified Secondary Analysis of the ACCELERATE Trial*. JAMA Cardiol, 2020. **5**(10): p. 1136-1143.
384. Chiha, J., et al., *Gender differences in the severity and extent of coronary artery disease*. Int J Cardiol Heart Vasc, 2015. **8**: p. 161-166.
385. Khuddus, M.A., et al., *An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)*. J Interv Cardiol, 2010. **23**(6): p. 511-9.

386. Arbel, Y., et al., *Impact of estimated glomerular filtration rate on vascular disease extent and adverse cardiovascular events in patients without chronic kidney disease*. *Can J Cardiol*, 2013. **29**(11): p. 1374-81.
387. Nabati, M., et al., *Correlation between overweightness and the extent of coronary atherosclerosis among the South Caspian population*. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020. **20**(1): p. 257.
388. Rubinshtein, R., et al., *Relation between obesity and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography*. *Am J Cardiol*, 2006. **97**(9): p. 1277-80.
389. Bechlioulis, A., et al., *Paradoxical protective effect of central obesity in patients with suspected stable coronary artery disease*. *Obesity (Silver Spring)*, 2013. **21**(3): p. E314-21.
390. Sun, Y., et al., *Influence of Cigarette Smoking on Burden and Characteristics of Coronary Artery Plaques in Chinese Men*. *Acta Cardiol Sin*, 2015. **31**(5): p. 398-405.
391. Ray, K.K., *Interleukin-1 revisited: further insights into its role in atherosclerosis and as a potential therapeutic target for treatment*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(17): p. 1735-8.
392. Fujihara, K., et al., *Comparison of the Framingham risk score, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Risk Engine, Japanese Atherosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine (JALS-ECC) and maximum carotid intima-media thickness for predicting coronary artery stenosis in patients with asymptomatic type 2 diabetes*. *J Atheroscler Thromb*, 2014. **21**(8): p. 799-815.
393. Roe, M.T., et al., *Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(14): p. 1297-309.
394. Wang, Y.P., et al., *Roles of ST2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention*. *J Cell Mol Med*, 2017. **21**(11): p. 2677-2684.
395. Silvain, J., et al., *Interleukin-1 β and Risk of Premature Death in Patients With Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*, 2020. **76**(15): p. 1763-1773.
396. Moreno, P.R., *Prediction of MACE after ACS: demographics and angiography versus imaging*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013. **6**(12): p. 1273-6.
397. Patel, K.K., et al., *Personalizing the Intensity of Blood Pressure Control: Modeling the Heterogeneity of Risks and Benefits From SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial)*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2017. **10**(4).
398. Sinning, C., et al., *Angiographic score assessment improves cardiovascular risk prediction: the clinical value of SYNTAX and Gensini application*. *Clin Res Cardiol*, 2013. **102**(7): p. 495-503.

399. Plenge, J.K., et al., *Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction*. *Circulation*, 2002. **106**(12): p. 1447-52.
400. Campagna, D., et al., *Smoking and diabetes: dangerous liaisons and confusing relationships*. *Diabetol Metab Syndr*, 2019. **11**: p. 85.
401. Bulughapitiya, U., et al., *Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis*. *Diabet Med*, 2009. **26**(2): p. 142-8.
402. Rana, J.S., et al., *Diabetes and Prior Coronary Heart Disease are Not Necessarily Risk Equivalent for Future Coronary Heart Disease Events*. *J Gen Intern Med*, 2016. **31**(4): p. 387-93.