



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΛΙΠΟΚΙΝΩΝ ΠΟΥ ΕΚΚΡΙΝΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ
ΕΠΙΚΑΡΔΙΑΚΟ ΛΙΠΩΔΗ ΙΣΤΟ
ΣΤΟΥΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΛΙΑΚΟΠΟΥΛΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΛΙΠΟΚΙΝΩΝ ΠΟΥ ΕΚΚΡΙΝΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ
ΕΠΙΚΑΡΔΙΑΚΟ ΛΙΠΩΔΗ ΙΣΤΟ
ΣΤΟΥΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΛΙΑΚΟΠΟΥΛΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024

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 (νομική κατοχύρωση του
Ιατρικού Τμήματος).

Ημερομηνία αίτησης της κ. Λιακοπούλου Αλεξάνδρας: 08-12-2017

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 855/15-05-2018

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Αποστολάκης Ευστράτιος, Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Κιόρτσας Δημήτριος, Καθηγητής Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κωνσταντή Μαρία, Καθηγήτρια Φαρμακολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 19-03-2020

«Μελέτη των λιποκινών που εκκρίνονται από τον επικαρδιακό λιπώδη ιστό στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1121α/26-09-2024

1. Αποστολάκης Ευστράτιος, τ. Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Κιόρτσας Δημήτριος-Νικηφόρος, Καθηγητής Εργαστηριακής Ενδοκρινολογίας-Πυρηνικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Κωνσταντή Μαρία, τ. Καθηγήτρια Φαρμακολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Κατσούρας Χρήστος, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Τζίμας Πέτρος, Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Ταγαράκης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιοθωρακοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
7. Αλεξίου Χρήστος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 17-10-2024

Ιωάννινα 11-11-2024

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στον Καθηγητή Καρδιοχειρουργικής κ. Αποστολάκη Ευστράτιο για την ανάθεση της Διατριβής, αλλά και την συνεπή και υπομονετική καθοδήγηση σε όλα τα βήματα, μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης και συγγραφής της Διατριβής. Ομοίως, θερμές ευχαριστίες οφείλω στην κα Κωνσταντή Μαρία, Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, πρώτα-πρώτα για την συμβολή της στη διόρθωση λαθών και παραλείψεων στο τελικό κείμενο, αλλά και για την συμβολή του Εργαστηρίου Φαρμακολογίας (ειδικά στην κα Ανδριοπούλου Χριστίνα και κ. Κοφινά Αριστείδη), που με την δική της καθοδήγηση, εξετέλεσαν τις μετρήσεις επί του υλικού και εξήγαγαν τα τελικά αποτελέσματα. Ευχαριστίες πρέπει να εκφράσω και στον κ. Κιόρτση Δημήτριο, Καθηγητή Εργαστηριακής Ενδοκρινολογίας – Πυρηνικής Ιατρικής, για την συμβολή του στην διόρθωση του κειμένου της Διατριβής. Πρέπει ακόμα να ευχαριστήσω θερμά τον Συνάδελφο Καρδιολόγο κ. Χρήστου Γεώργιο για την ουσιαστική συμβολή του με χρήσιμες υποδείξεις για την οργάνωση της μεθοδολογίας, αλλά και την εκτέλεση της στατιστικής επεξεργασίας των αποτελεσμάτων. Στον Συνάδελφο Καρδιολόγο κ. Θεοδωρόπουλο Κωνσταντίνο που συνέβαλε στην Τεχνική επεξεργασία του κειμένου, οφείλω ευχαριστίες. Τέλος, άπειρες ευχαριστίες οφείλω στην Οικογένειά μου για την αμέριστη υποστήριξη και ακατάλυτη συμπαράσταση που μου παρείχαν, καθ' όλη τη διάρκεια των Σπουδών μου, μέχρι και σήμερα.

...TO MY MENTOR

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Μέχρι πριν από τρεις δεκαετίες, ο λιπώδης ιστός του οργανισμού θεωρούνταν ότι είχε αποκλειστικά, διπλή λειτουργική αποστολή: την «ενεργειακή αποθήκη» για τις ανάγκες του οργανισμού σε καιρό ασιτίας ή υποθρεψίας, και την «θερμική μόνωση» του σώματος από το ψυχρό περιβάλλον. Τις τελευταίες όμως τρεις δεκαετίες, αποκαλύφθηκε και ένας τρίτος ρόλος για τον λιπώδη ιστό: η τοπική παραγωγή ουσιών, που επιδρούν όμως συστηματικά, σε κάποια άλλα συστήματα του οργανισμού, όπως δηλαδή συμβαίνει και με τις αναγνωρισμένες ορμόνες. Γι' αυτό και ονομάστηκαν λιποκίνες ή αντιποκίνες, αφού παράγονται από τον λιπώδη ιστό (adipose tissue) του οργανισμού. Μια πλειάδα ουσιών αποκαλύφθηκαν παραγόμενες από τον λιπώδη ιστό, όπως η αντιπονεκτίνη, η λεπτίνη, η βισφατίνη, η ρεζιστίνη, η συνδεόμενη με την ρετινόλη πρωτεΐνη-4 (RBP-4), η ομεντίνη, η απελίνη, κλπ. Επιπλέον όμως, απεδείχθη ότι, πολλές από αυτές επιδρούν, όχι μόνο στον μεταβολισμό του λιπώδους ιστού, αλλά και σε άλλα όργανα, ουδεμία σχέση έχοντα, με τον λιπώδη ιστό, όπως πχ στο καρδιαγγειακό σύστημα. Έτσι, απεδείχθη, ότι, η Αντιπονεκτίνη δρα προστατευτικά στο μυοκάρδιο, κάτω από συνθήκες ισχαιμίας, αλλά ταυτόχρονα, δρα ανασταλτικά στην αθηρωματική διαδικασία. Ομοίως, η Απελίνη εμφανίζει ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση, αλλά ταυτόχρονα, θετική ινότροπη δράση στο μυοκάρδιο. Σαν αποτέλεσμα των παραπάνω ευρημάτων, η έρευνα εστίασε στην μελέτη της δράσης και άλλων λιποκινών στο Καρδιαγγειακό σύστημα. Όπως παρουσιάζεται στην εικόνα 34 του Γενικού Μέρους της Διατριβής, μια πλειάδα λιποκινών εμφανίζει «θετική» (λεπτίνη, ομεντίνη, απελίνη, αντιπονεκτίνη) ή «αρνητική» (λεπτίνη, βισφατίνη, ρεζιστίνη) επίδραση στην Καρδιαγγειακή λειτουργία. Στις «θετικές καρδιαγγειακές επιδράσεις» μπορεί να περιλαμβάνεται η ελάττωση της έκτασης του εμφράγματος (λεπτίνη, ομεντίνη, αντιπονεκτίνη), η προστασία από την στεφανιαία νόσο (ομεντίνη, απελίνη, αντιπονεκτίνη), η προστασία από την καρδιακή ανεπάρκεια (ομεντίνη, αντιπονεκτίνη) και η

ελάττωση της απόπτωσης (απελίνη). Στις «αρνητικές καρδιαγγειακές επιδράσεις» περιλαμβάνονται, η προαγωγή της αθηρωμάτωσης και της στεφανιαίας νόσου (λεπτίνη, βισφατίνη, ρεζιστίνη), η προαγωγή της καρδιακής ανεπάρκειας (ρεζιστίνη), η εμφάνιση υπέρτασης (λεπτίνη, βισφατίνη), και η εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου (λεπτίνη, ρεζιστίνη). Προς αυτή την κατεύθυνση αυτή κινήθηκε και η στόχευσή μας: να διερευνήσουμε δηλαδή την πιθανή σχέση της παραγόμενης ρεζιστίνης, αντιπονεκτίνης και συνδεόμενης με την πρωτεΐνη-4 ρετινόλης (RBP-4) από τον επικαρδιακό λιπώδη ιστό ασθενών που πάσχουν από στεφανιαία νόσο, με την σοβαρότητα των βλαβών των πασχόντων γειτνιαζόντων στεφανιαίων κλάδων, αλλά και με την αντίστοιχη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας.

Η Διατριβή αυτή ολοκληρώθηκε σε 135 σελίδες και περιλαμβάνει δύο μέρη. Το πρώτο, το «Γενικό Μέρος» περιλαμβάνει Βασικά στοιχεία Ανατομίας-Φυσιολογίας της Καρδιάς (1), βασικά στοιχεία ανατομίας, Ιστολογίας και φυσιολογίας του λιπώδους ιστού, καθώς και του περικαρδιακού λιπώδους ιστού (2), βασικά στοιχεία της αθηρωμάτωσης, της στεφανιαίας νόσου, καθώς και των Στεφανιαίων Συνδρόμων (3+4), και τέλος, τα Γενικά περί των 3 εξεταζόμενων λιποκινών (αντιπονεκτίνη, δεσμευτική της ρετινόλης πρωτεΐνη-4 και ρεζιστίνη). Το «Ειδικό Μέρος» περιλαμβάνει το Υλικό, την Μεθοδολογία και τις Μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτέλεση της μελέτης, τα αποτελέσματα, αναλυτική συζήτηση επί των αποτελεσμάτων και τα συμπεράσματα. Στην Βιβλιογραφία περιλαμβάνονται 225 βιβλιογραφικές αναφορές.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.
ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
1. Η ΚΑΡΔΙΑ (the heart)	12
1.1 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ	12
Θέση, σχήμα και προσανατολισμός (cardiac anatomy)	12
Οι καρδιακές κοιλότητες (cardiac chambers)	16
Η αιμάτωση (αγγείωση) της καρδιάς	18
Τα λεμφαγγεία της καρδιάς (cardiac lymphatics)	22
Τα νεύρα της καρδιάς (nerves of the heart)	23
1.2 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ	24
Η καρδιά ως αντλία (the heart as a pump)	24
Το ερεθισματοαγωγό σύστημα της καρδιάς (heart conduction system)	25
Ο καρδιακός κύκλος (cardiac cycle)	26
2. ΛΙΠΩΔΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ (epicardial adipose tissue)	30
2.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ	30
2.2 ΤΟ ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΟ (adipocytes)	36
2.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΩΝ (mechanisms of adipocytes differentiation)	38

2.4 ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ (pleiotropic effects of adipose tissue)	39
2.5 ΕΠΙΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ (epicardial adipose tissue)	41
3. Η ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ (coronary atheromatosis)	45
3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ – ΟΡΟΛΟΓΙΑ	45
3.2 ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΚΑΙ ΚΥΡΙΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ (natural history)	46
3.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (epidemiology and risk factors of CAD)	51
3.4 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ (pathology of CAD)	55
3.5 Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ (prevention of CAD)	58
4. Η ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ (Coronary Artery Disease)	60
4.1 Η ΧΡΟΝΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ (chronic CAD)	60
Εισαγωγικά στοιχεία (Introduction)	60
Τα κλινικά σημεία (Clinical signs)	61
Η διάγνωση (Diagnosis)	63
Θεραπεία (Therapy)	63
4.2 ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΧΩΡΙΣ ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ST ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ (acute coronary syndromes without ST-elevation)	67
Εισαγωγικά στοιχεία (Introduction)	67
Τα συμπτώματα και κλινικά σημεία (symptoms and clinical signs)	69
Η διάγνωση (Diagnosis)	69
Η θεραπεία (Therapy)	70

4.3 ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΜΕ ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ST ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ (acute coronary syndrome with ST-elevation)

70

Εισαγωγικά στοιχεία (Introduction)	70
Τα συμπτώματα και κλινικά σημεία (symptoms and clinical signs)	71
Η διάγνωση (Diagnosis)	72
Η θεραπεία (Therapy)	73
5. ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΛΙΠΟΚΙΝΕΣ (adipokines)	74
5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	74
5.2 ΑΝΤΙΠΙΟΝΕΚΤΙΝΗ (adiponectin)	78
5.3 Η δεσμευτική της ρετινόλης πρωτεΐνη 4 (retinol binding protein 4 ή RBP4)	81
5.4 ΠΕΖΙΣΤΙΝΗ (resistin)	84
5.5 ΟΜΕΝΤΙΝΗ-1 (omentin-1 ή intrelectin-1)	87
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	89
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	90
2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	92
3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	92
3.1 ΥΛΙΚΟ	92
3.2 ΜΕΘΟΔΟΙ	93
Συμμόρφωση με την Research Ethics Committee	93
Προ εγχειρητικός κλινικός-παρακλινικός έλεγχος	93
Λήψη αιματικού δείγματος	94
Λήψη των ιστικών δειγμάτων	94

Αποθήκευση του λιπώδους ιστού	95
Ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο	95
Μετρήσεις enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	97
Εξετάσεις αίματος	98
Υπερηχοκαρδιογραφία	98
Ομαδοποίηση των ασθενών	99
Στατιστική ανάλυση	100
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	101
4.1 ΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	101
4.2 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΔΥΟ ΟΜΑΔΩΝ	104
4.3 ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΩΝ ΜΕ ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ	107
4.4 ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΓΡΑΜΜΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ	107
Συστολική απόδοση αριστερής κοιλίας	107
Διαστολική λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας	108
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	110
5.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΩΝ ΜΕ ΤΗ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ	110
5.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΩΝ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ	111
5.3 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΩΝ ΜΕ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ	112
5.4 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΩΝ ΜΕ ΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ	113

5.5 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	114
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	116
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ	117
ABSTRACT IN ENGLISH	119
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	121
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	145

ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ADSF	Adipose Tissue-specific Secretory Factor
AMPK	AMP-activated protein kinase
AVV	Aortic Valve Velocity
BF	Body Fat
BFM	Body Fat Mass
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CAD	Coronary Artery Disease
cIMT	Carotid Intima Media Thickness
C1Q	Complement 1Q
CPK	Creatine Phosphokinase
CUN-BAE	Clinica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator
EF	Ejection Fraction
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol
IL-6	Interleukin-6
LAD	Left anterior descending

LV	Left ventricle
LBBB	Left Bundle Branch Block
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MVE/A	Mitral Valve E to A Waves Ratio
NSTEMI	Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction
NYHA	New York Heart Association
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PCR	Polymerase Chain Reaction
RBP4	Retinol Binding Protein 4
RCA	Right coronary artery
STEMI	ST Segment Elevation Myocardial Infarction
TC	Total Cholesterol
TG	Triglycerides
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α
VSMCs	Vascular Smooth Muscle Cells
XCP1	C/EBP-epsilon-regulated myeloid-specific secreted Cysteine-Rich Protein
HKG	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
OEM	Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

ΣΝ	Στεφανιαία Νόσος
ΧΝΝ	Χρόνια Νεφρική Νόσος

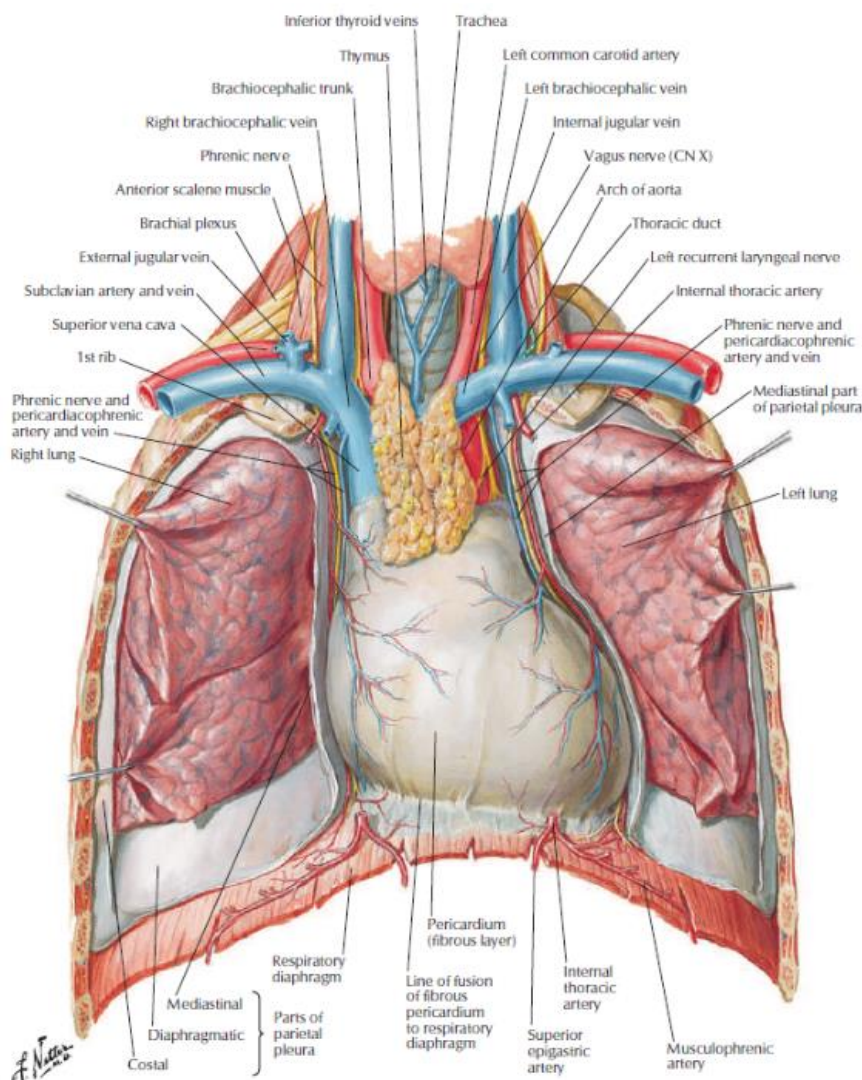
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Η ΚΑΡΔΙΑ

1.1 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ

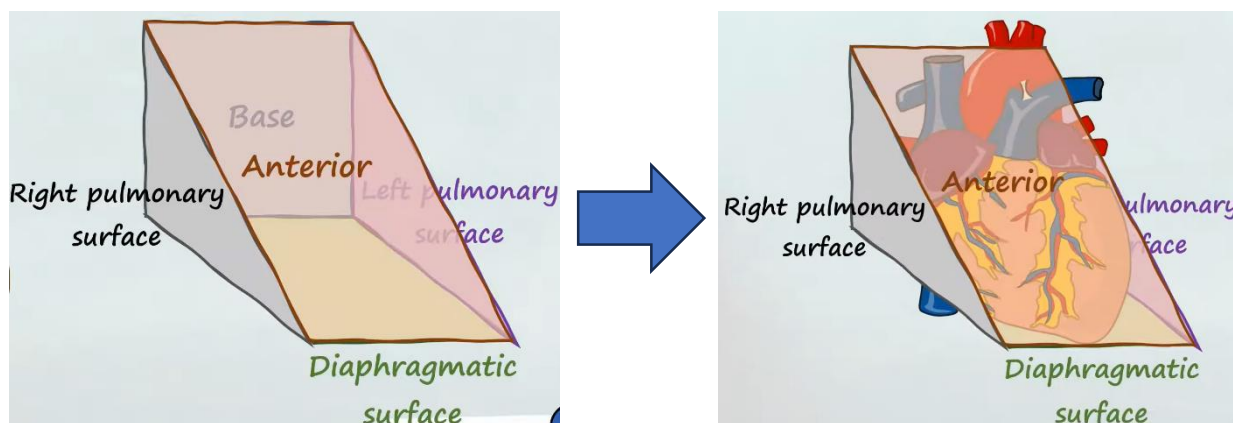
Θέση, σχήμα και προσανατολισμός (cardiac anatomy)

Η καρδιά βρίσκεται μέσα στον περικαρδιακό σάκο, που τοπογραφικά εντοπίζεται στο μέσο μεσοθωράκιο, χώρος που βρίσκεται μεταξύ των έσω επιφανειών των δύο πνευμόνων. Εκτός από την καρδιά, μέσα στο περικάρδιο εμπεριέχεται και η αρχική μοίρα των δύο μεγάλων αγγείων (αορτής και πνευμονικής αρτηρίας), καθώς και λεμφικά αγγεία και νεύρα (**Εικόνα 1**) [1].



Εικόνα 1. Η τοπογραφική θέση της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων, μέσα στη θωρακική κοιλότητα [1].

Η καρδιά έχει σχήμα παρόμοιο με πυραμίδα, με τη βάση της να βρίσκεται προς τα δεξιά και πίσω, και την κορυφή της να κατευθύνεται προς τα αριστερά και μπροστά [2] (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση της καρδιάς σαν πυραμίδας, που δείχνει τον προσανατολισμό της μέσα στη θωρακική κοιλότητα, τις τέσσερις επιφάνειες και τα «χείλη» της (margins) [2,3].

Οι τέσσερις πλευρές της καρδιακής «πυραμίδας» ορίζονται ανατομικά, ως εξής [2,3]:

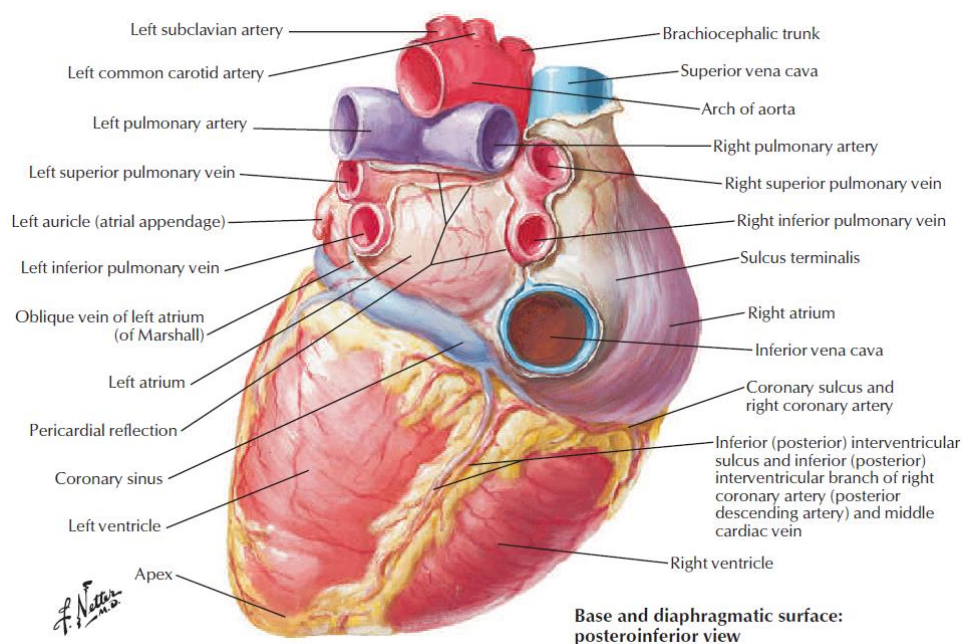
- **Διαφραγματική ή κάτω επιφάνεια** (diaphragmatic surface), που «ακουμπά» πάνω στο διάφραγμα,
- **Πρόσθια ή στερνοπλευρική επιφάνεια** (anterior surface), προσανατολισμένη προς την οπίσθια επιφάνεια του στέρνου και τα πρόσθια τμήματα των ανώτερων πλευρών (2^{ης}-6^{ης}),
- **Δεξιά πνευμονική επιφάνεια** (right pulmonary surface) που περιβάλλεται από την έσω επιφάνεια του δεξιού πνεύμονα, και
- **Αριστερή πνευμονική επιφάνεια** (left pulmonary surface) που περιβάλλεται από την έσω επιφάνεια του αριστερού πνεύμονα.

Η βάση (διαφραγματική επιφάνεια) και κορυφή της καρδιάς (*diaphragmatic surface and cardiac apex*)

Η βάση της καρδιάς είναι τετράπλευρη και «βλέπει» προς τα πίσω (**Εικόνα 3**). Σχηματίζεται από τις επιφάνειες τριών ανατομικών στοιχείων [1-4]:

- Του αριστερού κόλπου
- Ενός μικρού τμήματος του δεξιού κόλπου
- Από τα εγγύς (κεντρικά) τμήματα των μεγάλων αγγείων, και συγκεκριμένα, τις εκβολές των κοίλων φλεβών (άνω και κάτω κοίλη) και των τεσσάρων πνευμονικών φλεβών

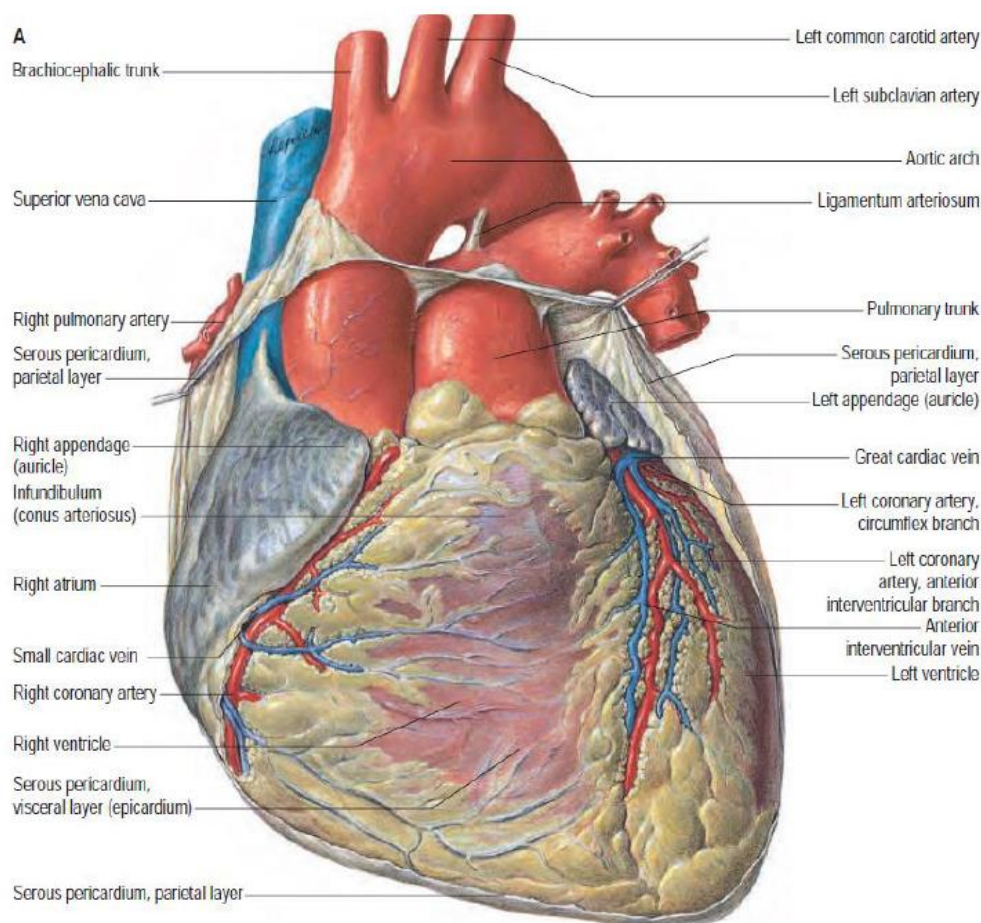
Από τη βάση της, η καρδιά προβάλλει προς τα εμπρός, κάτω και αριστερά, καταλήγοντας στην κορυφή (*apex of the heart*). Η κορυφή της καρδιάς σχηματίζεται από το κάτω-έξω τμήμα της επιφάνειας της αριστερής κοιλίας και βρίσκεται στο βάθος του αριστερού πέμπτου μεσοπλεύριου διαστήματος, 8-9 εκ (ανάλογα με το βαθμό υπερτροφίας), από τη μέση στερνική γραμμή (γραμμή που πορεύεται επιμήκως και κατά την μεσότητα του στέρνου) [1,4].



Εικόνα 3. Βάση της καρδιάς [1].

Οι υπόλοιπες επιφάνειες της καρδιάς

Η καρδιά κατά την **πρόσθια επιφάνεια** «βλέπει» προς το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα και σχηματίζεται κατά το μεγαλύτερο μέρος της από τη δεξιά κοιλία, ένα τμήμα του δεξιού κόλπου, προς τα δεξιά και ένα τμήμα της αριστερής κοιλίας, προς τα αριστερά [1,5,6] (**Εικόνα 4**).



Εικόνα 4. Η πρόσθια επιφάνεια της καρδιάς [5].

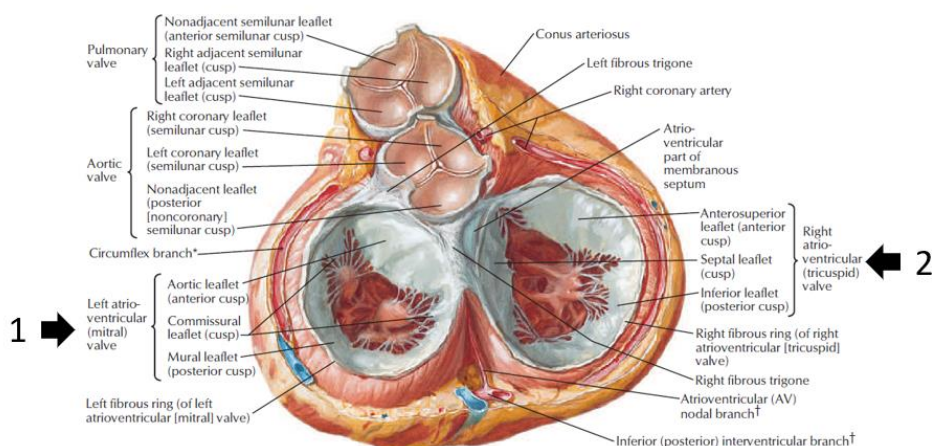
Η καρδιά στην ανατομική της θέση στηρίζεται στη **διαφραγματική επιφάνεια**, που σχηματίζεται από την επιφάνεια της αριστερής κοιλίας και ένα μικρό τμήμα της δεξιάς κοιλίας. Την επιφάνεια αυτή «διασχίζει» οπισθιο-προσθίως η λιποβριθής (από επικαρδιακό λίπος) οπίσθια μεσοκοιλιακή αύλακα, μεταξύ των δύο κοιλιών. Η επιφάνεια αυτή «βλέπει» προς τα κάτω και εφάπτεται του διαφράγματος (μέσω του παρεμβαλλομένου αντίστοιχου τμήματος του περικαρδίου) [4,6]. Ο στεφανιαίος κόλπος, που αποτελεί ένα μεγάλο φλεβικό αγγείο που παροχετεύει τελικά, όλο το φλεβικό δίκτυο της καρδιάς, και εκβάλλει στον δεξιό κόλπο, αναγνωρίζεται σ' αυτήν την επιφάνεια και αποτελεί το ανατομικό όριο μεταξύ

εξωτερικής επιφάνειας κόλπων και κοιλιών. Ο στεφανιαίος κόλπος πορεύεται μέσα στη λεγόμενη οπίσθια κολποκοιλιακή αύλακα (**Εικόνα 3**) [1,5]. Η **αριστερή «πνευμονική» επιφάνεια** της καρδιάς, εφάπτεται με τμήμα της έσω επιφάνειας του αριστερού πνεύμονα (πάντοτε μέσω του παρεμβολομένου αντίστοιχου περικαρδίου, είναι κυρτή και σχηματίζεται από την εξωτερική επιφάνεια της αριστερής κοιλίας και ενός τμήματος του αριστερού κόλπου. Η **δεξιά «πνευμονική» επιφάνεια** της καρδιάς, εφάπτεται με τμήμα της έσω επιφάνειας του δεξιού πνεύμονα, είναι επίσης κυρτή και σχηματίζεται από την έξω επιφάνεια του δεξιού κόλπου (**Εικόνα 4**) [1,4,5].

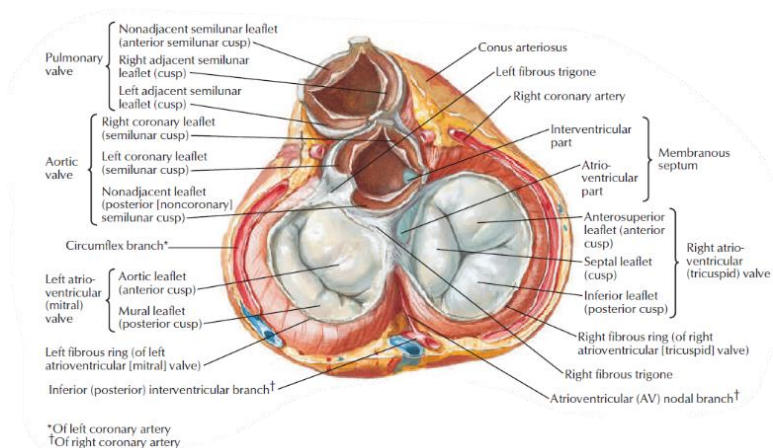
Οι καρδιακές κοιλότητες (cardiac chambers)

Η καρδιά απαρτίζεται από τέσσερις κοιλότητες: δύο κόλπους (αριστερό και δεξιό) και δύο κοιλίες (αριστερή και δεξιά), που συνδέονται μεταξύ τους μέσω των σύστοιχων κολποκοιλιακών βαλβίδων (tricuspid valve δεξιά, και mitral valve αριστερά). Οι κόλποι μεταξύ τους χωρίζονται με το μεσοκολπικό διάφραγμα που είναι μεμβρανώδες, ενώ οι κοιλίες με το μεσοκοιλιακό που είναι σχεδόν εξ' ολοκλήρου μυϊκό, όπως το μυοκάρδιο του κοιλιακού τοιχώματος [7]. Χάρη στην ύπαρξη των κόλπο-κοιλιακών βαλβίδων, οι οποίες επιτρέπουν την αποκλειστικά μονόδρομη ροή αίματος, εξασφαλίζεται η φυσιολογική προώθηση του αίματος από τους κόλπους προς τις κοιλίες (**Εικόνα 5, 6**). Αντίστοιχες βαλβίδες υπάρχουν και στην «έξοδο» των δύο κοιλιών, κατά τη σύνδεσή τους με τα δύο μεγάλα αγγεία της καρδιάς: της δεξιάς κοιλίας με την πνευμονική αρτηρία και της αριστερής κοιλίας με την αορτή (**Εικόνα 5, 6**) [2,5]. Έτσι τελικά, σχηματίζονται δύο «παράλληλες» καρδιακές αντλίες μονόδρομης ροής: η δεξιά [(δεξιός κόλπος – δεξιά κοιλία (**Εικόνα 5**, βέλος 1) – πνευμονική αρτηρία)] και η αριστερή [(αριστερός κόλπος – αριστερή κοιλία (**Εικόνα 5**, βέλος 2) – αορτή)]. Όσον αφορά στις κολποκοιλιακές βαλβίδες, η δεξιά κοιλία συνδέεται με τον ομώνυμο κόλπο με την λεγόμενη τριγλώχινα βαλβίδα, ενώ η αριστερή κοιλία συνδέεται με τον ομώνυμο κόλπο με την

λεγόμενη μιτροειδή βαλβίδα (**Εικόνα 5, 6**) [5,7]. Κατά αντίστοιχο τρόπο, η δεξιά κοιλία συνδέεται με την πνευμονική αρτηρία με την λεγόμενη πνευμονική βαλβίδα, ενώ η αριστερή κοιλία συνδέεται με την αορτή με την λεγόμενη αορτική βαλβίδα (**Εικόνα 5, 6**) [5,7,8].



Εικόνα 5. Τα διαμερίσματα της καρδιάς κατά της διάρκεια της διαστολικής φάσης του καρδιακού κύκλου. Παρατηρούνται ανοιχτές οι κολποκοιλιακές βαλβίδες, και κλειστή αορτική και κλειστή πνευμονική βαλβίδα (Βέλος 1 – αριστερός κόλπος/κοιλία, Βέλος 2 – δεξιός κόλπος/κοιλία) [1].



Εικόνα 6. Τα διαμερίσματα της καρδιάς κατά της διάρκεια της συστολικής φάσης του καρδιακού κύκλου. Παρατηρούνται κλειστές οι κολποκοιλιακές βαλβίδες, και ανοικτές η αορτική και η πνευμονική βαλβίδα [1].

Η αιμάτωση (αγγείωση) της καρδιάς

Από τους αορτικούς κόλπους του Valsalva, στο αρχικό τμήμα της ανιούσας αορτής εκφύονται οι δύο στεφανιαίες αρτηρίες, η δεξιά και η αριστερή, που αρδεύουν το μυοκάρδιο και γενικά, τα τοιχώματα της καρδιάς [1,2,4,5,9]. Οι αρτηρίες αυτές κατά την πορεία τους, χορηγούν τους επикаρδιακούς κλάδους (κλάδοι μέσα στο επикаρδιακό λίπος) και μυοκαρδιακούς κλάδους (κλάδοι μέσα στο μυοκαρδιακό τοίχωμα) για τη άρδευση, τόσο του μυοκαρδίου κόλπων και κοιλιών, όσο και των άλλων ιστών των καρδιακών τοιχωμάτων. Ανάλογα με την ανατομική τους θέση στο καρδιακό τοίχωμα, οι κλάδοι των δύο στεφανιαίων αρτηριών χαρακτηρίζονται σαν επιχείλιοι, διαγώνιοι, διαφραγματικοί ή διατιτραίνοντες, κοιλικοί, κοιλιακοί, αρτηρία του φλεβόκομβου, αρτηρία του κολποκοιλιακού κόμβου, κλπ. [2,5,10-12] (**Εικόνα 7**). Το αρτηριακό στεφανιαίο δίκτυο που εξαντλείται στα τελικά τριχοειδή, θα προσφέρει αρτηριακό αίμα πλήρους κορεσμού (99%) στο καρδιακό τοίχωμα. Σταδιακά, το αίμα του στεφανιαίου αρτηριακού δικτύου θα αποξυγονώνεται και θα αρχίσει να συλλέγεται από τα φλεβικά πλέον τριχοειδή του λεγόμενου επιπολής και εν τω βάθει φλεβικού δικτύου. Τα φλεβικά τριχοειδή θα «μεταπέσουν» σταδιακά στα μυοκαρδιακά φλεβιόλια και τις καρδιακές φλέβες, που πορεύονται (οι τελευταίες) μέσα στο επикаρδιακό λίπος των καρδιακών τοιχωμάτων. Οι επώνυμες πλέον μυοκαρδιακές φλέβες (μεγάλη καρδιακή φλέβα, πρόσθιες καρδιακές, οπίσθιες καρδιακές, επιχείλιες, κλπ.) θα παροχετεύσουν το φλεβικό τους αίμα σε ένα φλεβικό στέλεχος, τον λεγόμενο στεφανιαίο κόλπο [4,7,13-15] (**Εικόνα 3, 7**). Το μεγάλο αυτό φλεβικό στέλεχος θα πορευτεί μέσα στην οπίσθια κόλπο-κοιλιακή αύλακα, μεταξύ δεξιού κόλπου και δεξιάς κοιλίας, εκβάλλοντας τελικά στον δεξιό κόλπο, μεταξύ του στομίου εκβολής της κάτω κοίλης φλέβας και της τριγλώχινας βαλβίδας. Εδώ, το στεφανιαίο φλεβικό αίμα της καρδιάς έχει πλέον χαμηλό κορεσμό, μόλις 30-61% [10,16,17]. Η ευρεία αυτή διακύμανση του αποκορεσμού (desaturation) του αίματος διατροφής του μυοκαρδίου, αποδίδεται στην ικανότητα του μυοκαρδίου να αποδεσμεύει οξυγόνο από την αιμοσφαιρίνη,

ανάλογα με τις «τοπικο-ευκαιριακές» του ανάγκες (μετατόπιση της καμπύλης αποδέσμευσης οξυγόνου της οξυαιμοσφαιρίνης, σε σχέση με το τοπικό pH) [16,17].

Οι στεφανιαίες αρτηρίες (coronary arteries)

Η δεξιά στεφανιαία αρτηρία (right coronary artery)

Η δεξιά στεφανιαία αρτηρία εκφύεται από τον δεξιό αορτικό κόλπο της ανιούσας αορτής (δεξιός κόλπος του Valsalva). Φέρεται προς τα πρόσω και δεξιά, μεταξύ του δεξιού ωτίου και του πνευμονικού στελέχους, και στη συνέχεια, πορεύεται κάθετα, μέσα στη δεξιά στεφανιαία αύλακα, μεταξύ του δεξιού κόλπου και της δεξιάς κοιλίας (δεξιά κόλπο-κοιλιακή αύλακα) (**Εικόνα 7**) [4,7,11,16,17]. Φτάνοντας στο οξύ χείλος της καρδιάς (acute margin), στρέφεται προς τα πίσω, και συνεχίζει την πορεία της στην αύλακα, στη διαφραγματική πλέον επιφάνεια και τη βάση της καρδιάς. Στη διάρκεια της διαδρομής αυτής, από το κύριο στέλεχος του αγγείου καταλείπονται αρκετοί επικαρδιακοί τροφικοί κλάδοι, οι σημαντικότεροι των οποίων είναι η αρτηρία του φλεβόκομβου, ο οξύς επιχείλιος κλάδος, ο οπίσθιος μεσοκοιλιακός κλάδος, και σε μερικές περιπτώσεις, ο πλάγιος κοιλιακός κλάδος [1-5]. Η δεξιά στεφανιαία αρτηρία αρδεύει το τοίχωμα του δεξιού κόλπου, το τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας, τον φλεβόκομβο, τον κολποκοιλιακό κόμβο, το δεμάτιο του His, το μεσοκολπικό διάφραγμα, ένα τμήμα του αριστερού κόλπου, το οπίσθιο-κάτω τριτημόριο του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, καθώς και τον οπίσθιο-μέσο θηλοειδή μυ και τμήμα του οπίσθιου τμήματος της αριστερής κοιλίας (στις περιπτώσεις που υπάρχει ο αντίστοιχος κλάδος) [8-10].

Η αριστερή στεφανιαία αρτηρία (left coronary artery)

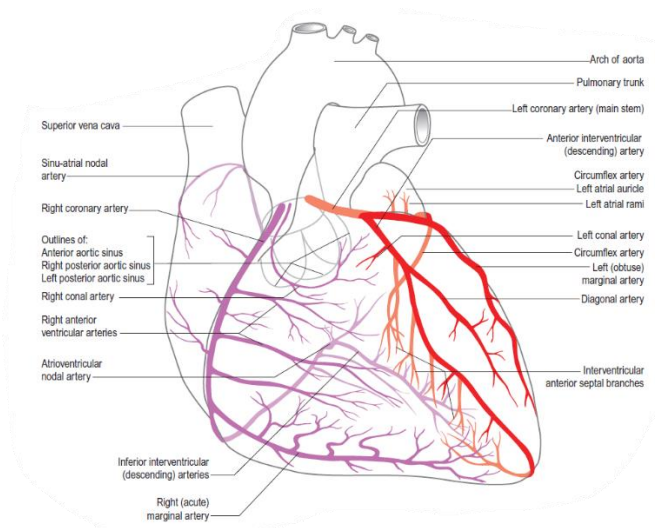
Η αριστερή στεφανιαία αρτηρία εκφύεται από τον αριστερό αορτικό κόλπο της ανιούσας αορτής (αριστερό κόλπο του Valsalva) και πορεύεται αρχικά, μεταξύ του πνευμονικού στελέχους και του ωτίου του αριστερού κόλπου (**Εικόνα 7**). Ενώ βρίσκεται

ακόμη πίσω από το πνευμονικό στέλεχος, διαιρείται στους δύο τελικούς της κλάδους, τον πρόσθιο κατιόντα και την περισπώμενη αρτηρία [13,16,17].

Ο πρόσθιος κατιών κλάδος (left anterior descending artery), που αποτελεί τον σημαντικότερο στεφανιαίο κλάδο, πορεύεται γύρω από το αριστερό πλάγιο του πνευμονικού στελέχους και στη συνέχεια εισέρχεται στην πρόσθια μεσοκοιλιακή αύλακα, κατά μήκος της οποίας πορεύεται περιβαλλόμενη από ένα πλούσιο λιπώδες στρώμα (επικαρδιακό λίπος), φθάνοντας τελικά μέχρι την κορυφή της καρδιάς [7,9,16]. Εκεί, ανακάμπτει στο λίπος της καρδιακής κορυφής και συνήθως αναστομώνεται με την τελική απόληξη του οπίσθιου κατιόντα κλάδου, που όπως αναφέρθηκε ήδη παραπάνω, εκφύεται από την δεξιά στεφανιαία αρτηρία, πορευόμενη κατά μήκος της οπίσθιας μεσοκοιλιακής αύλακας [13-15]. Κατά μήκος της διαδρομής του ο πρόσθιος κατιών χορηγεί 2-3 επικαρδιακούς κλάδους που κατανέμονται στο προσθιο-πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας, τους λεγόμενους - λόγω της λοξής πορείας τους - διαγώνιους κλάδους (diagonals) (**Εικόνα 7**). Οι διαγώνιοι κλάδοι αρδεύουν το πρόσθιο και ελάχιστα το πλάγιο τοίχωμα της αρ κοιλίας, τμήμα του προσθιοπλάγιου θηλοειδή μυ και το γειτνιάζον προς τον πρόσθιο κατιόντα, τμήμα του πρόσθιου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας [1,2,5,11]. Παράλληλα, ο πρόσθιος κατιών χορηγεί και 3-5 «κάθετους» κλάδους που εισέρχονται στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα και κατανέμονται σ' αυτό. Είναι οι λεγόμενοι διαφραγματικοί κλάδοι (septal branches) ή διατιτραίνοντες (perforating branches), λόγω της κάθετης έκφυσής τους (**Εικόνα 7**) [4,6,7,11]. Ο πρώτος από τους κλάδους αυτούς (first septal) αποτελεί τον μεγαλύτερο από όλους, εμφανίζεται σαν «επτάφωτος λυχία» και εκφύεται ακριβώς στο κατώτερο όριο του πνευμονικού στελέχους. Οι διατιτραίνοντες κλάδοι του πρόσθιου κατιόντα αρδεύουν τα πρόσθια 2/3 του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (το οπίσθιο 1/3, όπως αναφέρθηκε ήδη παραπάνω, το αρδεύουν κλάδοι της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας) [4,6,7,12].

Η περισπώμενη αρτηρία (circumflex artery) πορεύεται μέσα στην αριστερή κόλπο-κοιλιακή αύλακα, αρχικά προσθίως και προς τα αριστερά και στη συνέχεια ανακάμπει κατά το αμβλύ χείλος της καρδιάς, πορευόμενη μέσα στην οπίσθια κόλπο-κοιλιακή αύλακα, κατά την διαφραγματική επιφάνεια της καρδιάς [4,7,11,17]. Στο 10% περίπου των περιπτώσεων, μπορεί να φθάσει μέχρι την αρχή της οπίσθιας μεσοκοιλιακής αύλακας και να χορηγήσει τον οπίσθιο κατιόντα κλάδο (posterior descending artery), που όπως είδαμε ήδη, τον χορηγεί στο 90% των περιπτώσεων, η δεξιά στεφανιαία αρτηρία (**Εικόνα 7**) [4,6,7,11]. Η περισπώμενη αρτηρία χορηγεί κατά την παραπάνω πορεία της, 2-4 επικαρδιακούς κλάδους που κατανέμονται στο πλαγιο-κατώτερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας. Είναι οι λεγόμενοι αμβλείς επιχείλιοι στεφανιαίοι κλάδοι (obtuse marginals). Οι αμβλείς επιχείλιοι κλάδοι αρδεύουν το πλάγιο-κατώτερο ελεύθερο τοίχωμα της αρ κοιλίας και μέρος του προσθιο-πλάγιου θηλοειδούς μυός [1,2,4,6-8].

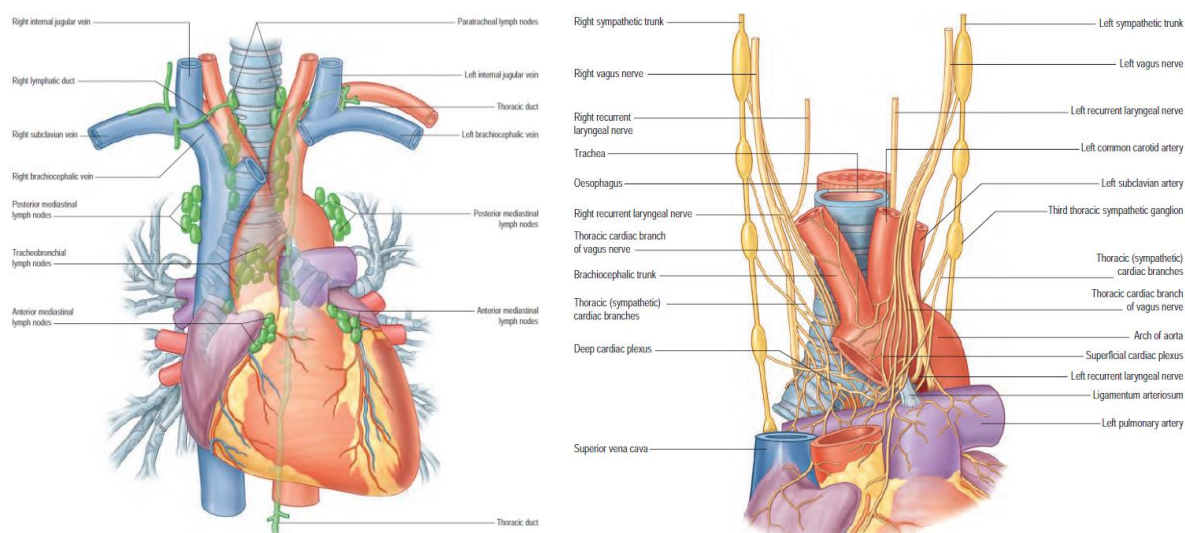
Ανακεφαλαιώνοντας, η αριστερή στεφανιαία αρτηρία αρδεύει το μεγαλύτερο μέρος του τοιχώματος του αριστερού κόλπου, της αριστερής κοιλίας, των πρόσθιων 2/3 του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, τον προσθιο-πλάγιο θηλοειδή μυ, το γειτνιάζον προς τον πρόσθιο κατιόντα τμήμα του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας, το κολπο-κοιλιακό δεμάτιο και τον αριστερό κλάδο του δεματίου His [2,5,10,18].



Εικόνα 7. Το σύστημα των στεφανιαίων αρτηριών της καρδιάς. Με μωβ απεικονίζεται η δεξιά στεφανιαία αρτηρία, ενώ με κόκκινο, η αριστερή [2].

Τα λεμφαγγεία της καρδιάς (cardiac lymphatics)

Τα λεμφαγγεία της καρδιάς αποτελούν «πλέγμα» τριχοειδών αγγείων που οργανώνονται σαν επιπολής και εν τω βάθει λεμφικά πλέγματα, πορευόμενα κατ' αντίστροφη πορεία με τα αρτηριακά τριχοειδή της στεφανιαίας κυκλοφορίας [2,5,18]. Τα μεγαλύτερα στελέχη τους σαν συνέχεια των καρδιακών, εντοπίζονται στο οπίσθιο κατώτερο μεσοθωράκιο, στο οπίσθιο περικάρδιο και την παραοισοφαγική και υποδιαφραγματική περιοχή [4,18]. Τελικά, εκβάλλουν κυρίως σε βραχιοκεφαλικούς λεμφαδένες (μπροστά από τις βραχιοκεφαλικές ή ανώνυμες φλέβες) και σε τραχειοβρογχικούς λεμφαδένες στην κατώτερη τραχεία, για να καταλήξουν στον μείζονα θωρακικό πόρο (**Εικόνα 8**) [4,7]. Ο μηχανικός τραυματισμός τους κατά τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ή η λεμφαδενική διήθηση από νεοπλάσματα του μεσοθωρακίου ή των πνευμόνων, μπορεί να προκαλέσουν περικαρδιακή συλλογή λέμφου, το λεγόμενο χυλοπερικάρδιο.



Εικόνα 8. Τα λεμφαγγεία και νεύρα της καρδιάς [2].

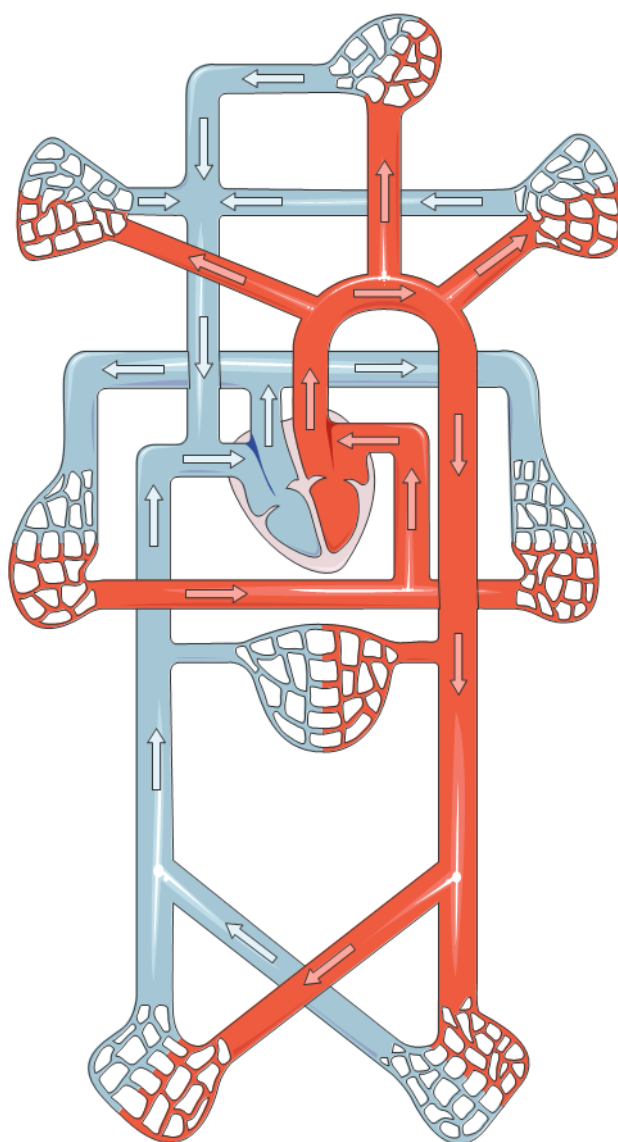
Τα νεύρα της καρδιάς (nerves of the heart)

Η νεύρωση της καρδιάς, χάρη στην οποία διασφαλίζεται η ομαλή λειτουργία της, εξυπηρετείται από το λεγόμενο καρδιακό πλέγμα (**Εικόνα 8**). Το τελευταίο σχηματίζεται από νευρικές ίνες του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος [4,6-8]. Το καρδιακό πλέγμα δέχεται ίνες από τα δύο πνευμονογαστρικά νεύρα, καθώς και από το συμπαθητικό στέλεχος, τόσο φυγόκεντρες ή απαγωγικές (efferent), όσο και κεντρομόλες ή προσαγωγικές (afferent). Δηλαδή τελικά, οι νευρικές ίνες προέρχονται από τα πνευμονογαστρικά και από τα κατώτερα αυχενικά και ανώτερα θωρακικά γάγγλια [1,2,18]. Χάρη σ' αυτή τη σύνδεση εξασφαλίζεται η «προσαρμοστικότητα» της καρδιακής λειτουργίας στις στιγμιαίες ανάγκες της κυκλοφορίας, μεταβάλλοντας κατά κύριο λόγο την καρδιακή συχνότητα και συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, και παρεπόμενα, τη στιγμιαία καρδιακή παροχή. Πιο συγκεκριμένα, μέσω των φυγόκεντρων παρασυμπαθητικών ινών (από τα πνευμονογαστρικά), προκαλείται ελάττωση καρδιακής συχνότητας, ελάττωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, καθώς και χάλαση των στεφανιαίων αγγείων [7,10]. Μέσω των κεντρομόλων παρασυμπαθητικών ινών (από τη δράση των πνευμονογαστρικών), ρυθμίζεται η αρτηριακή πίεση μέσω παλίνδρομης οδού (feedback). Από την άλλη, μέσω των συμπαθητικών φυγόκεντρων ινών (από τα κατώτερα αυχενικά και ανώτερα θωρακικά γάγγλια), αυξάνεται η καρδιακή συχνότητα και η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου [18,19]. Τέλος, μέσω των κεντρομόλων συμπαθητικών ινών από τα κατώτερα αυχενικά και ανώτερα θωρακικά γάγγλια, εξασφαλίζεται η αίσθηση του πόνου (στηθάγχη) και η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης μέσω ανάδρασης (feedback) [18-20].

1.2 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Η καρδιά ως αντλία (the heart as a pump)

Η καρδιά αποτελεί το σύμπλεγμα δύο αντλιών αίματος, της δεξιάς που είναι μικρότερης δυναμικότητας και της αριστερής που είναι συγκριτικά, αντλία πολλαπλάσιας δυναμικότητας. Η μικρής δυναμικότητας αντλία προωθεί αίμα μέσω της πνευμονικής αρτηρίας προς την πνευμονική αγγειακή κοίτη και η μεγάλη αντλία μέσω της αορτής, προς ολόκληρη την περιφερική αγγειακή κοίτη, όλων των υπόλοιπων οργάνων [2,5,10,18,19,21]. Χάρη στη λειτουργία της μικρής (δεξιάς) αντλίας, το υπο-κορεσμένο (desaturated) φλεβικό αίμα του δεξιού κόλπου θα οξυγονωθεί πλήρως, κατά την διέλευσή του από στους πνεύμονες. Κατά όμοιο τρόπο, χάρη στην μεγάλη (αριστερή) αντλίας όλα τα κύτταρα των οργάνων του σώματος θα αρδευθούν από πλήρως οξυγο-



Εικόνα 9. Η καρδιά ως αντλία [22].

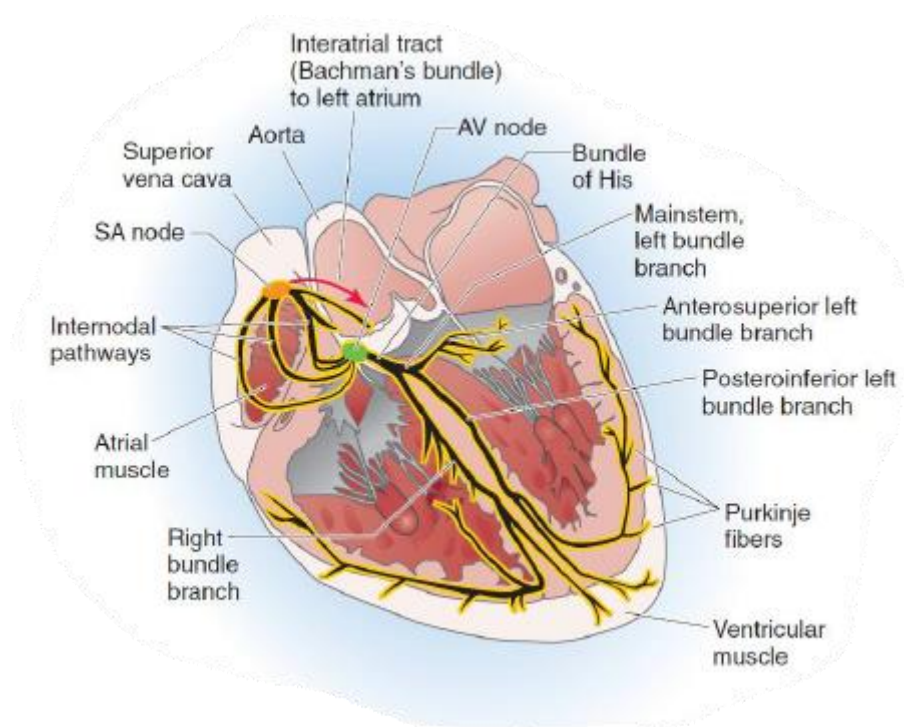
νωμένο αίμα, ώστε να επιτευχθεί η ολοκλήρωση των λειτουργιών του μεταβολισμού τους [10,18] (**Εικόνα 9**). Για την επίτευξη της παραπάνω μηχανικής λειτουργίας, κάθε κοιλία προωθεί σε κάθε συστολή κατά μέσο όρο 70ml αίματος προς την αντίστοιχη περιφερική της κοίτη, που χαρακτηρίζεται σαν όγκος παλμού (stroke volume) [9,10,21]. Έτσι, κατά μέσο όρο και για τον μέσο άνθρωπο που έχει ένα φυσιολογικό αριθμό σφύξεων (70/min), μέσα σε ένα λεπτό κάθε αντλία θα προωθεί περίπου 5 L/min. Αυτό ορίζεται σαν κατά λεπτό όγκος αίματος

(ΚΛΟΑ) και εκφράζει τη δυναμικότητα κάθε κοιλίας, αλλά και έμμεσα, την ποιότητα ή το επίπεδο μεταβολισμού (MVO₂) του οργανισμού [10,21].

Το ερεθισματοαγωγό σύστημα της καρδιάς (cardiac conduction system)

Η αυτόματη συστολή της καρδιάς εξασφαλίζεται από τη ιδιότητα που κατέχουν τα μυοκαρδιακά κύτταρα, να διαθέτουν δυναμικό δράσεως. Έτσι, όταν το δυναμικό δράσεως του μυοκαρδιακού κυττάρου υπερβεί κάποια τιμή, επέρχεται εκπόλωση του κυττάρου με αποτέλεσμα την επίτευξη (σε μαζική εκπόλωση ομάδας κυττάρων), αποτελεσματικής κοιλιακής συστολής [10,18,19]. Φυσικά, το ίδιο συμβαίνει και όταν ένα εξωτερικό ερέθισμα διεγείρει το μυοκαρδιακό κύτταρο. Το ρόλο αυτό της αυτόματης γένεσης και μετάδοσης διέγερσης σ' όλα τα μυοκαρδιακά κύτταρα έχει αναλάβει ένα ενδογενές σύστημα, το λεγόμενο ερεθισματοαγωγό σύστημα. Αυτό αποτελείται από τρία διακριτά ανατομικά στοιχεία: τον φλεβόκομβο (atrial node), τον κολποκοιλιακό κόμβο (atrio-ventricular node) και το δεμάτιο του His (band of His) με τους κλάδους του [5,10,18,19] (**Εικόνα 10**). Ο φυσιολογικός φλεβόκομβος που εντοπίζεται στο πρόσθιο τοίχωμα του δεξιού κόλπου, στην περιοχή εκβολής της άνω κοίλης φλέβας, παράγει το αρχικό ερέθισμα και «επιβάλλει» (μέσω του υπόλοιπου συστήματος), τον λεγόμενο φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό [4,7,19,21]. Το κύμα εκπόλωσης από τα κύτταρά του, μεταδίδεται μέσω των διακομβικών και διακολπικών δεματίων προς τα κολπικά τοιχώματα, με αποτέλεσμα την σύγχρονη εκπόλωση του δεξιού και αριστερού κόλπου [4,7,19,21]. Το ηλεκτρικό ερέθισμα δεν διαβιβάζεται αυτόματα στις κοιλίες, γιατί, το παρεμβαλλόμενο ινώδες σώμα της καρδιάς, εμποδίζει την μετάδοσή του. Η μοναδική οδός μετάδοσης των ερεθισμάτων προς στις κοιλίες είναι μέσω του κολποκοιλιακού κόμβου, ο οποίος βρίσκεται στην κολπική πλευρά του ινώδους δακτυλίου της δεξιάς κολποκοιλιακής βαλβίδας. Από τον κολποκοιλιακό κόμβο, τα ηλεκτρικά ερεθίσματα εισέρχονται στο δεμάτιο του His, το οποίο διαπερνά τον ινώδη δακτύλιο και επιτρέπει στα ερεθίσματα να

μεταδίδονται από τους κόλπους προς τις κοιλίες [18,19,21]. Στη συνέχεια, τα ερεθίσματα φτάνουν στις ίνες του Purkinje και μεταδίδονται μέσω αυτών, στα καρδιακά μυϊκά κύτταρα, προκαλώντας την εκπόλωσή τους (**Εικόνα 10**) [4,7,19,21]. Η «συνολική» έκφραση της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς μπορεί να ανιχνευθεί και με κατάλληλη επεξεργασία να καταγραφεί, παρέχοντας έτσι, την εικόνα που έχουμε από το ηλεκτροκαρδιογράφημα [18].



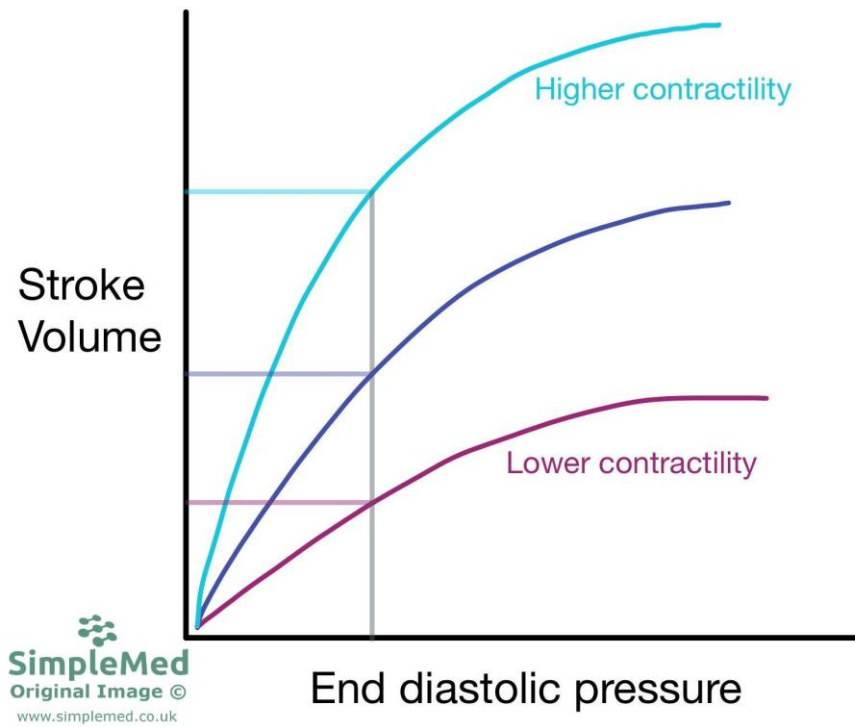
Εικόνα 10. Το ερεθισματοαγωγό σύστημα της καρδιάς [19].

Ο καρδιακός κύκλος (the cardiac cycle)

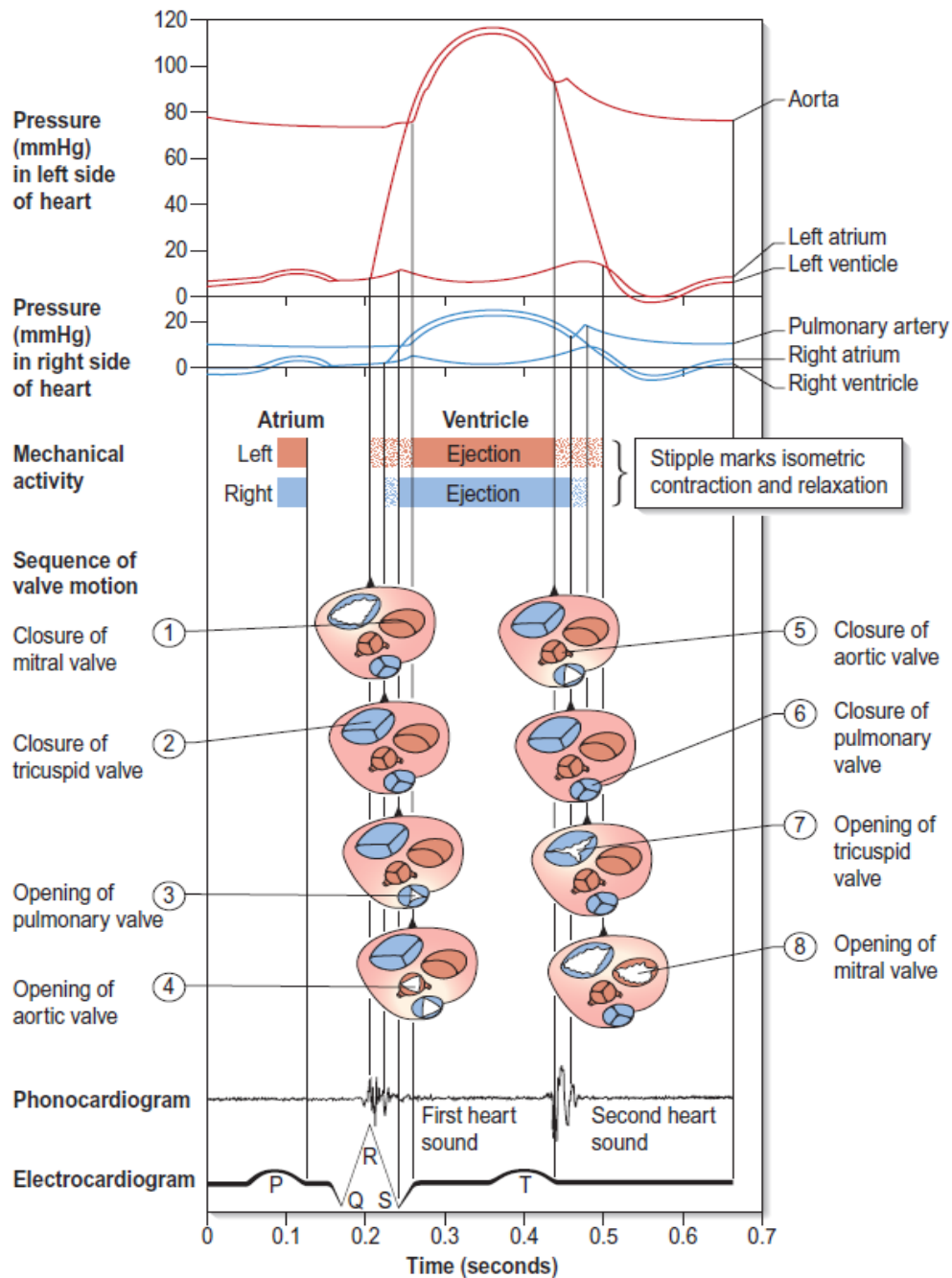
Καρδιακός κύκλος είναι η «μηχανική έκφραση» μιας ηλεκτρικής αλληλουχίας εκπόλωσης-επαναπόλωσης, του «συνολικού» καρδιακού μυός. Στον καρδιακό κύκλο διακρίνονται δύο «φάσεις»: η φάση της συστολής, κατά την οποία το σύμπλεγμα «κόλποι-κοιλίες» συσπώνται διαδοχικά (με ελάχιστη χρονική καθυστέρηση οι κοιλίες), και η φάση της διαστολής, κατά την οποία επέρχεται διαδοχική χάλαση [7,18,19,21]. Η ένταση της καρδιακής συστολής επηρεάζεται από αρκετούς παράγοντες, οι σημαντικότεροι από τους οποίους είναι

το προφορτίο (preload), η συσταλτικότητα (ένταση συστολής) των μυϊκών κυττάρων (contractility) και το μεταφορτίο (afterload) [7,18,19,21]. Ο όρος **προφορτίο** αναφέρεται στον τελοδιαστολικό όγκο της κοιλίας, δηλαδή στο ποσό αίματος που βρίσκεται εντός της κοιλίας, αμέσως πριν από την έναρξη της συστολής ή στο τέλος της φάσης της προηγηθείσας διαστολής [18,19]. Η συσταλτικότητα των κοιλιών αυξάνεται αναλογικά με την αύξηση του προφορτίου, δηλαδή ανάλογα με την φλεβική επιστροφή στην καρδιά. Αυτό το φαινόμενο είναι η μηχανική «έκφραση» του περίφημου νόμου των Frank-Starling και ισχύει για την καρδιακή λειτουργία. Σύμφωνα μ' αυτόν, «ο όγκος αίματος που εξωθείται από τις κοιλίες κατά την συστολική φάση, βρίσκεται σε ανάλογη σχέση με τον όγκο που βρίσκεται εντός των κοιλιών, στο τέλος της διαστολής» (**Εικόνα 11**) [18,19]. Αυτό όμως ισχύει, μόνο, μέχρι μια μέγιστη τιμή προφορτίου, γιατί, πέρα από αυτή την τιμή, η καμπύλη παύει να ανέρχεται και λαμβάνει κατιούσα πορεία. Αυτό θα συνεπάγεται ελάττωση της συσταλτικότητας, παρά την αύξηση του προφορτίου, και κλινικά θα εμφανιστεί σαν σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία (**Εικόνα 11**). Η ύπαρξη αυτού του κατιόντος σκέλους στην καμπύλη προφορτίου-ενδοκοιλοτικής πίεσης της κοιλίας χαρακτηρίζει την μη-φυσιολογική κοιλία, δηλαδή την ανεπαρκούσα [10,18,19]. Η αυξημένη **συσταλτικότητα** (θετική ινότροπη δράση) αναφέρεται στην ταχύτερη σύσπαση των μυϊκών κυττάρων ή στην αύξηση της ταχύτητας βράχυνσής των, προκειμένου για σταθερό προφορτίο [19]. Ο όρος **μεταφορτίο** αναφέρεται στην πίεση του χώρου, προς τον οποίο η κοιλία εξωθεί το αίμα κατά τη συστολή, ή αλλιώς, η «αντίσταση» στην προώθηση του αίματος που αντιμετωπίζει η κοιλία από τον παραπάνω χώρο, κατά την έναρξη της συστολής [10,18,19].

Η αξιολόγηση του καρδιακού κύκλου για τον κάθε ασθενή εκτελείται με την καταγραφή μιας σειράς παραμέτρων: την πίεση στα δύο καρδιακά διαμερίσματα (κόλπος-κοιλία) και στην «ρίζα» (έκφυση) της θωρακικής αορτής, τον όγκο αίματος στις δύο καρδιακές κοιλότητες, τα ηλεκτρικά δυναμικά (ηλεκτροκαρδιογράφημα) και τον χρόνο διάνοιξης και σύγκλεισης των καρδιακών βαλβίδων (φωνοκαρδιογράφημα) (**Εικόνα 12**) [2,10,18,19].



Εικόνα 11. Νόμος των Frank-Starling. Η συσταλτικότητα των κοιλιών αυξάνεται αναλογικά με την αύξηση του προφορτίου, δηλαδή ανάλογα με την φλεβική επιστροφή στην καρδιά (που είναι ανάλογη με την τελοδιαστολική πίεση των κοιλιών) [18,19,23].



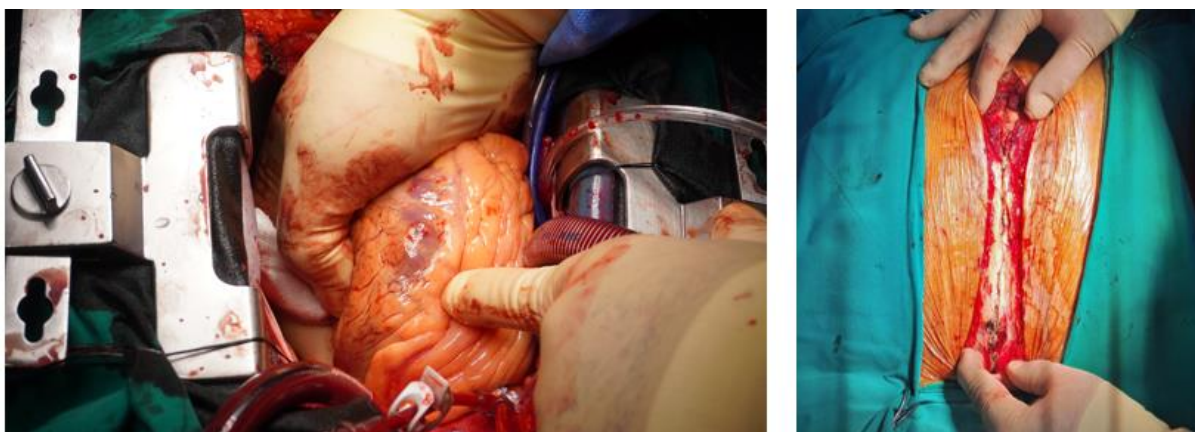
Εικόνα 12. Συγχρονισμένη καταγραφή πολλαπλών παραμέτρων του καρδιακού κύκλου [2].

Επάνω, καταγράφονται οι καμπύλες πίεσης σε ανιούσα αορτή, αριστερό κόλπο, αριστερή κοιλία, πνευμονική αρτηρία, καθώς και στον δεξιό και αριστερό κόλπο, κατά τις δύο φάσεις του καρδιακού κύκλου. Στο μέσο απεικονίζεται η κατάσταση των καρδιακών βαλβίδων (ανοικτή ή κλειστή), αντίστοιχα με τις δύο φάσεις του καρδιακού κύκλου. Κάτω, εμφανίζεται το Ηλεκτροκαρδιογράφημα και η συσχέτιση των διαφόρων επαγμάτων και διαστημάτων του (P, QRS, T, QT), με τις δύο φάσεις του καρδιακού κύκλου [2].

2. ΛΙΠΩΔΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

2.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ

Λιπώδης ιστός ονομάζεται ανατομικά ο χαλαρός ιστός ο οποίος αποτελείται από λιποκύτταρα (αντιποκύτταρα, adipocytes) και από φτωχότατο αγγειο-νευρώδες δίκτυο [24-26] (Εικόνα 13).



Εικόνα 13. Διεγχειρητικές εικόνες. Αριστερά: Επικαρδιακό λίπος στην πρόσθια επιφάνεια της καρδιάς, κατά την πρόσθια μεσοκοιλιακή αύλακα. Διακρίνεται περίσσεια λιπώδους ιστού στην αύλακα, που περιβάλλει τον πορευόμενο εντός της αύλακας, πρόσθιο κατιόντα κλάδο. Δεξιά: εκτελεσθείσα στερνοτομή, όπου διακρίνεται το υποδόριο λίπος του θωρακικού τοιχώματος, από την περιοχή του οποίου λαμβάνονταν δείγματα λιπώδους ιστού.

Μέχρι πριν από τρεις δεκαετίες, λόγω της φαινομενικής δομικής και ιστολογικής του απλότητας, ο λιπώδης ιστός του σώματος θεωρούνταν ότι αποτελεί μια απλή «λιπαποθήκη», για να εξυπηρετεί την αποθήκευση ενέργειας, τη μηχανική απορρόφηση κραδασμών και τη θερμορύθμιση [24-27]. Μόλις πριν από τρεις περίπου δεκαετίες, η έρευνα αποκάλυψε την ευρύτατη συμμετοχή του σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών διεργασιών, όπως, ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η απόπτωση, η φλεγμονή, η αγγειογένεση, η αρτηριακή πίεση, η

αθηρογένεση, η πήξη, η ινωδόλυση, η ανοσία και η αγγειακή ομοιόσταση [27-29]. Ο λειτουργικός πλειοτροπισμός του λιπώδους ιστού βασίζεται στην ενδοκρινική του δράση και στην ικανότητά του να συνθέτει πλήθος ενζύμων, ορμονών (λεπτίνη, ρεζιστίνη κ.α.), αυξητικών παραγόντων, κυτοκινών (TNF-α), παραγόντων του συμπληρώματος, και άλλων πρωτεϊνών, που συνολικά ονομάζονται **αντιποκίνες ή λιποκίνες (adipokines)** [24,26-28].

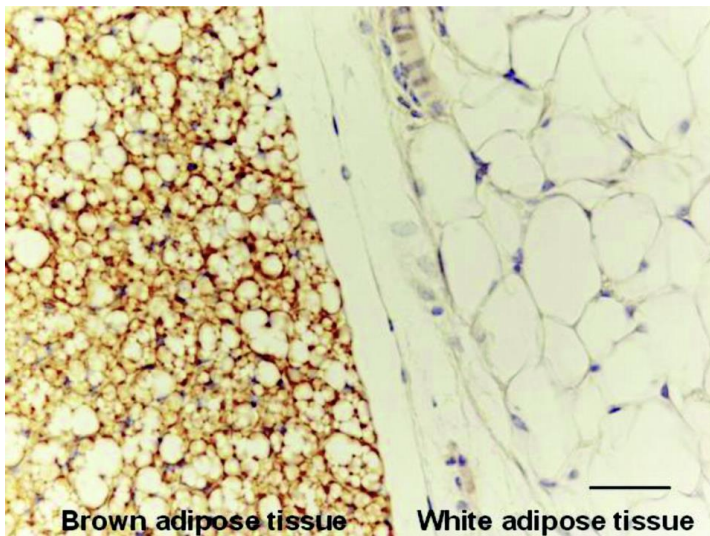
Ο λιπώδης ιστός σχηματίζει «αποθήκες» οι οποίες συναντώνται διάσπαρτα σε όλη την έκταση του ανθρώπινου σώματος, το περιεχόμενο των οποίων διατάσσεται σε λοβία με τη μεσολάβηση ινωδών διαφραγμάτων [30]. Μέσα σ' αυτές τις λιπαροθήκες, παρατηρείται η παρουσία πλούσιας αγγείωσης και νεύρωσης [25,31]. Οι παραπάνω αθροίσεις των λιποκυττάρων εντοπίζονται κυρίως γύρω από τα αγγεία των εσωτερικών οργάνων (θωρακικών ή κοιλιακών) ή και υποδόρια, και αποτελούνται, εκτός από τα λιποκύτταρα, και από άλλα κύτταρα: πρόδρομες μορφές κυττάρων, μακροφάγα, ινοβλάστες και ενδοθηλιακά κύτταρα (**Εικόνες 14-18**) [24,30,32].

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί τη μεγαλύτερη αποθήκη ενέργειας στο ανθρώπινο σώμα [27,28]. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας του γεγονότος ότι είναι ένας υδρόφοβος ιστός, δηλαδή απορροφά ελάχιστη ποσότητα νερού και μπορεί να αποθηκεύσει σημαντική ποσότητα ενέργειας, ανά μονάδα βάρους [27-29]. Για παράδειγμα, ένα γραμμάριο λιπώδους ιστού περιέχει περίπου 800mg τριακυλ-γλυκερόλης και μόνο 100mg νερού [24]. Στους ενήλικες άνδρες, ο λιπώδης ιστός αντιπροσωπεύει **περίπου** το 10-20% του συνολικού σωματικού βάρους, ενώ στις γυναίκες αυτό το ποσοστό ανέρχεται στο 20-30% [24,33]. Στον λιπώδη ιστό, όπως αναφέρθηκε ήδη παραπάνω, ο κυρίαρχος κυτταρικός τύπος είναι τα λιποκύτταρα. Τα λιποκύτταρα μπορούν να χωριστούν σε δύο είδη, τα λευκά που απαντώνται στους ενήλικες και τα φαιά ή καφέ λιποκύτταρα, που απαντώνται κυρίως στα νεογνά. Ανάλογα με τον τύπο των κυττάρων που περιέχει, ο λιπώδης ιστός διακρίνεται σε **λευκό λιπώδη ιστό** και **καφέ ή φαιό λιπώδη ιστό** (**Εικόνες 14-18**) [26,29,33].

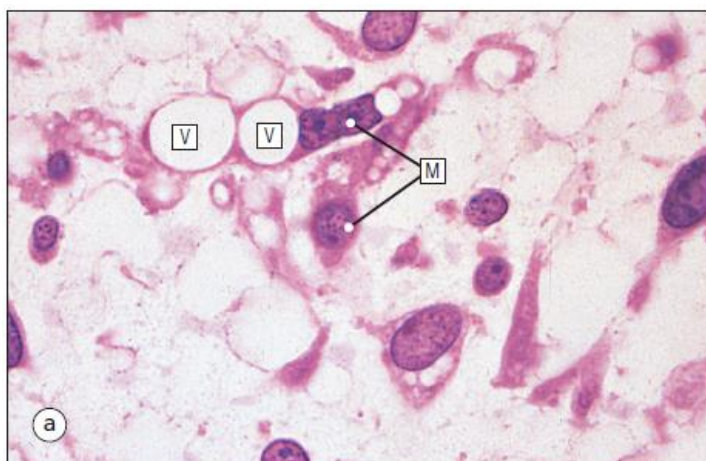
Ο λευκός λιπώδης ιστός (white adipose tissue) αποτελεί στον ενήλικα περίπου το 20-25% του συνολικού σωματικού βάρους ενώ στα νεογνά, αντιπροσωπεύει μόνο το 16% του σωματικού βάρους [33,34] (**Εικόνες 14-18**). Ο λευκός λιπώδης ιστός λειτουργεί κυρίως ως αποθήκη ενέργειας, δηλαδή ως αποθέματα λίπους. Η αύξηση του λευκού λιπώδους ιστού συνδέεται με την παχυσαρκία. Επιπλέον, λειτουργεί ως θερμική μόνωση, καθώς βρίσκεται κάτω από το δέρμα και λειτουργεί ως προστασία και απορρόφηση κραδασμών, παρέχοντας προστασία για το δέρμα και άλλα όργανα, όπως τους νεφρούς [28,31,33]. Ο λευκός λιπώδης ιστός λειτουργεί κυρίως ως αποθήκη ενέργειας, που θα προκύψει κατά την αποδόμηση του αποθηκευμένου λιπώδους ιστού, σε περιόδους νηστείας (υποσιτισμού ή ασιτίας) [27,34]. Η μεγάλη αύξηση του λευκού λιπώδους ιστού θα προκαλέσει την τοπική, ασύμμετρη συσσώρευση λίπους (λιποδυστροφία) ή αν αφορά ολόκληρο το σώμα, την καθολική παχυσαρκία. Ένας άλλος ρόλος του λευκού λιπώδους ιστού είναι η εξασφάλιση θερμικής μόνωσης, καθώς βρίσκεται υποδόρια και περιορίζει την αποβολή θερμότητας [25,27,33]. Μια άλλη προστασία που παρέχει το υποδόριο λίπος είναι η μηχανική, καθώς εμφανίζει υψηλή απορρόφηση και απόσβεση κραδασμών, προστατεύοντας έτσι εσωτερικά όργανα (πχ νεφρούς) ή και ολόκληρο το σώμα, σε περίπτωση ατυχήματος [28,31,33]. Ο λευκός λιπώδης ιστός αναπτύσσεται ανάλογα με την αύξηση του σωματικού βάρους. Ο αριθμός των λοβίων των λιποκυττάρων παραμένει γενικά σταθερός καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, αλλά αυτό που αυξάνεται σταδιακά είναι ο όγκος καθενός λιποκυττάρου [25-27]. Τελικά, θα μπορούσαμε να ισχυριστούμε με βάση αυτά που αναφέρθηκαν εισαγωγικά, ότι, στα παχύσαρκα άτομα, ο λευκός λιπώδης ιστός ίσως αποτελεί το μεγαλύτερο (από άποψη όγκου), ενδοκρινές όργανο του σώματος [24,30].

Ο φαιός λιπώδης ιστός (brown adipose tissue) είναι η άλλη μορφή του λιπώδους ιστού του σώματος και οφείλει το όνομά του στο φαιό ή καφέ χρώμα των κυττάρων, που τον απαρτίζουν. Το φαιό χρώμα των κυττάρων αποδίδεται στην «περίσεια» μιτοχονδρίων και

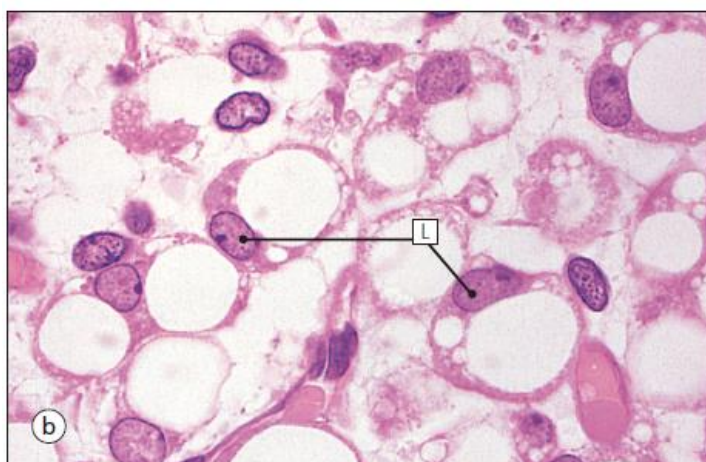
λυσοσωματίων, αλλά και στο πλουσιότατο αγγειακό δίκτυο, που εξασφαλίζει αυξημένη τοπική θερμοκρασία (**Εικόνα 17**) [34,35]. Στα νεογνά και βρέφη, ο φαιός λιπώδης ιστός είναι ευρέως ανεπτυγμένος, αφού αντιπροσωπεύει το 2 έως 5% του σωματικού τους βάρους, εντοπιζόμενος στον αυχένα, τις υπερκλείδιες χώρες και στη ράχη, σε όλο το μήκος της σπονδυλικής στήλης [33,34]. Φαίνεται, ότι, ο ρόλος του φαιού λιπώδους ιστού περιορίζεται στην νεογνική ηλικία. Κατά την παιδική ηλικία, αλλά και την ενήλικη ζωή, ο φαιός λιπώδης ιστός υποστρέφεται και ο ρόλος του υποβαθμίζεται [30,35]. Ωστόσο, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, αναδεικνύεται ότι και οι υγιείς ενήλικες μπορεί να διατηρούν μεταβολικά ενεργό φαιό λιπώδη ιστό σε διάφορες περιοχές του σώματος, όπως στον τράχηλο, τον υποκλείδιο χώρο, παρασπονδυλικά, στο μεσοθωράκιο και περινεφρικά [30,33,34]. Ο κύριος ρόλος του φαιού λιπώδους ιστού είναι η παραγωγή θερμότητας. Πράγματι, έχει δειχθεί, ότι, έχει εξαιρετική συμβολή στην ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος του νεογνού και βρέφους [34]. Αυτό εξασφαλίζεται μέσω του μεταβολισμού του λιπώδους ιστού και παραγωγή υψηλού ποσού ενέργειας. Αυτός ο μηχανισμός παίζει σημαντικό ρόλο στη συνολική θερμορύθμιση όλων των νεογνών των θηλαστικών, αλλά και των ζώων που μεταπίπτουν κατά τους χειμερινούς μήνες σε χειμερία νάρκη [34]. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν, ότι, υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος και της δραστηριότητας του φαιού λιπώδους ιστού στον άνθρωπο [25,31]. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ των δύο μορφών λιπώδους ιστού (λευκού και φαιού), δεν έχει ακόμα, πλήρως αποσαφηνιστεί.

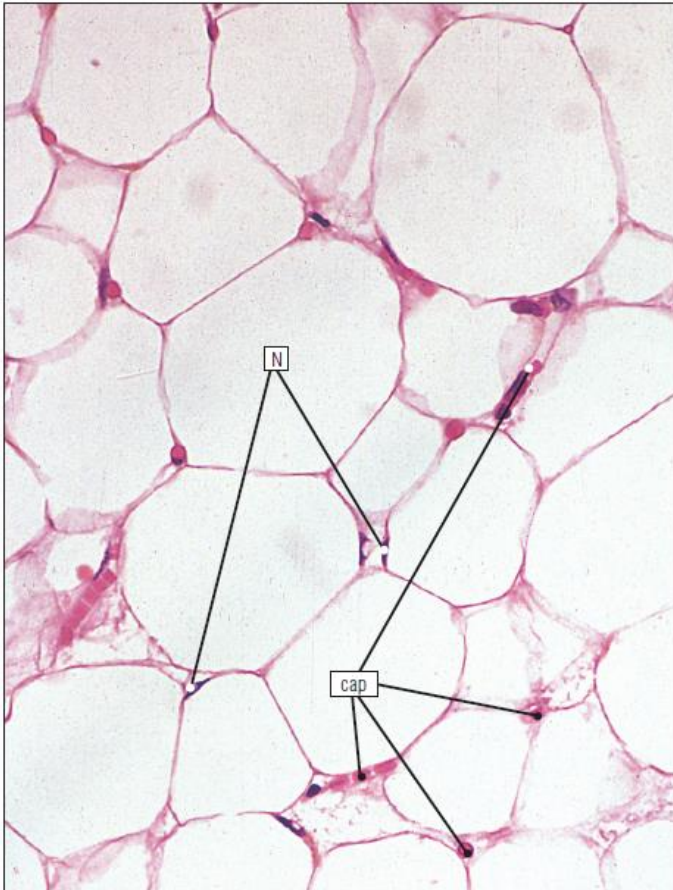


Εικόνα 14. Ιστολογική εικόνα από λευκό (δεξιά) και φαιό (αριστερά) λιπώδη ιστό [34]. Είναι εμφανής η χρωματική διαφορά μεταξύ των λιποκυττάρων των δύο μορφών λιπώδους ιστού [34].

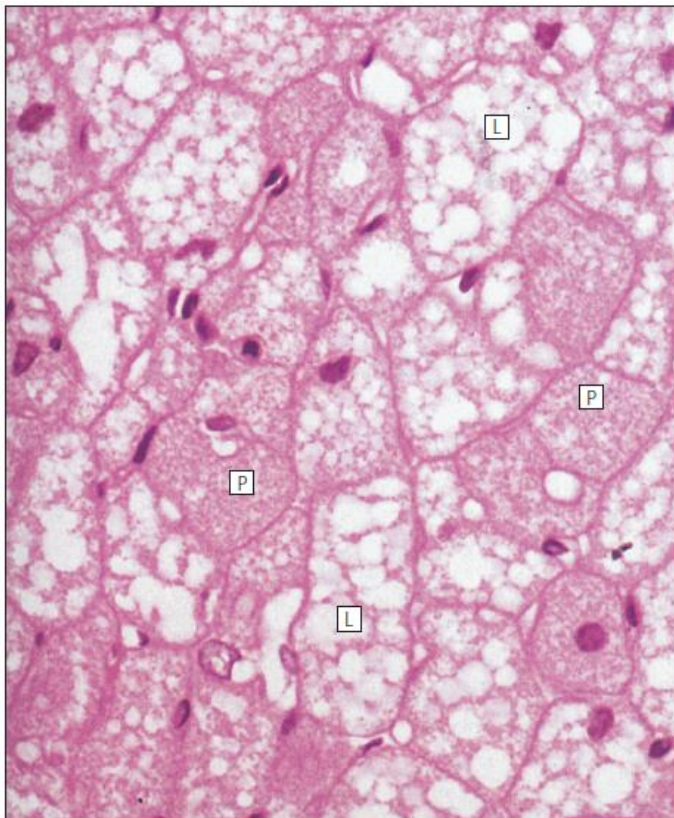


Εικόνα 15. Εικόνα εμβρυικών μεσεγχυματικών κυττάρων (M) που συσσωρεύουν λίπος (V). Περαιτέρω ωρίμανση αυτών οδηγεί στο σχηματισμό λιποβλαστών (L) [32].

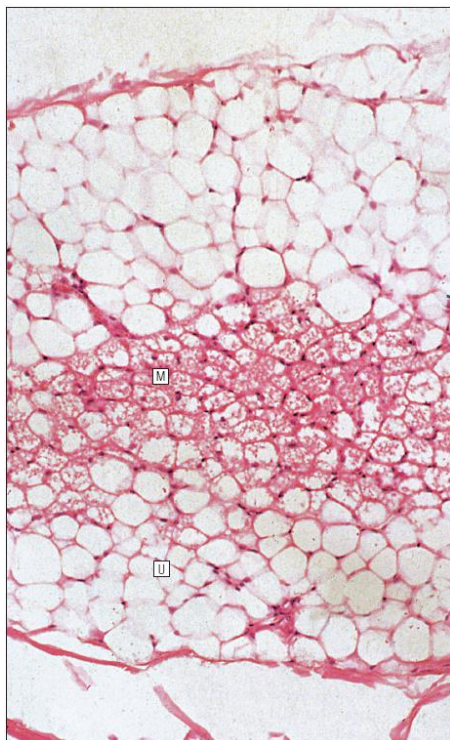




Εικόνα 16. Κύτταρα λευκού λιπώδους ιστού. Πολυεδρικά ως προς το σχήμα με αποπλατυσμένους πυρήνες (N). Διακρίνονται τριχοειδή που μεταφέρουν μεταβολίτες και άλλες ουσίες, από και προς τα κύτταρα (cap) [32].



Εικόνα 17. Κύτταρα φαιού λιπώδους ιστού. Αναγνωρίζονται δύο κυτταρικοί πληθυσμοί: ο πλούσιος σε λιπίδια (L) και ο πληθυσμός των πολυεδρικών κυττάρων (P). Διακρίνονται αγγεία και διαφραγμάτια ινώδους ιστού [32].



Εικόνα 18. Θέση, στην οποία παρατηρείται μικτός πληθυσμός κυττάρων λευκού (U) και φαιού (M) λιπώδους ιστού. Μπορεί να παρατηρηθεί σε συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις, όπως, στο υποδόριο λίπος της ράχης ή και της ωμικής περιοχής [32].

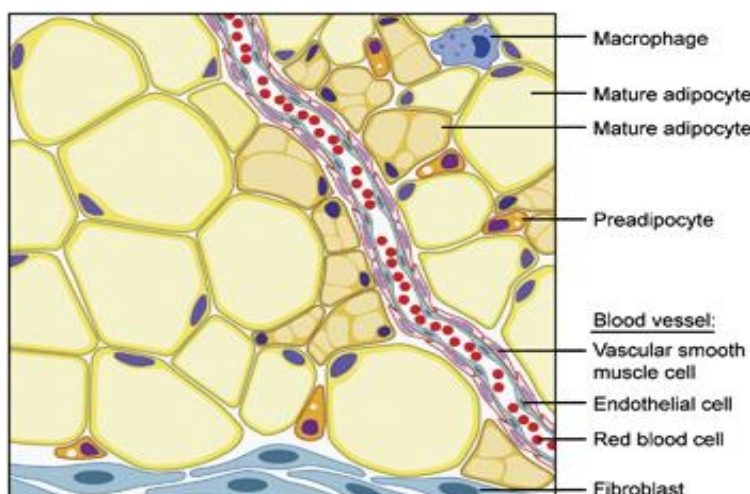
2.2 ΤΟ ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΟ (the adipocyte)

Έχει υπολογιστεί, ότι, στον ενήλικα, τα λιποκύτταρα αποτελούν μόνο στο 25% του συνολικού κυτταρικού πληθυσμού του λιπώδους ιστού [30]. Ποια είναι λοιπόν τα υπόλοιπα κύτταρα που «καλύπτουν» το υπόλοιπο 75% του κυτταρικού πληθυσμού του λιπώδους ιστού; Έρευνες έχουν δείξει, ότι, την ομάδα αυτή απαρτίζουν μακροφάγα, ινοβλάστες, κύτταρα του αίματος, ενδοθηλιακά κύτταρα και πρόδρομες μορφές των λιποκυττάρων [36] (**Εικόνα 19**). Άρα, η παραπάνω ομάδα των διαφορετικών κυττάρων συνιστά το υπόλοιπο 75% του κυτταρικού πληθυσμού του λιπώδους ιστού. Τα λιποκύτταρα έχουν σφαιρικό σχήμα και διάμετρο που κυμαίνεται ευρέως, από 20 έως και 200 μm [33,36]. Η μεγάλη διαφοροποίηση ως προς το μέγεθος, οφείλεται στο γεγονός, πως, η αύξηση του όγκου του λιπώδους ιστού αποδίδεται κυρίως στην αύξηση του όγκου των λιποκυττάρων και ελάχιστα στην αύξηση του αριθμού τους [36,37].

Περίπου το 95% του συνολικού λιπώδους περιεχομένου αποθηκεύεται με τη μορφή τριακυλ-γλυκερολών, τα οποία αποτελούνται κυρίως από ολεϊκό και παλμιτικό οξύ [30].

Μικρότερες ποσότητες αποθηκεύονται υπό την μορφή διακυλ-γλυκερολών, φωσφιλιπιδίων ακόρεστων λιπαρών οξέων και χοληστερόλης [30]. Τα παραπάνω αποθηκευμένα λιπίδια υφίστανται συνεχή μεταβολισμό και αναδημιουργία, μέσω της εστεροποίησης των λιπαρών οξέων και της υδρόλυσης των τριγλυκεριδίων [24].

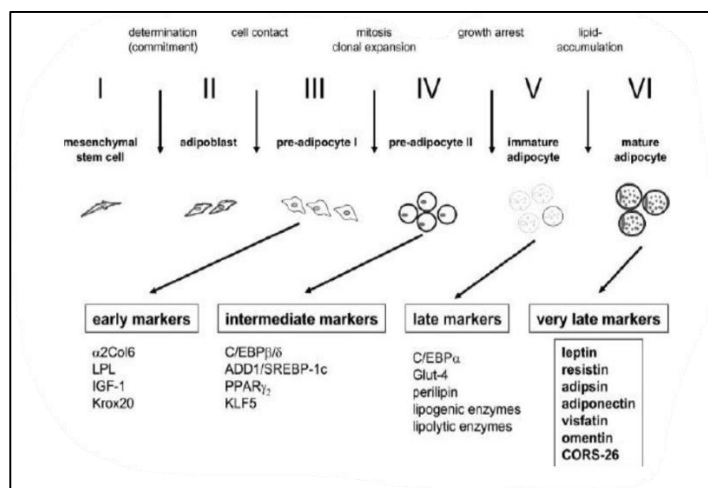
Στα ποντίκια έχειδειχθεί, ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής των αποθηκευμένων λιπών είναι περίπου 8 ημέρες, γεγονός που υποδεικνύει, ότι, περίπου το 10% της αποθηκευμένης λιπώδους μάζας αντικαθίσταται (αναγεννάται) καθημερινά [24,30]. Τα λιποκύτταρα έχουν την ικανότητα να αυξάνουν τη διάμετρό τους έως και 20 φορές και τον όγκο τους ως και μερικές χιλιάδες φορές, προκειμένου να ανταπεξέλθουν στην αύξηση του λιπώδους φορτίου. Ωστόσο, φαίνεται πως υπάρχει ανώτατο όριο μεγέθυνσης των λιποκυττάρων. Η δημιουργία νέων λιποκυττάρων από πρόδρομες μορφές λαμβάνει χώρα όταν ο όγκος των υπαρχόντων λιποκυττάρων φτάνει τα 1000 πικολίτρα (pL) [24].



Εικόνα 19. Σχηματική δομή ώριμων λιποκυττάρων λευκού λιπώδους ιστού. Παρατηρείται μεγάλη διαφοροποίηση ως προς το μέγεθος των ώριμων λιποκυττάρων. Επίσης, διακρίνονται οι άλλες ομάδες κυττάρων που συνυπάρχουν με τα λιποκύτταρα (άωρες μορφές λιποκυττάρων, ινοβλάστες, μακροφάγα, ενδοθηλιακά, κ.α.). Εντυπωσιακή είναι η ισχνή παρουσία αγγείων μέσα στο λιπώδες στρώμα [36].

2.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΩΝ (mechanisms of adipocytes differentiation)

Οι ώριμες μορφές λιποκυττάρων προέρχονται από μια διαδικασία διαφοροποίησης πολυδύναμων προγονικών κυττάρων, που διατηρούν χαρακτηριστικά χόνδρου, οστού, μυός και λίπους [38] (**Εικόνα 20**). Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τέτοια προγονικά κύτταρα μπορούν να απομονωθούν από περιοχές ώριμου λιπώδους ιστού [37-39]. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται λιπογένεση και ποικίλει ανάλογα με το φύλο και την ηλικία. Ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των λιποκυττάρων είναι πιο έντονες στο πρώτο έτος ζωής, η ακμή της ανάπτυξης παρατηρείται μεταξύ 9^{ου} και 13^{ου} έτους της ηλικίας και στη συνέχεια επιβραδύνεται σταδιακά χωρίς όμως να αναστέλλεται πλήρως, μέχρι την εφηβεία. Αυτή η επιβράδυνση, αλλά σε σαφώς μικρότερο βαθμό, συνεχίζεται στην ενήλικη ζωή, και σε άτομα με σταθερή σωματική μάζα, ο ρυθμός ανάπτυξης του λιπώδους ιστού παραμένει σχετικά σταθερός, καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους [37].

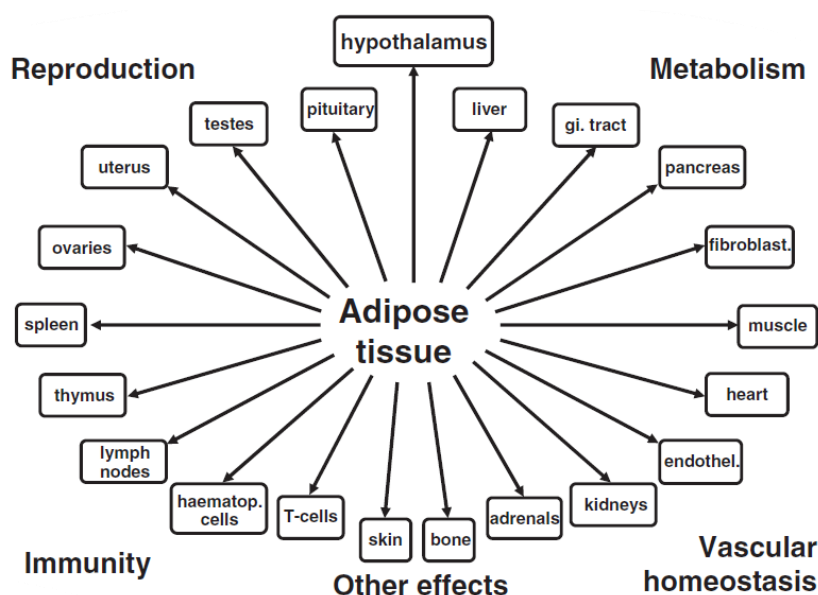


Εικόνα 20. Τα στάδια διαφοροποίησης των προγονικών μεσεγχυματικών κυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα. Η περαιτέρω διαφοροποίηση σε αντιποβλάστες και τελικά ώριμα λιποκύτταρα υφίσταται αυστηρή ρύθμιση σε διακριτά βήματα τα οποία περιλαμβάνουν κυτταρική επαφή, μίτωση, κλωνική επέκταση, περιορισμό της ανάπτυξης και τελική ωρίμανση [30].

Κάτω από συνθήκες αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης, ο λιπώδης ιστός αρχικά διογκώνεται μέσω της αύξησης του μεγέθους των υπαρχόντων λιποκυττάρων (υπερτροφία) [30,37,38]. Ωστόσο, εάν η υπερβολική ενεργειακή πρόσληψη συνεχίζεται, παρατηρείται σοβαρή παχυσαρκία μέσω της αύξησης του συνολικού αριθμού δηλαδή του πολλαπλασιασμού λιποκυττάρων (υπερπλασία) [30,37,38]. Η παλαιότερη άποψη ότι ο λιπώδης ιστός δεν μπορεί να μειωθεί έχει πλέον αναθεωρηθεί [24,30].

2.4 ΟΙ ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ (pleiotropic effects of adipose tissue)

Ο λευκός λιπώδης ιστός συμμετέχει ενεργά στη ρύθμιση της κυτταρικής λειτουργίας μέσω πολύπλοκων ενδοκρινικών, παρακρινικών και αυτοκρινικών μηνυμάτων, τα οποία επηρεάζουν την ομοιόσταση ιστών σε άλλες περιοχές του σώματος. Αυτά τα μηνύματα επηρεάζουν τον υποθάλαμο, την υπόφυση, το ήπαρ, τον σπλήνα, τα επινεφρίδια, το πάγκρεας, τους σκελετικούς μύες, τους νεφρούς, τους γεννητικούς αδένες, την λειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα, το ενδοθηλιακό σύστημα, καθώς και το ανοσολογικό σύστημα [24,33] (**Εικόνα 21**). Κοντολογίς, δεν υπάρχει όργανο ή σύστημα που να μην δέχεται ενδοκρινικές επιδράσεις, από τον «λιπώδη ενδοκρινικό αδέν» (**Εικόνα 21**) [24-30,33].



Εικόνα 21. Δεν υπάρχει ιστός, όργανο ή σύστημα του οργανισμού, που να μην επιδέχεται δράσεις από τον «λιπώδη ενδοκρινή αδένα». Εδώ, εμφανίζονται σχηματικά, οι παραπάνω δράσεις, όχι όμως και οι κατά περίπτωση μηχανισμοί. Επιγραμματικά, υπάρχει ενεργός συμμετοχή του λιπώδους ιστού του οργανισμού, στη λειτουργία όλων των οργάνων και συστημάτων του. Αυτές μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δράσεις επί του μεταβολισμού, της ανοσολογικής απάντησης, της αναπαραγωγής και της αγγειακής ομοιόστασης [24].

Όπως αναφέρθηκε ήδη παραπάνω, ο λιπώδης ιστός έχει πολλαπλούς ρόλους στην αποθήκευση ενέργειας, στη θερμορύθμιση, και στη μηχανική προστασία) [24,28,33]. Επιπλέον, τα λιποκύτταρα έχουν την ικανότητα να συμμετέχουν στη ρύθμιση πολλών λειτουργιών του οργανισμού, όπως η αναπαραγωγή, η ανοσολογική απόκριση, η αιμοποίηση, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, ο μηχανισμός πήξης του αίματος, η ινωδόλυση, και η δημιουργία νέων αγγείων (αγγειογένεση) [28,29,33]. Ο λιπώδης ιστός θεωρείται πλέον, ως ένας ενδοκρινικός αδένας, ο οποίος λειτουργεί με ταχεία δράση, σε στενή συνεργασία με το κεντρικό νευρικό σύστημα [24,27]. Μέσα στον ώριμο λιπώδη ιστό έχουν ανιχνευθεί υποδοχείς

για υποφυσιακές ορμόνες και υποθαλαμικούς εκλυτικούς παράγοντες, γνωστούς σαν **λιποτροπίνες**, που επηρεάζουν τη εκκριτική λειτουργία των λιποκυττάρων [25,26].

Τα ώριμα λιποκύτταρα, αλλά και άλλα κύτταρα του λιπώδους ιστού, παράγουν ένα μεγάλο αριθμό μορίων, γνωστών ως λιποκίνες (adipokines) [24,40]. Κάποιες από τις λιποκίνες μπορεί να είναι αποκλειστικά προϊόντα του λιπώδους ιστού ή να παράγονται και από κύτταρα άλλων ιστών [31,33,40]. Οι λιποκίνες συμβάλλουν στη ρύθμιση πολλών λειτουργιών του οργανισμού και μπορούν να επηρεάσουν την μεταβολική λειτουργία του οργανισμού, την φλεγμονώδη αντίδραση, την ανοσολογική απόκριση και μια πλειάδα άλλων λειτουργιών, σε διάφορους ιστούς και όργανα του σώματος [24,40].

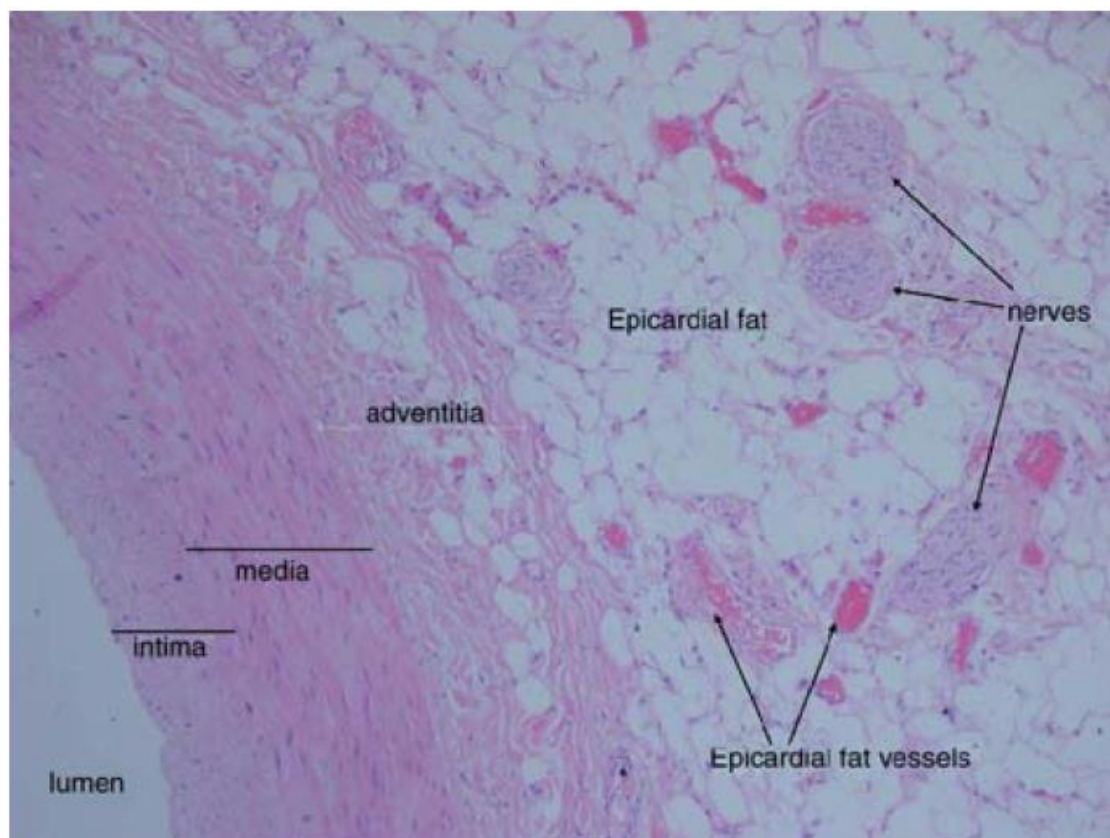
2.5 ΕΠΙΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ (epicardial adipose tissue)

Ανατομικά, ο επικαρδιακός λιπώδης ιστός βρίσκεται στην κολποκοιλιακή και τις μεσοκοιλιακές αύλακες, κατά μήκος των κύριων κλάδων των στεφανιαίων αρτηριών, και επίσης σε μικρότερο βαθμό γύρω από τους κόλπους, το ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας και την κορυφή της αριστερής κοιλίας (**Εικόνα 13**) [41]. Εκτός όμως από τον επικαρδιακό λιπώδη ιστό, υπάρχει και λιπώδης ιστός και παρακαρδιακά, το λεγόμενο παρακαρδιακό λίπος. Το παρακαρδιακό λίπος βρίσκεται στην εξωτερική επιφάνεια του τοιχωματικού περικαρδίου, εντός του μεσοθωρακίου και είναι γνωστό και ως μεσοθωρακικό λίπος [42,43].

Από την πλευρά της φυσιολογίας, ο επικαρδιακός λιπώδης ιστός συνεχίζει να μελετάται, τόσο στον άνθρωπο, όσο και στα ζώα. Εν τούτοις, ο φυσιολογικός του ρόλος δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί, πλήρως. Σε σύγκριση με άλλα είδη σπλαχνικού λιπώδους ιστού, ο επικαρδιακός λιπώδης ιστός έχει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Περιλαμβάνει μικρότερα λιποκύτταρα, έχει διαφορετική σύνθεση σε λιπαρά οξέα και υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες, ενώ έχει μικρότερη περιεκτικότητα σε γλυκόζη [41,44]. Ο επικαρδιακός λιπώδης

ιστός έχει επίσης υψηλότερο ρυθμό ενσωμάτωσης και διάσπασης των λιπαρών οξέων, σε σύγκριση με άλλες αποθήκες λίπους [41,43,44]. Ως αποτέλεσμα, θεωρείται ότι ο επικαρδιακός λιπώδης ιστός λειτουργεί ως προσωρινή αποθήκη λιπαρών οξέων, προστατεύει το μυοκάρδιο από υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων λιπαρών οξέων και αποτελεί τοπική πηγή ενέργειας για το μυοκάρδιο, σε περιόδους υψηλών ενεργειακών απαιτήσεων [44-46]. Όλες οι παραπάνω ιδιότητες υποστηρίζουν την υπόθεση για μια πιθανή παρακρινή αλληλεπίδραση ανάμεσα στις καρδιακές αποθήκες λίπους και τη λειτουργία του μυοκαρδίου [45,46].

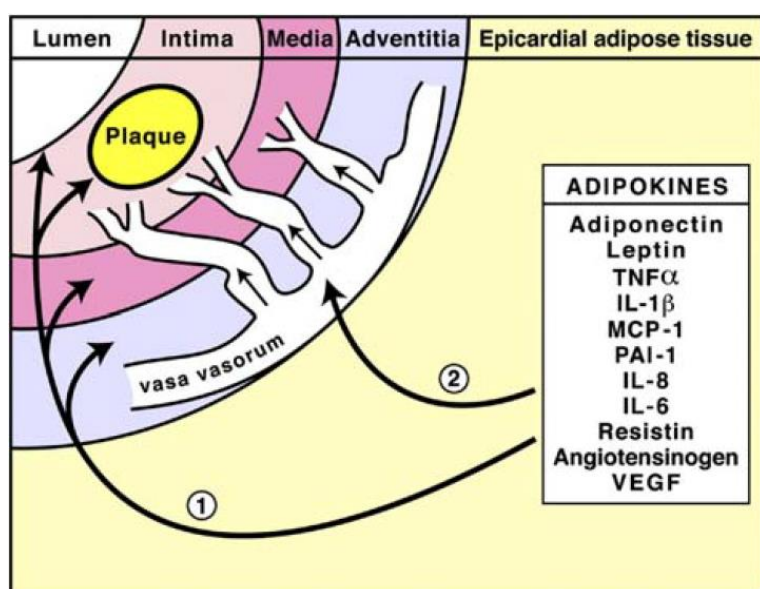
Υποστηρίζεται ότι το επικαρδιακό λίπος λειτουργεί ως μεταβολικά ενεργό όργανο και παράγει ποικίλα βιοδραστικά μόρια, που μπορούν να επηρεάσουν την καρδιαγγειακή λειτουργία [41,42]. Αυτά τα μόρια περιλαμβάνουν την αντιπονεκτίνη (adiponectin), τον TNF α (Tumor Necrosis Factor- α), την IL-1 (Interleukin-1), την IL-6 (Interleukin-6), τον Nerve Growth Factor (NGF), την resistin (Resistin) και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (Free Fat Acids) [44,47]. Επειδή το επικαρδιακό λίπος βρίσκεται σε στενή ανατομική σχέση με την καρδιά χωρίς παρεμβαλλόμενη περιτονία ή απονεύρωση, μπορεί να αλληλεπιδράσει τοπικά (εξ επαφής), ώστε να επηρεάσει τη λειτουργία των στεφανιαίων αρτηριών και του μυοκαρδίου μέσω παρακρινικής δράσης, καθώς και μέσω άμεσης έκκρισης φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών λιποκινών [48-52] (**Εικόνα 22**).



Εικόνα 22. Ιστολογική απεικόνιση του επικαρδιακού λίπους που περιβάλλει την δεξιά στεφανιαία αρτηρία. Αριστερά, διακρίνονται οι τρεις χιτώνες της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας (έσω-μέσος και έξω), και δεξιά, ο περιβάλλων λιπώδης ιστός με τα αγγεία και τις νευρικές ίνες [42].

Με βάση τις παραπάνω υποθέσεις, έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για τον τρόπο με τον οποίο οι λιποκίνες που παράγονται στον επικαρδιακό λιπώδη ιστό, μπορούν να εμπλακούν στην αθηρογένεση των στεφανιαίων αρτηριών [41,44] (**Εικόνα 23**). Η αντιπονεκτίνη και η λεπτίνη είναι δύο λιποκίνες, κυρίως παραγόμενες από τα λιποκύτταρα [41,42,44]. Οι υπόλοιπες λιποκίνες παράγονται σε διαφορετικές ποσότητες τόσο από τα λιποκύτταρα όσο και από άλλα κύτταρα που βρίσκονται στον επικαρδιακό λιπώδη ιστό [41,42,44]. Σύμφωνα με την κλασική θεωρία της παρακρινούς σηματοδότησης (**Εικόνα 23**), οι λιποκίνες που παράγονται από τα λιποκύτταρα και τα κύτταρα του στρώματος του

επικαρδιακού λιπώδους ιστού διαχέονται στο διάμεσο υγρό μέσω των χιτώνων (έξω, μέσου και έσω) και αλληλοεπιδρούν με τα αγγεία των αγγείων (vasa vasorum), τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, το ενδοθήλιο και τα κυτταρικά συστατικά της αθηρωματικής πλάκας [42,44,47]. Επιπλέον, η παρακρινής σηματοδότηση μπορεί να συμβεί μεταξύ λιποκινών και ελεύθερων λιπαρών οξέων που διαχέονται από το επικαρδιακό λίπος απευθείας στο μυοκάρδιο [42,47]. Με την αγγειοκρινή σηματοδότηση (**Εικόνα 23**), οι λιποκίνες που εκκρίνονται από τα επικαρδιακά λιποκύτταρα και τα κύτταρα του στρώματος του λιπώδους ιστού που βρίσκονται εγγύς των vasa vasorum των στεφανιαίων αγγείων, διαπερνούν το τοίχωμα και εισέρχονται στον αυλό των αγγείων. Στη συνέχεια, μεταβαίνουν στο μέσο και στον έσω χιτώνα γύρω από τις αθηρωματικές πλάκες (**Εικόνα 23**) [42]. Το μοντέλο αυτό υποστηρίζει επίσης τη μετανάστευση των μακροφάγων και των λεμφοκυττάρων μέσω των vasa vasorum (αγγείων των αγγείων) προς το μέσο και τον έσω χιτώνα [41,42].



Εικόνα 23. Μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την λειτουργική σχέση του επικαρδιακού λίπους με την αθηρογένεση των γειτνιαζόντων στεφανιαίων κλάδων. Σύμφωνα με αυτούς, πλειάδα λιποκινών που παράγονται από τον επικαρδιακό λιπώδη ιστό,

«εισβάλουν» μέσω των vasa vasorum των στεφανιαίων αγγείων στους τρεις χιτώνες τους, για να επιδράσουν τελικά, πάνω στις αθηρωματικές πλάκες του έσω χιτώνα [42].

3. Η ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ (coronary atheromatosis)

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ – ΟΡΟΛΟΓΙΑ

Η στεφανιαία αθηρωμάτωση (ή αθηρωσκλήρωση ή αθηρωσκλήρυνση) είναι η χρόνια εκφυλιστική διαδικασία σχηματισμού αθηρωματικών βλαβών στα στεφανιαία αγγεία [53]. Χαρακτηρίζεται παθολογοανατομικά από την παρουσία εξελικτικών βλαβών του έσω χιτώνα (intima) που ονομάζονται αθηρώματα, ή αθηρωματικές πλάκες, ή ινολιπώδεις πλάκες, οι οποίες προβάλλουν σταδιακά στο εσωτερικό του αυλού του αγγείου. Σαν αποτέλεσμα, προκαλείται σταδιακή στένωση του αγγείου με αποτέλεσμα να ελαττώνεται η ροή αίματος προς την περιοχή κατανομής του πάσχοντος στεφανιαίου αγγείου. Παθοφυσιολογικά, αυτό χαρακτηρίζεται σαν «ισχαιμία» (ischemia), εξ' αιτίας της ισχνής αιματικής ροής στην περιοχή κατανομής του αγγείου, γι' αυτό και η πάθηση γενικότερα ονομάζεται ισχαιμική καρδιοπάθεια [54,55]. Εκτός από την ισχαιμία που δημιουργούν οι παραπάνω αθηρωματικές βλάβες, προκαλούν σταδιακά και εξασθένηση του υποκείμενου μέσου χιτώνα του στεφανιαίου αγγείου, με τον κίνδυνο δημιουργίας ανευρυσμάτων στο στεφανιαίο αγγείο [55]. Λειτουργικά, οι παραπάνω βλάβες προκαλούν σταδιακά ή και αιφνίδια αποφρακτικά φαινόμενα στο αγγείο, που εκδηλώνονται με συμπτώματα στηθάγχης ή εμφράγματος (myocardial infarction) [53-56]. Η νόσος αυτή που σκιαγραφήθηκε σε συντομία αμέσως παραπάνω, καλείται στεφανιαία νόσος (coronary artery disease) και αποτελεί σήμερα «μάστιγα» της ανθρωπότητας. Παρά τη βελτίωση των μέσων πρόληψης και θεραπείας κατά τις τελευταίες δεκαετίες, εν τούτοις, έχει αναδειχθεί πρώτη αιτία θανάτου για τις χώρες του Δυτικού Κόσμου στην κατάταξη όλων των αιτιών θανάτου [57]. Σαν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου έχουν αναγνωριστεί η δυσλιπιδαιμία (διαταραχή των φυσιολογικών επιπέδων λιπιδίων στο πλάσμα), το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η υπέρταση, η «δυτική» δίαιτα που είναι πλούσια σε κεκορεσμένα λίπη και η έλλειψη καθημερινής άσκησης [57,58]. Τα επιδημιολογικά δεδομένα για την στεφανιαία νόσο συνήθως στηρίζονται στον αριθμό των

θανάτων που προκαλούνται από την ισχαιμική καρδιοπάθεια. Έτσι, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ευθύνεται για το 20-25% των θανάτων στις ΗΠΑ [55].

3.2 ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ (natural history)

Η ταξινόμηση της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (American Heart Association ή AHA) διαιρεί τις αθηρωματικές βλάβες των στεφανιαίων αγγείων σε έξι τύπους, αρχίζοντας από τα μεμονωμένα αφρώδη κύτταρα (λιπώδεις κηλίδες), περνώντας από τα στάδια των λιπωδών γραμμώσεων, του αθηρώματος και του ινο-αθηρώματος, μέχρι τις επιπλεγμένες βλάβες [53,59]. Η φυσική ιστορία, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά και τα κύρια παθογενετικά συμβάντα της αθηρωμάτωσης συνοψίζονται στην **Εικόνα 24**.

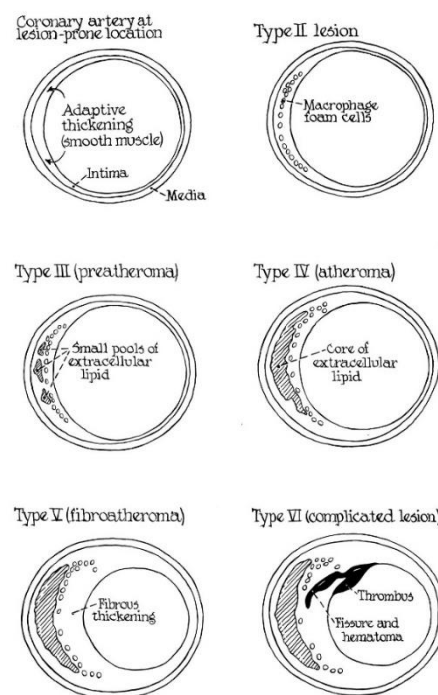
Οι λιπώδεις γραμμώσεις (fatty streaks) αποτελούν τις πρωιμότερες βλάβες της αθηρωμάτωσης. Αποτελούνται από αφρώδη κύτταρα (foam cells) που περιέχουν λίπος, είναι πολύ λεπτές ώστε να μην προκαλούν μηχανική παρεμπόδιση στη ροή του αίματος. Οι λιπώδεις γραμμώσεις αρχίζουν ως πολλαπλές κίτρινες, επίπεδες κηλίδες με διάμετρο μικρότερη από 1 mm, που συνενώνονται σε επιμηκυσμένες γραμμώσεις, με μήκος 1 cm ή και μεγαλύτερο (**Εικόνα 24 και 25**).



Εικόνα 24. Λιπώδεις γραμμώσεις (fatty streaks) αποτελούμενες από αφρώδη μακροφάγα.

(A) Αορτή με λιπώδεις γραμμώσεις στα στόμια των κλάδων της (βέλη). (B) Βιοψία που αναδεικνύει τις λιπώδεις γραμμώσεις σε ζωικό μοντέλο (κουνέλι) [55].

Nomenclature and main histology	Sequences in progression	Main growth mechanism	Earliest onset	Clinical correlation
Type I (initial) lesion isolated macrophage foam cells	<pre> graph TD I((I)) --> II((II)) II --> III((III)) III --> IV((IV)) IV --> V((V)) V --> VI((VI)) V --> IV </pre>	growth mainly by lipid accumulation	from first decade	clinically silent
Type II (fatty streak) lesion mainly intracellular lipid accumulation				
Type III (intermediate) lesion Type II changes & small extracellular lipid pools				
Type IV (atheroma) lesion Type II changes & core of extracellular lipid		accelerated smooth muscle and collagen increase	from third decade	clinically silent or overt
Type V (fibroatheroma) lesion lipid core & fibrotic layer, or multiple lipid cores & fibrotic layers, or mainly calcific, or mainly fibrotic				
Type VI (complicated) lesion surface defect, hematoma-hemorrhage, thrombus		thrombosis, hematoma	from fourth decade	



Εικόνα 25. Φυσική ιστορία, μορφολογικά χαρακτηριστικά και παθογενετική διαδικασία της αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων. Οι βλάβες τύπου I αφορούν την τοπική πάχυνση λείων μυϊκών ινών του αγγειακού τοιχώματος [59]. Οι βλάβες τύπου II αφορούν την άθροιση αφρωδών κυττάρων (μακροφάγων) στον έσω χιτώνα, και την εμφάνιση γραμμώσεων στο ενδοθήλιο του αγγείου. Το ενδιαφέρον είναι, ότι, οι βλάβες τύπου I και II ανιχνεύονται από την πρώτη 10ετία της ζωής [59]. Οι βλάβες τύπου III αφορούν την εναπόθεση εξωκυττάριου λίπους γύρω από τις βλάβες τύπου I και II, καθώς και εμφανή πάχυνση του έσω χιτώνα, τοπικά. Οι βλάβες τύπου IV αφορούν την δημιουργία πλέον αθηρώματος, εξ' αιτίας της μαζικής τοπικής εναπόθεσης εξωκυττάριου λίπους, ώστε να εμφανίζεται τοπική πάχυνση και ελάττωση της διαμέτρου του αυλού του αγγείου, τοπικά [59]. Είναι αυτές οι βλάβες που παρατηρούνται κατά την 3^η και 4^η δεκαετία της ζωής. Οι βλάβες τύπου V αφορούν στην δημιουργία ίνωσης γύρω από τις προηγούμενες τοιχωματικές βλάβες, αλλά και εναπόθεση ασβεστίου, ώστε πλέον, να δημιουργείται το λεγόμενο «ινοαθήρωμα» (fibroatheroma). Τώρα πλέον, ο αυλός του αγγείου εμφανίζει σημαντική στένωση που μπορεί να προκαλεί ισχαιμία στην αντίστοιχη περιοχή κατανομής του στεφανιαίου κλάδου. Περαιτέρω, τυχόν ρήξη της «πλάκας» του ινοαθηρώματος θα προκαλέσει τοπική θρόμβωση, απόφραξη του αυλού του αγγείου και έμφραγμα, βλάβες που αξιολογούνται σαν βλάβες τύπου VI [59].

Ως προς την σύστασή τους, οι λιπώδεις γραμμώσεις αποτελούνται από αφρώδη κύτταρα, T λεμφοκύτταρα και εξωκυττάρια λιπίδια σε μικρότερα ποσά, σε σχέση με τις αθηρωματικές πλάκες [53,55,60]. Οι λιπώδεις γραμμώσεις εμφανίζονται στην αορτή παιδιών, ακόμη και μικρότερων του 1 έτους, ενώ υπάρχουν σε όλα τα παιδιά μεγαλύτερα των 10 ετών, ανεξάρτητα από τη γεωγραφική προέλευση, τη φυλή, το φύλο ή περιβαλλοντικές συνθήκες [53,60]. Οι λιπώδεις γραμμώσεις στις στεφανιαίες αρτηρίες αρχίζουν να σχηματίζονται στην εφηβεία και σε ανατομικές θέσεις που μπορεί να είναι ευεπίφορες στην ανάπτυξη πλακών, όπως είναι οι θέσεις διχασμού των στεφανιαίων αγγείων ή έκφυσης κλάδων [55]. Η σχέση των λιπωδών γραμμώσεων με τις αθηρωματικές πλάκες δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένη. Οι λιπώδεις γραμμώσεις συσχετίζονται με τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου της αθηρωμάτωσης στους ενήλικες (ειδικά με τη συγκέντρωση στον ορό των λιποπρωτεϊνών που μεταφέρουν τη χοληστερόλη, αλλά και το κάπνισμα), ενώ, μερικά πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν τη θεωρία της εξέλιξης των λιπωδών γραμμώσεων σε αθηρωματικές πλάκες [55,61]. Ωστόσο λιπώδεις γραμμώσεις εμφανίζονται συχνά σε περιοχές του αγγειακού δικτύου, οι οποίες δεν είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών, σε αργότερο χρόνο παρακολούθησης [55,61]. Επιπλέον, εμφανίζονται και σε άτομα σε γεωγραφικές περιοχές και πληθυσμούς, όπου η εμφάνιση αθηρωματικών πλακών είναι ασυνήθης. Ως εκ τούτου, αν και οι λιπώδεις γραμμώσεις μπορεί να αποτελούν πρόδρομες βλάβες των αθηρωματικών πλακών, δε σημαίνει όμως, πως όλες οι λιπώδεις γραμμώσεις θα εξελιχθούν σε ινώδεις πλάκες ή πλέον προχωρημένες αθηρωματικές βλάβες [55,61].

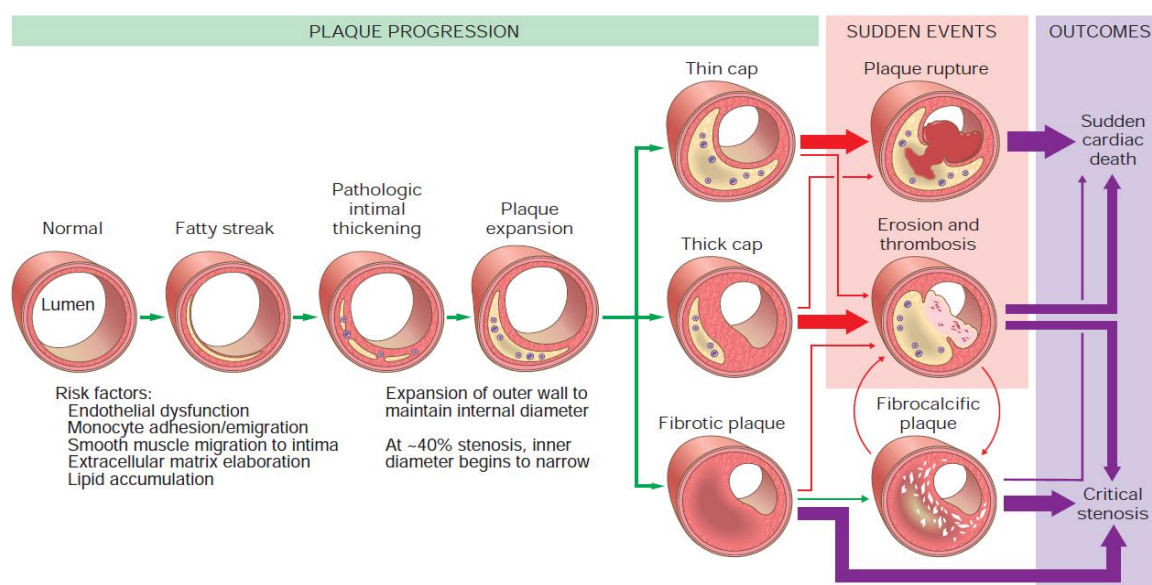
Οι αθηρωματικές βλάβες ή και ινοαθηρωματικές πλάκες αναπτύσσονται κυρίως σε ελαστικού τύπου (μεσαίες) αρτηρίες (όπως, αορτή, καρωτίδες και λαγόνιες αρτηρίες), καθώς και σε μυϊκού τύπου αρτηρίες μεσαίου μεγέθους όπως, στις στεφανιαίες και περιφερικές αρτηρίες των άκρων (κερκιδική, ιγνυακή, κνημιαία) [62]. Από λειτουργικής πλευράς, στις μικρές αρτηρίες οι αθηρωματικές πλάκες μπορούν να προκαλέσουν αρχικά στένωση και άρα,

ελάττωση της ροής του αίματος προς τα αντίστοιχα περιφερικά όργανα, με αποτέλεσμα την χρόνια εμφάνιση ισχαιμικής βλάβης. Φυσικά, με την πάροδο του χρόνου η σταδιακή ανάπτυξη των βλαβών θα επιδεινώσει την «ένταση» της ισχαιμίας στα αρδευόμενα όργανα και εν προκειμένω, στο μυοκάρδιο. Μια άλλη επιπλοκή που μπορεί να επισυμβεί θα είναι η αυτόματη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη οξείας τοπικής θρόμβωσης και πλήρους απόφραξης του αυλού του στεφανιαίου αγγείου. Είναι η περίπτωση που περιγράφεται σαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (acute coronary syndrome) [54,56]. Για τις περιπτώσεις αυτές, αν δεν υπάρξει θεραπευτική παρέμβαση (επείγουσα αγγειοπλαστική ή επείγουσα αορτοστεφανιαία παράκαμψη), η αρδευόμενη περιοχή του μυοκαρδίου θα νεκρωθεί και θα έχουμε σαν συνέπεια, την πλήρη κλινική εικόνα του εμφράγματος του μυοκαρδίου (myocardial infarction) [54,56]. Βέβαια, στις μεγαλύτερες αρτηρίες οι αθηρωματικές πλάκες θα επηρεάσουν δυσμενώς και τον υποκείμενο μέσο χιτώνα, θα εξασθενίσουν σταδιακά το τοίχωμά του, προκαλώντας σε μερικές περιπτώσεις και σε απώτερο χρόνο, τη δημιουργία ανευρυσμάτων, με τον κίνδυνο απώτερης καταστροφικής ρήξης [63]. Στις ίδιες αρτηρίες, που κατά κανόνα οι εκτεταμένες αθηρωματικές βλάβες τους είναι πλέον εύθρυπτες, εύκολα μπορεί να αποσπασθούν τμήματα αθηρώματος και να εμβληθούν περιφερικότερα, προκαλώντας έμφρακτα στα περιφερικότερα όργανα ή αγγεία [55].

Πρέπει να τονιστεί εδώ, ότι, οι αρτηρίες που «προσβάλλονται» συχνότερα από την αθηρωματική νόσο είναι οι στεφανιαίες, οι καρωτίδες, οι νεφρικές, η κοιλιακή αορτή και αυτές των κάτω άκρων [62]. Γι' αυτό και η «αναμενόμενη» κλινική συμπτωματολογία αφορά το μυοκάρδιο (έμφραγμα), τον εγκέφαλο (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), τους νεφρούς (χρόνια νεφρική ανεπάρκεια), την κοιλιακή αορτή (διαλείπουσα χωλότητα, εμβολικά κάτω άκρων) και τα κάτω άκρα (διαλείπουσα χωλότητα, οξεία ισχαιμία) [53,54,56]. Ωστόσο, η αθηρωμάτωση μπορεί να συνδέεται και με άλλες (ευτυχώς σπανιότερες) επιπλοκές μέσω της οξείας ή χρόνιας ελάττωσης της αρτηριακής αιμάτωσης, όπως η απόφραξη της μεσεντέριας αρτηρίας

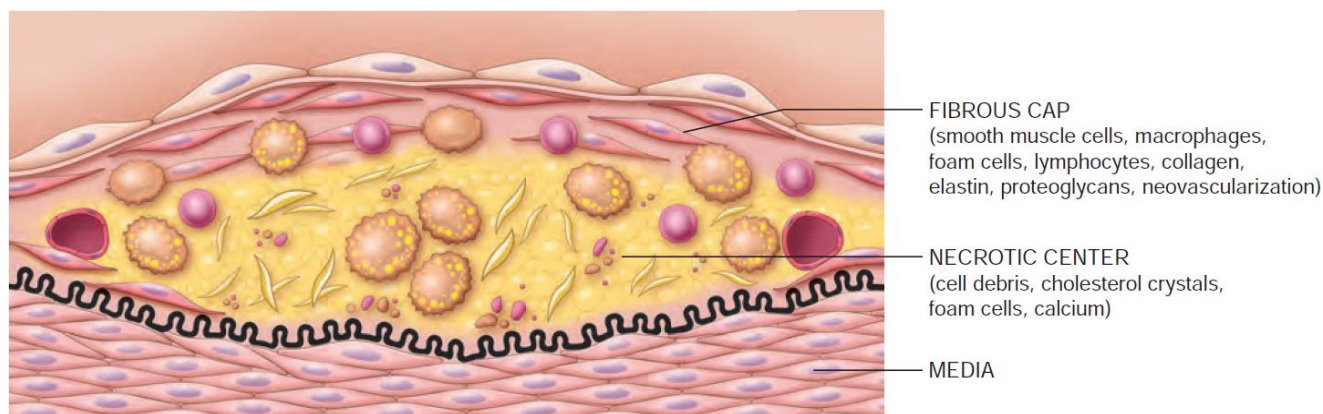
(μεσεντέριος ισχαιμία), ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, η χρόνια ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και η χρόνια ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια [53,55] (**Εικόνα 26**).

Οι διεργασίες-κλειδιά στην αθηρωμάτωση είναι η πάχυνση του έσω χιτώνα και η τοπική συσσώρευση λίπους. Ένα αθήρωμα (από την ελληνική λέξη για το βρασμένο σπυρί σιταριού ή πλιγούρι ή για το χυλό) ή αθηρωματική πλάκα αποτελείται από μια επηρμένη εστιακή βλάβη που αρχίζει μέσα στον έσω χιτώνα, με ένα μαλακό, κίτρινο, κολλώδη πυρήνα (core) από λιπίδια (κυρίως χοληστερόλη και εστέρες της) που καλύπτεται από μια σκληρή, λευκή ινώδη κάψα (**Εικόνα 27**) [55].



Εικόνα 26. Ο σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας και οι ενδεχόμενες επιπλοκές της. Σε μια επιρρεπή σε βλάβες περιοχή σχηματίζεται μια αναστρέψιμη λιπώδης γράμμωση, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε αθηροσκλήρωση. Η αντιροπυστική διεύρυνση του αγγείου αρχικά, αποτρέπει την ελάττωση της ροής του αίματος. Μια πλάκα μπορεί να είναι «ασταθής» (εύθραυστη) και ευάλωτη (thin cap), παχιά και σταθερή (thick cap) ή ινωτική και σταθερή (fibrotic). Οι thin cap πλάκες είναι οι πιο επιρρεπείς σε ρήξη, που μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (sudden cardiac death). Οι σταθερές πλάκες μπορούν να υποστούν

επιφανειακή διάβρωση και θρόμβωση, διευρύνοντας γρήγορα το μέγεθος τους με αποτέλεσμα πιο εμφανείς αποτιτανώσεις. Αυτό το συμβάν μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Εκτεταμένη στένωση της διαμέτρου του αυλού από μεγάλες πλάκες γενικά, μπορεί να οδηγήσει σε κρίσιμη ισχαιμία, μειώνοντας π.χ. την παροχή αίματος στην καρδιά, με αποτέλεσμα την εμφάνιση στηθάγχης [55].



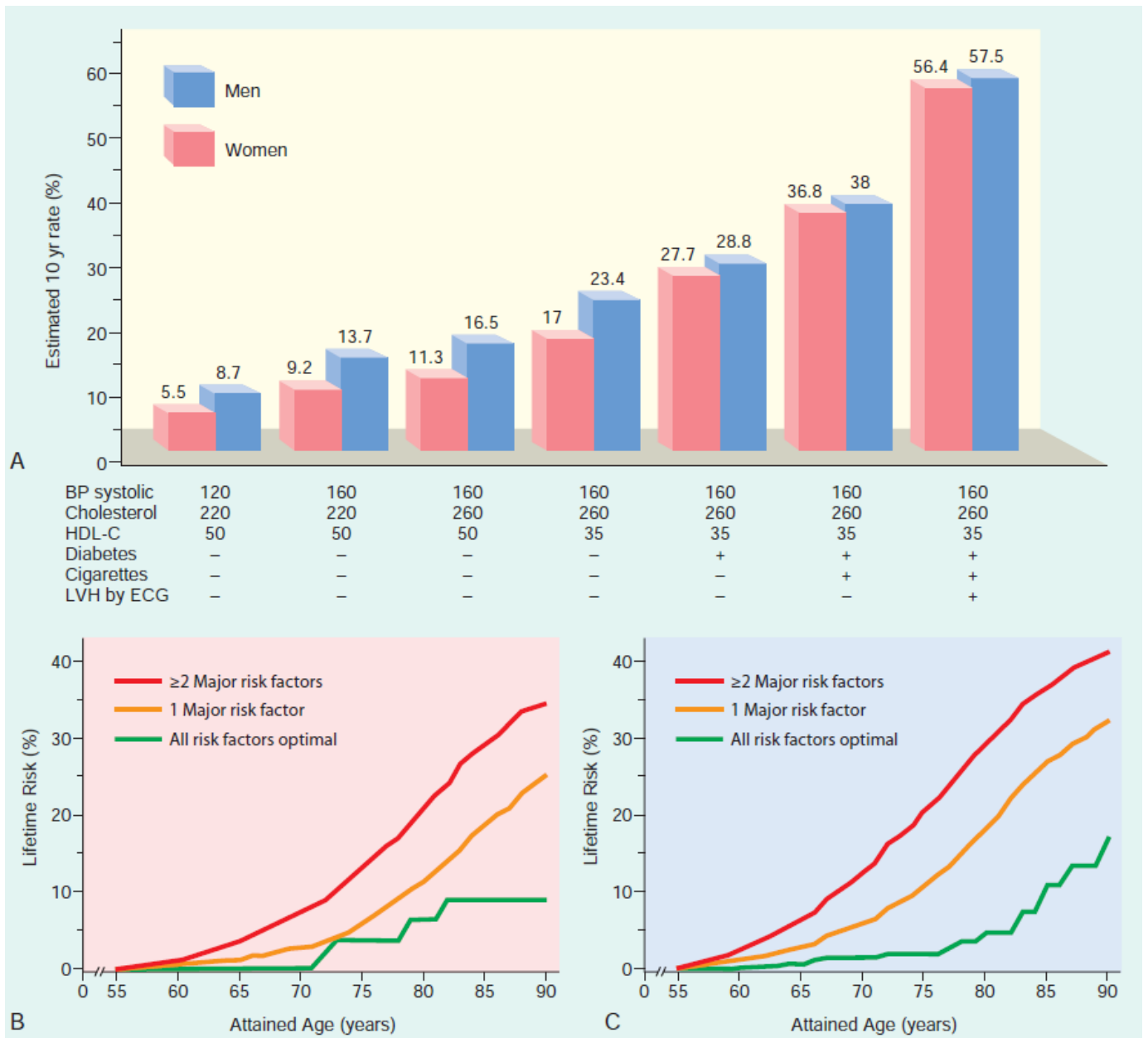
Εικόνα 27. Σχηματική αναπαράσταση των βασικών συστατικών μιας καλά αναπτυγμένης αθηρωματικής πλάκας, στον έσω χιτώνα του αγγείου, η οποία υπέρκειται ενός ακέραιου μέσου χιτώνα, τον οποίο και «σέβεται». Κάτω από το ενδοθήλιο του αγγείου (πάνω) βρίσκεται το ινώδες «κέλυφος» της πλάκας που σχηματίζεται από λείες μυϊκές ίνες, μακροφάγα, ίνες κολλαγόνου και ελαστίνης, σπογγώδη κύτταρα, λεμφοκύτταρα, πρωτεογλυκάνες και νέο-αγγεία. Τον «νεκρωτικό πυρήνα» της πλάκας (core) που εντοπίζεται στο κέντρο της συναπαρτίζουν κρύσταλλοι χοληστερόλης, σπογγώδη κύτταρα, κύτταρα ινικής και ασβεστούχοι κρύσταλλοι. Κάτω, διακρίνεται ο ακέραιος μέσος χιτώνας [55].

3.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (epidemiology and risk factors of CAD)

Η στεφανιαία νόσος θεωρείται νόσος του Δυτικού Κόσμου (ΗΠΑ, Καναδάς, Ευρώπη, Αυστραλία), ενώ αντίθετα, παρουσιάζει πολύ μικρότερο επιπολασμό στην Κεντρική και Νότια Αμερική, Αφρική και Ασία [57]. Η θνησιμότητα της ισχαιμικής καρδιοπάθειας στις ΗΠΑ είναι ανάμεσα στις υψηλότερες παγκοσμίως και περίπου πέντε φορές μεγαλύτερη της

αντίστοιχης στην Ιαπωνία. Ωστόσο, η συχνότητα της ισχαιμικής καρδιοπάθειας στην Ιαπωνία αυξάνεται και αποτελεί σήμερα τη δεύτερη αιτία θανάτου στη χώρα [57]. Επιπλέον, οι Ιάπωνες που μεταναστεύουν στις ΗΠΑ και υιοθετούν τον τρόπο ζωής και τις διατροφικές συνήθειες της νέας τους πατρίδας, αποκτούν προδιάθεση για αθηρωμάτωση, ίδια με αυτή του αμερικανικού πληθυσμού [64].

Ο επιπολασμός και η βαρύτητα της νόσου ανάμεσα στα διάφορα άτομα και τις διάφορες ομάδες ατόμων – και επομένως, και η ηλικία κατά την οποία είναι πιθανό να προκληθεί ιστική ή οργανική βλάβη – σχετίζονται με έναν αριθμό παραγόντων, μερικοί από τους οποίους είναι εγγενείς και μερικοί επίκτητοι, άρα και δυνητικά ελεγχόμενοι. Οι παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν σε αθηρωμάτωση και επακόλουθη ισχαιμική καρδιοπάθεια έχουν αναγνωρισθεί μέσω ενός αριθμού προοπτικών μελετών σε καλά προσδιορισμένες ομάδες πληθυσμού (Framingham Study, Multiple Risk Factor Intervention Trial) [58]. Οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου (εγγενείς) είναι γενετικοί παράγοντες, το φύλο, η ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό [58]. Οι δυνητικά τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου (επίκτητοι), στους οποίους στοχεύουν και πολλές θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα, ο διαβήτης, και φλεγμονώδεις διεργασίες και άλλοι σπανιότεροι παράγοντες, όπως εμφανίζονται στον **Πίνακα 1** [58,65]. Ο εκτιμώμενος δεκαετής κίνδυνος για στεφανιαία νόσο σε ένα συγκεκριμένο ασθενή, αποτιμάται με την μελέτη διαφόρων συνδυασμών των επιπέδων παραγόντων κινδύνου του ασθενούς, και εκφράζεται σαν πιθανότητα ενός «στεφανιαίου συμβάματος» σε δέκα έτη. Αυτό εμφανίζεται στην **Εικόνα 28** [55,66,67].



Εικόνα 28. Ο κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακά νοσήματα. (Α) Εκτιμώμενος 10ετής κίνδυνος για στεφανιαία νόσο σε υποθετικούς άνδρες και γυναίκες 55 ετών ως συνάρτηση παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου (υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, κάπνισμα και διαβήτης). Τόσο σε γυναίκες (Β) αλλά και σε άνδρες (C), η συνύπαρξη ενός ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου αυξάνουν σημαντικά, τον δια βίου κίνδυνο ενός καρδιαγγειακού επεισοδίου [55,66,67].

Πίνακας 1. Μη τροποποιήσιμοι και δυνητικά τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για την αθηρωμάτωση [58]. Φυσικά, για την πρόληψη ή καθυστέρηση στην εξέλιξη της νόσου, πρέπει να στοχεύουμε στην βελτιστοποίηση των δυνητικά τροποποιήσιμων παραγόντων.

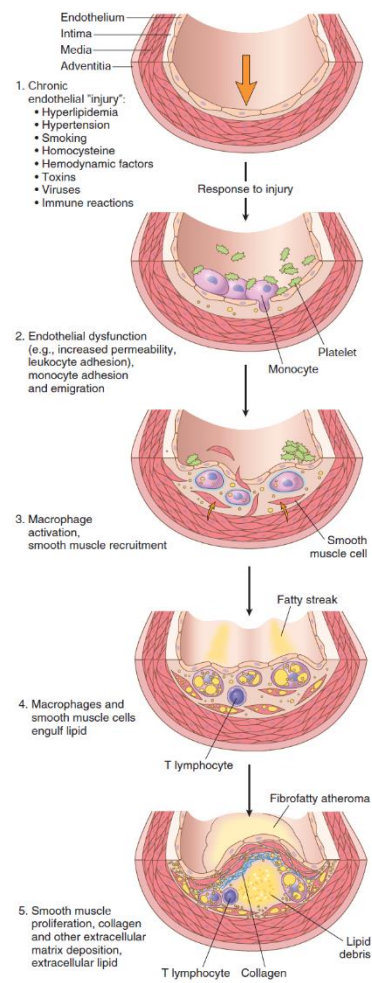
<i>Μη τροποποιήσιμοι</i>	Ηλικία Φύλο Οικογενειακό Ιστορικό Γενετικό προφίλ
<i>Δυνητικά τροποποιήσιμοι</i>	Υπερλιπιδαιμία Υπέρταση Κάπνισμα Διαβήτης Φλεγμονώδεις διεργασίες Αλκοόλ Λιποπρωτεΐνη Α [Lp(a)] Παχυσαρκία Καθιστική ζωή Υψηλή διατροφική πρόσληψη υδατανθράκων Υψηλή διατροφική πρόσληψη υδρογονωμένων λιπών Μετεμμηνοπαυσιακή ανεπάρκεια οιστρογόνων Αγχώδης προσωπικότητα (τύπου Α) Υπερομοκυστεϊναιμία

3.4 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ (pathogenesis of CAD)

Η τεράστια κοινωνική αλλά και οικονομική σημασία της στεφανιαίας νόσου, ιδιαίτερα για τα ανεπτυγμένα Κράτη, έχει ευνόητα προκαλέσει το τεράστιο ενδιαφέρον της Παγκόσμιας Ιατρικής Κοινότητας [66]. Διατίθενται σήμερα τεράστια ποσά για ερευνητικές μελέτες που στοχεύουν, αφ' ενός στην κατανόηση των μηχανισμών της παθογένειας της νόσου, και αφ' ετέρου, στην ανάπτυξη μεθόδων πρόληψης και θεραπείας της [55]. Αρχικά, επικράτησαν δύο υποθέσεις για την αθηρογένεση: η μία έδινε έμφαση στην κυτταρική υπερπλασία του έσω χιτώνα και η άλλη, στην δημιουργία και την επιδεινούμενη αύξηση των θρόμβων [55]. Η σύγχρονη άποψη για την αθηρωμάτωση των στεφανιαίων περικλείει στοιχεία και από τις δύο παραπάνω παλαιότερες υποθέσεις, και προσαρμόζεται με τους παράγοντες κινδύνου που αναφέρθηκαν προηγουμένως [68]. Η νέα αυτή υπόθεση ονομάζεται «υπόθεση της αντίδρασης στη βλάβη» (response to injury hypothesis) και εμφανίζεται στην **Εικόνα 29** [55]. Σύμφωνα λοιπόν με τη νέα αυτή θεωρία, η αθηρωματική νόσος των αγγείων θεωρείται μια χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση του αρτηριακού τοιχώματος, που προκαλείται από μια εστιακή βλάβη του ενδοθηλίου και τοπική απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων στην σύστοιχη θέση [55,61,62]. Η περαιτέρω εξέλιξη της τοπικής βλάβης επιτελείται μέσω αλληλεπίδρασης μεταξύ τροποποιημένων λιποπρωτεϊνών, μακροφάγων προερχόμενων από μονοκύτταρα, Τ λεμφοκυττάρων και των φυσιολογικών κυτταρικών συστατικών του αρτηριακού τοιχώματος [55,61,62].

Τα βασικά φαινόμενα που λαμβάνουν χώρα και η αλληλουχία τους, σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, είναι τα παρακάτω [55,69-77]:

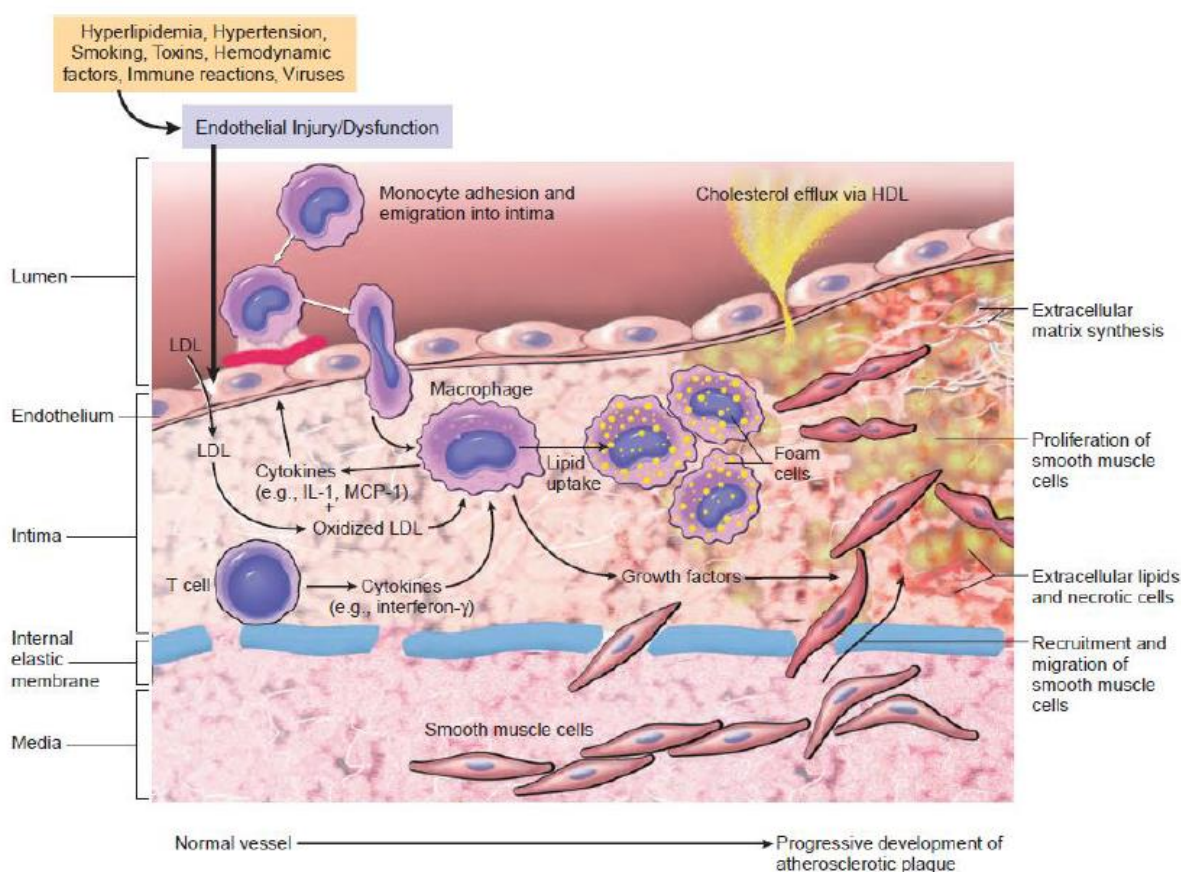
- Χρόνια βλάβη του ενδοθηλίου, συνήθως ήπια με επακόλουθη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (νέκρωση και απόπτωση κυττάρων του ενδοθηλίου), προκαλώντας αυξημένη διαπερατότητα του αγγειακού τοιχώματος, προσκόλληση λευκοκυττάρων και συνθήκες θρόμβωσης [55,69].
- Τοπική συσσώρευση και εναπόθεση, λιποπρωτεϊνών, κυρίως LDL με την υψηλή περιεκτικότητα της σε χοληστερόλη, στον έσω χιτώνα του αγγείου, στην αντίστοιχη θέση του βεβλαμμένου ενδοθηλίου [70-72].
- Τροποποίηση των λιποπρωτεϊνών της βλάβης μέσω οξείδωσης [55,73].
- Προσκόλληση μονοκυττάρων και άλλων λευκοκυττάρων του αίματος (και άλλων λευκοκυττάρων) στο ενδοθήλιο, ακολουθούμενη από μετανάστευση τους στον έσω χιτώνα και μετατροπή τους σε μακροφάγα και αφρώδη κύτταρα [74,75].
- Προσκόλληση αιμοπεταλίων και δημιουργία θρόμβου στην περιοχή που το ενδοθήλιο έχει αποπέσει [55,76].
- Απελευθέρωση παραγόντων που προκαλούν μετανάστευση λείων μυϊκών κυττάρων από τον μέσο στον έσω χιτώνα, από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, μακροφάγα ή αγγειακά κύτταρα [55,77].
- Υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων στον έσω χιτώνα και παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, προκαλώντας συσσώρευση κολλαγόνου και πρωτεογλυκανών [55,71].



Εικόνα 29. Υπόθεση αντίδρασης στην βλάβη [55].

- Αυξημένη συσσώρευση λιπιδίων, τόσο στο εσωτερικό των κυττάρων (μακροφάγων, σπογγωδών και λείων μυϊκών κυττάρων), όσο και εξωκυτταρίως [55,72] (**Εικόνα 30**).

Στην **Εικόνα 30** εμφανίζονται σχηματικά οι παραπάνω αναφερθέντες κυτταρικοί μηχανισμοί της αθηρογένεσης, δίνοντας έμφαση στην πολυπαραγοντική παθογένεση της αθηρωματικής νόσου. Είναι εμφανές, ότι, ενώ το «πεδίο μάχης» αυτής της διαδικασίας είναι ο έσω χιτώνας του πάσχοντος αγγείου (intima), σ' αυτή συμμετέχει και ο μέσος χιτώνας (media), αλλά και ο αυλός του αγγείου, τοπικά.



Εικόνα 30. Σχηματική απεικόνιση της υποθετικής αλληλουχίας των κυτταρικών αλληλεπιδράσεων στην αθηρωμάτωση. Η υπερλιπιδαιμία και άλλοι παράγοντες θεωρούνται πως προκαλούν βλάβη του ενδοθηλίου, με αποτέλεσμα προσκόλληση μονοκυττάρων και αιμοπεταλίων και απελευθέρωση παραγόντων αύξησης, συμπεριλαμβανομένου του αιμοπεταλιακού παράγοντα αύξησης (PDGF), προκαλώντας μετανάστευση και υπερπλασία

των λείων μυϊκών κυττάρων, από τον μέσο χιτώνα του αγγείου. Τα αφρώδη κύτταρα στις αθηρωματικές πλάκες προέρχονται τόσο τα μακροφάγα όσο και τα λεία μυϊκά κύτταρα – από τα μακροφάγα μέσω του υποδοχέα της πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (VLDL) και μεταβολών της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) (π.χ. οξείδωση της LDL), που αναγνωρίζονται από τους εκκαθαριστικούς υποδοχείς και από τα λεία μυϊκά κύτταρα, με λιγότερο σαφείς μηχανισμούς. Τα εξωκυττάρια λιπίδια προέρχονται από τον αυλό του αγγείου, ιδιαίτερα επί υπερχοληστερολαιμίας και επίσης από εκφυλιζόμενα αφρώδη κύτταρα. Η συσσώρευση χοληστερόλης στην αθηρωματική πλάκα αντανakλά μια ανισορροπία ανάμεσα στην εισροή και την απομάκρυνση, με την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) πιθανώς να βοηθά στην απομάκρυνση της χοληστερόλης από τέτοιες συσσωρεύσεις. Τα λεία μυϊκά κύτταρα που μεταναστεύουν στον έσω χιτώνα, υφίστανται υπερπλασία και παράγουν εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, συμπεριλαμβανομένων του κολλαγόνου, της ελαστίνης και των πρωτεογλυκανών [55].

3.5 Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ (prevention of CAD)

Η ολοένα αυξανόμενη συχνότητα της στεφανιαίας νόσου στον γενικό πληθυσμό των ανεπτυγμένων Χωρών του Δυτικού Κόσμου, οι σοβαρές κοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις που συνδέονται με τις επιπλοκές που αυτή προκαλεί (θάνατος, κόστος νοσοκομειακής νοσηλείας, κόστος φαρμακευτικής αγωγής δια βίου, αναπηρία, πρόωρη συνταξιοδότηση), εξηγούν το τεράστιο ενδιαφέρον των ανεπτυγμένων Χωρών για την πρόληψη της νόσου. Και ενώ στις ΗΠΑ η νόσος εμφανίζει μια μικρή ελάττωση της συχνότητας τα τελευταία χρόνια, από την άλλη, η συχνότητα της νόσου αυξάνεται σε μικρότερες ηλικίες ασθενών [78,79]. Έτσι, σύμφωνα με τα στοιχεία της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας (AHA) του 2016, 15,5 εκατομμύρια πολίτες έπασχαν από στεφανιαία νόσο [79]. Αν αυτό το αναλογικοποιήσουμε για την Ελλάδα, ο αντίστοιχος αριθμός των ασθενών που πάσχουν,

φθάνει τις 440.000 περίπου. Αυτό σημαίνει ένα δυσβάστακτο οικονομικό κόστος για τη χώρα μας, αν αναλογιστούμε, ότι, σύμφωνα με την World Heart Federation το συνολικό κόστος για την στεφανιαία νόσο τις ΗΠΑ το 2010 ανήλθε στα 863 δισεκατομμύρια δολάρια και το προβλεπόμενο για το 2030, θα ξεπεράσει το ένα τρισεκατομμύριο [78]. Γι' αυτό οι Κυβερνήσεις των ανεπτυγμένων Χωρών (ΗΠΑ, Ευρώπη), έχουν τις τελευταίες δεκαετίες υιοθετήσει μια πολιτική διάθεσης δυσανάλογα υψηλών κονδυλίων για την έρευνα, αλλά κυρίως για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Δύο είναι οι κατευθύνσεις των πολυδάπανων αυτών προγραμμάτων πρόληψης:

- Προγράμματα με έμφαση στην πρωτογενή πρόληψη, που στοχεύουν είτε στην επιβράδυνση του σχηματισμού αθηρωματικών πλακών, είτε στην πρόκληση υποστροφής επιβεβαιωμένων πλακών σε άτομα που δεν έχουν υποστεί στο παρελθόν μια σοβαρή επιπλοκή από την στεφανιαία νόσο [78,80], και
- Προγράμματα με έμφαση στη δευτερογενή πρόληψη, με σκοπό την πρόληψη επανεμφάνισης συμβαμάτων, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου σε άτομα με γνωστή, συμπτωματική νόσο [78,81].

Επιγραμματικά, η πρόληψη της στεφανιαίας νόσου βασίζεται στην τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου και κυρίως περιλαμβάνει, διακοπή του καπνίσματος, ρύθμιση της υπέρτασης, απώλεια βάρους, τακτική άσκηση, ήπια κατανάλωση αλκοόλ και κυρίως, ελάττωση των επιπέδων της LDL [55,82]. Επιπλέον, δεδομένα υποστηρίζουν πως, η αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου και η πρόληψη στην κατεύθυνση της τροποποίησής τους, πρέπει να αρχίζει στην παιδική ηλικία. Όπως αναφέρθηκε ήδη παραπάνω, στην φυσική ιστορία της στεφανιαίας νόσου, οι «πρόδρομες» παθολογοανατομικές βλάβες εμφανίζονται από την πρώτη δεκαετία της ζωής [53,59,60]. Πράγματι, παθολογοανατομικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει ότι για κάποιους ασθενείς η αθηρωματική στεφανιαία νόσος μπορεί να

εμφανίζεται ενωρίς κατά την παιδική ηλικία, ενώ η παρουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στα παιδιά προβλέπει το καρδιαγγειακό τους προφίλ ως ενήλικες [55,83].

4. Η ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ (the Coronary Artery Disease)

4.1 Η ΧΡΟΝΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ (the chronic CAD)

Εισαγωγικά στοιχεία (Introduction)

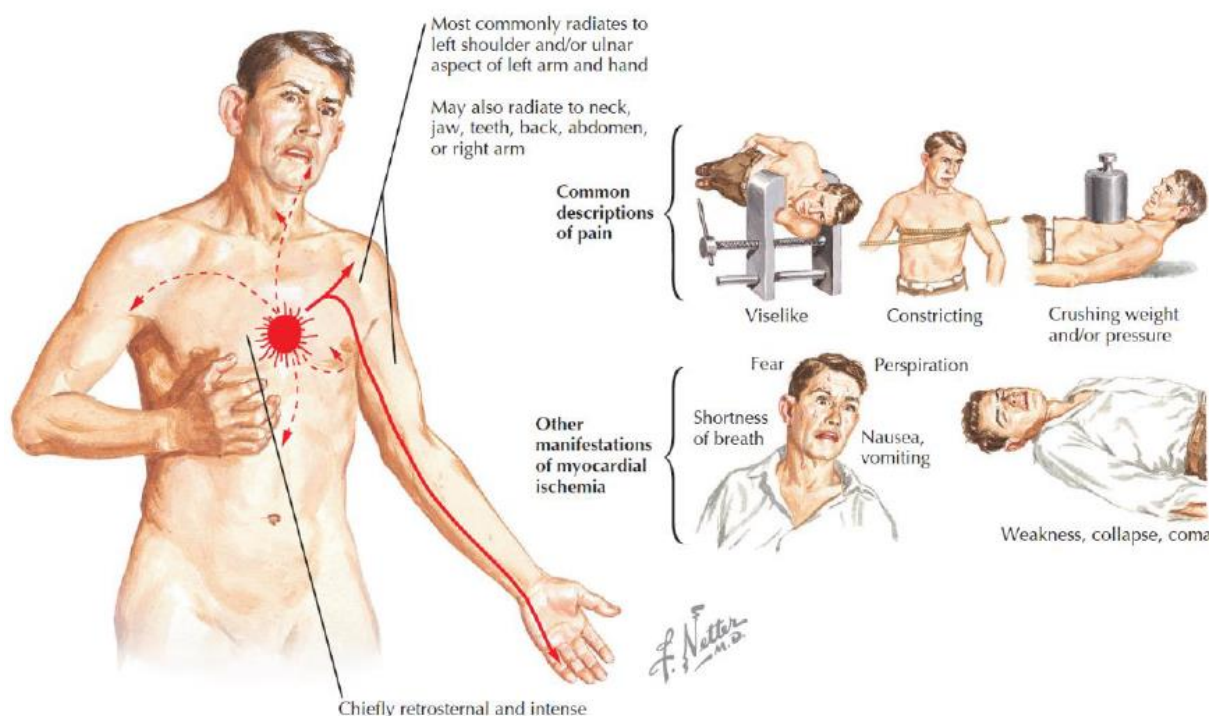
Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) είναι αποτέλεσμα της ανάπτυξης και εξέλιξης της αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών, και εμφανίζεται κλινικά υπό δύο μορφές: σαν **σταθερή** (ή και **χρόνια**) ΣΝ είτε ως **οξύ στεφανιαίο σύνδρομο** [84]. Οι ασθενείς με χρόνια ΣΝ είναι συνήθως ασυμπτωματικοί κατά τις καθημερινές τους ήπιες (συνήθεις) δραστηριότητες, αλλά κατά την έντονη δραστηριότητα εμφανίζεται η λεγόμενη στηθάγχη προσπαθείας [54,56]. Στις λιγότερες περιπτώσεις βέβαια, μπορεί να εμφανίζεται με συμπτωματολογία δύσπνοιας ή διαταραχών του ρυθμού (αρρυθμίες) [54,56].

Στηθάγχη (άγχος+ στήθος) ονομάζεται ο θωρακικός πόνος ο οποίος εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας του μυοκαρδίου και έχει συγκεκριμένη εντόπιση, ιδιαίτερο χαρακτήρα, αντανakλάσεις προς ορισμένα σημεία του σώματος και χρονική διάρκεια [56]. Η στηθάγχη εμφανίζεται, όταν οι ενεργειακές ανάγκες σε οξυγόνο και τροφικά συστατικά κάποιας περιοχής του μυοκαρδίου, είναι μεγαλύτερες από αυτές που μπορούν τη στιγμή εκείνη να παρασχεθούν, από τα αντίστοιχα στενωτικά στεφανιαία αγγεία της περιοχής (τα επιφορτισμένα με την τροφοδοσία της περιοχής του μυοκαρδίου). Αυτό συμβαίνει ευκαιριακά, όταν αυξάνονται οι απαιτήσεις και το έργο της καρδιάς, όπως για παράδειγμα κατά τη σωματική άσκηση του ασθενούς, όπου υπάρχει αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης και της έντασης συστολής [85]. Φυσικά, η στηθάγχη μπορεί να εκλυθεί και

από παθολογικές καταστάσεις που αυξάνουν την καρδιακή συχνότητα ή τον μεταβολισμό του μυοκαρδίου, όπως ο πυρετός, η αναιμία, ο υπερθυρεοειδισμός, το ψυχικό στρες, η αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία και άλλες, λιγότερο συχνές [56,85] .

Τα κλινικά σημεία (clinical signs)

Ο χαρακτήρας του στηθαγγικού πόνου είναι συνήθως συσφικτικός, πιεστικός (αίσθημα βάρους), ή καυστικός [54,56,85]. Συνήθως εντοπίζεται στην περιοχή του στέρνου, αλλά μπορεί να εμφανίζει αντανάκλαση προς την περιοχή του τραχήλου, στους ώμους και την κάτω γνάθο, καθώς και τα άνω άκρα (συνηθέστατα στο αριστερό) με επέκταση προς τα αντιβράχια, ή και στην άκρα χείρα, στην περιοχή του παράμεσου και μικρού δακτύλου (**Εικόνα 32**). Σπάνια, ο στηθαγγικός πόνος μπορεί επίσης να εμφανιστεί σαν βάρος ή πόνος στο επιγάστριο ή και στη μεσοπλάτια χώρα [86,87]. Συνεπώς, όταν υπάρχει οπισθοστερνικό άλγος και ο ασθενής περιγράφει βάρος, πόνο ή μούδιασμα των άνω άκρων, τότε η διάγνωση της ΣΝ είναι πολύ υψηλά στη διαφορική διάγνωση [56,87]. Άλλο χαρακτηριστικό σημείο της στηθάγχης είναι ότι, ο ασθενής περιγράφει το αίσθημα του πόνου «δείχνοντας» την περιοχή με ανοικτή την παλάμη και όχι με την άκρη του δείκτη, όπως συμβαίνει σε νύσσον άλγος ή σε νευροφυτικές διαταραχές (**Εικόνα 31**) [88]. Παθογενετικά, ο στηθαγγικός πόνος οφείλεται στον ερεθισμό του καρδιαγγειακού πλέγματος από μεταβολικούς παράγοντες (πυροσταφυλικό και γαλακτικό οξύ, προϊόντα αναερόβιου μεταβολισμού), που δημιουργούνται στην ισχαιμούσα περιοχή του μυοκαρδίου [56,85].



Εικόνα 31. Τα χαρακτηριστικά του στηθαγχικού πόνου (εντόπιση, χαρακτήρας πόνου, διάρκεια, συνοδά συμπτώματα) [88].

Για την ορθή διάγνωση της ΣΝ έχει μεγάλη αξία η καλή λήψη ιστορικού με αξιολόγηση των συμπτωμάτων του ασθενούς και παράλληλη συνεκτίμηση των παραγόντων κινδύνου. Έτσι, διαφορετικά αξιολογείται κάποιο ύποπτο σύμπτωμα σε μεσήλικα άνδρα καπνιστή με υπέρταση ή υπερλιπιδαιμία, και διαφορετικά κάποιο άτυπο σύμπτωμα σε ένα νέο άτομο, χωρίς κανέναν παράγοντα κινδύνου.

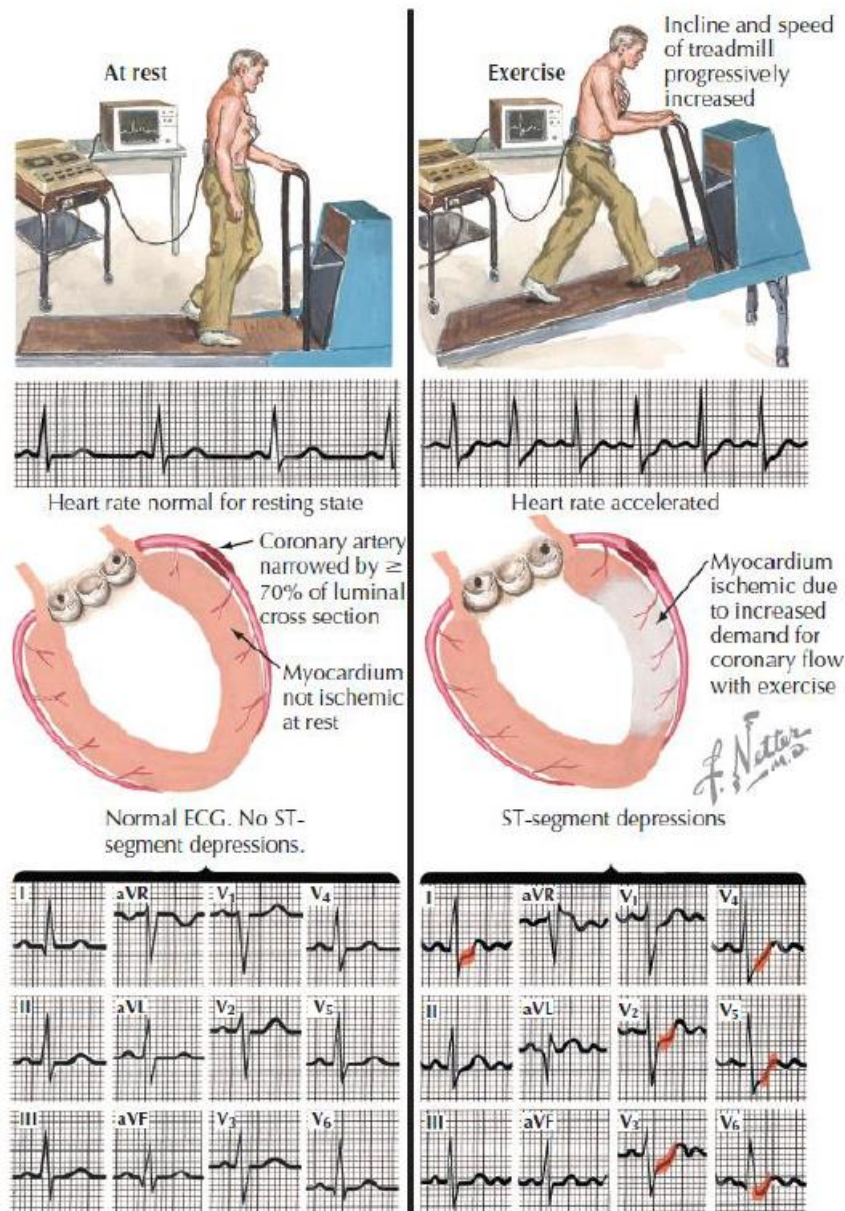
Κατά την κλινική εξέταση του ασθενούς μπορεί να μη διαπιστώσουμε ιδιαίτερα κλινικά ευρήματα. Ο χρόνιος στεφανιαίος ασθενής μπορεί να μην έχει κανένα παθολογικό εύρημα κατά την αντικειμενική εξέταση, πλην αυτών που αποδίδονται στους τυχόν συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, πχ αυξημένη αρτηριακή πίεση ή ευρήματα περιφερικής αγγειοπάθειας ή αυξημένη τιμή σακχάρου του ορού.

Η διάγνωση (diagnosis)

Η διάγνωση της χρόνιας ΣΝ βασίζεται στο ιστορικό του ασθενή και σε ειδικές διαγνωστικές μεθόδους. Από το ιστορικό παίρνουμε πολύτιμες πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά (όπως αναφέρθηκαν παραπάνω) και τις συνθήκες έκλυσης του πόνου. Οι παρακλινικές και εργαστηριακές μέθοδοι που θα απαιτηθούν για την τεκμηρίωση της διάγνωσης της χρόνιας σταθερής ΣΝ είναι η δοκιμασία κόπωσης (stress test) (**Εικόνα 32**), το δυναμικό υπερηχογράφημα (stress echo), το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου (myocardial scanning) και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (cardiac MRI) [88,89].

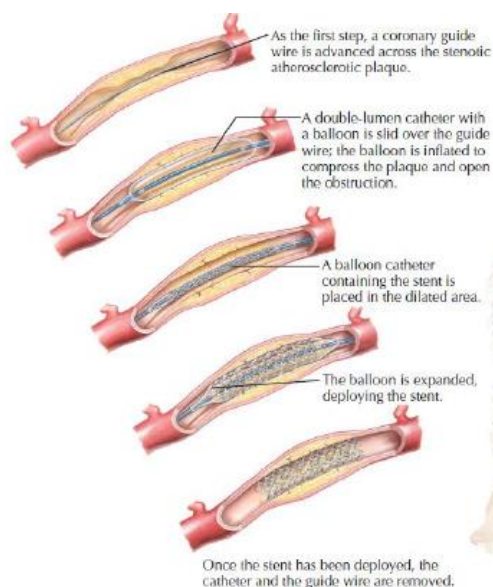
Η θεραπεία (the management)

Η θεραπεία της χρόνιας στεφανιαίας νόσου περιλαμβάνει γενικά υγειονομικά μέτρα που στοχεύουν σε αλλαγές του τρόπου ζωής και τροποποίηση παραγόντων κινδύνου, καθώς και φαρμακευτικά μέτρα (υπολιπιδαιμικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, αντιαιμοπεταλιακά, νιτρώδη, β-αδρενεργικούς αναστολείς, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, ρανολαζίνη) [90]. Πέρα όμως από την φαρμακευτική αγωγή, υπάρχει και η επεμβατική (percutaneous coronary angioplasty ή PCA) ή χειρουργική αορτοστεφανιαία επαναιμάτωση του μυοκαρδίου (coronary artery bypass grafting ή CABG), για τις λίγες επιλεγμένες περιπτώσεις, που θα τεθεί η ένδειξη (**Εικόνα 33** και **Εικόνα 34**) [88,90].

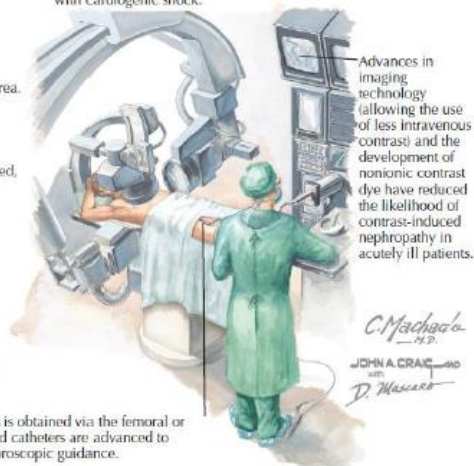


Εικόνα 32. Δοκιμασία κόπωσης για τη διάγνωση χρόνιας σταθερής στεφανιαίας νόσου [88].

Ο ασθενής καλείται να περπατήσει σε κυλιόμενο δάπεδο, με σύγχρονη συνεχή καταγραφή του ΗΚΓφήματος, μετά από καλωδιακή σύνδεση των προκάρδιων απαγωγών με το μηχάνημα καταγραφής. Η περιοχή του μυοκαρδίου που δεν ισχαιμεί σε ηρεμία λόγω των «χαμηλών» ενεργειακών αναγκών (αριστερά), θα ισχαιμήσει κατά την άσκηση και θα εμφανιστούν αλλαγές (συνήθως κατάσπαση του ST διαστήματος) στο λαμβανόμενο ΗΚΓ (δεξιά) [88].

A**Acute coronary intervention**

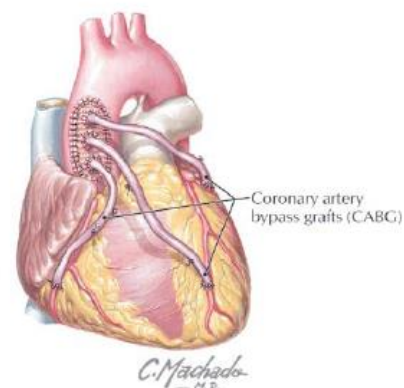
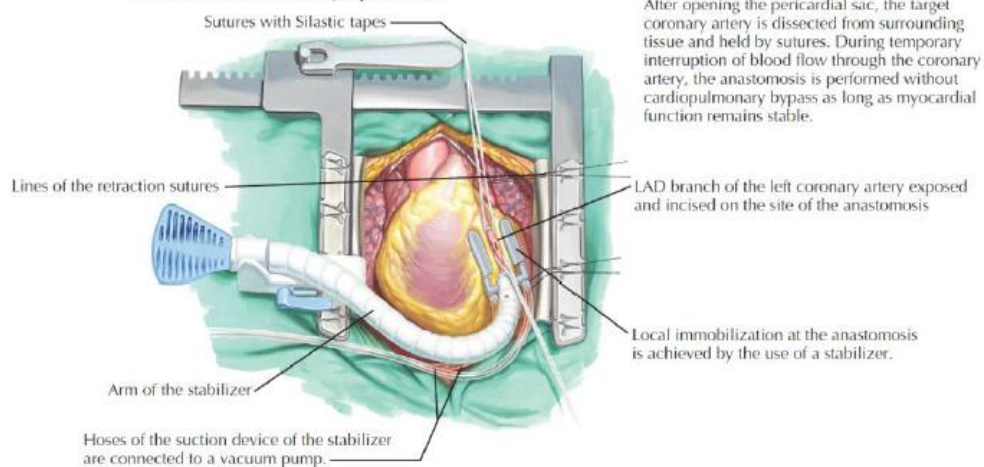
Acute coronary intervention reduces mortality from MI, even in critically ill patients. Continuous electrocardiographic and hemodynamic monitoring is performed throughout the procedure and additional hemodynamic support (pharmacological or with an intraaortic balloon pump) is available for patients with cardiogenic shock.



In most cases, arterial access is obtained via the femoral or radial artery. Guide wires and catheters are advanced to the coronary ostia under fluoroscopic guidance.

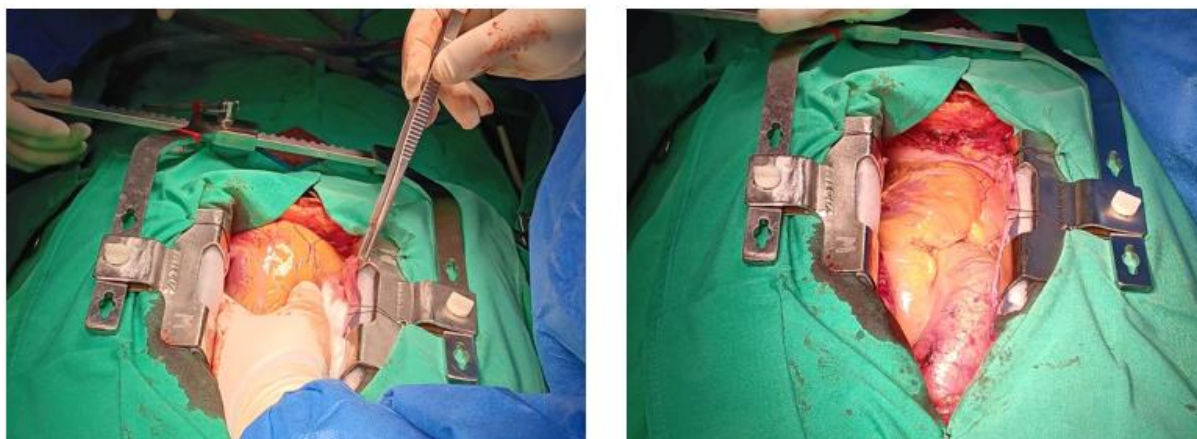
B

A limited median sternotomy is performed.



Εικόνα 33. Θεραπεία για την επαναιμάτωση του μυοκαρδίου [88]. **A:** Επεμβατική διαδερμική αγγειοπλαστική (percutaneous coronary angioplasty, PCA) όπου εισάγεται στο πάσχον στεφανιαίο αγγείο «οδηγό σύρμα» και προωθείται η κορυφή του περιφερικότερα της στενωτικής περιοχής του στεφανιαίου αγγείου. Επί του σύρματος προωθείται καθετήρας που φέρει αεροθάλαμο στο άκρο του. Με την έκπτυξη του αεροθαλάμου, η αθηρωματική πλάκα συμπιέζεται και ο αυλός του στεφανιαίου αγγείου διευρύνεται τοπικά. Μετά την διαστολή

αυτή, τοποθετείται πάλι μέσω του καθετήρα ενδαγγειακός νάρθηκας (stent) στην διευρυνθείσα περιοχή του αγγείου, για την διατήρηση του αποτελέσματος. Β: Χειρουργική αορτοστεφανιαία παράκαμψη των στεφανιαίων αρτηριών (coronary artery bypass grafting, CABG). Κατ' αυτήν, δημιουργούνται «αγγειακές γέφυρες» μεταξύ της ανιούσας αορτής (ή κλάδου της όπως είναι η αριστερή υποκλείδια αρτηρία) και της περιφέρειας του στενωτικού στεφανιαίου κλάδου. Η «γέφυρα» αυτή πραγματοποιείται, είτε με τμήμα αυτόλογης σαφηνούς φλέβας είτε από την έσω μαστική αρτηρία είτε τέλος, από τμήμα της αυτόλογης κερκιδικής αρτηρίας. Το κεντρικό άκρο του αυτόλογου μοσχεύματος εμφυτεύεται στην ανιούσα αορτή (η έσω μαστική δεν απαιτεί αυτό) για να εξασφαλιστεί η «τροφοδοσία» του μοσχεύματος.



Εικόνα 34. Διεγχειρητικές εικόνες. Εικόνα της καρδιάς μέσα στο περικάρδιο και πριν από την σύγκλειση της στερνοτομής, μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Αριστερά: Παρακαμπτήριο μόσχευμα (αριστερή έσω μαστική προς τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο). Δεξιά: Παρακαμπτήριο μόσχευμα (φλεβικό προς την δεξιά στεφανιαία αρτηρία).

4.2 ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΧΩΡΙΣ ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ST ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ (acute coronary syndromes without ST-elevation)

Εισαγωγικά στοιχεία

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα περιλαμβάνουν ένα φάσμα καταστάσεων που περιλαμβάνουν ασθενείς που παρουσιάζουν πρόσφατες κλινικές αλλαγές στα συμπτώματα ή σημεία τους, με ή χωρίς ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις και με ή χωρίς οξείες αυξήσεις των επιπέδων καρδιακής τροπονίνης (cTn). Ασθενείς που με ύποπτο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο μπορεί τελικά να διαγνωστούν με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη [91].

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και ειδικά το έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελούν μία από τις βασικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στο σύγχρονο κόσμο. Το έμφραγμα ορίζεται ως νέκρωση κάποιας περιοχής του μυοκαρδίου, που προκαλείται από την οξεία απόφραξη του στεφανιαίου αγγείου που το τροφοδοτεί. Παλαιότερα, ο χαρακτηρισμός αυτός περιλάμβανε το κλασσικό διατοιχωματικό έμφραγμα, δηλαδή τη νέκρωση όλου του πάχους του τοιχώματος, που οφείλεται σε ρήξη αθηρωματικής πλάκας, πλήρη απόφραξη του αυλού του υπεύθυνου στεφανιαίου αγγείου και χαρακτηριστική ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα με ανάσπαση του ST διαστήματος. Μέχρι πριν από δύο δεκαετίες, βασικός βιοχημικός δείκτης του εμφράγματος εθεωρείτο η ανίχνευση της κρεατινικής φωσφοκινάσης (creatine phosphokinase, CPK) στον ορό του πλάσματος, και ειδικότερα το καρδιακό της ισοένζυμο (CPK-myocardial band ή CPK-MB). Τα υπόλοιπα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, που δεν είχαν ανάσπαση του ST διαστήματος και δεν συνοδεύονταν από αύξηση της CPK στον ορό του πλάσματος, χαρακτηρίζονταν ως ασταθής στηθάγχη [92].

Η ορολογία όμως αυτή άλλαξε τα τελευταία 20 χρόνια με την εισαγωγή ενός νέου δείκτη μέτρησης της μυοκαρδιακής νέκρωσης, των επιπέδων των τροπονινών στον ορό του

πλάσματος [93]. Οι τροπονίνες (I, T και C) είναι ρυθμιστικές πρωτεΐνες του μυοκαρδιακού κυττάρου, που παίζουν ρόλο στη ρύθμιση της συστολής των μυοϊνιδίων. Φυσιολογικά οι πρωτεΐνες αυτές υπάρχουν μέσα στα μυοκαρδιακά κύτταρα και απελευθερώνονται στο αίμα, μόνο εφόσον νεκρωθεί, έστω και ελάχιστος αριθμός μυοκαρδιακών κυττάρων [93]. Διαθέτουν δηλαδή οι τροπονίνες αυτές, εξαιρετικά υψηλή ευαισθησία και ειδικ, ώστε να θεωρούνται σήμερα, ο πλέον αξιόπιστος δείκτης «ανίχνευσης» της μυοκαρδιακής νέκρωσης [54,93].

Η δυνατότητα αυτή οδήγησε σε βελτίωση του χαρακτηρισμού μιας βλάβης σε έμφραγμα (ακριβέστερη διάγνωση), άρα, και σε καλύτερη ταξινόμηση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Πλέον, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος διακρίνονται, σε «έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST» (non-ST segment elevation myocardial infarction ή non-NSTEMI) και σε «ασταθή στηθάγχη» (unstable angina) [94,95].

Σύμφωνα λοιπόν με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines of AHA and ESC), το έμφραγμα του μυοκαρδίου χαρακτηρίζεται από ανίχνευση αυξημένων επιπέδων βιοδεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης (τροπονίνης), που συνοδεύεται από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα [94-96]:

1. Κλινικά συμπτώματα ισχαιμίας, όπως, θωρακικό άλγος ή στηθάγχη
2. Ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές, όπως, νεοεμφανισθείσες μεταβολές του ST διαστήματος ή του κύματος T ή νεοεμφανισθείς αποκλεισμός αριστερού σκέλους
3. Εμφάνιση παθολογικών κυμάτων Q στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)
4. Απεικόνιση περιοχικής διαταραχής κινητικότητας (με το ηχοκαρδιογράφημα) ή απώλειας βιώσιμου μυοκαρδίου (με το σπινθηρογράφημα)
5. Ανίχνευση ενδοστεφανιαίου θρόμβου με την στεφανιογραφία ή κατά την νεκροτομή

Τελικά, ως **NSTEMI** ορίζεται η κατάσταση που πληροί μία ή περισσότερες από τις παραπάνω προϋποθέσεις, χωρίς όμως να συνοδεύεται από ανάσπαση του διαστήματος ST στο ΗΚΓ. Αντίθετα, σαν **ασταθής στηθάγχη** χαρακτηρίζεται το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, στο οποίο δεν παρατηρείται ανάσπαση του ST διαστήματος στο ΗΚΓ, αλλά και δεν καταγράφεται ανίχνευση της τροπονίνης, στον ορό του αίματος του ασθενούς [92].

Τα συμπτώματα και κλινικά σημεία (symptoms and clinical signs)

Στο NSTEMI έμφραγμα, το βασικό κλινικό σύμπτωμα είναι θωρακικό άλγος με τυπικούς χαρακτήρες στηθάγχης σε ηρεμία, το οποίο μπορεί να είναι έντονο, να είναι συσφιγκτικό ή να δίνει την εικόνα βάρους στο στήθος και συνήθως έχει διάρκεια μεγαλύτερη των 20 λεπτών. Στην ασταθή στηθάγχη, το σύμπτωμα έχει συχνότερα συσφιγκτικό χαρακτήρα και σπανιότερα μεγάλη ένταση και διάρκεια, αφού, με την έλευσή του, ο ασθενής σταματά ενστικτωδώς, κάθε σωματική δραστηριότητα [56,85,92].

Η διάγνωση (diagnosis)

Για τη διάγνωση σημαντικό είναι το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, η τυχόν συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου, προδιαθεσικών για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου [58]. Καθοριστικό ρόλο στην διάγνωση διαδραματίζουν το ΗΚΓ και ο βιοχημικός έλεγχος (ανίχνευση τροπονίνης). Στο ΗΚΓ δε θα δούμε εξ ορισμού ανάσπαση του ST διαστήματος. Τα ΗΚΓφικά ευρήματα ποικίλουν και περιλαμβάνουν κυρίως διαταραχές επαναπόλωσης, ειδικά κατά τη διάρκεια του άλγους, όπως:

1. Κατάσπαση του ST διαστήματος
2. Συμμετρικά αρνητικά κύματα T (αναστροφή), και,
3. Θετικοποίηση των κυμάτων T, τα οποία ήταν προηγουμένως αρνητικά

Υπάρχουν ωστόσο και περιπτώσεις όπου, το ΗΚΓ δεν εμφανίζει ιδιαίτερες αλλαγές σε σχέση με τα προηγθέντα. Ο βιοχημικός έλεγχος και ειδικά ο προσδιορισμός της τροπονίνης είναι θεμελιώδους σημασίας. Άλλωστε, ο χαρακτηρισμός του συνδρόμου ως NSTEMI εξαρτάται από την ανίχνευση ή μη, της τροπονίνης στον ορό του ασθενούς [97].

Η θεραπεία (the management)

Η θεραπεία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων είναι συνδυασμός φαρμακευτικής και επεμβατικής-χειρουργικής και αποφασίζεται με βάση τον υπολογισμό του εξατομικευμένου κινδύνου για τον συγκεκριμένο ασθενή (διαστρωμάτωση κινδύνου, risk stratification). Ο υπολογισμός αυτός πραγματοποιείται με βάση τα λεγόμενα scores, δηλαδή τους «δείκτες υπολογισμού του κινδύνου» [96,97]. Όσο υψηλότερο είναι το risk score, τόσο υψηλότερη η νοσοκομειακή θνητότητα, αλλά και η θνητότητα εντός των επόμενων μηνών [96,97]. Ασθενείς, που κρίνονται αυξημένου κινδύνου, συνιστάται να παρακολουθούνται σε στεφανιαίες μονάδες (coronary unit), προκειμένου να αντιμετωπιστούν άμεσα, πιθανά συμβάματα του πρώτου 24ώρου όπως, επικίνδυνες αρρυθμίες ή ο αιφνίδιος θάνατος, καθώς και για να υπάρχει η αναγκαία ετοιμότητα για επανεκτέλεση στεφανιογραφίας ή και επεμβατικής επαναιμάτωσης (percutaneous coronary intervention or PCI) [96-98].

4.3 ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΜΕ ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ST ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ (acute coronary syndrome with ST-elevation)

Εισαγωγικά στοιχεία

Το ΗΚΓ αποτελεί το “κλειδί” για τη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (ST Segment Elevation Myocardial Infarction, STEMI). Οι ΗΚΓ αλλοιώσεις του STEMI, χαρακτηρίζονται από τα παρακάτω [99,100]:

1. Αύξηση του ύψους του κύματος T (κατά κανόνα πρόκειται για τα υψηλά και οξέα T), ακολουθούμενο (μέσα σε λίγα λεπτά), από την
2. ανάσπαση του διαστήματος ST

Η ανάσπαση του ST διαστήματος (μέτρηση στο σημείο J), θεωρείται ότι υποδηλώνει οξεία απόφραξη στεφανιαίου αγγείου, στις ακόλουθες περιπτώσεις [99,100]: όταν υπάρχουν τουλάχιστον δύο διαδοχικές απαγωγές με ανάσπαση του ST $\geq 2,5$ mm στους άνδρες < 40 ετών, ≥ 2 mm στους άνδρες ≥ 40 ετών, ή $\geq 1,5$ mm στις γυναίκες σε απαγωγές V2–V3 ή/και ≥ 1 mm σε άλλες απαγωγές [σε απουσία υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας ή αποκλεισμού του αριστερού σκέλους]] [99, 100].

Η παρουσία αποκλεισμού αριστερού σκέλους (left bundle branch block, LBBB) καθιστά τη διάγνωση του STEMI, ιδιαίτερα δύσκολη [100,101]. Γενικά, οπισθοστερνικό άλγος που συνοδεύεται από νεοεμφανισθέν LBBB, θεωρείται ως STEMI και επί κλινικής υποψίας, συνιστάται άμεσα θεραπεία επαναιμάτωσης [99]. Το οξύ αληθές οπίσθιο έμφραγμα, συνοδεύεται συχνά από μεμονωμένη κατάσπαση του διαστήματος ST $\geq 0,05$ mV στις απαγωγές V1-V3 και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως STEMI. Στην περίπτωση αυτή, συνιστάται συμπληρωματικά η χρήση απαγωγών V7-V9, που αναδεικνύουν ανάσπαση του ST διαστήματος [102].

Τα κλινικά συμπτώματα και σημεία (symptoms and signs)

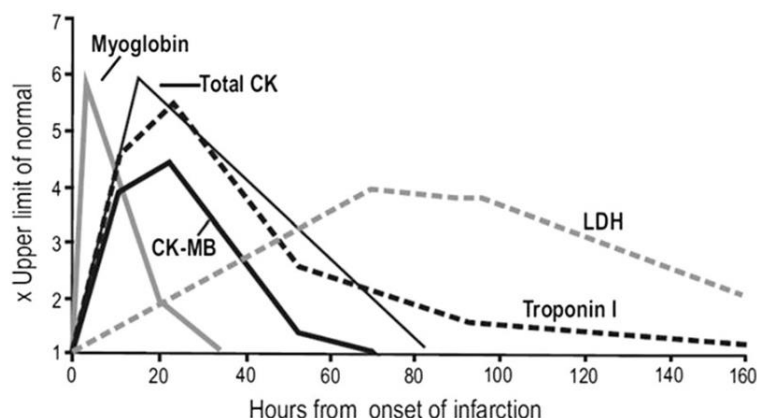
Το κλασσικό σύμπτωμα του STEMI είναι ένα έντονο συσφικτικού χαρακτήρα οπισθοστερνικό άλγος, που κορυφώνεται προοδευτικά εντός λεπτών και, περιγράφεται συχνά ως αίσθημα «σύνθλιψης», «συμπίεσης», ή βάρους ή καύσου, συνοδευόμενο από αίσθημα «επικείμενου θανάτου» [103]. Το σύμπτωμα προσομοιάζει ποιοτικά με εκείνο της σταθερής στηθάγχης αλλά τυπικά είναι ισχυρότερο και μεγαλύτερης διάρκειας. Ο πόνος μπορεί επίσης

να αντανακλά στον τράχηλο, στην κάτω γνάθο, στη ράχη, στον ώμο, στο αριστερό ή το δεξιό άνω άκρο και σε λίγες περιπτώσεις, στο ιδίως επιγάστριο [103]. Συχνά συνοδεύεται από ναυτία, εφίδρωση, κακουχία, διέγερση ή και αίσθημα παλμών. «Σιωπηλό έμφραγμα» (silent infarction) (χωρίς δηλαδή κανένα από τα παραπάνω κλινικά συμπτώματα) μπορεί να εκδηλωθεί σε ηλικιωμένους, σε διαβητικούς, και σε ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση (καρδιοχειρουργική ή μη-) [99,103]. Δυστυχώς, περίπου το 20% των ασθενών με STEMI είναι ασυμπτωματικοί ή έχουν άτυπα συμπτώματα ώστε να «διαφεύγει» η έγκαιρη διάγνωση [99,103].

Η διάγνωση (diagnosis)

Βασικό ρόλο για τη υποψία εμφράγματος παίζουν το ατομικό ιστορικό και η συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου, αλλά για τη διάγνωση, βασικά είναι το ΗΚΓ και ο βιοχημικός έλεγχος. Στο ΗΚΓ αναμένουμε ανάσπαση του ST διαστήματος ενώ η τροπονίνη είναι σήμερα ο αποκλειστικός βιοδείκτης για τη διάγνωση μυοκαρδιακής νέκρωσης, λόγω της υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητάς της [93]. Στην **Εικόνα 35** απεικονίζεται η κινητική και η διακύμανση των μυοκαρδιακών ενζύμων στον ορό, μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου [104]. Η μυοσφαιρίνη (myoglobin) φαίνεται πως είναι μεν ευαίσθητος δείκτης, αυξάνεται ταχύτατα στον ορό και φθάνει στο peak της τιμής της μέσα στις πρώτες ώρες από την εισβολή, αλλά δυστυχώς, παρουσιάζει χαμηλή ειδικότητα [103]. Το μυοκαρδιακό κλάσμα της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CK-MB) αυξάνεται στον ορό επίσης μέσα στις πρώτες ώρες από την εισβολή του εμφράγματος, έχει υψηλότερη ειδικότητα από την μυοσφαιρίνη, αλλά διατηρείται στον ορό, μόνο για δύο 24ωρα περίπου. Τέλος, η γαλακτική δευδρογενάση (LDH) ανιχνεύεται με καθυστέρηση στον ορό, αλλά το κυριότερο, εμφανίζει πολύ χαμηλή ειδικότητα. Η Τροπονίνη I (troponin-I) ύστερα απ' αυτά, αποτελεί τον κορυφαίο βιοδείκτη της μυοκαρδιακής νέκρωσης, αφού, εμφανίζεται άμεσα στον ορό, φθάνει στο peak

μέσα στις πρώτες 6-10 ώρες, διατηρεί ανιχνεύσιμα επίπεδα για μία εβδομάδα περίπου, αλλά το βασικότερο, παρουσιάζει την υψηλότερη ειδικότητα σε σχέση με όλους τους προηγούμενους δείκτες [103] [(Εικόνα 35).



Εικόνα 35. Κινητική και διακύμανση των μυοκαρδιακών ενζύμων στο αίμα μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου [104].

Η θεραπεία (the management)

Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας του STEMI είναι η κατά το δυνατόν πρωιμότερη και ακριβής διάγνωση στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) [99,103]. Όλοι οι ασθενείς που προσέρχονται με οπισθοστερνικό «ενόχλημα» θα πρέπει να αξιολογούνται το ταχύτερο δυνατό (σε επείγουσα βάση). Το πρώτο ΗΚΓ θα πρέπει να λαμβάνεται εντός των πρώτων 10 λεπτών από την άφιξη του ασθενούς και να επαναλαμβάνεται σε τακτά διαστήματα.

Η θεραπεία στην οξεία φάση στοχεύει στην ανακούφιση από τον πόνο με τη χορήγηση οπιοειδών, στην εφαρμογή μάσκας οξυγόνου, στην άμεση έναρξη της λήψης αντιαιμοπεταλιακών (ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη), στη λήψη νιτρωδών (προσοχή σε κατώτερο έμφραγμα), και φυσικά, στην έγκαιρη θεραπεία επεμβατικής επαναιμάτωσης [99,103]. Η πρωτογενής αγγειοπλαστική (primary percutaneous coronary angioplasty ή PPCA) είναι η θεραπεία εκλογής για την επαναιμάτωση του μυοκαρδίου. Στην περίπτωση αδυναμίας για άμεση πρόσβαση στο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο, η θρομβόλυση (thrombolysis) αποτελεί την εναλλακτική θεραπεία δεύτερης επιλογής [99].

5. ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΛΙΠΟΚΙΝΕΣ Η ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΕΣ (adipokines)

5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μέχρι πριν από λίγες δεκαετίες, ο λιπώδης ιστός θεωρούνταν ιστός «ενιαίας αποστολής» ανεξαρτήτως της θέσης που εντοπίζεται και η μοναδική του αποστολή ήταν, η «θερμο-μόνωση» του σώματος και η αποθήκευση ενέργειας για τις περιόδους στέρησης τροφής [26,33]. Κατά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες όμως που ερευνήθηκε ο ρόλος του, αποδείχθη, ότι ο λιπώδης ιστός λειτουργεί επίσης ως ένα πολύπλοκο και εξαιρετικά δυναμικό ενδοκρινικό όργανο [25]. Εκκρίνει μόρια σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένων πεπτιδικών ορμονών που ονομάζονται «αντιποκίνες» (adipokines) και βιοενεργά λιπίδια γνωστά ως «λιποκίνες» (lipokines) [105-107]. Ένας σχηματικός κατάλογος των πλέον σημαντικών αντιποκινών και λιποκινών μαζί με τις κύριες λειτουργίες τους, παρατίθεται στον πίνακα της **Εικόνας 36** [105]. Με βάση τις πολυάριθμες μελέτες που έχουν διενεργηθεί, συμπεραίνεται ότι οι λιποκίνες σχετίζονται με την καρδιακή λειτουργία, δρώντας θετικά ή αρνητικά, επ' αυτής [115,117,123,130-132,162]. Η λεπτίνη (leptin) έχειδειχθεί ότι διαθέτει, τόσο αντιφλεγμονώδεις και «καρδιο-προστατευτικές» ιδιότητες, όσο και βλαπτικές για την καρδιακή λειτουργία. Οι καρδιο-προστατευτικές της δράσεις αναφέρονται σε ελάττωση του μεγέθους του εμφράγματος και ελάττωση του τραύματος επαναιμάτωσης (reperfusion injury) [108,109].

Αντίθετα, σαν βλαπτικές καρδιαγγειακές επιδράσεις αναφέρονται, η προαγωγή της αθηρωμάτωσης και του μεταβολικού συνδρόμου, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης (υπέρταση), η ενεργοποίηση του συμπαθητικού και η δυσμενής επίδραση στην νεφρική λειτουργία. Η **Ομεντίνη (omentin)**, μια άλλη λιποκίνη που ταυτίζεται με την Ιντερλευκίνη-1, έχειδειχθεί ότι αποτελεί «καρδιο-προστατευτική» πρωτεΐνη, αφού, τα αυξημένα επίπεδά της

στον ορό, συνδέονται με βελτίωση της καρδιακής ανεπάρκειας, καθυστέρηση της εξέλιξης της στεφανιαίας νόσου, και με ελάττωση των επιπλοκών της (έμφραγμα) [115,169,170] (**Εικόνα 36**). Η **Απελίνη (apelin)** είναι μια άλλη λιποκίνη με διαπιστωμένη καρδιαγγειακή επίδραση. Η δράση της έχει αναφερθεί ότι είναι «ευεργετική», για το μυοκάρδιο, αφού, το προστατεύει από την ίνωση και απόπτωση, ενώ παράλληλα, προκαλεί αγγειοδιαστολή στα περιφερικά, αλλά και πνευμονικά αγγεία, βελτιώνοντας έτσι έμμεσα, την συνυπάρχουσα ισχαιμική καρδιοπάθεια (**Εικόνα 36**) [105,110]. Η **Αντιπονεκτίνη (Adiponectin)** είναι επίσης γνωστή λιποκίνη με «ευεργετικές» καρδιαγγειακές επιδράσεις. Μελέτες έχουν δείξει, ότι, τα ελαττωμένα επίπεδά της στον ορό, συνδέονται με συχνότερη συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας [130]. Αντίθετα, υψηλά επίπεδα της ορμόνης αυτής στον ορό, συνδέονται με χαμηλότερη συχνότητα και βαρύτητα στεφανιαίας νόσου, εμφράγματος και καλύτερα αποτελέσματα μετά από ενδεχόμενη αγγειοπλαστική των στεφανιαίων [111-113] (**Εικόνα 36**). Η **Ρεζιστίνη (Resistin)** είναι επίσης λιποκίνη που όμως, συνδέεται με αρνητικές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή λειτουργία. Έχει δειχθεί θετική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων της ορμόνης αυτής στον ορό, με την βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας [114,115]. Η Βισφατίνη (Visfatin) είναι αντιποκίνη που εκκρίνεται από τον σπλαχνικό λιπώδη ιστό, αλλά και από τον επικαρδιακό λιπώδη ιστό [116]. Έχει δειχθεί, ότι η ορμόνη αυτή διαθέτει παρακρινική καρδιαγγειακή δράση. Η δράση της αυτή συνδέεται με επιδείνωση των αθηροσκληρωτικών βλαβών στα στεφανιαία αγγεία με υπερλιπιδαιμία και αύξηση της συχνότητας του εμφράγματος [105,117] (**Εικόνα 36**). Η **δεσμευτική της ρετινόλης πρωτεΐνη 4 (Retinol Binding Protein 4 or RBP4)** ανήκει επίσης στις αντιποκίνες και αποτελεί τον μεταφορέα της βιταμίνης Α (Ρετινόλης) [118]. Εκκρίνεται από το ήπαρ και από τα λιποκύτταρα του λιπώδους ιστού. Συνδέεται με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, αλλά και με «αρνητικές» καρδιαγγειακές επιδράσεις. Έτσι, τα υψηλά της επίπεδα στον ορό, συσχετίζονται με υπερλιπιδαιμία, στεφανιαία νόσο, υπέρταση, αλλά και

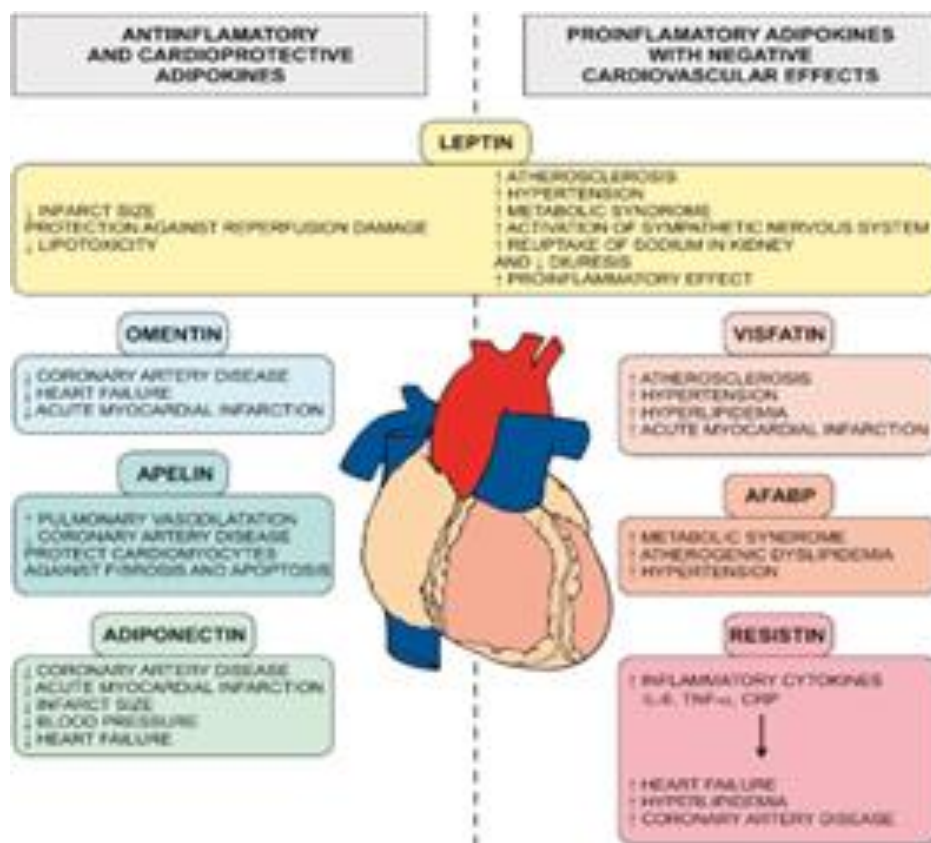
καρδιαγγειακή ανεπάρκεια [119,120]. Με βάση όσα αναφέρθηκαν ήδη παραπάνω, καταδεικνύεται ότι, μια πλειάδα από παραγόμενες ορμόνες του λιπώδους ιστού, εμπλέκονται στην καρδιαγγειακή παθολογία, είτε με ευεργετικό είτε με επιζήμιο αποτέλεσμα. Για μερικές μάλιστα από τις παραπάνω λιποκίνες, υπάρχουν προσδοκίες για μελλοντική αξιοποίησή τους προς την κατεύθυνση ευνοικών θεραπευτικών χειρισμών, στον καρδιολογικό ασθενή [115].

Μετά την αρχική ανακάλυψη των δύο πιο σημαντικών και καλά μελετημένων αντιποκινών, της λεπτίνης (leptin) και της αδιπονεκτίνης (adiponectin), υπήρξε μια αυξανόμενη κατανόηση των αναδυόμενων ρόλων αρκετών νέων αντιποκινών που εκκρίνονται, τόσο από τον λευκό όσο και από τον φαιό λιπώδη ιστό και συμμετέχουν σε σημαντικές διεργασίες της μεταβολικής ομοιόστασης [121-123]. Εκτός όμως από τις κλασικές πολυπεπτιδικές αντιποκίνες, ο λιπώδης ιστός εκκρίνει πολλές άλλες χημικά διακριτές κατηγορίες βιοενεργών μορίων [124-127]. Μία κατηγορία από αυτά τα μη-πεπτιδικά εκκρινόμενα λιπίδια ονομάζονται «λιποκίνες», οι οποίες εκκρίνονται στην κυκλοφορία και ασκούν ενδοκρινικές επιδράσεις στους ιστούς και τα όργανα-στόχους, λειτουργώντας έτσι μέσω νέων μηχανισμών διακυτταρικής επικοινωνίας [124-127]. Επιπλέον, micro-RNA από το λιπώδη ιστό αποτελούν μια νέα μορφή αντιποκινών που ασκούν εκτεταμένες συστηματικές επιδράσεις και λειτουργούν ως ρυθμιστές του μεταβολισμού σε απομακρυσμένους ιστούς [128]. Στην παρούσα ανασκόπηση της Διατριβής αυτής, οι όροι «αντιποκίνες» και «λιποκίνες» θα θεωρηθούν ταυτόσημοι.

Οι περισσότερες αντιποκίνες συμπεριλαμβανομένων του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) και της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) εμφανίζουν προ-φλεγμονώδεις ιδιότητες και είναι επιβλαβείς στο πλαίσιο μεταβολικών διαταραχών που συνδέονται με την παχυσαρκία [113]. Αντίθετα, μερικές αντιποκίνες (π.χ. η αντιπονεκτίνη, ομεντίνη, κλπ.) ασκούν προστατευτικές επιδράσεις σε διάφορες μεταβολικές και καρδιαγγειακές παθήσεις [113,129,130] (**Εικόνα 36**). Έτσι, η μη ισορροπημένη παραγωγή των

αντιποκινών που προκαλείται από την παχυσαρκία θα μπορούσε να συμβάλλει στην ανάπτυξη και επιδείνωση μεταβολικών και καρδιαγγειακών επιπλοκών, οι οποίες συνδέονται με την παχυσαρκία [25-29,33,113]. Έρευνες διεξάγονται και εστιάζουν στον εντοπισμό αντιποκινών με δυσμενή ή ευμενή επίδραση στην καρδιαγγειακή ρύθμιση [25-29,33,113]. Επιπλέον, οι αντιποκίνες συμμετέχουν και σε διάφορες άλλες βιολογικές δράσεις όπως στην ομοιοστασία των επιπέδων της γλυκόζης και των λιπιδίων ορού, στην ενδοθηλιακή λειτουργία, στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης στους μηχανισμούς πήξης και των μηχανισμών πήξης, καθώς και στην ανοσολογική απόκριση [131].

Στην παρούσα ανασκόπηση θα εστιάσουμε στην συνοπτική περιγραφή τεσσάρων σημαντικών λιποκινών: της αντιπονεκτίνης, της retinol binding protein 4 (RBP4), της ρεξιστίνης και της ομεντίνης-1, οι οποίες και έχουν σχέση με το αντικείμενο του Ειδικού Μέρους της παρούσας Διατριβής.

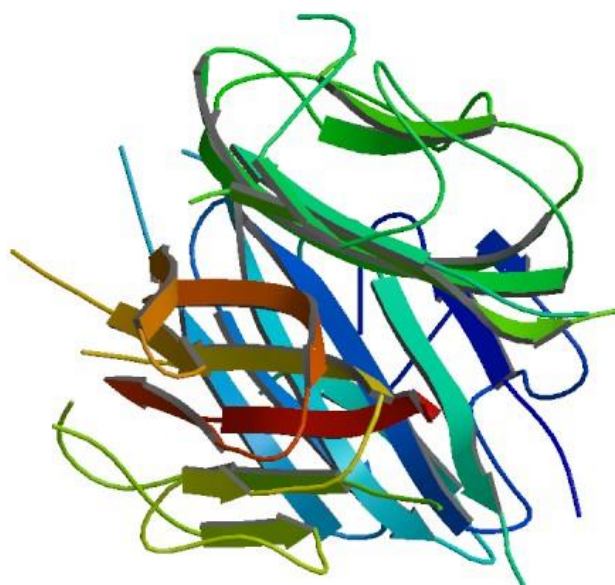


Εικόνα 36. Γραφική σύνοψη των θετικών και αρνητικών καρδιαγγειακών επιδράσεων των πιο σημαντικών αντιποκινών [130].

a. Η ANTIΠΟΝΕΚΤΙΝΗ (Adiponectin)

Η αντιπονεκτίνη (αναφέρεται επίσης ως ACRP30 και AdipoQ) είναι μια αντιποκίνη που υπάρχει σε αφθονία στο ανθρώπινο πλάσμα σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 3 έως 30 $\mu\text{g/ml}$ [113,132-134]. Η αντιπονεκτίνη αποτελεί ένα πολυπεπτίδιο (πρωτεΐνη) αποτελούμενο από 244 αμινοξέα (**Εικόνα 37**) [135,136]. Έχει τέσσερις διακριτές «περιοχές-δράσης»: Η πρώτη είναι μια σύντομη αλληλουχία σηματοδότησης που στοχεύει στην διαδικασία της έκκρισης της ορμόνης έξω από το κύτταρο. Η δεύτερη είναι μια μικρή περιοχή που ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων θηλαστικών. Η τρίτη είναι μια περιοχή 65 αμινοξέων που μοιάζει με τη δομή του κολλαγόνου, και η τέταρτη είναι μια σφαιρική περιοχή που δρα υποβοηθητικά στη σύνδεση της αντιπονεκτίνης με τον αντίστοιχο

υποδοχέα [132,133,135]. Συνολικά, η αντιπονεκτίνη παρουσιάζει ομοιότητα με τον παράγοντα του συμπληρώματος 1Q (C1Q), αλλά όταν προσδιορίστηκε η τρισδιάστατη δομή της σφαιρικής περιοχής, παρατηρήθηκε μια εντυπωσιακή ομοιότητα με τον TNFα, παρά τις άσχετες αλληλουχίες μεταξύ των δύο πρωτεϊνών [133,135].

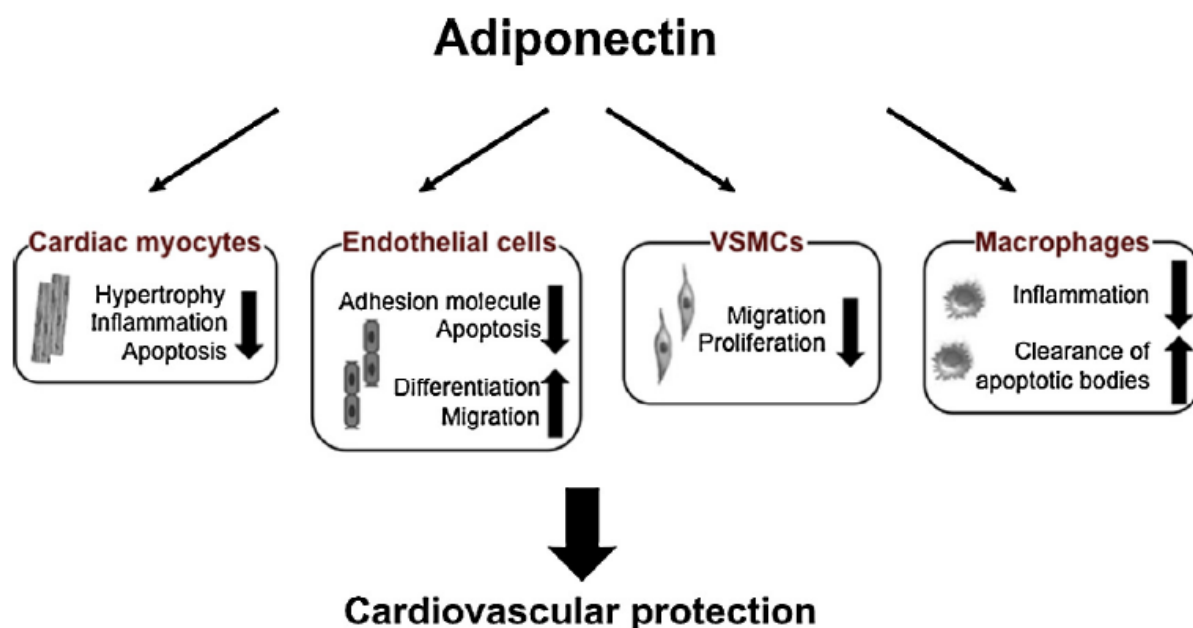


Εικόνα 37. Η τρισδιάστατη δομή της αντιπονεκτίνης [135].

Έχει παρατηρηθεί, ότι, τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης στην κυκλοφορία μειώνονται σε παχύσαρκα άτομα [137,138]. Μάλιστα, τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης έχουν αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση με τη συσσώρευση σωματικού λίπους, ιδίως σπλαχνικού [139]. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί, ότι τα χαμηλά επίπεδα αντιπονεκτίνης σχετίζονται επίσης με αυξημένο επιπολασμό διαβήτη τύπου 2. Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει τη συσχέτιση μεταξύ μειωμένων επιπέδων αντιπονεκτίνης και καρδιαγγειακών νοσημάτων [136]. Άλλες μελέτες έχουν δείξει, ότι, οι υψηλές συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης συσχετίζονται αρνητικά με τη σχέση πάχους έσω-μέσου χιτώνα, της καρωτίδας (carotid intima/media thickness, cIMT), το οποίο αποτελεί ένδειξη πρόιμης αθηροσκληρωτικής νόσου στο αγγείο αυτό [140,141]. Σε ομάδες ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (chronic renal failure, CRF), παρατηρήθηκε

ότι, χαμηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης του ορού, συνδέονται με αυξημένο cIMT [142]. Από άλλη μελέτη προέκυψε ότι, τα επίπεδα αντιπονεκτίνης είναι χαμηλότερα σε ασθενείς με κλινικές εκδηλώσεις στεφανιαίας νόσου, σε σχέση με ασθενείς matched για ηλικία και δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI) [143]. Επανειλημμένα χαμηλά επίπεδα αντιπονεκτίνης πλάσματος σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, θα μπορούσαν να υποδεικνύουν («προβλέπουν») μελλοντικά, ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάματα [112,144]. Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και μετά από επιτυχή διαδερμική επαναιμάτωση, τα χαμηλά επίπεδα αντιπονεκτίνης του ορού, συνδέονται με επιδείνωση της καρδιακής βλάβης και δυσμενέστερη έκβαση, σε σχέση με ασθενείς που παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα της ορμόνης [111]. Ομοίως, σε μια υποανάλυση της μελέτης JAPAN-ACS (Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome), ασθενείς με χαμηλά επίπεδα αντιπονεκτίνης μετά από διαδερμική αγγειοπλαστική για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, έδειξαν σημαντικά υψηλότερη επίπτωση μείζονων ανεπιθύμητων καρδιακών συμβαμάτων (major adverse cardiovascular events, MACE), στους 8 έως 12 μήνες της μετεπεμβατικής παρακολούθησης [145].

Αλλά και σημαντικός αριθμός πειραματικών μελετών αποδεικνύει, ότι, η αντιπονεκτίνη ασκεί ευνοϊκές επιδράσεις στην ανάπτυξη σχετιζόμενων με την παχυσαρκία, καρδιαγγειακών παθήσεων (**Εικόνα 38**) [113]. Λαμβάνοντας υπόψη την ευνοϊκή επίδραση της αντιπονεκτίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα, η ανάπτυξη ενός φαρμάκου με δράση αντιπονεκτίνης ή έναν ανταγωνιστή της, θα μπορούσε να αποδειχθεί πολύτιμη.

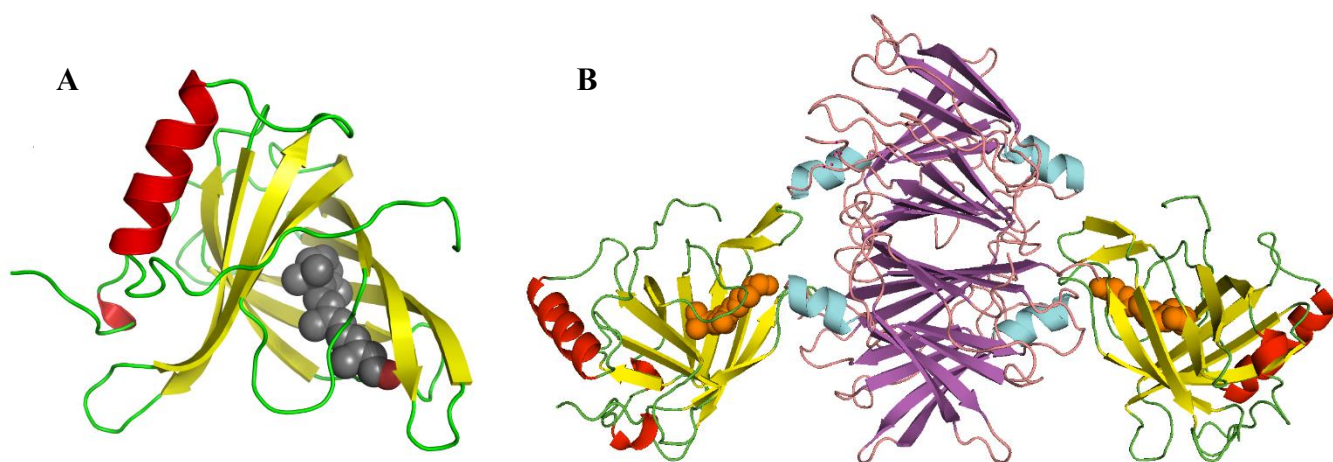


Εικόνα 38. Η καρδιαγγειακή «προστατευτική δράση» της αντιπονεκτίνης. Η αντιπονεκτίνη ασκεί «κάρδιο-προστατευτικές δράσεις», δρώντας άμεσα σε μια σειρά καρδιακών κυττάρων [μυοκαρδιακά, ενδοθηλιακά στεφανιαίων αγγείων, λείες μυϊκές ίνες των στεφανιαίων αγγείων (vascular smooth muscle cells, VSMCs) και μακροφάγα. Η επίδραση στα μυοκαρδιακά κύτταρα συνδέεται με ελάττωση της υπερτροφίας και της απόπτωσης. Ομοίως, η επίδραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα των στεφανιαίων αγγείων συνδέεται με ελαττωμένη απόπτωση και διαφοροποίηση της μετανάστευσής τους. Η επίδραση στα μακροφάγα συνδέεται με ελάττωση της φλεγμονώδους αντίδρασης [113].

5.3 Η ΔΕΣΜΕΥΤΙΚΗ ΤΗΣ ΡΕΤΙΝΟΛΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗ 4 (retinol binding protein 4 ή RBP4)

Η πρωτεΐνη 4 που δεσμεύει τη ρετινόλη, επίσης γνωστή ως retinol binding protein 4 ή RBP4, είναι μια πρωτεΐνη μεταφορέας για τη ρετινόλη (βιταμίνη Α) [146]. Το RBP4 έχει μοριακό βάρος περίπου 21 kDa και κωδικοποιείται στους ανθρώπους, από το γονίδιο RBP4

[147]. Συντίθεται κυρίως, αν και όχι αποκλειστικά, στο ήπαρ και εμφανίζεται στην κυκλοφορία του αίματος ως ηπατοκίνη, συνδεδεμένη με τη ρετινόλη σε σύμπλοκο με τρανσθυρετίνη [118]. Η RBP4 υπήρξε στόχος φαρμακευτικής σύνθεσης, προκειμένου να χρησιμοποιηθεί στην οφθαλμολογική έρευνα, λόγω του ευνοϊκού της ρόλου στην πρόοδο της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας και της νόσου Stargardt [148]. Η RBP4 φαίνεται επίσης να εμπλέκεται σε μεταβολικές ασθένειες, όπως, στον σακχαρώδη διαβήτη [149].

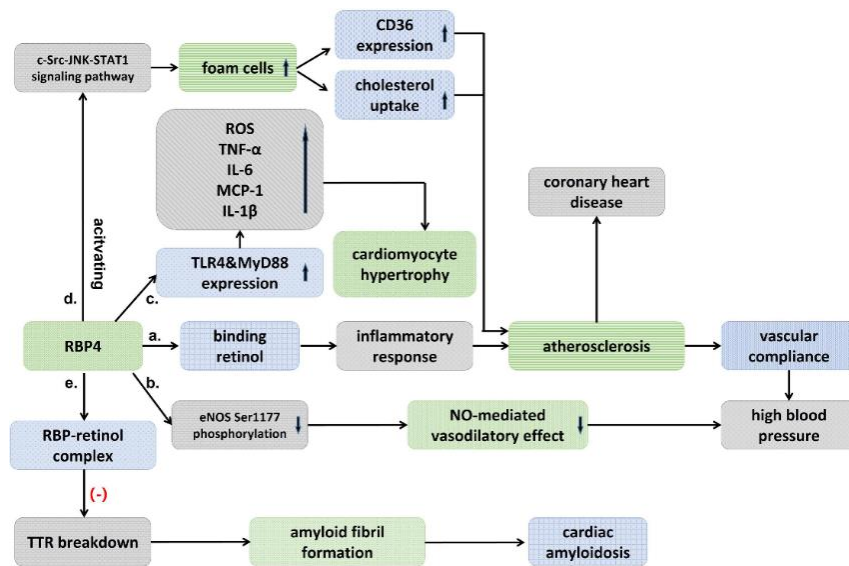


Εικόνα 39. Η τρισδιάστατη δομή της RBP4. **A.** Ανθρώπινη RBP4 (με δεσμευμένη ρετινόλη). **B.** Δύο μόρια RBP4 (κίτρινο και κόκκινο) συνδεδεμένα με ρετινόλη (πορτοκαλί) και συμπεπλεγμένα με τέσσερα μόρια τρανσθεριτίνης (μωβ και μπλε) [150].

Η RBP4 αποτελεί μονήρη πολυπεπτιδική αλυσίδα με υδρόφοβο σημείο-υποδοχέα, στο οποίο δεσμεύεται η ρετινόλη. Το σύμπλεγμα RBP4-ρετινόλης στη συνέχεια δεσμεύει την τρανσθυρετίνη στην κυκλοφορία, για να αποτρέψει τη νεφρική διήθηση του RBP4 [150,151]. Στον ορό, η τρανσθυρετίνη και η RBP4 συνδέονται με στοιχειομετρία 1 προς 1 (δύο μόρια τρανσθυρετίνης συνδυάζονται με δύο μόρια RBP4 για να σχηματίσουν ένα σύμπλοκο με συνολικό μοριακό βάρος περίπου 80.000 Daltons) (**Εικόνα 39**) [150].

Η RBP4 είναι πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των λιποκαλινών και είναι ο ειδικός φορέας για τη ρετινόλη (βιταμίνη Α), στο αίμα [118]. Λειτουργικά, συνδεόμενη με την ρετινόλη, εφοδιάζει με την τελευταία τους περιφερικούς ιστούς, από τα αποθέματα του ήπατος [150]. Ανεπάρκεια βιταμίνης Α μπλοκάρει την έκκριση της δεσμευτικής πρωτεΐνης μεταμεταφραστικά και οδηγεί σε ελαττωματική παροχή στα επιδερμικά κύτταρα [118].

Η RBP4 έχει πρόσφατα περιγραφεί ως αντιποκίνη που συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στην ανάπτυξη διαβήτη στο μοντέλο ποντικού AG4KO [152]. Εκτός από το ήπαρ, η RBP4 εκκρίνεται επίσης από τα λιποκύτταρα του λιπώδους ιστού (σε μικρότερο βαθμό) και δρα ως σήμα στα πέριξ κύτταρα, όταν υπάρχει μείωση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο πλάσμα [153]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι αυξημένα επίπεδα RBP4 προσελκύουν μακροφάγα στον λιπώδη ιστό όπου προκαλείται τοπική φλεγμονή που οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη [120,154]. Εκτός από την καθιερωμένη λειτουργία της στην πρόκληση αντίστασης στην ινσουλίνη, έχει επίσης βρεθεί ότι η RBP4 συνδέεται στενά με καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως η στεφανιαία νόσος και άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, παχυσαρκία και υπερλιπιδαιμία (**Εικόνα 40**) [119]. Η RBP4 προσδοκάται να αναδειχθεί μελλοντικά ένας χρήσιμος βιοδείκτης για τις καρδιαγγειακές παθήσεις, ενώ η μελέτη των ανταγωνιστών της RBP4 μπορεί επίσης να αναδείξει κάποιο νέο θεραπευτικό παράγοντα [119].



Εικόνα 40. Σχηματική απεικόνιση της συνολικής (μέχρι σήμερα γνωστής) δράσης της RBP4 στο καρδιαγγειακό σύστημα. Μελέτες των ανταγωνιστών της RBP4 που βρίσκονται σε εξέλιξη, προσδοκάται να αναδείξουν ενδεχομένως κάποιο θεραπευτικό παράγοντα των καρδιαγγειακών παθήσεων [119].

5.4 Η ΡΕΖΙΣΤΙΝΗ (Resistin)

Η ρεζιστίνη είναι γνωστή με δύο ονόματα: είτε ως «ειδικός εκκριτικός παράγοντας λιπώδους ιστού (adipose tissue-specific secretory factor, ADSF)» είτε ως «εκκρινόμενη πλούσια σε κυστεΐνη πρωτεΐνη, ειδική για μυελοειδή C/EBP» (C/EBP-epsilon-regulated myeloid-specific secreted cysteine-rich protein, XCP1)] [155,156]. Η ρεζιστίνη είναι μια ορμόνη που προέρχεται από το λίπος (παρόμοια με μια κυτοκίνη) της οποίας ο φυσιολογικός ρόλος έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών διαφωνιών σχετικά με τη συμμετοχή της στην ανάπτυξη παχυσαρκίας και σακχαρώδους διαβήτη [157]. Η ρεζιστίνη ανακαλύφθηκε το 2001 από την ομάδα του Dr Mitchell A. Lazar, από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου της Πενσυλβάνια [156]. Το μήκος του προπεπτιδίου ρεζιστίνης στον άνθρωπο είναι 108 αμινοξέα,

ενώ στον ποντικό και τον αρουραίο είναι 114. Το μοριακό βάρος είναι ~12,5 kDa (**Εικόνα 41**) [158].



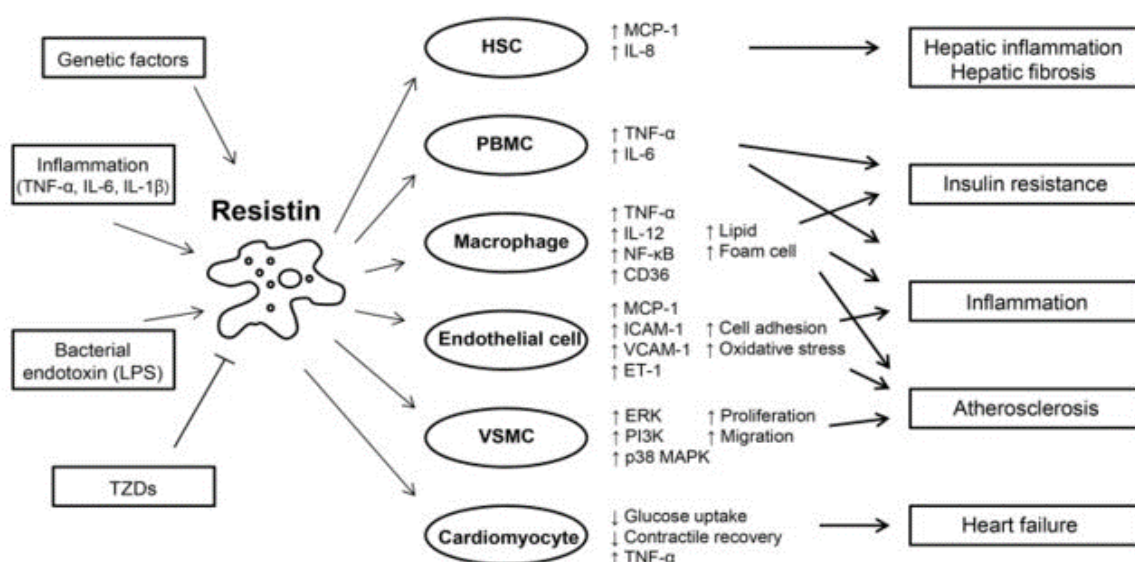
Εικόνα 41. Η

τρισδιάστατη δομή της
ρεζιστίνης [158].

Ονομάστηκε «ρεζιστίνη» λόγω της παρατηρούμενης αντίστασης στην ινσουλίνη (resistance) σε ποντίκια, στα οποία έγινε ένεση ρεζιστίνης. Αργότερα βρέθηκε ότι η ρεζιστίνη παράγεται και απελευθερώνεται από τον λιπώδη ιστό για να εξυπηρετεί ενδοκρινικές λειτουργίες, που πιθανώς εμπλέκονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη [159,160]. Αυτή η άποψη πηγάζει κυρίως από μελέτες που καταδεικνύουν, ότι, τα επίπεδα ρεζιστίνης στον ορό αυξάνονται σε παχυσαρκία, σε διάφορα μοντέλα συστημάτων (άνθρωποι, αρουραίοι και ποντίκια) [159-162]. Η ρεζιστίνη είναι πεπτιδική ορμόνη πλούσια σε κυστεΐνη που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό, και στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο RETN [155]. Στα πρωτεύοντα, τους χοίρους και τους σκύλους, η ρεζιστίνη εκκρίνεται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, καθώς και από τα επιθηλιακά κύτταρα, ενώ στα τρωκτικά εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα του λιπώδους ιστού [163].

Μετά από όλες τις παραπάνω παρατηρήσεις, περαιτέρω έρευνα έχει εστιάσει στην σχέση ρεζιστίνης με άλλα φυσιολογικά συστήματα, όπως, η φλεγμονή και η ενεργειακή ομοιόσταση [164-166]. Πράγματι, αρκετές μελέτες έχουν περιγράψει την επίδραση φλεγμονωδών κυτοκινών στην έκφραση και στα επίπεδα της ρεζιστίνης [115,130]. Το αντίστροφο είναι επίσης δυνατό, δηλαδή ότι η ρεζιστίνη μπορεί να δράσει ως ένα μόριο σηματοδότησης που ξεκινά την ανοσοαπόκριση και την παραγωγή προφλεγμονωδών

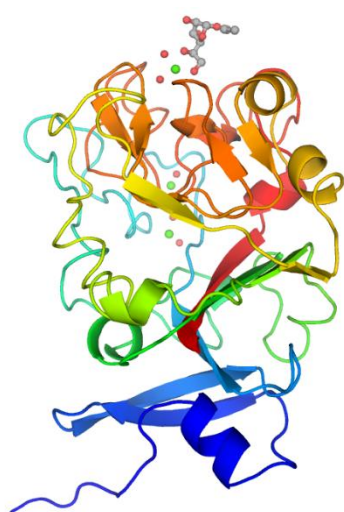
κυτοκινών (IL-6, TNF, CRP) και PCSK9, «συμβάλλοντας» έτσι στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης [130,167] (**Εικόνα 42**). Σε μη παχύσαρκους ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο, αυξημένα επίπεδα ρεζιστίνης σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα PCSK9 [168]. Τα επίπεδα ρεζιστίνης του ορού είναι αυξημένα σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια, και μάλιστα, υπάρχει θετική συσχέτιση με την βαρύτητα (στάδιο ταξινόμησης) της καρδιακής ανεπάρκειας, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά New York Heart Association (NYHA) [114]. Και εδώ, η παρατήρηση αυτή έχει ανοίξει «παράθυρο προσδοκιών» για μελλοντική φαρμακευτική μείωση των επιπέδων της ρεζιστίνης στον ορό, προκειμένου να ωφεληθούν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [115].



Εικόνα 42. Σχηματική απεικόνιση των μηχανισμών επαγωγής φλεγμονής, αθηρωμάτωσης και αντίστασης στην ινσουλίνη, της ρεζιστίνης [167].

5.5 OMENTIN-1 (omentin-1 ή intrelectin-1)

Η ομεντίνη-1 (γνωστή και ως ιντελεκτίνη-1 ή εντερικός υποδοχέας λακτοφερρίνης) είναι μια αντιποκίνη που ανακαλύφθηκε το 2004 κωδικοποιείται στους ανθρώπους από το γονίδιο ITLN1 [169,170] (**Εικόνα 43**). Παράγεται από στρωματικά αγγειακά κύτταρα του σπλαχνικού λιπώδους ιστού, ενώ η έκφρασή του στον υποδόριο λιπώδη ιστό είναι αμελητέα [171]. Έχει αναγνωριστεί ως μια διαλυτή λεκτίνη που δεσμεύει τη γαλακτοφουρανόζη [170,171].

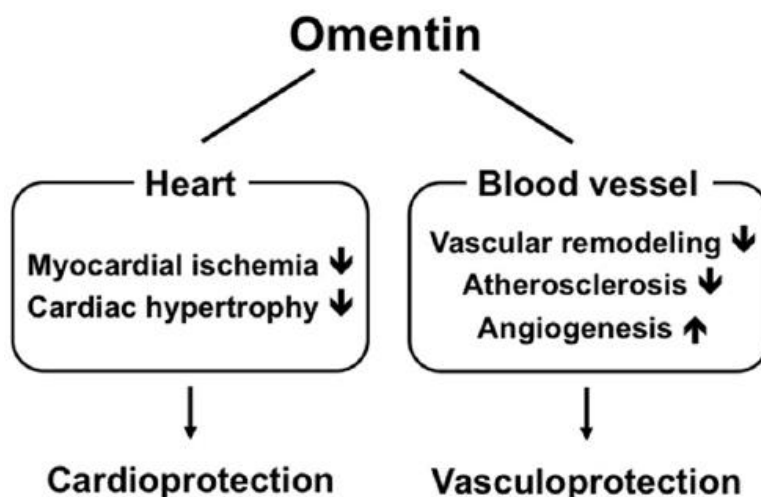


Εικόνα 43. Τρισδιάστατη δομή της ομεντίνης-1 με δεσμευμένη γαλακτοφουρανόζη [172].

Η γονιδιακή της έκφραση και τα επίπεδα στον ορό μειώνονται σε παχύσαρκα άτομα και συσχετίζεται αρνητικά με το BMI, την περίμετρο μέσης, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη στεφανιαία νόσο [173]. Αντίθετα, υπάρχει θετική συσχέτιση με τα επίπεδα στον ορό αντιπονεκτίνης και HDL [173]. Η ομεντίνη-1 αυξάνει επίσης την επαγόμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη γλυκόζης, και συμμετέχει στην ρύθμιση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη [171,174]. Ως εκ τούτου θα μπορούσε να έχει ένα «προστατευτικό» ρόλο έναντι της αντίστασης στην ινσουλίνη, πεδίο έρευνας που υπόσχεται ενδεχόμενες μελλοντικές θεραπευτικές εφαρμογές [166,168]. Όσον αφορά την επίδραση της ομεντίνης-1 στο καρδιαγγειακό σύστημα, όπως αναφέρθηκε ήδη αμέσως παραπάνω, χαμηλότερα επίπεδα ομεντίνης έχουν περιγραφεί σε άτομα με στεφανιαία νόσο [175]. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα ομεντίνης

συσχετίστηκαν με βελτίωση της καρδιακής βλάβης και λειτουργίας μετά από διαδερμική παρέμβαση σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου [176].

Επιπλέον, μειωμένα επίπεδα ομεντίνης-1 σχετίζονται με δυσμενέστερη έκβαση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [177]. Σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, τα επίπεδα ομεντίνης-1 είναι σημαντικά χαμηλότερα σε άτομα που είχαν, σε μια δεδομένη περίοδο, περισσότερα καρδιακά επεισόδια (επανεισαγωγές στο νοσοκομείο, επιδεινούμενη πορεία, θάνατος), καθώς και σε αυτά με πιο σοβαρά συμπτώματα (ταξινόμηση NYHA IV σε σύγκριση με τα NYHA II και III) [177]. Τα χαμηλά επίπεδα ομεντίνης στο πλάσμα σχετίζονται επίσης με πλήθος άλλων παραγόντων μεταβολικού κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της δυσλιπιδαιμίας, της υψηλής αρτηριακής πίεσης και της μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη [178,179] (**Εικόνα 44**). Τα επίπεδα της ομεντίνης-1 στον ορό συσχετίζονται επίσης αρνητικά με το cIMT [180,181]. Με βάση τα παραπάνω, η μέτρηση των επιπέδων ομεντίνης-1 στην κυκλοφορία, είναι πιθανότατα σημαντική για την αξιολόγηση μεταβολικών και καρδιαγγειακών διαταραχών, που σχετίζονται με την παχυσαρκία [175,179].



Εικόνα 44. Σχηματική απεικόνιση των καρδιο- και αγγειο-προστατευτικών επιδράσεων της ομεντίνης-1 [113]. Και εδώ το πεδίο έρευνας υπόσχεται πιθανούς θεραπευτικούς χειρισμούς μέσω της ομεντίνης, σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια [169, 172,173].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΛΙΠΟΚΙΝΩΝ ΠΟΥ ΕΚΚΡΙΝΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΠΙΚΑΡΔΙΑΚΟ ΛΙΠΩΔΗ ΙΣΤΟ ΣΤΟΥΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ολοένα και αυξανόμενος όγκος δεδομένων από διάφορες μελέτες επί των αντιποκινών, υποδεικνύει ότι οι αντιποκίνες που παράγονται από τον ανθρώπινο λιπώδη ιστό μπορεί να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία μεταβολικών και καρδιαγγειακών παθήσεων [182-188]. Τα επίπεδα στον ορό συγκεκριμένων αντιποκινών, συμπεριλαμβανομένης της λεπτίνης, της αντιπονεκτίνης, της ρεξιστίνης και της πρωτεΐνης 4 που δεσμεύει τη ρετινόλη (RBP4) , συσχετίζονται με την παρουσία στεφανιαίας νόσου (coronary artery disease, CAD), υποδηλώνοντας έναν πιθανό ρόλο αυτών των αντιποκινών στην παθογένεση της CAD [182-186]. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα λεπτίνης, ρεξιστίνης και RBP4 και μειωμένα επίπεδα αντιπονεκτίνης στον ορό έχουν προηγουμένως αναφερθεί, ότι σχετίζονται με τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (left ventricle dysfunction) και την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας, τονίζοντας τη σημασία αυτών των αντιποκινών στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας [184,189-195].

Περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου των αντιποκινών που παράγονται από τον επικαρδιακό λιπώδη ιστό στις καρδιακές παθήσεις κρίνεται αναγκαία, δεδομένου ότι είναι πολύ πιθανό να επιδρούν σε γειτονικά μυοκαρδιακά κύτταρα, μέσω παρακρινικών μηχανισμών [196]. Σε τμήμα του στεφανιαίου αγγείου χοίρων στο οποίο είχε διενεργηθεί προηγουμένως εκτομή του περιβάλλοντος επικαρδιακού λιπώδους ιστού, βρέθηκε μείωση της προόδου της αθηροσκλήρωσης, σε σχέση με τα στεφανιαία αγγεία με άθικτο περιβάλλοντα επικαρδιακό λιπώδη ιστό [197]. Οι έως σήμερα μελέτες για τη σχέση μεταξύ έκφρασης mRNA των αντιποκινών στον επικαρδιακό λιπώδη ιστό με τις καρδιαγγειακές παθήσεις, έχουν

καταλήξει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα που θα μπορούσαν να αποδοθούν στο γεγονός ότι αυτές οι μελέτες έχουν επικεντρωθεί σχεδόν αποκλειστικά στην ΣΝ (CAD), ουσιαστικά μερικώς, μη δίνοντας το απαραίτητο «βάρος» στην πιθανή επίδραση των αντιποκινών που παράγονται από τον επикаρδιακό λιπώδη ιστό στην καρδιακή δομή και λειτουργία [198-201]. Αρκετά στοιχεία δείχνουν μια συσχέτιση της επикаρδιακής έκφρασης mRNA της λεπτίνης με τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας [109]. Ωστόσο, ο ρόλος της έκφρασης του mRNA ρεξιστίνης, RBP4 και αντιπονεκτίνης του επикаρδιακού λιπώδους ιστού στην καρδιακή δομή και λειτουργία δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί [194]. Οι παραπάνω μελέτες, επίσης, δεν έλαβαν υπόψη την πιθανή συσχέτιση του mRNA του επикаρδιακού λιπώδους ιστού με την παρουσία σημαντικής στένωσης στις αντίστοιχες στεφανιαίες αρτηρίες ή με τη δομή και τη λειτουργία της αντίστοιχης (αρδευόμενης από το επίμαχο αγγείο), μυοκαρδιακής περιοχής. Υποθέσαμε, ότι η έκφραση του mRNA ρεξιστίνης, RBP4 και αντιπονεκτίνης από τον επикаρδιακό λιπώδη ιστό συγκεκριμένων σημείων του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας μπορεί να σχετίζεται με ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Επιπλέον, υποθέσαμε ότι η έκφραση mRNA της ρεξιστίνης, RBP4 και αντιπονεκτίνη από το επикаρδιακό λίπος περιοχών κοντά σε μείζονες στεφανιαίες αρτηρίες, θα μπορούσαν να συσχετιστούν με τη σοβαρότητα (βαρύτητα) της αθηροσκλήρωσης της αντίστοιχης στεφανιαίας αρτηρίας. Με βάση τους παραπάνω προβληματισμούς, στόχος της παρούσας μελέτης είναι, η διερεύνηση των σχέσεων της ρεξιστίνης, της RBP4 και της αντιπονεκτίνης που παράγεται από διαφορετικές περιοχές του επикаρδιακού λιπώδους ιστού με την καρδιακή δομή, την λειτουργία (LV dysfunction) καθώς και την υπάρχουσα ΣΝ (CAD).

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τελικά, σκοπός αυτής της μελέτης είναι, να διερευνήσουμε την πιθανή σχέση της παραγόμενης ρεζιστίνης, της αντιπονεκτίνης και της RBP4 από τον επикаρδιακό λιπώδη ιστό ασθενών που πάσχουν από στεφανιαία νόσο, με την σοβαρότητα των βλαβών των πασχόντων γειτνιαζόντων κλάδων, αλλά και την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας.

3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

3.1 ΥΛΙΚΟ

Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 41 μη-διαβητικοί, άρρενες, Καυκασίας φυλής, ασθενείς, που είχαν προγραμματισμένη καρδιοχειρουργική επέμβαση και εκπλήρωναν τα κριτήρια αποκλεισμού, από την Καρδιοχειρουργική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων [202]. Η ηλικία τους κυμαίνονταν από 38 έως 83 έτη, με μέση ηλικία 66 έτη. Εξ' αυτών, οι 17 ήταν υπέρβαροι και οι 16 παχύσαρκοι (mean BMI 28.4 ± 3.5 kg/m²).

Τα κριτήρια αποκλεισμού για την ένταξη των ασθενών στην μελέτη, ήταν τα παρακάτω:

- ηλικία κάτω των 18 ετών
- σοβαρή νεφρική νόσος
- ηπατική νόσος
- γαστρεντερική νόσος
- κακοήθεια
- οποιαδήποτε ενδοκρινική ή μεταβολική διαταραχή (π.χ. σύνδρομο Cushing, υποθυρεοειδισμός χωρίς θεραπεία, ή υπερθυρεοειδισμός) εκτός από την παχυσαρκία,

περισσότερο από 5% αλλαγή στο σωματικό βάρος (BW) κατά τους 3 μήνες πριν από τη στρατολόγηση

- οποιαδήποτε κατάσταση συστηματικής φλεγμονής
- θεραπεία με αντιδιαβητικά ή κατά της παχυσαρκίας φάρμακα
- λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή γλυκοκορτικοειδών εντός των προηγούμενων 3 εβδομάδων.
- Σακχαρώδης διαβήτης – προηγούμενη λήψη αντιδιαβητικών φαρμάκων ή γλυκόζη αίματος νηστείας ≥ 126 mg/dL σε δύο ξεχωριστές αιμοληψίες.

3.2. ΜΕΘΟΔΟΙ

Συμμόρφωση με την Research Ethics Committee

Κατά τη διάρκεια της προεγχειρητικής προετοιμασίας οι ασθενείς που αποδέχονταν την εισαγωγή στην μελέτη, υπέγραφαν έγγραφο αποδοχής, αφού ενημερώνονταν από τον θεράποντα Χειρουργό. Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε σε συμφωνία με την διακήρυξη του Helsinki και αδειοδοτήθηκε από την Research Ethics Committee του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων (741/2017). Η μελέτη πρωτοκολλήθηκε στο ClinicalTrials.gov (NCT03322332).

Προεγχειρητικός κλινικός-παρακλινικός έλεγχος

Όλοι οι ασθενείς εξετάζονταν προεγχειρητικά, από τον Χειρουργό, Καρδιολόγο και τον Αναισθησιολόγο για πλήρη διερεύνηση του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, μέτρηση όλων των αναζητούμενων στοιχείων (ύψος, βάρος, επιφάνεια σώματος, ποσοστό λίπους [BF%]). Η επιφάνεια σώματος υπολογίζονταν με τη βοήθεια της φόρμουλας Du Bois. Το ποσοστό λίπους του σώματος (BF%) υπολογίζονταν με την φόρμουλα CUN-BAE [203]. Η

μάζα λίπους του σώματος (BFM) υπολογίζονταν από την εξίσωση: $BW \times BF\% / 100$, και η lean body mass σαν διαφορά $BW - BFM$ [203]. Τα αποτελέσματα όλων των κλινικών και παρακλινικών εξετάσεων όλων των συστημάτων, συμπληρώνονταν σε ατομικές κάρτες. Ο Καρδιολογικός έλεγχος περιελάμβανε πλήρη 2-D echo καρδιάς, προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό, καθώς και στεφανιογραφία. Ο ασθενής που παρουσίαζε, τουλάχιστον έναν από τους κύριους (τρεις) στεφανιαίους κλάδους με στένωση $\geq 50\%$, χαρακτηριζόταν σαν πάσχων από στεφανιαία νόσο.

Λήψη αιματικού δείγματος

Από κάθε ασθενή λαμβάνονταν το πρωί, κατά την ημέρα της επέμβασης, και ενώ ήταν νήστις για 12ωρο τουλάχιστον, ένα δείγμα (5ml) φλεβικού αίματος. Το πλάσμα από το δείγμα αυτό, και μετά από φυγοκέντρηση, διατηρούνταν σε βαθιά κατάψυξη (-80°C), μέχρι την ανάλυσή του.

Λήψη των ιστικών δειγμάτων

Κατά την ημέρα της επέμβασης και μετά την εισαγωγή στην Αναισθησία και την διασωλήνωση του ασθενούς, εκτελείτο μέση στερνοτομή και προετοιμασία για την σύνδεση του ασθενούς με την εξωσωματική κυκλοφορία. Αμέσως πριν από την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας, ελαμβάνοντο από το χειρουργό, τα τρία παρακάτω δείγματα (0,2 - 0,5 g, υγρό βάρος) λιπώδους ιστού:

1. Το πρώτο, από το υποδόριο στρώμα λίπους, πλησίον της μέσης γραμμής και μπροστά από την απονεύρωση των πρόσθιων θωρακικών μυών.
2. Το δεύτερο, από το επικαρδιακό λίπος εγγύτατα του πρόσθιου κατιόντα κλάδου, περίπου στη μεσότητα της πρόσθιας μεσοκοιλιακής αύλακας.

3. Το τρίτο, από το επικαρδιακό λίπος εγγύτατα της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, περίπου στην μεσότητα της δεξιάς κολλο-κοιλιακής αύλακας.

Καθένα από τα τρία δείγματα συλλέγονταν σε χωριστή κυψέλη, σε διάλυμα φυσιολογικού ορού. Μετά από φυγοκέντρηση, τα δείγματα διατηρούνταν στους -80°C μέχρι την τελική ανάλυση, για τον προσδιορισμό των επιπέδων του mRNA.

Αποθήκευση του λιπώδους ιστού

Τα τρία παραπάνω δείγματα του λιπώδους ιστού εμβαπτίζονταν σε διάλυμα 5ml ορού, σε χωριστή κυψέλη το καθένα, με την παρακάτω σύσταση του διαλύματος: 0,5 mM EDTA, 5 mM KCl, 10 mM 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (HEPES), 2 mM MgCl_2 , 10 mM NaHCO_3 , 0,5 mM KH_2PO_4 , 0,5 mM NaH_2PO_4 , 10 mM γλυκόζη, 110 mM NaCl, 0,16 mM CaCl_2 , pH = 7,4 (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA). Μετά από φυγοκέντρηση στα 300 g για 15 min, οι μάζες του λιπώδους ιστού στεγνώνονταν με χειρουργικές γάζες και στη συνέχεια αποθηκεύονταν στους -80°C μέχρι τη χρήση τους για τη μέτρηση του mRNA της αντιγονεκτίνης, της ρεξιστίνης και της RBP4, με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), καθώς και της παραγωγής των αντίστοιχων πρωτεϊνών που παράγονται από το λιπώδη ιστό με Western.

Ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο

Η απομόνωση του ολικού RNA πραγματοποιήθηκε με τη χρήση διαλύματος TRIzol (Invitrogen, USA), το οποίο είναι διάλυμα φαινόλης και ισοθειοκυανικής γουινιδίνης. Στη συνέχεια προστέθηκε χλωροφόρμιο (Sigma-Aldrich) και το μείγμα φυγοκεντρήθηκε, ώστε να διαχωριστεί το διάλυμα σε δύο διαφορετικές φάσεις, την ανόργανη και την οργανική. Το RNA, το διαλυμένο στην ανόργανη φάση, συλλέχθηκε μετά από προσθήκη ισοπροπανόλης (Sigma-

Aldrich). Το ίζημα καθαρίστηκε με 75% αιθανόλη και ακολούθησε ανα-διάλυσή του σε d.d. H₂O/DEPC (Invitrogen, USA). Η συγκέντρωση των διαλυμάτων RNA που προέκυψαν κατά την απομόνωση RNA από το λιπώδη ιστό, προσδιορίστηκαν με το φωτόμετρο NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, USA). Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε real time PCR σε συσκευή C1000 Thermal Cycler (Bio-Rad), μέσα σε ειδικά Multiplate PCR πιάτα (Bio-Rad) 96 θέσεων. Σύμφωνα με την τεχνική αυτή, ειδικές εναρκτήριες αλληλουχίες (Oligo p(dT)15 primer) χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση συμπληρωματικού DNA (cDNA) από το ολικό mRNA του γονιδίου που έχει απομονωθεί (**Πίνακας 1**). Για να έρθει σε πέρας αυτή η αντίδραση, απαιτείται η παρουσία του ενζύμου αντίστροφη-μεταγραφάση (reverse-transcriptase), η οποία χρησιμοποιεί το RNA ως «μήτρα», για να συνθέσει τον κάθε κλώνο του DNA. Τα σχετικά επίπεδα έκφρασης mRNA κάθε γονιδίου κανονικοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας επίπεδα mRNA β-ακτίνης (QuantiTect προσδιορισμός εκκινητή, QIAGEN) και οι τιμές ποσοτικοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο comparative threshold cycle.

Εξετάστηκαν οι εξής μεταβλητές:

- Resistin-cs: έκφραση mRNA ρεζιστίνης στον υποδόριο λιπώδη ιστό του θωρακικού τοιχώματος
- RBP4-sc: έκφραση mRNA RBP4 στον υποδόριο λιπώδη ιστό του θωρακικού τοιχώματος
- Adiponectin-sc: έκφραση mRNA αντιπονεκτίνης στον υποδόριο λιπώδη ιστό του θωρακικού τοιχώματος
- Resistin-LAD: έκφραση mRNA ρεζιστίνης στον επικαρδιακό λιπώδη ιστό, πλησίον του LAD
- RBP4-LAD: έκφραση mRNA RBP4 στον επικαρδιακό λιπώδη ιστό, πλησίον του LAD
- Adiponectin-LAD: έκφραση mRNA αντιπονεκτίνης στον επικαρδιακό λιπώδη ιστό, πλησίον του LAD

- Resistin-RCA: έκφραση mRNA ρεζιστίνης στον επικαρδιακό λιπώδη ιστό, πλησίον της RCA
- RBP4-RCA: έκφραση mRNA RBP4 στον επικαρδιακό λιπώδη ιστό, πλησίον της RCA
- Adiponectin-RCA: έκφραση mRNA αντιπονεκτίνης στον επικαρδιακό λιπώδη, ιστό πλησίον της RCA

Όλες οι εξετάσεις PCR πραγματοποιήθηκαν εις διπλούν για κάθε δείγμα λιπώδους ιστού.

Πίνακας 1. Οι ακολουθίες των γονιδιακών εκκινήτων που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη [202].

Primer	Sequence
Human resistin F	5'-TGCAGGATGAAAGCTCTCTGT-3'
Human resistin R	5'-TGGCAGTGACATGTGGTCTC-3'
Human RBP4 F	5'-CTTGCGCGCGGTTCCC-3'
Human RBP4 R	5'-TTGACTCGGAAGCTGCTCAC-3'
Human Adiponectin F	5'-TGGTGAGAAGGGTGAGAA-3'
Human Adiponectin R	5'-AGATCTTGGTAAAGCGAATG-3'

Abbreviations: F: forward, RBP4: retinol-binding protein 4, R: reverse.

Μετρήσεις enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Η μέτρηση της ρεζιστίνης ορού έγινε με το ELISA kit (R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA) [204]. Ο intra-assay συντελεστής μεταβλητότητας ήταν <6% και ο inter-assay <10%.

Η μέτρηση της RBP4 ορού έγινε με το ELISA kit (ALPCO Diagnostics, Salem, MA, USA) [205,206]. Ο intra-assay συντελεστής μεταβλητότητας ήταν 5% και ο inter-assay <10%.

Η μέτρηση της αντιπονεκτίνης ορού έγινε με το ELISA kit (ALPCO DIAGNOSTICS, Salem, NH, USA) [207]. Ο intra-assay συντελεστής μεταβλητότητας ήταν 5% και ο inter-assay 5%.

Εξετάσεις αίματος

Οι βιοχημικές παράμετροι προσδιορίστηκαν από δείγματα αίματος με τυπικές εργαστηριακές μεθόδους. Η λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την εξίσωση Friedewald $LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$ (TC: ολική χοληστερόλη, HDL-C: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, TG: τριγλυκερίδια ορού) σε άτομα με $TG \leq 400$ mg/dL. Η μη-HDL-χοληστερόλη υπολογίστηκε ως $TC - HDL-C$. Ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης υπολογίστηκε με βάση τον τύπο CKD-EPI.

Υπερηχοκαρδιογραφία

Όλες οι ηχοκαρδιογραφικές εικόνες λήφθηκαν μέσω υπερήχων (Vivid I; GE Medical; Horten, Νορβηγία), με μετατροπέα συστοιχίας φάσης 1,5 έως 4 MHz. Όλες οι εικόνες ελήφθησαν από τον ίδιο έμπειρο Καρδιολόγο, με τον εξεταζόμενο ασθενή σε αριστερή πλάγια θέση κατάκλισης. Έγινε ολοκληρωμένη αξιολόγηση και μελέτη της δομής και της λειτουργίας της καρδιάς από τον ίδιο Καρδιολόγο, σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Ηχοκαρδιογραφίας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιαγγειακής Απεικόνισης [208]. Έγιναν οι παρακάτω μετρήσεις:

- Πάχος τοιχωμάτων αριστερής και δεξιάς κοιλίας [κανονικοποίηση ως προς επιφάνεια σώματος (BSA)]
- Τελοδιαστολικές διαστάσεις και όγκοι αριστερής και δεξιάς κοιλίας (κανονικοποίηση ως προς BSA)
- Τελοσυστολικές διαστάσεις και όγκοι αριστερού και δεξιού κόλπου (κανονικοποίηση ως προς BSA)
- Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (μέθοδος Simpson)

- Χρόνος επιτάχυνσης στο φάκελο της ταχύτητας της πνευμονικής αρτηρίας (PVAcT)
- Μέτρηση ταχυτήτων E και A με παλμικό Doppler στη μιτροειδή και τριγλώχινα βαλβίδα
- Μέτρηση ταχυτήτων Ea, Aa και Sa με ιστικό Doppler στο διαφραγματικό τμήμα και στο πλάγιο τοίχωμα του μιτροειδικού και τριγλωχινικού δακτυλίου, και υπολογισμό του μέσου όρου αυτών
- Μέτρηση μέγιστης αορτικής ταχύτητας με συνεχές Doppler
- Υπολογισμός όγκου παλμού (κανονικοποιημένου ως προς BSA) από το ολοκλήρωμα χρόνου-ταχύτητας με παλμικό Doppler στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας και τη διάμετρο του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας
- Υπολογισμός της συστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας από το σήμα παλινδρόμησης της τριγλώχινας με το συνεχές Doppler και τη διάμετρο και εισπνευστική μεταβλητότητα της κάτω κοίλης φλέβας

Ομαδοποίηση των ασθενών

Το σύνολο των ασθενών διαιρέθηκε σε δύο ομάδες:

- **A ΟΜΑΔΑ**, που περιελάμβανε αυτούς που διαγνώστηκαν με οποιασδήποτε βαρύτητας στεφανιαία νόσο. Ανήκουν 30 ασθενείς, ενός ασθενούς με νόσο ενός αγγείου, 14 ασθενών με νόσο δύο αγγείων και 15 ασθενών με νόσο τριών αγγείων. ΣΝ στον LAD βρέθηκε σε 29 ασθενείς, ενώ ΣΝ στην RCA ανιχνεύθηκε σε 21 ασθενείς.
- **B ΟΜΑΔΑ**, που περιελάμβανε τους υπόλοιπους 11 ασθενείς, δηλαδή, τους «ελεύθερους» στεφανιαίας νόσου (σύμφωνα με τα κριτήρια αποκλεισμού).

Στατιστική ανάλυση

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με το λογισμικό IBM SPSS Statistics 23.0. Η δοκιμασία Shapiro-Wilk εφαρμόστηκε για να ελεγχθεί η κανονική κατανομή των μεταβλητών που εξετάστηκαν. Οι μεταβλητές με κανονική κατανομή εκφράστηκαν ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση (mean $\pm$ SD), ενώ αυτές με μη κανονική κατανομή ως διάμεσος (ελάχιστο-μέγιστο) (median (minimum-maximum)). Συγκρίσεις μεταξύ ανεξάρτητων ομάδων έγινε με το t-test (για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή) και με το Mann-Whitney U test (για τις μεταβλητές με μη κανονική κατανομή). Συγκρίσεις μεταξύ >2 ανεξάρτητων ομάδων έγινε με το Kruskal-Wallis test. Πριν γίνει η ανάλυση συσχετίσεων, οι παράμετροι με μη κανονική κατανομή υπεβλήθησαν σε λογαριθμική μετατροπή αν οι κατανομές ήταν θετικά λοξές ή σε ύψωση σε δύναμη (δεύτερη) αν ήταν αρνητικά λοξές. Λογαριθμική μετατροπή των μη κανονικών κατανομών έγινε μόνο για την καλύτερη αναγνώριση των ακραίων τιμών (outliers). Ανάλυση για την διαγραφή των ακραίων τιμών έγινε με βάση την απόσταση Cook (τιμές με απόσταση Cook $>4/n$ θεωρήθηκαν ακραίες τιμές, όπου n ο αριθμός των παρατηρήσεων) προ της ανάλυσης συσχετίσεων. Οι μονοπαραγοντικές συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων έγιναν με τον συντελεστή συσχέτισης Spearman. Πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση backward stepwise για την πρόβλεψη του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και του λόγου E/A (διαμιτροειδική ροή), χρησιμοποιώντας την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI), την ύπαρξη ή μη ΣΝ, το logadipokine-LAD, και το logadipokine (circulating), ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Το δίπλευρο $P<0.05$ θεωρήθηκε ως το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 ΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Όλοι οι ασθενείς ήταν άνδρες με ηλικία που κυμαίνονταν μεταξύ 38 και 83 ετών, με μέση ηλικία τα 66 έτη. Εξ' αυτών, οι 17 ήταν υπέρβαροι και οι 16 παχύσαρκοι (mean BMI 28.4 ± 3.5 kg/m²) (**Πίνακας 2**). Οι επεμβάσεις που εκτελέστηκαν στους ασθενείς ήταν: αμιγής αορτοστεφανιαία παράκαμψη σε 29 ασθενείς, αμιγής αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας σε 9 ασθενείς, συνδυασμένη αορτοστεφανιαία παράκαμψη και αντικατάσταση ανιούσας αορτής σε 1 ασθενή και, αμιγής αντικατάσταση τη ανιούσας αορτής σε 2 ασθενείς. Οι ενδείξεις της καρδιοχειρουργικής επέμβασης ήταν οι εξής: στεφανιαία νόσος με στηθάγχη (13) ή πρόσφατο έμφραγμα (14), σημαντικού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας ($n = 9$), νεοδιαγνωσθείσα καρδιακή ανεπάρκεια (2), και διάταση της ανιούσας θωρακικής αορτής (3). Η ομάδα της στεφανιαίας νόσου περιελάμβανε 1 ασθενή με νόσο ενός αγγείου, 14 ασθενείς με νόσο δύο αγγείων και 15 ασθενείς με νόσο τριών αγγείων. Η νόσος αφορούσε τον πρόσθιο κατιόντα (LAD) σε 29 ασθενείς, την δεξιά στεφανιαία (RCA) σε 21 ασθενείς, και την περισπωμένη (CX) σε 15 ασθενείς. Από τα προεγχειρητικά καρδιολογικά ευρήματα, η αρτηριακή υπέρταση υπήρχε σε 28 ασθενείς και η κολπική μαρμαρυγή σε ένα ασθενή. Οι προεγχειρητικές τιμές των βιοχημικών παραμέτρων των ασθενών συνολικά, καθώς και κάθε ομάδας χωριστά (με ΣΝ και χωρίς ΣΝ), παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3**.

Πίνακας 2. Τα σημαντικότερα προεγχειρητικά χαρακτηριστικά, συν-νοσηρότητας και φαρμακευτικής αγωγής των ασθενών της μελέτης, πρώτα συνολικά όλων των ασθενών (πρώτη στήλη), μετά των ασθενών χωρίς ΣΝ (δεύτερη στήλη) και μετά των ασθενών με ΣΝ (τρίτη στήλη) [202].

	Σύνολο (n=41)	Χωρίς στεφανιαία νόσο (n=11)	Με στεφανιαία νόσο (n=30)
Ηλικία (έτη)	66 (38-83)	66 (39-81)	66 (38-83)
Σωματικό βάρος (kg)	82,6±12,3	83,0±13,0	82,4±12,2
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m²)	28,4±3,5	28,2±3,8	28,5±3,5
Ποσοστό σωματικού λίπους (%)	30,7±4,1	30,5±4,5	30,8±4,0
Λεπτός/Υπέρβαρος/Παχύσαρκος	6/17/16	3/4/4	3/13/12
Νόσος 1/2/3 αγγείων	1/14/15	0/0/0	1/14/15
Υπέρταση	28	10	18
Κολπική Μαρμαρυγή	1	1	0
Χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια	4	1	3
Κάπνισμα ποτέ/πρώην/ενεργός	5/14/19	2/3/5	3/11/14
Κοινωνική κατανάλωση αλκοόλ	19	6	13
Μέτρια/Αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ	7/12	3/3	4/9
Στατίνες	27	3	24
Β-Αποκλειστές	26	4	22
Αποκλειστές συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης	25	10	15

Πίνακας 3. Οι σημαντικότερες προεγχειρητικές βιοχημικές παράμετροι των ασθενών της μελέτης (των δύο ομάδων, και συνολικά) [202].

	Σύνολο (n=41)	Χωρίς στεφανιαία νόσο (n=11)	Με στεφανιαία νόσο (n=30)
Γλυκόζη (mg/dL)	101±14	100±11	103±15
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	165 (107-295)	188 (167-252)	147 (107-295)
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	156 (61-401)	152 (81-335)	159 (61-401)
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)	33 (20-83)	41(24-83)	33 (20-51)
LDL- χοληστερόλη (mg/dL)	92 (55-228)	109 (85-173)	81 (55-228)
nonHDL- χοληστερόλη (mg/dL)	126 (81-262)	157 (101-207)	113 (81-262)
Κρεατινίνη (mg/dL)	1,07±0,23	1,03±0,14	1,08±0,25
eGFR (mL/min/1.73m²)	76±18	78±14	76±19
Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (μIU/mL)	1,37 (0,19-3,83)	1,16 (0,19-3,12)	1,38 (0,38-3,83)
Ελεύθερη T₄ (ng/dL)	0,88±0,13	0,87±0,10	0,89±0,15
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	4 (1-83)	4 (2-16)	4 (1-83)

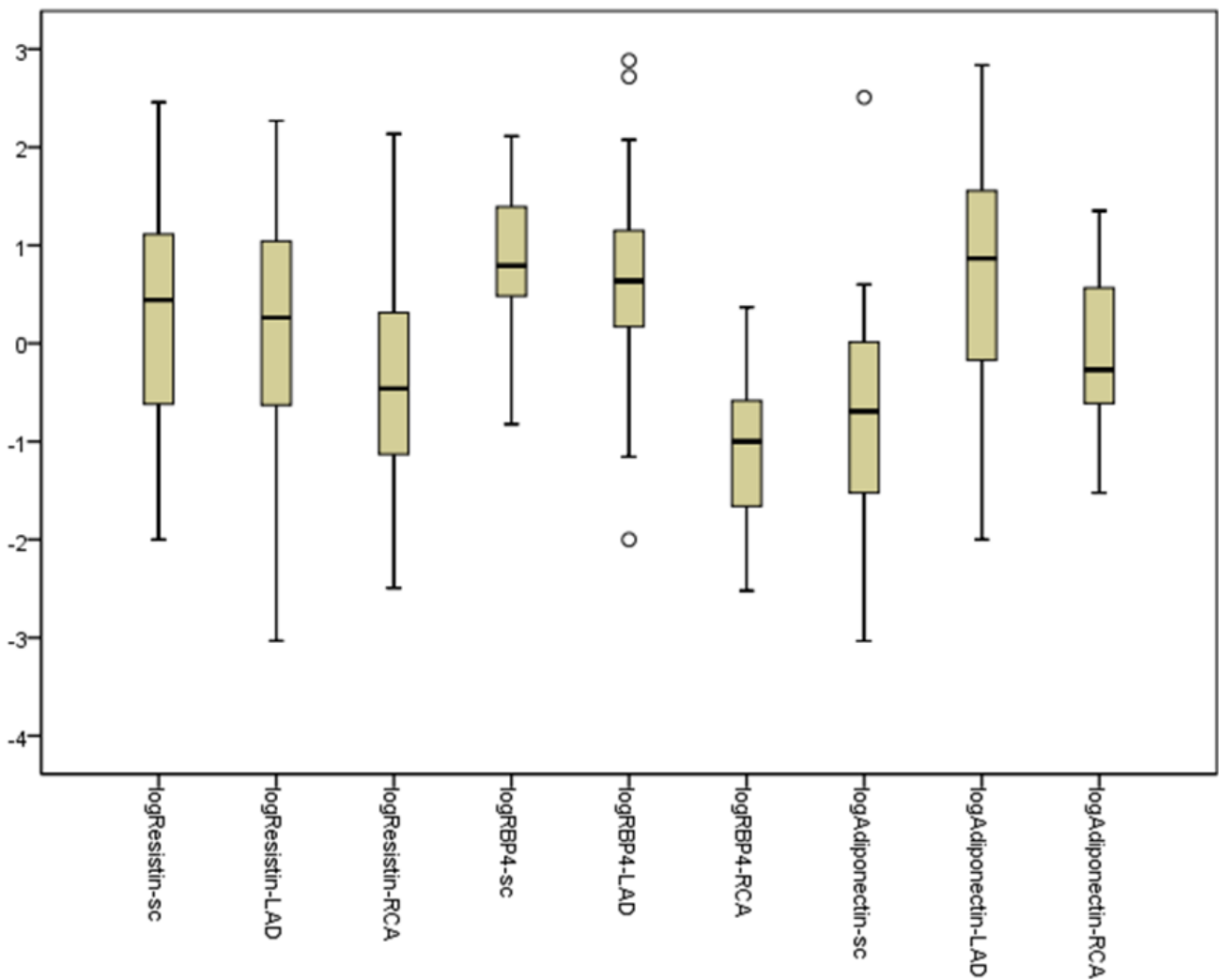
eGFR, υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

4.2 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΔΥΟ ΟΜΑΔΩΝ

Στο **Σχήμα 1** εμφανίζονται σχηματικά, τα λογαριθμισμένα επίπεδα αντιποκινών. Στον **Πίνακα 4** φαίνονται συγκριτικά οι τιμές των επιπέδων του mRNA στο λιπώδη ιστό και τα επίπεδα των λιποκινών στον ορό, μεταξύ των δύο ομάδων (με ΣΝ και χωρίς ΣΝ). Δεν αναδείχθηκε διαφορά στην έκφραση mRNA της ρεξιστίνης, RBP4 και αντιπονεκτίνης τόσο στο υποδόριο όσο και στο επικαρδιακό λίπος μεταξύ των ατόμων με ΣΝ και χωρίς ΣΝ. Τα επίπεδα αδιπονεκτίνης ορού ήταν χαμηλότερα σε ασθενείς με ΣΝ, σε σχέση με αυτά των ασθενών χωρίς ΣΝ ($p < 0,001$). Η στατιστική σημαντικότητα των συγκρίσεων έκφρασης του mRNA αντιποκίνης στο λιπώδη ιστό και των επιπέδων αντιποκίνης ορού σε ασθενείς με, και χωρίς ΣΝ, δεν επηρεάστηκε μετά από διόρθωση, για τη θεραπεία με στατίνες.

Όταν συγκρίθηκαν τα άτομα με ΣΝ στο LAD με εκείνα χωρίς ΣΝ στο LAD, δεν υπήρχε διαφορά στα επίπεδα resistin-LAD ($p = 0,229$), RBP4-LAD ($p = 0,218$) και αντιπονεκτίνη-LAD ($p = 0,426$). Δεν υπήρχε διαφορά στο resistin-RCA ($p = 0,230$), RBP4-RCA ($p = 0,774$) και αντιπονεκτίνη-RCA ($p = 0,322$) μεταξύ των ατόμων με ΣΝ στο RCA και χωρίς ΣΝ στο RCA.

Σχήμα 1. Θηκογράμματα logmRNA ρεζιστίνης, πρωτεΐνης δέσμευσης ρετινόλης 4 (RBP4) και αντιπονεκτίνης στον υποδόριο λιπώδη ιστό (sc), επикаρδιακό λιπώδη ιστό κοντά στον LAD και επикаρδιακό λιπώδη ιστό κοντά στην RCA. Οι τιμές που είναι τουλάχιστον 1,5 φορά το ενδοτεταρτημοριακό εύρος μεγαλύτερες από το τρίτο τεταρτημόριο ή τουλάχιστον 1,5 φορά το ενδοτεταρτημοριακό εύρος μικρότερο από το πρώτο τεταρτημόριο υποδηλώνονται, ως ακραίες τιμές (μικροσκοπικοί κύκλοι) [202].



Πίνακας 4. Έκφραση αντιποκινών στο λιπώδη ιστό και στον ορό των συμμετεχόντων (με και χωρίς ΣΝ) [202].

	All (<i>n</i> =41)	No CAD (<i>n</i> = 11)	CAD (<i>n</i> =30)	<i>p</i> value (CAD vs No CAD)
Resistin-sc	2.52 (0.01–287.27)	4.74 (0.10–287.27)	1.93 (0.01–96.72)	0.201
Resistin-LAD	1.90 (0.01–186.03)	0.74 (0.01–186.03)	3.82 (0.03–121.86)	0.251
Resistin-RCA	0.35 (0.01–136.62)	0.78 (0.06–136.62)	0.35 (0.01–56.87)	0.126
Circulating resistin (ng/mL)	5.99 (3.80–13.37)	7.65 (4.55–13.37)	5.93 (3.80–11.52)	0.147
RBP4-sc	6.32 (0.15–129.95)	5.42 (0.60–129.95)	6.35 (0.15–69.64)	0.837
RBP4-LAD	4.21 (0.01–764.97)	3.56 (0.01–39.30)	4.64 (0.12–764.97)	0.195
RBP4-RCA	0.10 (0.01–2.34)	0.09 (0.01–2.34)	0.10 (0.01–0.67)	0.724
Circulating RBP4 (mg/L)	13.31 ± 1.55	13.93 ± 1.19	12.99 ± 1.64	0.102
Adiponectin-sc	0.21 (0.01–4.00)	0.71 (0.01–2.58)	0.15 (0.01–4.00)	0.052
Adiponectin-LAD	7.40 (0.01–687.77)	3.24 (0.01–687.77)	15.16 (0.20–338.67)	0.356
Adiponectin-RCA	0.58 (0.03–22.51)	0.58 (0.09–22.51)	0.70 (0.03–20.57)	0.848
Circulating adiponectin (mg/L)	3.06 (1.77–12.89)	6.55 (2.34–12.89)	2.50 (1.77–5.82)	<0.001

Data are expressed as mean ± standard deviation for normally distributed variables or median (minimum–maximum) for non-normally distributed variables. Comparisons between individuals with CAD and the ones without CAD were performed with independent *t*-test for normally distributed variables and Mann–Whitney *U* test for non-normal variables. *P* values in bold indicate statistically significant differences

CAD coronary artery disease, *LAD* left anterior descending artery, *RBP4* retinol-binding protein 4, *RCA* right coronary artery, *sc* subcutaneous

4.3 ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΩΝ ΜΕ ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ

Οι συσχετίσεις έκφρασης mRNA του λιπώδους ιστού των αντιποκινών με ηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους φαίνονται αναλυτικά στον **Πίνακα 5**. Η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας συσχετίστηκε αρνητικά με το RBP4-LAD. Το κλάσμα εξώθησης (ejection fraction, EF) της αριστερής κοιλίας συσχετίστηκε αρνητικά με την αντιπονεκτίνη-LAD. Ο λόγος E/A (διαμτροειδική ροή) συσχετίστηκε αρνητικά με τη resistin-LAD και RBP4-LAD. Η μέγιστη ταχύτητα στην αορτική βαλβίδα (AVVmax) συσχετίστηκε θετικά με resistin-RCA, RBP4-RCA και αντιπονεκτίνη-RCA. Το RBP4-LAD συσχετίστηκε θετικά με το λόγο του κύματος E της διαμτροειδικής ροής/μέσο όρο διαφραγματικού και πλάγιου τοιχώματος/τελοδιαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας [MVE/Ea(s-l)/LVEDV ($\rho = 0,762$, $p = 0,028$)], που αποτελεί δείκτη εκτίμησης της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας [209].

4.4 ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΓΡΑΜΜΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

Συστολική απόδοση αριστερής κοιλίας

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση παλινδρόμησης για την πρόβλεψη του κλάσματος εξώθησης (EF) της αριστερής κοιλίας, χρησιμοποιώντας ως ανεξάρτητες μεταβλητές την ηλικία, το BMI, την ύπαρξη ή όχι ΣΝ, το logαντιπονεκτίνη-LAD, και log(κυκλοφορούσα στον ορό αντιπονεκτίνη). Το τελικό μοντέλο περιελάμβανε μόνο μία ανεξάρτητη μεταβλητή, τη logαντιπονεκτίνη-LAD (τυποποιημένο $\beta = -0,382$, $p = 0,050$).

Διαστολική λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση παλινδρόμησης για την πρόβλεψη του λόγου E/A (διαμτροειδική ροή), χρησιμοποιώντας ως ανεξάρτητες μεταβλητές την ηλικία, το BMI, την ύπαρξη ή όχι ΣΝ, το logρεζιστίνη-LAD, και log(κυκλοφορούσα στον ορό ρεζιστίνη). Το τελικό μοντέλο (προσαρμοσμένο $R^2 = 0,336$, $p = 0,012$) περιελάμβανε το BMI (τυποποιημένο $\beta = -0,345$, $p = 0,092$) και τη logρεζιστίνη-LAD (τυποποιημένη $\beta = -0,455$, $p = 0,031$), ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Έτσι, ο μόνος ανεξάρτητος προσδιοριστικός παράγοντας του λόγου E/A ήταν η logρεζιστίνη-LAD.

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση για την πρόβλεψη του λόγου E/A (διαμτροειδική ροή) χρησιμοποιώντας ως ανεξάρτητες μεταβλητές την ηλικία, το BMI, την ύπαρξη ή όχι ΣΝ, το logRBP4-LAD και το RBP4-ορού. Το τελικό μοντέλο (προσαρμοσμένο $R^2 = 0,389$, $p = 0,006$) περιελάμβανε το BMI (τυποποιημένο $\beta = -0,366$, $p = 0,061$) και logRBP4-LAD (τυποποιημένο $\beta = -0,500$, $p = 0,014$), ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Έτσι, ο μόνος ανεξάρτητος προσδιοριστικός παράγοντας του λόγου E/A ήταν το logRBP4-LAD.

Πίνακας 5. Συσχετίσεις έκφρασης mRNA του λιπώδους ιστού των αντιποκινών με ηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους [202].

		Resistin-LAD		Resistin-RCA		RBP4-LAD		RBP4-RCA		Adiponectin-LAD		Adiponectin-RCA	
		rho	p value	rho	p value	rho	p value	Rho	p value	rho	p value	rho	p value
LVIVSd (cm)	1.0(0.8–1.6)	–0.058	0.782	0.252	0.259	0.213	0.318	–0.028	0.900	–0.199	0.341	0.180	0.399
LVPWTd (cm)	1.0(0.8–1.5)	–0.001	0.998	0.062	0.785	–0.116	0.607	0.051	0.821	–0.050	0.825	0.348	0.113
LVIDd (cm)	5.3±0.8	–0.131	0.552	–0.327	0.127	–0.665	0.001	0.211	0.358	0.013	0.952	0.040	0.852
LVEDVi (mL/m ²)	70.7±21.6	–0.153	0.485	–0.330	0.116	–0.611	0.002	0.012	0.958	–0.016	0.943	0.015	0.942
LVEF (%)	55(33–65)	0.119	0.503	–0.112	0.527	–0.173	0.352	–0.006	0.975	–0.390	0.025	–0.096	0.585
LAd (cm)	4.0±0.5	0.211	0.385	0.082	0.739	0.390	0.099	0.144	0.555	0.070	0.781	0.002	0.994
MVE/A	0.80 (0.57–2.25)	–0.529	0.024	–0.230	0.329	–0.458	0.049	0.155	0.514	–0.074	0.764	–0.082	0.737
MVE/Ea(s-l)	9.8±1.9	0.297	0.405	0.418	0.229	0.300	0.433	–0.527	0.117	0.050	0.898	–0.018	0.960
Aroot (cm)	3.3±0.6	0.156	0.488	0.049	0.824	0.049	0.833	0.182	0.405	–0.253	0.269	0.466	0.029
AVVmax (m/s)	1.7 (0.7–5.5)	0.191	0.447	0.578	0.015	–0.178	0.495	0.494	0.044	–0.212	0.430	0.796	<0.001

Data are expressed as mean±SD for normally distributed variables or median (minimum–maximum) for non-normally distributed variables. The univariate associations between the parameters of interest were assessed with Spearman's correlation analysis. Values in bold indicate statistically significant associations

Aroot aortic root diameter, *AVVmax* aortic valve peak velocity, *LAD* left anterior descending artery, *LAd* left atrial diameter, *LVEDVi* left ventricular end-diastolic volume indexed to body surface area, *LVEF* left ventricular ejection fraction, *LVIDd* left ventricular end-diastolic internal diameter, *LVIVSd* left ventricular interventricular septum thickness at end-diastole, *LVPWTd* left ventricular posterior wall thickness at end-diastole, *MVE/A* ratio of early to late diastolic transmitral flow velocity, *MVE/Ea(s-l)* ratio of the early diastolic transmitral flow velocity to the average of septal and lateral early diastolic mitral annular velocity, *RBP4* retinol-binding protein 4, *RCA*: right coronary artery

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα βασικά ευρήματα της παρούσας μελέτης περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Η ευρεθείσα αυξημένη έκφραση mRNA αντιπνεκτίνης από τον επикаρδιακό λιπώδη ιστό συσχετίστηκε με επηρεασμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας
- Η ευρεθείσα αυξημένη έκφραση mRNA ρεξιστίνης και RBP4 από τον επикаρδιακό λιπώδη ιστό συσχετίστηκε με επηρεασμένη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας
- Η έκφραση mRNA ρεξιστίνης, RBP4 και αντιπνεκτίνης του επикаρδιακού λιπώδους ιστού δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ατόμων με και χωρίς ΣΝ με ευρήματα στην αντίστοιχη στεφανιαία αρτηρία

Ας δούμε τώρα αναλυτικότερα, καθένα από τα παραπάνω ευρήματα, σε μια προσπάθεια να κατανοήσουμε ενδεχόμενους μηχανισμούς των σχέσεων αυτών.

5.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΩΝ ΜΕ ΤΗ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Αντίστροφη συσχέτιση βρέθηκε στην παρούσα μελέτη μεταξύ EF και έκφρασης mRNA της αντιπνεκτίνης από τον επикаρδιακό λιπώδη ιστό της αριστερής κοιλίας. Αυτό υποδηλώνει θετική ρύθμιση για την παραγωγή αντιπνεκτίνης από το επикаρδιακό λίπος της αριστερής κοιλίας, σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Πράγματι, έχει αναφερθεί στο παρελθόν ότι η αυξημένη παραγωγή αντιπνεκτίνης από την καρδιά συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων του εγκεφάλου και αρνητικά με το EF της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης EF [210]. Επιπλέον, έχει περιγραφεί αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ επιπέδων αντιπνεκτίνης

πλάσματος και EF και αυξημένα επίπεδα αντιπονεκτίνης πλάσματος σε άτομα με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια [189-191]. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι τα νατριουρητικά πεπτίδια έχουν αναφερθεί ότι σχετίζονται θετικά με την παραγωγή αντιπονεκτίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ότι η αντιπονεκτίνη έχει αποδειχθεί ότι ασκεί ευεργετικές επιδράσεις στη συστολική λειτουργία του μυοκαρδίου μέσω ενός αντιοξειδωτικού μηχανισμού και της AMP-ενεργοποιημένης πρωτεϊνικής κινάσης εξαρτώμενης παραγωγής του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα ανάπτυξης, η αύξηση της αντιπονεκτίνης από τον επικαρδιακό λιπώδη ιστό πιθανώς αντιπροσωπεύει έναν αντισταθμιστικό παράγοντα της καρδιακής δυσλειτουργίας [210-213]. Ακόμη, η μελέτη μας διαπίστωσε ότι το κλάσμα εξωθήσεως EF συσχετίστηκε μόνο με την αντιπονεκτίνη-LAD, αλλά όχι με αντιπονεκτίνη-RCA, υποδηλώνοντας ότι η θετική ρύθμιση της παραγωγής αντιπονεκτίνης από τον επικαρδιακό λιπώδη ιστό μπορεί να εμφανιστεί μόνο τοπικά, και αντιστοιχεί στα τμήματα του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας, που υπάρχει συστολική δυσλειτουργία.

5.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΩΝ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Η μελέτη μας έδειξε ότι αυξημένα επίπεδα τόσο της ρεζιστίνης-LAD όσο και της RBP4-LAD συσχετίστηκαν με παρατεταμένη χάλαση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, όπως υποδεικνύεται από το μειωμένο λόγο E/A στη διαμυτροειδική ροή (mitral valve E to A waves ratio, MVE/A). Είναι σημαντικό ότι η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σχετίστηκε μόνο με την έκφραση mRNA αντιποκινών στο επικαρδιακό λίπος της περιοχής του LAD που αντιστοιχεί στο μυοκαρδιακό τμήμα της αριστερής κοιλίας. Επισημαίνεται κατ' αυτόν τον τρόπο η πιθανή ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτιση. Η ρεζιστίνη και η RBP4 που εκκρίνονται από τον επικαρδιακό λιπώδη ιστό του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας μπορεί

να προάγουν την ανάπτυξη μειωμένης διατασιμότητας της αριστερής κοιλίας με αποτέλεσμα τη διαστολική δυσλειτουργία τύπου παρατεταμένης χάλασης. Τα επίπεδα ρεζιστίνης και RBP4 ορού έχουν αναφερθεί και στο παρελθόν να σχετίζονται με διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας, τονίζοντας το ρόλο αυτών των αντιποκινών στην ανάπτυξη της καρδιακής ανεπάρκειας [192-195]. Ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός αποσαφηνίστηκε πρόσφατα από τους Zhao et al., οι οποίοι πραγματοποίησαν πειράματα σε ποντίκια [214]. Όσον αφορά τον μηχανισμό της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας που μεσολαβείται από RBP4, οι Zhang et al. Απέδειξαν, ότι με τον αποκλεισμό του RBP4 στην καρδιά των ποντικών μειώθηκε η επίπτωση οξείας καρδιακής δυσλειτουργίας μέσω της αρνητικής ρύθμισης της πυρόπτωσης των καρδιομυοκυττάρων [215]. Η παρούσα μελέτη κατέδειξε για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία, τη σχέση της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας με την έκφραση mRNA ρεζιστίνης και RBP4 στο επικαρδιακό λίπος, προτείνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την πιθανή παρακρινή επίδραση αυτών των αντιποκινών στο γειτνιάζον μυοκάρδιο. Αυτό το παρακρινικό αποτέλεσμα μπορεί να υπάρχει, ανεξάρτητα από οποιαδήποτε συστηματική επίδραση της ρεζιστίνης και της RBP4 ορού, όπως προτείνεται από τα αποτελέσματα της ανάλυσης παλινδρόμησης της παρούσας μελέτης.

5.3 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΩΝ ΜΕ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Η AVVmax (aortic valve velocity) αυξάνεται και σχετίζεται με τη βαρύτητα της στένωσης της ασβεστωμένης αορτικής βαλβίδας. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε θετική συσχέτιση της AVVmax με την έκφραση mRNA ρεζιστίνης, RBP4 και αντιπονεκτίνης, από τον επικαρδιακό λιπώδη ιστό πλησίον της RCA. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η RCA διασχίζει τη

δεξιά κολποκοιλιακή αύλακα, η οποία βρίσκεται σε άμεση γειτνίαση με τον ινώδη σκελετό της καρδιάς, τα δείγματα που συλλέχθηκαν από τον επικαρδιακό λιπώδη ιστό κοντά στην RCA ουσιαστικά συλλέχθηκαν από μια γειτονική περιοχή στον ινώδη σκελετό της καρδιάς, η ασβεστοποίηση του οποίου αναμένεται να είναι αυξημένη σε άτομα με ασβέστωση της αορτικής βαλβίδας [216]. Επομένως, η εκτεταμένη ασβέστωση του επικαρδιακού λιπώδους ιστού κοντά στην RCA μπορεί να προκαλεί θετική ρύθμιση στην έκφραση του mRNA της ρεζιστίνης, του RBP4 και της αντιπονεκτίνης σε περιπτώσεις αορτής στένωσης. Αυτός ο πιθανός μηχανισμός συσχέτισης θα μπορούσε να επιβεβαιωθεί περαιτέρω από προηγούμενες μελέτες, που κατέδειξαν την επαγωγή της έκφρασης της αντιπονεκτίνης στα λιποκύτταρα από την ορμόνη οστεοκαλσίνη (που προάγει την ασβεστοποίηση) και τη συσχέτιση της αγγειακής έκφρασης της αντιπονεκτίνης με την αγγειακή ασβεστοποίηση [217,218].

5.4 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΩΝ ΜΕ ΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

Η σύγκριση της έκφρασης mRNA του επικαρδιακού λιπώδους ιστού με τα επίπεδα ορού της ρεζιστίνης, RBP4 και αντιπονεκτίνης μεταξύ ατόμων με ΣΝ και χωρίς ΣΝ, ανέδειξε σημαντική διαφορά μόνο για τα επίπεδα αντιπονεκτίνης ορού. Είναι γεγονός ότι η κυκλοφορούσα στον ορό αντιπονεκτίνη έχει αποδειχθεί στο παρελθόν, ότι είναι μειωμένη σε ασθενείς με ΣΝ και ότι εμπλέκεται σε «αντι-αθηροσκληρωτικά» παθοφυσιολογικά μονοπάτια [183,219]. Η ετερογένεια στις αναφερόμενες στη βιβλιογραφία συσχετίσεις της έκφρασης mRNA ρεζιστίνης, RBP4 και αντιπονεκτίνης στον επικαρδιακό λιπώδη ιστό με τη ΣΝ, μπορεί να αποτελεί παράγοντα αμφισβήτησης της θεωρίας, ότι οι παραγόμενες από τον επικαρδιακό λιπώδη ιστό αντιποκίνες, θα μπορούσαν να παρουσιάζουν αιτιολογική συσχέτιση με τη στεφανιαία αθηροσκληρήνωση, μέσω παρακρινικών μηχανισμών [198-201,220,221]. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη σε

αυτές τις μελέτες ανεμένετο να έχουν πιο συχνά διαστολική και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας συγκριτικά με άτομα χωρίς ΣΝ, οι αναφερόμενες συσχετίσεις έκφρασης mRNA της ρεζιστίνης, RBP4 και της αντιπονεκτίνης του επικαρδιακού λιπώδους ιστού με τη ΣΝ, θα μπορούσαν τουλάχιστον σε κάποιες μελέτες να αποδοθούν στη συσχέτιση αυτών των αντιποκινών με τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας [222,223]. Μεταξύ ασθενών με ΣΝ, η έκφραση mRNA της ρεζιστίνης στον επικαρδιακό λιπώδη ιστό βρέθηκε να σχετίζεται, μόνο σε αυτούς, με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, υποδηλώνοντας την πιθανή ύπαρξη συγχυτικού παράγοντα της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας [201,221]. Επιπλέον, η έκφραση mRNA της αντιπονεκτίνης αποδείχθηκε ότι είναι χαμηλότερη σε ασθενείς με πολυαγγειακή ΣΝ και όχι στα άτομα με μονοαγγειακή νόσο [220]. Η παρούσα μελέτη ανέδειξε για πρώτη φορά, ότι η τοπική (δηλαδή, πλησίον του LAD ή της RCA) επικαρδιακή έκφραση mRNA λιποκινών στον λιπώδη ιστό, δεν σχετίζεται με την παρουσία σημαντικής στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας που τροφοδοτεί τη σχετική περιοχή του μυοκαρδίου. Ενισχύεται έτσι περαιτέρω η θεωρία του πιθανού ουδέτερου παρακρινικού ρόλου αυτών των αντιποκινών, που παράγονται από τον επικαρδιακό λιπώδη ιστό στην στεφανιαία αθηροσκλήρωση.

5.5 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

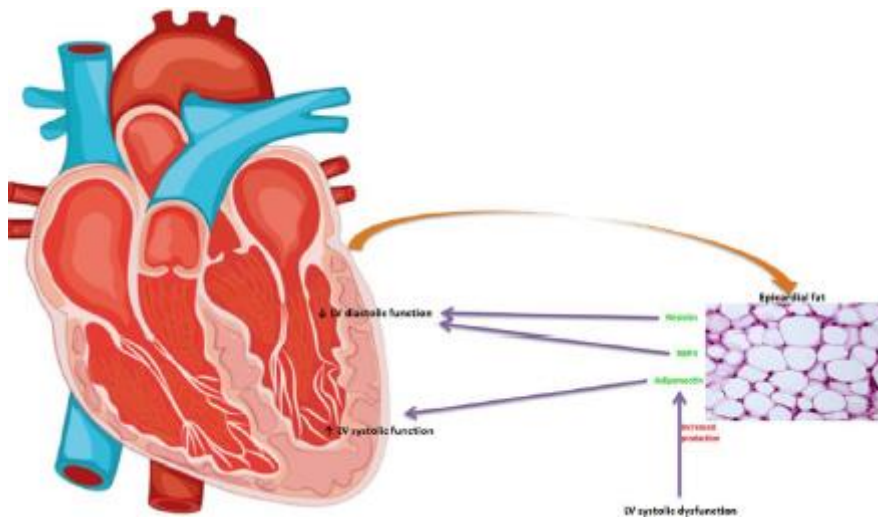
Η πρωτοτυπία της μελέτης μας στηρίζεται στα παρακάτω στοιχεία. Πρώτα-πρώτα, το γεγονός ότι εφαρμόστηκε μια νέα προσέγγιση για να προσδιοριστεί, αν η τοπική έκφραση των αντιποκινών (δηλαδή πλησίον του LAD ή της RCA) στον επικαρδιακό λιπώδη ιστό, μπορεί να σχετίζεται με την παρουσία σημαντικής στένωσης στην αντίστοιχη στεφανιαία αρτηρία ή με τη δομή και τη λειτουργικότητα του αντίστοιχου μυοκαρδιακού τμήματος. Δεύτερον, σε αντίθεση με τη συντριπτική πλειοψηφία των προηγούμενων σχετικών μελετών, ο πληθυσμός

της παρούσας μελέτης περιελάμβανε μόνο μη διαβητικούς ασθενείς, εξαλείφοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την πιθανή επίδραση του διαβήτη στη μελέτη των αντιποκινών [185]. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας θα πρέπει ωστόσο να ερμηνευτούν, και υπό το πρίσμα ορισμένων περιορισμών. Πρώτον, ένα ποσοστό συμμετεχόντων αξιολογήθηκε στην περίοδο μετά από πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, γεγονός το οποίο μπορεί να έχει επίπτωση στην έκφραση του mRNA των αντιποκινών στα δείγματα επикаρδιακού λιπώδους ιστού, πλησίον προσφάτως επουλωθέντων μυοκαρδιακών τοιχωμάτων. Δεύτερον, το εύρος κατανομής των mRNA των αντιποκινών ήταν σχετικά ευρύ, ωστόσο, οι σχετικές παράμετροι αξιολογήθηκαν μετά από λογαριθμικό μετασχηματισμό, με αποτέλεσμα λιγότερο λοξές κατανομές με μειωμένη μεταβλητότητα. Παρόμοιο ευρύ φάσμα έκφρασης mRNA του επикаρδιακού λιπώδους ιστού αντιποκινών έχει αναφερθεί στο παρελθόν [224]. Πράγματι, οι μη κανονικές λοξές κατανομές με την παρουσία ακραίων τιμών (outliers) αναγνωρίζονται ολοένα και περισσότερο ως ένα μη ασυνήθιστο χαρακτηριστικό της έκφρασης του ανθρώπινου γονιδιώματος, που μπορεί να σχετίζεται με διάφορους μηχανισμούς, όπως π.χ. η γονιδιακή αλληλεπίδραση και η ατελής διεισδυτικότητα των γονιδίων [225]. Τρίτον, λαμβάνοντας υπόψη την αναδρομική φύση (μη προοπτική) της παρούσας μελέτης, οι παρατηρούμενες σχέσεις μεταξύ της έκφρασης mRNA αντιποκινών στο επикаρδιακό λίπος και των υπό μελέτη παραμέτρων, δεν μπορούν να αποδειχθούν αιτιολογικές. Επιπλέον, ένα ποσοστό του πληθυσμού της μελέτης ελάμβανε στατίνες, η λήψη των οποίων μπορεί να επηρεάσει την έκφραση του mRNA των αντιποκινών. Πέμπτον, πρέπει να αναγνωρισθεί ότι τα μη παραμετρικά στατιστικά τεστ που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη, χαρακτηρίζονται γενικά ως χαμηλότερης ισχύος από τα αντίστοιχα παραμετρικά. Τέλος, ο αριθμός των ασθενών με ΣΝ ήταν μεγαλύτερος από τον αριθμό ατόμων χωρίς ΣΝ με αποτέλεσμα τη μειωμένη ισχύ στη μελέτη, για τον εντοπισμό σημαντικών διαφορών. Οι δύο αυτές παρατηρήσεις συνδυαστικά, μπορεί να αντιπροσωπεύουν σημαντικό περιορισμό της μελέτης, ως προς την

αύξηση της πιθανότητας σφάλματος τύπου II. Για αυτό το λόγο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων, για να επιβεβαιωθεί η απουσία στατιστικά σημαντικών διαφορών των υπό μελέτη παραμέτρων.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, το mRNA της αντιπονεκτίνης στον επикаρδιακό λιπώδη ιστό συσχετίστηκε με τη συστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, ενώ η αυξημένη έκφραση mRNA της ρεξιστίνης και της RBP4 στον επикаρδιακό λιπώδη ιστό συσχετίστηκε με τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (**Εικόνα 45**). Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστεί, αν αυτές οι συσχετίσεις αντιπροσωπεύουν αιτιολογικές σχέσεις, και αν οι αντιποκίνες που παράγονται από τον επикаρδιακό λιπώδη ιστό θα μπορούσαν να αποτελούν μελλοντικούς θεραπευτικούς στόχους για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.



Εικόνα 45. Σχηματικά, η σχέση της έκφρασης των αντιποκινών στον επикаρδιακό λιπώδη ιστό με τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας [202].

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΛΙΠΟΚΙΝΩΝ ΠΟΥ ΕΚΚΡΙΝΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΠΙΚΑΡΔΙΑΚΟ ΛΙΠΩΔΗ ΙΣΤΟ ΣΤΟΥΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Οι αντιποκίνες που παράγονται από τον λιπώδη ιστό έχουν βρεθεί ότι εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των μεταβολικών και καρδιαγγειακών παθήσεων. Τα επίπεδα ορού συγκεκριμένων αντιποκινών, συμπεριλαμβανομένης της λεπτίνης, της αντιπονεκτίνης, της ρεζιστίνης και της πρωτεΐνης 4 που δεσμεύει τη ρετινόλη (RBP4), έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), υποδηλώνοντας πιθανό ρόλο αυτών των αντιποκινών στην παθογένεση της ΣΝ.

ΣΚΟΠΟΣ: Η διερεύνηση των σχέσεων της ρεζιστίνης, RBP4 και της αδιπονεκτίνης που παράγεται από τον επικαρδιακό λιπώδη ιστό με τη ΣΝ και την καρδιακή δομή και λειτουργία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Εξετάστηκαν 41 μη διαβητικοί άνδρες που είχαν προγραμματιστεί για καρδιοθωρακική επέμβαση. Προεγχειρητικά πραγματοποιήθηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις, υπερηχοκαρδιογραφία, στεφανιογραφία και εξετάσεις αίματος. Μετρήθηκαν τα επίπεδα στον ορό της ρεζιστίνης, της RBP4 και της αντιπονεκτίνης και της έκφρασης των mRNA τους στο θωρακικό υποδόριο λιπώδη ιστό και σε δύο δείγματα επικαρδίου λιπώδους ιστού, ένα κοντά στον αριστερό πρόσθιο κατιόντα κλάδο (LAD) (resistin-LAD, RBP4-LAD, adiponectin-LAD) και ένα άλλο κοντά στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία (RCA) (resistin-RCA, RBP4-RCA, adiponectin-RCA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας συσχετίστηκε αρνητικά με την αντιπονεκτίνη-LAD ($\rho = -0,390$, $p = 0,025$). Ο λόγος των κυμάτων E/A (διαμετροειδική ροή), ως δείκτης της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, συσχετίστηκε αρνητικά με την ρεζιστίνη-LAD ($\rho = -0,529$, $p = 0,024$) και το RBP4-LAD ($\rho = -0,458$, $p = 0,04$).

Δεν υπήρχε διαφορά στην επикаρδιακή έκφραση mRNA ρεζιστίνης, RBP4 και αντιπονεκτίνης μεταξύ ατόμων με ΣΝ και εκείνων χωρίς ΣΝ. Όταν συγκρίναμε τα άτομα με ΣΝ στο LAD με αυτά χωρίς ΣΝ στο LAD, δεν υπήρχε διαφορά στη resistin-LAD, RBP4-LAD και adiponectin-LAD. Δεν υπήρχε διαφορά στη ρεζιστίνη-RCA, RBP4-RCA και αντιπονεκτίνη-RCA μεταξύ των ατόμων με ΣΝ στην RCA και εκείνων χωρίς ΣΝ στην RCA.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αύξηση της έκφρασης του mRNA της αντιπονεκτίνης στον επикаρδιακό λιπώδη ιστό συσχετίστηκε με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ενώ η έκφραση mRNA τόσο της ρεζιστίνης όσο και της RBP4 συνδέθηκε με τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: αντιποκίνες, αντιπονεκτίνη, λιποκίνες, ρεζιστίνη, συνδεόμενη με την ρετινόλη πρωτεΐνη 4, επикаρδιακό λίπος, στεφανιαία νόσος, αορτοστεφανιαία παράκαμψη, συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας, διαστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας.

ABSTRACT IN ENGLISH**ADIPOKINES SECRETED BY THE EPICARDIAC FAT TISSUE IN
CARDIOTHORACIC SURGERY PATIENTS**

INTRODUCTION: Adipokines produced by adipose tissue have been found to be involved in the pathophysiology of metabolic and cardiovascular diseases. Serum levels of specific adipokines, including leptin, adiponectin, resistin, and retinol-binding protein 4 (RBP4), have been associated with the presence of coronary artery disease (CAD), suggesting a potential role of these adipokines in the pathogenesis of CAD.

AIM: To investigate the relationships of resistin, RBP4 and adiponectin produced by epicardial adipose tissue with CAD and cardiac structure and function.

MATERIAL AND METHOD: Forty-one non-diabetic males scheduled for cardiothoracic surgery were examined. Anthropometric measurements, echocardiography, coronary angiography, and blood analysis were performed preoperatively. We measured the serum levels of resistin, RBP4, and adiponectin and their mRNA expression in thoracic subcutaneous adipose tissue and two epicardial adipose tissue samples, one close to left anterior descending artery (LAD) (resistin-LAD, RBP4-LAD, adiponectin-LAD), and another close to the right coronary artery (RCA) (resistin-RCA, RBP4-RCA, adiponectin-RCA).

RESULTS: Left ventricular (LV) ejection fraction correlated negatively with adiponectin-LAD ($\rho = -0.390$, $p = 0.025$). The ratio of early to late diastolic trans mitral flow velocity, as an index of LV diastolic function, correlated negatively with resistin-LAD ($\rho = -0.529$, $p = 0.024$) and RBP4-LAD ($\rho = -0.458$, $p = 0.049$). There was no difference in epicardial adipose tissue mRNA expression of resistin, RBP4, and adiponectin between individuals with CAD and those without CAD. When we compared the individuals with CAD in the LAD with

those without CAD in the LAD, there was no difference in resistin-LAD, RBP4-LAD, and adiponectin-LAD. There was no difference in resistin-RCA, RBP4-RCA, and adiponectin-RCA between the individuals with CAD in the RCA and those without CAD in the RCA.

CONCLUSION: Elevation of epicardial adipose tissue mRNA expression of adiponectin was associated with LV systolic dysfunction, while that of both resistin and RBP4 was linked to LV diastolic dysfunction.

KEY-WORDS: adipokines; adiponectin; lipokines; resistin; retinol binding protein 4; epicardial fat; coronary artery disease; coronary artery bypass grafting; left ventricular systolic function; left ventricular diastolic function.

ALEXANDRA LIAKOPOULOU

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Netter, Frank H. 1906-1991. Atlas of Human Anatomy. Seventh edition. Philadelphia, PA, Elsevier, 2019.
2. Gray, Henry, et al. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 39th ed. / Edinburgh ; New York, Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
3. Mann D, Bonow R, Zipes D, Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th Edition, Elsevier Saunders, 2014. .
4. Rehman I, Rehman A. Anatomy, Thorax, Heart. StatPearls. Treasure Island (FL)2023.
5. Waschke J, Paulsen F (eds), Sobotta Atlas of Human Anatomy, 15th ed, Elsevier, Urban & Fischer. Copyright 2013.
6. Buckberg GD, Nanda NC, Nguyen C, Kocica MJ. What Is the Heart? Anatomy, Function, Pathophysiology, and Misconceptions. J Cardiovasc Dev Dis 2018; 5.
7. Chaudhry R, Rahman S, Law MA. Anatomy, Thorax, Heart Arteries. StatPearls. Treasure Island (FL)2023.
8. Mori S, Tretter JT, Spicer DE, Bolender DL, Anderson RH. What is the real cardiac anatomy? Clin Anat 2019; 32:288-309.
9. Crawford M, DiMarco J, Paulus W: Cardiology, 2nd Edition, Mosby Edition, 2004.
10. Guyton A, Hall J: Textbook of Medical Physiology, 11th Edition, Elsevier Saunders, 2006.
11. Αποστολάκης Σ: Εισαγωγή στην Καρδιοχειρουργική Ενηλίκων και Παιδών, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα 2020.
12. Cohn L (Ed): Cardiac Surgery in the Adult. 3rd Edition, Mac Graw Hill Medical 2008
13. Wheatley D: Surgery of Coronary Artery Disease, 2nd Edition, Arnold Edition. 2003.
14. Barratt-Boyes Cardiac Surgery. 3rd Edition. Churchill Livingstone. 2003.
15. Kaiser L, Kron I, Spray T (Eds): Mastery of Cardiothoracic Surgery. 2nd Edition, Lippincott Williams and Wilkins 2007.

16. Αποστολάκης Σ: Καρδιοχειρουργική: "Η περιεγχειρητική αγωγή". Εκδόσεις Εργοπράξιον, Αθήνα. 2003.
17. Yuh D, Vricella L, Baumgartner W (Eds): The Johns Hopkins Manual of Cardiothoracic Surgery. Mac Graw Hill Medical. 2007.
18. Pathophysiology. Ivan Damjanov. 1st edition. 2018. Saunders.
19. Medical Physiology. Boron, Boulpaep. 3rd edition. 2016. Elsevier.
20. Silvani A, Calandra-Buonaura G, Dampney RA, Cortelli P. Brain-heart interactions: physiology and clinical implications. Philos Trans A Math Phys Eng Sci 2016; 374.
21. Chaudhry R, Miao JH, Rehman A. Physiology, Cardiovascular. StatPearls. Treasure Island (FL)2023.
22. Servier Medical Art. Licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License. <https://smart.servier.com/>.
23. Control of Cardiac Output. SimpleMed. <https://simplemed.co.uk/subjects/cardiovascular/control-of-cardiac-output>.
24. Fruhbeck G. Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders. Methods Mol Biol 2008; 456:1-22.
25. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2548-2556.
26. An SM, Cho SH, Yoon JC. Adipose Tissue and Metabolic Health. Diabetes Metab J 2023; 47:595-611.
27. Matafome P, Seica R. Function and Dysfunction of Adipose Tissue. Adv Neurobiol 2017; 19:3-31.
28. Harvey I, Boudreau A, Stephens JM. Adipose tissue in health and disease. Open Biol 2020; 10:200291.

29. Richard AJ, White U, Elks CM, Stephens JM. Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al, editors. Endotext. South Dartmouth (MA)2000.
30. Σπυρίδων Ζανανδρίτσος. Επίπεδα Ρεξιστίνης σε Ασθενείς Με Θρόμβωση. 2010. <https://pergamos.lib.uoa.gr/uoa/dl/frontend/file/lib/default/data/1311307/theFile>.
31. Zwick RK, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, Plikus MV. Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue. Cell Metab 2018; 27:68-83.
32. Stevens & Lowe's Human Histology (Fourth Edition). 2015. ScienceDirect.
33. Kiess W, Petzold S, Topfer M, Garten A, Bluher S, Kapellen T, et al. Adipocytes and adipose tissue. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; 22:135-153.
34. Tam CS, Lecoultre V, Ravussin E. Brown adipose tissue: mechanisms and potential therapeutic targets. Circulation 2012; 125:2782-2791.
35. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. N Engl J Med 2009; 360:1509-1517.
36. Radin MJ, Sharkey LC, Holycross BJ. Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. Vet Clin Pathol 2009; 38:136-156.
37. Camp HS, Ren D, Leff T. Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes. Trends Mol Med 2002; 8:442-447.
38. Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. Nat Rev Mol Cell Biol 2006; 7:885-896.
39. Dani C. Embryonic stem cell-derived adipogenesis. Cells Tissues Organs 1999; 165:173-180.
40. Qian S, Tang Y, Tang QQ. Adipose tissue plasticity and the pleiotropic roles of BMP signaling. J Biol Chem 2021; 296:100678.

41. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DT. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther* 2014; 4:416-429.
42. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 2007; 153:907-917.
43. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol* 2022; 19:593-606.
44. Li C, Liu X, Adhikari BK, Chen L, Liu W, Wang Y, et al. The role of epicardial adipose tissue dysfunction in cardiovascular diseases: an overview of pathophysiology, evaluation, and management. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14:1167952.
45. Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *Int J Obes* 1990; 14:1013-1022.
46. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B* 1989; 94:225-232.
47. Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, Dallegri F, Carbone F. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 2019; 278:254-260.
48. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, Blaha J, Anderlova K, Lacinova Z, et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4620-4627.
49. Chaldakov GN, Fiore M, Stankulov IS, Manni L, Hristova MG, Antonelli A, et al. Neurotrophin presence in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome: a role for NGF and BDNF in cardiovascular disease? *Prog Brain Res* 2004; 146:279-289.

50. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5:1.
51. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108:2460-2466.
52. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005; 29:251-255.
53. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5:56.
54. Bhandari B, Quintanilla Rodriguez BS, Masood W. Ischemic Cardiomyopathy. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2023.
55. Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2017). *Robbins Basic Pathology* (10th ed.). Elsevier - Health Sciences Division.
56. Hermiz C, Sedhai YR. Angina. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2023.
57. Duggan JP, Peters AS, Trachiotis GD, Antevil JL. Epidemiology of Coronary Artery Disease. *Surg Clin North Am* 2022; 102:499-516.
58. Brown JC, Gerhardt TE, Kwon E. Risk Factors for Coronary Artery Disease. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2023.
59. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., 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. *Circulation* 1995; 92:1355-1374.
60. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report

- from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:840-856.
61. Bui QT, Prempeh M, Wilensky RL. Atherosclerotic plaque development. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41:2109-2113.
 62. Rognoni A, Cavallino C, Veia A, Bacchini S, Rosso R, Facchini M, et al. Pathophysiology of Atherosclerotic Plaque Development. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2015; 13:10-13.
 63. Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 2005; 365:1577-1589.
 64. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019; 12:e005375.
 65. Cannon CP. Cardiovascular disease and modifiable cardiometabolic risk factors. *Clin Cornerstone* 2008; 9:24-38; discussion 39-41.
 66. O'Donnell CJ, Kannel WB. Cardiovascular risks of hypertension: lessons from observational studies. *J Hypertens Suppl* 1998; 16:S3-7.
 67. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012; 366:321-329.
 68. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407:233-241.
 69. Chung IM, Schwartz SM, Murry CE. Clonal architecture of normal and atherosclerotic aorta: implications for atherogenesis and vascular development. *Am J Pathol* 1998; 152:913-923.
 70. Benditt EP. Implications of the monoclonal character of human atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 1977; 86:693-702.
 71. Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1370-1380.

72. Reardon CA, Getz GS. Mouse models of atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12:167-173.
73. Breslow JL. Genetics of lipoprotein abnormalities associated with coronary artery disease susceptibility. *Annu Rev Genet* 2000; 34:233-254.
74. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-1143.
75. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
76. Berk BC, Abe JI, Min W, Surapisitchat J, Yan C. Endothelial atheroprotective and anti-inflammatory mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 947:93-109; discussion 109-111.
77. Gimbrone MA, Jr., Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 902:230-239; discussion 239-240.
78. Prasad K. Current Status of Primary, Secondary, and Tertiary Prevention of Coronary Artery Disease. *Int J Angiol* 2021; 30:177-186.
79. Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133:e38-360.
80. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, Borodulin K, Mannisto S, Jula A, et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *BMJ* 2016; 352:i721.
81. Short L, La VT, Patel M, Pai RG. Primary and Secondary Prevention of CAD: A Review. *Int J Angiol* 2022; 31:16-26.

82. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42:3227-3337.
83. Candelino M, Tagi VM, Chiarelli F. Cardiovascular risk in children: a burden for future generations. *Ital J Pediatr* 2022; 48:57.
84. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41:407-477.
85. Kloner RA, Chaitman B. Angina and Its Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22:199-209.
86. Joshi PH, de Lemos JA. Diagnosis and Management of Stable Angina: A Review. *JAMA* 2021; 325:1765-1778.
87. Manfredi R, Verdoia M, Compagnucci P, Barbarossa A, Stronati G, Casella M, et al. Angina in 2022: Current Perspectives. *J Clin Med* 2022; 11.
88. Stouffer, Runge, Patterson, Rossi. *Netter's Cardiology*, 3rd Edition. 2019. Elsevier.
89. Counseller Q, Aboelkassem Y. Recent technologies in cardiac imaging. *Front Med Technol* 2022; 4:984492.
90. Doenst T, Thiele H, Haasenritter J, Wahlers T, Massberg S, Haverich A. The Treatment of Coronary Artery Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119:716-723.
91. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023; 44:3720-3826.
92. Goyal A, Zeltser R. Unstable Angina. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2023.
93. Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc Res* 2017; 113:1708-1718.

94. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2023; 148:e9-e119.
95. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145:e18-e114.
96. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42:1289-1367.
97. Basit H, Malik A, Huecker MR. Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. StatPearls. Treasure Island (FL)2023.
98. Arslan F, Damman P, Zwart B, Appelman Y, Voskuil M, de Vos A, et al. 2020 ESC Guidelines on acute coronary syndrome without ST-segment elevation : Recommendations and critical appraisal from the Dutch ACS and Interventional Cardiology working groups. *Neth Heart J* 2021; 29:557-565.
99. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39:119-177.
100. Ripa MS. The ECG as decision support in STEMI. *Dan Med J* 2012; 59:B4413.

101. Birnbaum Y, Ye Y, Smith SW, Jneid H. Rapid Diagnosis of STEMI Equivalent in Patients With Left Bundle-Branch Block: Is It Feasible? *J Am Heart Assoc* 2021; 10:e023275.
102. Lizzo JM, Chowdhury YS. Posterior Myocardial Infarction. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2023.
103. Lu L, Liu M, Sun R, Zheng Y, Zhang P. Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments. *Cell Biochem Biophys* 2015; 72:865-867.
104. Khalil H. Traditional and novel diagnostic biomarkers for acute myocardial infarction. *The Egyptian Journal of Internal Medicine* 2022; 34:87.
105. Gu X, Wang L, Liu S, Shan T. Adipose tissue adipokines and lipokines: Functions and regulatory mechanism in skeletal muscle development and homeostasis. *Metabolism* 2023; 139:155379.
106. Gavalda-Navarro A, Villarroya J, Cereijo R, Giralt M, Villarroya F. The endocrine role of brown adipose tissue: An update on actors and actions. *Rev Endocr Metab Disord* 2022; 23:31-41.
107. Rodriguez A, Becerril S, Hernandez-Pardos AW, Fruhbeck G. Adipose tissue depot differences in adipokines and effects on skeletal and cardiac muscle. *Curr Opin Pharmacol* 2020; 52:1-8.
108. Martin SS, Blaha MJ, Muse ED, Qasim AN, Reilly MP, Blumenthal RS, et al. Leptin and incident cardiovascular disease: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2015; 239:67-72.
109. Poetsch MS, Strano A, Guan K. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11:354.
110. Chandrasekaran B, Dar O, McDonagh T. The role of apelin in cardiovascular function and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:725-732.

111. Shibata R, Numaguchi Y, Matsushita K, Sone T, Kubota R, Ohashi T, et al. Usefulness of adiponectin to predict myocardial salvage following successful reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101:1712-1715.
112. Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T, Miyamoto S, Soejima H, Hokamaki J, et al. The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2003; 89:667.
113. Shibata R, Ouchi N, Ohashi K, Murohara T. The role of adipokines in cardiovascular disease. *J Cardiol* 2017; 70:329-334.
114. Takeishi Y, Niizeki T, Arimoto T, Nozaki N, Hirono O, Nitobe J, et al. Serum resistin is associated with high risk in patients with congestive heart failure--a novel link between metabolic signals and heart failure. *Circ J* 2007; 71:460-464.
115. Askin L, Abus S, Tanriverdi O. Resistin and Cardiovascular Disease: A Review of the Current Literature Regarding Clinical and Pathological Relationships. *Curr Cardiol Rev* 2022; 18:e290721195114.
116. Ali S, Alam R, Ahsan H, Khan S. Role of adipokines (omentin and visfatin) in coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2023; 33:483-493.
117. Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17:115-130.
118. Flores-Cortez YA, Barragan-Bonilla MI, Mendoza-Bello JM, Gonzalez-Calixto C, Flores-Alfaro E, Espinoza-Rojo M. Interplay of retinol binding protein 4 with obesity and associated chronic alterations (Review). *Mol Med Rep* 2022; 26.
119. Ji Y, Song J, Su T, Gu X. Adipokine Retinol Binding Protein 4 and Cardiovascular Diseases. *Front Physiol* 2022; 13:856298.

120. Moraes-Vieira PM, Yore MM, Dwyer PM, Syed I, Aryal P, Kahn BB. RBP4 activates antigen-presenting cells, leading to adipose tissue inflammation and systemic insulin resistance. *Cell Metab* 2014; 19:512-526.
121. Pereira S, Cline DL, Glavas MM, Covey SD, Kieffer TJ. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocr Rev* 2021; 42:1-28.
122. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Compr Physiol* 2018; 8:1031-1063.
123. Caron A, Lee S, Elmquist JK, Gautron L. Leptin and brain-adipose crosstalks. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19:153-165.
124. Li VL, Kim JT, Long JZ. Adipose Tissue Lipokines: Recent Progress and Future Directions. *Diabetes* 2020; 69:2541-2548.
125. Leiria LO, Tseng YH. Lipidomics of brown and white adipose tissue: Implications for energy metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2020; 1865:158788.
126. Frigolet ME, Gutierrez-Aguilar R. The Role of the Novel Lipokine Palmitoleic Acid in Health and Disease. *Adv Nutr* 2017; 8:173S-181S.
127. Macedo APA, Munoz VR, Cintra DE, Pauli JR. 12,13-diHOME as a new therapeutic target for metabolic diseases. *Life Sci* 2022; 290:120229.
128. Thomou T, Mori MA, Dreyfuss JM, Konishi M, Sakaguchi M, Wolfrum C, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature* 2017; 542:450-455.
129. Ouchi N, Ohashi K, Shibata R, Murohara T. Protective Roles of Adipocytokines and Myokines in Cardiovascular Disease. *Circ J* 2016; 80:2073-2080.
130. Smekal A, Vaclavik J. Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2017; 161:31-40.

131. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Anagnostis P, Mikhailidis DP. Should adipokines be considered in the choice of the treatment of obesity-related health problems? *Curr Drug Targets* 2010; 11:122-135.
132. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271:10697-10703.
133. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270:26746-26749.
134. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221:286-289.
135. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998; 8:335-338.
136. Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *Int J Prev Med* 2020; 11:136.
137. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:79-83.
138. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46:459-469.
139. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68:975-981.
140. Lo J, Dolan SE, Kanter JR, Hemphill LC, Connelly JM, Lees RS, et al. Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1677-1682.

141. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B, Frystyk J, Persson MM, Berglund G, et al. Plasma adiponectin levels in relation to carotid intima media thickness and markers of insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:2758-2762.
142. Hayashi M, Shibata R, Takahashi H, Ishii H, Aoyama T, Kasuga H, et al. Association of adiponectin with carotid arteriosclerosis in predialysis chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2011; 34:249-255.
143. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:85-89.
144. Kojima S, Funahashi T, Otsuka F, Maruyoshi H, Yamashita T, Kajiwarra I, et al. Future adverse cardiac events can be predicted by persistently low plasma adiponectin concentrations in men and marked reductions of adiponectin in women after acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2007; 194:204-213.
145. Ohashi T, Shibata R, Morimoto T, Kanashiro M, Ishii H, Ichimiya S, et al. Correlation between circulating adiponectin levels and coronary plaque regression during aggressive lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome: subgroup analysis of JAPAN-ACS study. *Atherosclerosis* 2010; 212:237-242.
146. Rask L, Anundi H, Fohlman J, Peterson PA. The complete amino acid sequence of human serum retinol-binding protein. *Ups J Med Sci* 1987; 92:115-146.
147. Rocchi M, Covone A, Romeo G, Faraonio R, Colantuoni V. Regional mapping of RBP4 to 10q23----q24 and RBP1 to 3q21----q22 in man. *Somat Cell Mol Genet* 1989; 15:185-190.
148. Cioffi CL, Dobri N, Freeman EE, Conlon MP, Chen P, Stafford DG, et al. Design, synthesis, and evaluation of nonretinoid retinol binding protein 4 antagonists for the

- potential treatment of atrophic age-related macular degeneration and Stargardt disease. *J Med Chem* 2014; 57:7731-7757.
149. Tabesh M, Noroozi A, Amini M, Feizi A, Saraf-Bank S, Zare M. Association of retinol-binding protein 4 with metabolic syndrome in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *J Res Med Sci* 2017; 22:28.
 150. Naylor HM, Newcomer ME. The structure of human retinol-binding protein (RBP) with its carrier protein transthyretin reveals an interaction with the carboxy terminus of RBP. *Biochemistry* 1999; 38:2647-2653.
 151. Kanai M, Raz A, Goodman DS. Retinol-binding protein: the transport protein for vitamin A in human plasma. *J Clin Invest* 1968; 47:2025-2044.
 152. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436:356-362.
 153. Herman MA, Kahn BB. Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *J Clin Invest* 2006; 116:1767-1775.
 154. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316:129-139.
 155. Wang H, Chu WS, Hemphill C, Elbein SC. Human resistin gene: molecular scanning and evaluation of association with insulin sensitivity and type 2 diabetes in Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2520-2524.
 156. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409:307-312.
 157. Lazar MA. Resistin- and Obesity-associated metabolic diseases. *Horm Metab Res* 2007; 39:710-716.

158. Vrachnis N, Belitsos P, Sifakis S, Dafopoulos K, Siristatidis C, Pappa KI, et al. Role of Adipokines and Other Inflammatory Mediators in Gestational Diabetes Mellitus and Previous Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Endocrinology* 2012; 2012:549748.
159. Gabriely I, Ma XH, Yang XM, Atzmon G, Rajala MW, Berg AH, et al. Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process? *Diabetes* 2002; 51:2951-2958.
160. Levy JR, Davenport B, Clore JN, Stevens W. Lipid metabolism and resistin gene expression in insulin-resistant Fischer 344 rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282:E626-633.
161. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet* 2002; 359:46-47.
162. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5452-5455.
163. McTernan PG, Kusminski CM, Kumar S. Resistin. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17:170-175.
164. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004; 12:962-971.
165. Stumvoll M, Haring H. Resistin and adiponectin--of mice and men. *Obes Res* 2002; 10:1197-1199.
166. Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61:2485-2496.
167. Park HK, Ahima RS. Resistin in rodents and humans. *Diabetes Metab J* 2013; 37:404-414.

168. Li S, Xu RX, Zhang Y, Guo YL, Zhu CG, Liu G, et al. Relation of resistin to proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 levels in coronary artery disease patients with different nutritional status. *J Endocrinol Invest* 2015; 38:1291-1299.
169. Lee JK, Schnee J, Pang M, Wolfert M, Baum LG, Moremen KW, et al. Human homologs of the *Xenopus* oocyte cortical granule lectin XL35. *Glycobiology* 2001; 11:65-73.
170. Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M, Suzuki Y, Matsuhisa A, Toyoshima K, et al. Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. *J Biol Chem* 2001; 276:23456-23463.
171. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:E1253-1261.
172. Wesener DA, Wangkanont K, McBride R, Song X, Kraft MB, Hodges HL, et al. Recognition of microbial glycans by human intelectin-1. *Nat Struct Mol Biol* 2015; 22:603-610.
173. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007; 56:1655-1661.
174. Herder C, Ouwens DM, Carstensen M, Kowall B, Huth C, Meisinger C, et al. Adiponectin may mediate the association between omentin, circulating lipids and insulin sensitivity: results from the KORA F4 study. *Eur J Endocrinol* 2015; 172:423-432.
175. Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, Takahashi R, Takeshita K, Kataoka Y, et al. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men. *Atherosclerosis* 2011; 219:811-814.
176. Kataoka Y, Shibata R, Ohashi K, Kambara T, Enomoto T, Uemura Y, et al. Omentin prevents myocardial ischemic injury through AMP-activated protein kinase- and Akt-dependent mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2722-2733.

177. Narumi T, Watanabe T, Kadowaki S, Kinoshita D, Yokoyama M, Honda Y, et al. Impact of serum omentin-1 levels on cardiac prognosis in patients with heart failure. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13:84.
178. Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 88:29-33.
179. Shibata R, Ouchi N, Takahashi R, Terakura Y, Ohashi K, Ikeda N, et al. Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetol Metab Syndr* 2012; 4:37.
180. Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, Yang SJ, Seo JA, et al. Association of circulating omentin-1 level with arterial stiffness and carotid plaque in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10:103.
181. Shibata R, Takahashi R, Kataoka Y, Ohashi K, Ikeda N, Kihara S, et al. Association of a fat-derived plasma protein omentin with carotid artery intima-media thickness in apparently healthy men. *Hypertens Res* 2011; 34:1309-1312.
182. Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *Int J Mol Sci* 2019; 20.
183. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291:1730-1737.
184. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Obesity and risk of incident heart failure in older men with and without pre-existing coronary heart disease: does leptin have a role? *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1870-1877.
185. Christou GA, Tselepis AD, Kiortsis DN. The metabolic role of retinol binding protein 4: an update. *Horm Metab Res* 2012; 44:6-14.

186. Muse ED, Feldman DI, Blaha MJ, Dardari ZA, Blumenthal RS, Budoff MJ, et al. The association of resistin with cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2015; 239:101-108.
187. Khawaja T, Greer C, Thadani SR, Kato TS, Bhatia K, Shimbo D, et al. Increased regional epicardial fat volume associated with reversible myocardial ischemia in patients with suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2015; 22:325-333.
188. Uygur B, Celik O, Ozturk D, Erturk M, Otcu H, Ustabasioglu FE, et al. The relationship between location-specific epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerotic plaque burden in type 2 diabetic patients. *Kardiol Pol* 2017; 75:204-212.
189. Tengiz I, Turk UO, Alioglu E, Kirilmaz B, Tamer GS, Tuzun N, et al. The relationship between adiponectin, NT-pro-BNP and left ventricular ejection fraction in non-cachectic patients with systolic heart failure: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13:221-226.
190. Tang WH, Shrestha K, Tong W, Wang Z, Troughton RW, Borowski AG, et al. Nitric oxide bioavailability and adiponectin production in chronic systolic heart failure: relation to severity of cardiac dysfunction. *Transl Res* 2013; 162:26-33.
191. Cavusoglu E, Chopra V, Battala V, Ruwende C, Yanamadala S, Eng C, et al. Baseline plasma adiponectin levels as a predictor of left ventricular systolic dysfunction in patients referred for coronary angiography. *Am J Cardiol* 2008; 101:1073-1078.
192. Chavarria N, Kato TS, Khan R, Chokshi A, Collado E, Akashi H, et al. Increased levels of retinol binding protein 4 in patients with advanced heart failure correct after hemodynamic improvement through ventricular assist device placement. *Circ J* 2012; 76:2148-2152.
193. Butler J, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, de Rekeneire N, Rodondi N, Smith AL, et al. Serum resistin concentrations and risk of new onset heart failure in older persons: the

- health, aging, and body composition (Health ABC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:1144-1149.
194. Toczyłowski K, Hirnle T, Harasiuk D, Zabielski P, Lewczuk A, Dmitruk I, et al. Plasma concentration and expression of adipokines in epicardial and subcutaneous adipose tissue are associated with impaired left ventricular filling pattern. *J Transl Med* 2019; 17:310.
 195. Porcar-Almela M, Codoner-Franch P, Tuzon M, Navarro-Solera M, Carrasco-Luna J, Ferrando J. Left ventricular diastolic function and cardiometabolic factors in obese normotensive children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25:108-115.
 196. Zhou Y, Wei Y, Wang L, Wang X, Du X, Sun Z, et al. Decreased adiponectin and increased inflammation expression in epicardial adipose tissue in coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10:2.
 197. McKenney ML, Schultz KA, Boyd JH, Byrd JP, Alloosh M, Teague SD, et al. Epicardial adipose excision slows the progression of porcine coronary atherosclerosis. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9:2.
 198. Iacobellis G, di Gioia CR, Cotesta D, Petramala L, Travaglini C, De Santis V, et al. Epicardial adipose tissue adiponectin expression is related to intracoronary adiponectin levels. *Horm Metab Res* 2009; 41:227-231.
 199. Jaffer I, Riederer M, Shah P, Peters P, Quehenberger F, Wood A, et al. Expression of fat mobilizing genes in human epicardial adipose tissue. *Atherosclerosis* 2012; 220:122-127.
 200. Salgado-Somoza A, Teixeira-Fernandez E, Rubio J, Couso E, Gonzalez-Juanatey JR, Eiras S. Coronary artery disease is associated with higher epicardial retinol-binding protein 4 (RBP4) and lower glucose transporter (GLUT) 4 levels in epicardial and subcutaneous adipose tissue. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76:51-58.

201. Langheim S, Dreass L, Veschini L, Maisano F, Foglieni C, Ferrarello S, et al. Increased expression and secretion of resistin in epicardial adipose tissue of patients with acute coronary syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298:H746-753.
202. Christou GA, Andriopoulou CE, Liakopoulou A, Tsape E, Apostolakis E, Tselepis AD, et al. Unraveling the role of resistin, retinol-binding protein 4 and adiponectin produced by epicardial adipose tissue in cardiac structure and function: evidence of a paracrine effect. *Hormones (Athens)* 2023; 22:321-330.
203. Gomez-Ambrosi J, Silva C, Catalan V, Rodriguez A, Galofre JC, Escalada J, et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care* 2012; 35:383-388.
204. Christou KA, Christou GA, Karamoutsios A, Vartholomatos G, Gartzonika K, Tsatsoulis A, et al. The regulation of serum resistin levels in metabolically healthy and unhealthy obese individuals. *Hormones (Athens)* 2020; 19:523-529.
205. Christou GA, Tellis CC, Elisaf MS, Tselepis AD, Kiortsis DN. The relationship between retinol-binding protein 4 and apolipoprotein B-containing lipoproteins is attenuated in patients with very high serum triglycerides: A pilot study. *Hormones (Athens)* 2016; 15:99-105.
206. Christou GA, Tellis CC, Elisaf MS, Tselepis AD, Kiortsis DN. The changes in plasma retinol-binding protein 4 levels are associated with those of the apolipoprotein B-containing lipoproteins during dietary and drug treatment. *Angiology* 2012; 63:67-75.
207. Christou GA, Tellis KC, Elisaf MC, Tselepis AD, Kiortsis DN. High density lipoprotein is positively correlated with the changes in circulating total adiponectin and high molecular weight adiponectin during dietary and fenofibrate treatment. *Hormones (Athens)* 2012; 11:178-188.
208. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an

- update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28:1-39 e14.
209. Kasner M, Sinning D, Burkhoff D, Tschope C. Diastolic pressure-volume quotient (DPVQ) as a novel echocardiographic index for estimation of LV stiffness in HFpEF. *Clin Res Cardiol* 2015; 104:955-963.
 210. Takano H, Obata JE, Kodama Y, Kitta Y, Nakamura T, Mende A, et al. Adiponectin is released from the heart in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2009; 132:221-226.
 211. Shimano M, Ouchi N, Shibata R, Ohashi K, Pimentel DR, Murohara T, et al. Adiponectin deficiency exacerbates cardiac dysfunction following pressure overload through disruption of an AMPK-dependent angiogenic response. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49:210-220.
 212. Essick EE, Wilson RM, Pimentel DR, Shimano M, Baid S, Ouchi N, et al. Adiponectin modulates oxidative stress-induced autophagy in cardiomyocytes. *PLoS One* 2013; 8:e68697.
 213. Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, Asano Y, Ogai A, et al. Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:2070-2077.
 214. Zhao B, Bouchareb R, Lebeche D. Resistin deletion protects against heart failure injury by targeting DNA damage response. *Cardiovasc Res* 2022; 118:1947-1963.
 215. Zhang KZ, Shen XY, Wang M, Wang L, Sun HX, Li XZ, et al. Retinol-Binding Protein 4 Promotes Cardiac Injury After Myocardial Infarction Via Inducing Cardiomyocyte Pyroptosis Through an Interaction With NLRP3. *J Am Heart Assoc* 2021; 10:e022011.
 216. Barasch E, Gottdiener JS, Larsen EK, Chaves PH, Newman AB, Manolio TA. Clinical significance of calcification of the fibrous skeleton of the heart and atherosclerosis in

- community dwelling elderly. The Cardiovascular Health Study (CHS). *Am Heart J* 2006; 151:39-47.
217. Aubert CE, Liabeuf S, Amouyal C, Kemel S, Lajat-Kiss F, Lacorte JM, et al. Serum concentration and vascular expression of adiponectin are differentially associated with the diabetic calcifying peripheral arteriopathy. *Diabetol Metab Syndr* 2019; 11:32.
 218. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130:456-469.
 219. Fujishima Y, Maeda N, Matsuda K, Masuda S, Mori T, Fukuda S, et al. Adiponectin association with T-cadherin protects against neointima proliferation and atherosclerosis. *FASEB J* 2017; 31:1571-1583.
 220. Eiras S, Teixeira-Fernandez E, Shamagian LG, Fernandez AL, Vazquez-Boquete A, Gonzalez-Juanatey JR. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. *Cytokine* 2008; 43:174-180.
 221. Rachwalik M, Zysko D, Diakowska D, Kustrzycki W. Increased content of resistin in epicardial adipose tissue of patients with advanced coronary atherosclerosis and history of myocardial infarction. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62:554-560.
 222. Ahmadi N, Mao SS, Hajsadeghi F, Hacıoglu Y, Flores F, Gao Y, et al. Relation of subclinical left and right ventricular dysfunctions measured by computed tomography angiography with the severity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2011; 22:380-387.
 223. Lin FY, Zemedkun M, Dunning A, Gomez M, Labounty TM, Asim M, et al. Extent and severity of coronary artery disease by coronary CT angiography is associated with elevated left ventricular diastolic pressures and worsening diastolic function. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2013; 7:289-296 e281.

224. Shibasaki I, Nishikimi T, Mochizuki Y, Yamada Y, Yoshitatsu M, Inoue Y, et al. Greater expression of inflammatory cytokines, adrenomedullin, and natriuretic peptide receptor-C in epicardial adipose tissue in coronary artery disease. *Regul Pept* 2010; 165:210-217.
225. Mar JC. The rise of the distributions: why non-normality is important for understanding the transcriptome and beyond. *Biophys Rev* 2019; 11:89-94.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1. Σύνοψη των σημαντικότερων αντιποκινών/λιποκινών [105].

Overview of the target tissues of the main adipokines and lipokines.

Adipokines/ lipokines	Secretory site	Target tissue	Main functions
Adiponectin	WAT/BAT	Muscle/liver/pancreas/cardiovascular system/adipose tissue	Increases insulin sensitivity, anti-atherosclerosis, and anti-inflammatory, decreases body weight, suppresses glucose production in the liver, enhances fatty acid oxidation in skeletal muscle
Leptin	WAT	Brain/muscle/liver/pancreas/heart/ cardiovascular system/adipose tissue	Inhibits appetite and weight gain, controls substrate utilization in peripheral organs, regulates skeletal muscle protein metabolism
Chemerin	WAT	Kidney/heart/muscle/immune cell/ adipose tissue/immune cells	Regulates angiogenesis, adipogenesis, and glucose homeostasis, takes part in inflammatory and autoimmunological processes, plays anti-tumoral or tumor-promoting effects
Resistin	WAT	Muscle/immune cells/kidney/liver	Resists insulin action, participates in regulation of cellular stress, has pro-inflammatory properties
TNF- α		Muscle/immune cells/adipose tissue/ bone	Regulates fatty acid metabolism, induces insulin resistance, regulates adipogenesis and apoptosis, and inflammation
IL-6	WAT/BAT	Muscle/heart/immune cells/adipose tissue	Increases glucose uptake and fatty acid oxidation, regulates the level of free fatty acid transporter and intramuscular lipid content in skeletal muscle, plays the dual role of pro-inflammatory and anti-inflammatory
Visfatin	WAT	Liver/ovaries/immune cells/skeletal muscle/adipose tissue	Mediates the polytropic effect of leptin, participates in vascular remodeling and inflammation, exacerbates inflammation
FGF21	WAT/BAT	Skeletal muscle/heart/brain/pancreas	Regulates glucose and lipid homeostasis and insulin sensitivity, induces browning of WAT and activates BAT, controls energy expenditure
BMP8b	BAT	Bone/brain/adipose tissue	Enhances browning of WAT and the thermogenic capacity, increases sympathetic innervation and vascularization of adipose tissue, regulates energy balance
NRG4	BAT	Liver/cardiovascular system	Protects against diet-induced insulin resistance and hepatic steatosis, regulates energy balance and metabolism
Palmitoleate	WAT	Skeletal muscle/heart/pancreas/liver/ brain/adipose tissue	Regulates fatty acid synthesis and accumulation, leads to lipogenesis activation, decreases endoplasmic reticulum stress and apoptosis, reduces inflammation and oxidative stress in skeletal muscle
12,13-diHOME	BAT	Skeletal muscle/adipose tissue	Induces insulin-sensitizing effects, increases fatty acid uptake and mitochondrial fatty acid oxidation in skeletal muscle
12-HEPE	BAT	Skeletal muscle/skin	Improves glucose metabolism, inhibits the inflammation associated with contact hypersensitivity
FAHFAs	WAT/BAT	Pancreas/adipose tissue/liver/skeletal muscle/	Improve glucose tolerance and enhance systemic insulin sensitivity, promote glucose uptake, suppress proinflammatory cytokine production in adipose tissue, enhance glucose-stimulated insulin secretion and β -cell survival in the pancreas
LPA	WAT/BAT	Skeletal muscle/adipose tissue/ cardiovascular system/immune cell	Decreases insulin-stimulated Akt phosphorylation and mitochondrial energy metabolism in myotubes; influences many biological processes including brain development, embryo implantation, vasculogenesis, and hair follicle formation