



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Διευθυντής: Καθηγητής Παναγιώτης Γεωργούλιας**

**Διδακτορική Διατριβή**

**«ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΚΩΝ ΘΕΣΕΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΠΟΥ  
ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ  
ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ»**

υπό

**ΓΕΩΡΓΙΟΥ Κ. ΑΓΓΕΛΙΔΗ**

Πυρηνικού Ιατρού

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2020

© 2020 ΓΕΩΡΓΙΟΣ Κ. ΑΓΓΕΛΙΔΗΣ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:**

- |   |   |
|---|---|
| <b>1<sup>ος</sup> Εξεταστής<br/>(Επιβλέπων)</b> | <b>Παναγιώτης Γεωργούλιας</b><br>Καθηγητής, Πυρηνική Ιατρική, Τμ. Ιατρικής, Παν. Θεσσαλίας              |
| <b>2<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                 | <b>Ιωάννης Σκουλαρίγκης</b><br>Καθηγητής, Καρδιολογία, Τμ. Ιατρικής, Παν. Θεσσαλίας                     |
| <b>3<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                 | <b>Παναγούλα Κόλλια</b><br>Καθηγήτρια, Μοριακή Γενετική Ανθρώπου, Τμ. Βιολογίας, ΕΚΠΑ                   |
| <b>4<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                 | <b>Φίλιππος Τρυποστιάδης</b><br>Καθηγητής, Καρδιολογία, Τμ. Ιατρικής, Παν. Θεσσαλίας                    |
| <b>5<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                 | <b>Μαριάννα Βλοχού</b><br>Καθηγήτρια, Ακτινοδιαγνωστική, Τμ. Ιατρικής, Παν. Θεσσαλίας                   |
| <b>6<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                 | <b>Χρυσοβαλάντης-Ιωάννης Τσούγκος</b><br>Αναπλ. Καθηγητής, Ιατρική Φυσική, Τμ. Ιατρικής, Παν. Θεσσαλίας |
| <b>7<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                 | <b>Γρηγόριος Γιαμούζης</b><br>Επικ. Καθηγητής, Καρδιολογία, Τμ. Ιατρικής, Παν. Θεσσαλίας                |



## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Παναγιώτη Γεωργούλια, Καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Επιβλέποντα της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής. Από τα φοιτητικά έτη στην Ιατρική Σχολή έως και σήμερα, ο κ. Γεωργούλιας αποτέλεσε για εμένα έναν σταθερό οδηγό και δάσκαλο στο πεδίο της Πυρηνικής Ιατρικής.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής κ. Παναγούλα Κόλλια, Καθηγήτρια Μοριακής Γενετικής του Ανθρώπου στο Τμήμα Βιολογίας του ΕΚΠΑ, και κ. Ιωάννη Σκουλαρίκη, Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για τη σημαντική συμβολή τους στην παρούσα ερευνητική προσπάθεια.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της Επταμελούς Επιτροπής.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να δώσω στα μέλη του προσωπικού του Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για τη σημαντική συμβολή τους.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Νικόλαο Δημακόπουλο, Διευθυντή του Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής του 417 ΝΙΜΤΣ, υπό την καθοδήγηση του οποίου έκανα τα πρώτα βήματα στην Πυρηνική Καρδιολογία, και το προσωπικό του τμήματος.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά για τη στήριξη που μου παρείχαν τους γονείς μου και τη σύζυγό μου, αλλά και τα μικρότερα μέλη της οικογένειάς μας.

Γεώργιος Αγγελίδης



## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ο Γεώργιος Αγγελίδης γεννήθηκε στην Αθήνα το 1976. Είναι απόφοιτος του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (2008) και του Τμήματος Νοσηλευτικής του ΤΕΙ Λαμίας (1999).

Από τον Φεβρουάριο έως και τον Ιούνιο του 2011 υπηρέτησε ως Αγροτικός Ιατρός στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας (ΚΥ Τυρνάβου). Τον Ιούνιο του 2011 άρχισε την ειδίκευσή του στην Πυρηνική Ιατρική στο Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του Νοσηλευτικού Ιδρύματος Μετοχικού Ταμείου Στρατού (417 ΝΙΜΤΣ). Από τη λήψη της ειδικότητας της Πυρηνικής Ιατρικής τον Ιούλιο του 2016, έχει εργαστεί ως ειδικευμένος Πυρηνικός Ιατρός στο Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του 417 ΝΙΜΤΣ (Ιούλιος 2016 – Ιούλιος 2018) και στο Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας (Νοέμβριος 2018 – σήμερα). Επίσης, κατά τη διάρκεια αυτών των ετών, συμμετείχε ενεργά στο επιστημονικό και ερευνητικό έργο των ανωτέρω εργαστηρίων, με αποτέλεσμα τη συγγραφή κεφαλαίων σε βιβλία και άρθρων σε διεθνή περιοδικά (με σύστημα κριτών), καθώς και την πραγματοποίηση σχετικών ανακοινώσεων σε διεθνή και εθνικά συνέδρια. Τα ερευνητικά του ενδιαφέροντα επικεντρώνονται στην Πυρηνική Καρδιολογία, αλλά και σε θέματα Ακτινοπροστασίας και Ασφάλειας.

Είναι μέλος της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Πυρηνικής Ιατρικής (European Association of Nuclear Medicine) και της Ελληνικής Εταιρείας Πυρηνικής Ιατρικής & Μοριακής Απεικόνισης (Hellenic Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging). Επίσης, προσφέρει εθελοντικό έργο στην οργάνωση «Safe Water Sports», η οποία ασχολείται με θέματα ασφάλειας σε δραστηριότητες του θαλασσίου περιβάλλοντος.

Στο πλαίσιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής, έχουν προκύψει δύο δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά (Herz, Journal of Nuclear Cardiology) και δύο ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια. Επίσης, η δημοσίευση στο περιοδικό Journal of Nuclear Cardiology, η οποία περιελάμβανε τα πλήρη αποτελέσματα της μελέτης, σχολιάστηκε ευμενώς σε Editorial Letter με τίτλο: «Do we need diagnostic strategies enhanced with genetic information for ischemic heart disease?» των P.Y. Marie και S. Visvikis-Siest (Journal of Nuclear Cardiology, DOI: 10.1007/s12350-018-1240-9).

<b>Δημοσιεύσεις:</b>	<p><b>Novel approaches for the management of coronary artery disease.</b></p> <p>Angelidis G, Valotassiou V, Kollia P, et al.</p> <p>Herz (υπό δημοσίευση)</p> <p><b>Impact of renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms on myocardial perfusion: Correlations with myocardial single photon emission computed tomography-derived parameters.</b></p> <p>Angelidis G, Samara M, Papathanassiou M, et al.</p> <p>Journal of Nuclear Cardiology (2018)</p> <p>DOI: 10.1007/s12350-017-1181-8</p>
<b>Ανακοινώσεις:</b>	<p><b>Three RAAS-related gene polymorphisms are linked to abnormal myocardial perfusion: Correlations based on myocardial gated SPECT imaging.</b></p> <p>Angelidis G, Samara M, Papathanassiou M, et al.</p> <p>12th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine &amp; Biology</p> <p>Melbourne, Australia, April 20-24, 2018</p>



---

**ACE (I/D) polymorphism is associated with differences in myocardial perfusion: Correlations with myocardial SPECT-derived parameters.**

Georgoulas P, Angelidis G, Samara M, et al.

International Conference & Exhibition on Genome Science - Genome  
USA 2018

Las Vegas, Nevada. United States, January 29-31, 2018

---



**«ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΚΩΝ ΘΕΣΕΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΠΟΥ  
ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ  
ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ»**

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ Κ. ΑΓΓΕΛΙΔΗΣ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2020

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Παναγιώτης Γεωργούλιας** Καθηγητής, Πυρηνική Ιατρική, Τμ. Ιατρικής, Παν. Θεσσαλίας  
**(Επιβλέπων)**
2. **Ιωάννης Σκουλαρίγκης** Καθηγητής, Καρδιολογία, Τμ. Ιατρικής, Παν. Θεσσαλίας
3. **Παναγούλα Κόλλια** Καθηγήτρια, Μοριακή Γενετική Ανθρώπου, Τμ. Βιολογίας, ΕΚΠΑ



## Περίληψη

Η στεφανιαία νόσος και οι συσχετιζόμενες με αυτή παθολογικές καταστάσεις συνιστούν σύνθετους φαινοτύπους, οι οποίοι προκύπτουν από την αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων υπό το πλαίσιο κρίσιμων φλεγμονωδών διεργασιών. Η επιβαρυντική συμμετοχή των ευρέως αναφερόμενων παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, μειωμένη φυσική δραστηριότητα) θεωρείται πλέον πλήρως τεκμηριωμένη. Από την άλλη πλευρά, αν και ο ρόλος του γενετικού υποβάθρου έχει αναγνωρισθεί (δεδομένης και της σημασίας του οικογενειακού ιστορικού της νόσου για τον προσδιορισμό του εξατομικευμένου κινδύνου), πολλά επιμέρους στοιχεία της γενετικής αρχιτεκτονικής της στεφανιαίας νόσου παραμένουν ασαφή και λιγότερο κατανοητά.

Στο πεδίο της μελέτης των γενετικών καθοριστών της στεφανιαίας νόσου, οι αρχικές ερευνητικές προσπάθειες επικεντρώνονταν στη συσχέτιση της εμφάνισης ή της εξέλιξης της νόσου με γενετικές παραμέτρους (π.χ. μελέτες σε διδύμους). Κατόπιν, ιδίως μετά την ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του ανθρωπίνου γονιδιώματος, πραγματοποιήθηκε σημαντικός αριθμός μελετών κατά τις οποίες επιχειρήθηκε η σύγκριση της συχνότητας συγκεκριμένων πολυμορφισμών (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) σε στεφανιαίους ασθενείς και μη πάσχοντες. Οι αρχικές μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης (Genome-Wide Association Studies, GWAS) ανέδειξαν αλληλόμορφα που εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 9p21, αλλά και σε άλλα χρωμοσώματα (6q25.1, 6q26-q27, 12q24).

Στο πλαίσιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής επιχειρήθηκε η συσχέτιση της σπινθηρογραφικής απεικόνισης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου (βάσει της τεχνικής Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) και της παρουσίας των ακολούθων γονιδιακών πολυμορφισμών:

1. Angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion (I/D).
2. Angiotensinogen (AGT) M235T.
3. Angiotensinogen (AGT) T174M.
4. Angiotensin II type 1 receptor (AT1R) A1166C.

5. Angiotensin II type 2 receptor (AT2R) C3123A.
6. Renin (REN) C5312T.

Η ερευνητική μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και στο Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του Νοσηλευτικού Ιδρύματος Μετοχικού Ταμείου Στρατού (ΝΙΜΤΣ). Ο συνολικός αριθμός των συμμετεχόντων ήταν 810 άνδρες και γυναίκες, με γνωστή ή πιθανή στεφανιαία νόσο. Οι εξεταζόμενοι υποβλήθηκαν σε σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου (σε κόπωση και ηρεμία) μετά τη διενέργεια δοκιμασίας κόπωσης και χορήγηση του ραδιοφαρμάκου <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin.

Η εργομετρική κόπωση εκτελείτο σύμφωνα με το πρωτόκολλο Bruce, ενώ η διακοπή της δοκιμασίας αποφασιζόταν βάσει της φυσικής αντοχής και των πιθανών συμπτωμάτων των εξεταζομένων κατά την άσκηση. Για κάθε συμμετέχοντα, συλλέχθηκαν τα δεδομένα που αφορούσαν πιθανές κλινικές εκδηλώσεις κατά την κόπωση, αλλά και τη φόρτιση έργου που επιτεύχθηκε (μεταβολικά ισοδύναμα, METs). Τα εφαρμοζόμενα πρωτόκολλα σπινθηρογράφησης και επεξεργασίας ακολουθούσαν τις ισχύουσες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες (2015 EANM / ESC Procedural Guidelines).

Το σύνολο των σπινθηρογραφικών μελετών εκτιμήθηκε από δύο ανεξάρτητους – έμπειρους πυρηνικούς ιατρούς και τα ευρήματα ταξινομήθηκαν βάσει των παραμέτρων SSS (Summed Stress Score) και SDS (Summed Difference Score). Ακόμα, υπολογίστηκε ο λόγος πνεύμονα/μυοκαρδίου (Lung/Heart ratio, LHR) και ο δείκτης παροδικής ισχαιμικής διάτασης (Transient Ischemic Dilatation, TID). Οι γενετικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Γενετικής του Ανθρώπου του Τμήματος Βιολογίας του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ).

Βάσει των ευρημάτων, οι ετεροζυγώτες και οι ομοζυγώτες για το αλληλόμορφο ACE D ήταν 7,54 φορές πιο πιθανό να παρουσιάσουν παθολογική τιμή SSS, ενώ οι ετεροζυγώτες του πολυμορφισμού AGT (T174M) ήταν 5,19 φορές πιο πιθανό να παρουσιάσουν παθολογική τιμή SSS. Ακόμα, οι ομοζυγώτες του αλληλομόρφου ACE D είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές TID και LHR, ενώ οι ετεροζυγώτες του πολυμορφισμού AGT (T174M)

παρουσίασαν υψηλότερες τιμές TID. Επίσης, οι ασθενείς σε ομοζυγωτία ως προς το αλληλόμορφο C για τον πολυμορφισμό AT1R είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές TID, ενώ οι ετεροζυγώτες για τον πολυμορφισμό AT1R παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες τιμές LHR.

Συνολικά, ανάμεσα στους πολυμορφισμούς που μελετήθηκαν, το αλληλόμορφο ACE D παρουσίασε την ισχυρότερη συσχέτιση με τις σπινθηρογραφικά απεικονιζόμενες διαταραχές της αιμάτωσης του μυοκαρδίου.





## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

---

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 <sup>ο</sup>	Εισαγωγή	
1.1	Αιμάτωση του μυοκαρδίου σε συνθήκες ηρεμίας και κόπωσης	21
1.2	Τομογραφικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου με γ-camera	22
1.3	Σύγχρονες προοπτικές αντιμετώπισης στεφανιαίας νόσου	25
1.4	Γονιδιακοί παράγοντες στη στεφανιαία νόσο	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 <sup>ο</sup>	Ανατομία – Φυσιολογία στεφανιαίας κυκλοφορίας	
2.1	Εισαγωγή	29
2.2	Στοιχεία Ανατομίας δικτύου στεφανιαίων αρτηριών	30
2.3	Φυσιολογικές ανατομικές παραλλαγές	35
2.4	Ρύθμιση στεφανιαίας κυκλοφορίας	39
2.5	Συμπεράσματα	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 <sup>ο</sup>	Παθοφυσιολογία στεφανιαίων συνδρόμων	
3.1	Εισαγωγή	41
3.2	Αθηροσκλήρωση και μυοκαρδιακή ισχαιμία	42
3.3	Ρήξη αθηρωματικής πλάκας	43
3.4	Αιμορραγία αθηρωματικής πλάκας	45
3.5	Οξεία στεφανιαία σύνδρομα	46
3.6	Μυοκαρδιακή καταπληξία και μυοκαρδιακή νάρκη	49
3.7	Συμπεράσματα	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 <sup>ο</sup>	Σύστημα RAAS και αθηροσκλήρωση	
4.1	Εισαγωγή	51
4.2	Φυσιολογία του συστήματος RAAS	51

---

---

4.3	Σύστημα RAAS και αθηροσκλήρωση	57
4.4	Σύστημα RAAS και φαρμακευτικοί παράγοντες	59
4.5	Συμπεράσματα	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 <sup>ο</sup>	Γενετικοί παράγοντες στη στεφανιαία νόσο	
5.1	Εισαγωγή	61
5.2	Η στεφανιαία νόσος ως συστηματικό νόσημα	61
5.3	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL) και υπερλιποπρωτεϊναιμίες	63
5.4	Λιποπρωτεΐνη a	64
5.5	Οικογενεακό ιστορικό αθηροσκλήρυνσης – στεφανιαίας νόσου	65
5.6	Γενετική αρχιτεκτονική στεφανιαίας νόσου	66
5.7	Γενετικοί παράγοντες συστήματος RAAS	67
5.8	Συμπεράσματα	68
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 <sup>ο</sup>	SPECT σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου	
6.1	Εισαγωγή	69
6.2	Πρωτόκολλα σπινθηρογράφησης και διαγνωστική σημασία	69
6.3	Δοκιμασίες κόπωσης	75
6.4	Προγνωστική σημασία	80
6.5	Προγνωστική σημασία σε ειδικές ομάδες εξεταζομένων	80
6.6	Συμπεράσματα	82
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 <sup>ο</sup>	Σύνοψη διδακτορικής διατριβής	
7.1	Εισαγωγή	83
7.2	Σκοπός ερευνητικού πρωτοκόλλου	85
7.3	Υλικό και μέθοδοι	93

---

---

7.4	Γενετική ανάλυση	98
7.5	Στατιστική ανάλυση	99
7.6	Αποτελέσματα	100
7.7	Συζήτηση – Κλινική σημασία ευρημάτων	122
7.8	Συμπεράσματα	131
	Βιβλιογραφία	133

---



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1.1 Αιμάτωση του μυοκαρδίου σε συνθήκες ηρεμίας και κόπωσης

Οι μεταβολικές ανάγκες του μυοκαρδίου ρυθμίζονται μέσω σύνθετων αλληλεπιδράσεων τοπικών και συστηματικών μηχανισμών, οι οποίοι επηρεάζουν τη στεφανιαία κυκλοφορία σε ανατομικό και λειτουργικό επίπεδο. Για αυτόν τον λόγο, απαιτείται προσεκτική εκτίμηση των δομικών και λειτουργικών παραμέτρων της στεφανιαίας κυκλοφορίας, ώστε να αναγνωρισθούν εκείνες οι μεταβολές της μυοκαρδιακής αιμάτωσης που εμπλέκονται στην εμφάνιση και εξέλιξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Αναφορικά με την εκτίμηση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης σε συνθήκες ηρεμίας, έχει καταστεί πλέον δυνατή η μέτρηση της τοπικής αιματικής ροής στο μυοκάρδιο (σε ml αίματος ανά λεπτό ανά γραμμάριο μυοκαρδιακού ιστού) μέσω διαφόρων απεικονιστικών μεθόδων. Οι μη επεμβατικές αυτές μετρήσεις δεν περιορίζονται στο πεδίο εφαρμογών μίας συγκεκριμένης απεικονιστικής τεχνικής, αλλά μπορούν να πραγματοποιηθούν κατά την εκτέλεση είτε ποζιτρονικής τομογραφίας (Positron Emission Tomography, PET) είτε αξονικής (Computed Tomography, CT) ή μαγνητικής (Magnetic Resonance, MR) τομογραφίας της καρδιάς. Βέβαια, στην πλειοψηφία των μελετών της στεφανιαίας κυκλοφορίας στον άνθρωπο, οι μετρήσεις της αιματικής ροής έχουν βασισθεί στην τεχνική PET.

Ωστόσο, θα πρέπει να επισημανθεί ότι η αξιολόγηση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης στην ηρεμία φαίνεται να παρέχει περιορισμένες πληροφορίες για την εκτίμηση της παρουσίας (ή

μη) ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Για παράδειγμα, ακόμα και σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιαγγειακή νόσο (συμπεριλαμβανομένων της στεφανιαίας νόσου και των διαφόρων τύπων μυοκαρδιοπάθειας), η μυοκαρδιακή αιμάτωση στην ηρεμία μπορεί να μην διαφέρει ουσιαστικά σε σύγκριση με αυτή των φυσιολογικών ατόμων [1-3]. Στην πραγματικότητα, μόνο η ανταπόκριση της μυοκαρδιακής αιματικής ροής σε ειδικές (εργονομικές ή φαρμακολογικές) παρεμβάσεις επιτρέπει την ανάδειξη εκείνων των δομικών και λειτουργικών διαταραχών της στεφανιαίας κυκλοφορίας που συνεπάγονται την παρουσία μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

## **1.2 Τομογραφικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου με $\gamma$ -camera**

Κατά τη διερεύνηση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, η εκτέλεση του τομογραφικού σπινθηρογραφήματος (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) αιμάτωσης του μυοκαρδίου με  $\gamma$ -camera κατέχει κεντρική θέση. Αποτελεί μία μη-επεμβατική απεικονιστική τεχνική για την εκτίμηση της αιματικής παροχής στα διάφορα τοιχώματα του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας, επιτρέποντας την αναγνώριση εκείνων των τμημάτων που υπο-αιματώνονται ή εμφανίζουν σοβαρή διαταραχή της αιμάτωσης. Επιπλέον, με την ίδια μελέτη, υπάρχει η δυνατότητα εκτίμησης της λειτουργικότητας της καρδιάς βάσει ποσοτικών δεδομένων και ποιοτικών χαρακτηριστικών, όπως είναι το κλάσμα εξώθησης (Ejection Fraction, EF), η καμπύλη μεταβολής όγκου της αριστερής κοιλίας (χρόνος εξώθησης, χρόνος διαστολικής πλήρωσης), καθώς και η οπτική εκτίμηση της κινητικότητας των επιμέρους τοιχωμάτων του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας.

Κατά την κλινική πράξη, η σπινθηρογραφική μελέτη εκτελείται συχνά σε ασθενείς με στηθαγχικού τύπου εκδηλώσεις, ώστε να διερευνηθεί η πιθανότητα αυτές να συνδέονται με την παρουσία μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Δηλαδή, η μελέτη παρέχει (με ικανοποιητική

βεβαιότητα) στοιχεία για την κατάσταση του στεφανιαίου δικτύου, χωρίς να αποτελεί μέθοδο άμεσης απεικόνισης των στεφανιαίων αρτηριών. Επίσης, μπορεί να αναδείξει τις παθοφυσιολογικές συνέπειες ενός προηγούμενου καρδιακού επεισοδίου (νέκρωση του μυοκαρδιακού ιστού). Αναλόγως των ευρημάτων, υπάρχει το ενδεχόμενο οι εξεταζόμενοι να οδηγηθούν στη διενέργεια στεφανιογραφικού ελέγχου, ενώ η διαφοροδιάγνωση των (στηθαγχικού τύπου) ενοχλημάτων συνεχίζεται επί φυσιολογικής απεικόνισης της μυοκαρδιακής αιμάτωσης. Στους εξεταζόμενους περιλαμβάνονται, επίσης, ασθενείς με ιστορικό διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) ή και επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (Coronary Artery By-Pass Grafting, CABG). Σε αυτές τις περιπτώσεις, σκοπός είναι η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της εφαρμοζόμενης θεραπευτικής πρακτικής και – εφόσον απαιτείται – ο προγραμματισμός νέας παρέμβασης.

Για την εκτέλεση της σπινθηρογραφικής μελέτης, ο εξεταζόμενος υποβάλλεται σε εργομετρική κόπωση ή σε φαρμακολογική δοκιμασία (εάν δεν μπορεί να ασκηθεί ή δεν αναμένεται το επίπεδο της φόρτισης έργου να είναι επαρκές). Κατόπιν, σε ειδική απεικονιστική συσκευή (γ-camera), ελέγχεται η αιμάτωση του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας, τόσο σε συνθήκες κόπωσης όσο και σε συνθήκες ηρεμίας (σπινθηρογραφήματα κόπωσης και ηρεμίας). Για τη λήψη των εικόνων έχει προηγηθεί η χορήγηση κατάλληλου ραδιοφαρμάκου ( $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin,  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi,  $^{201}\text{Thallium}$ ) σε χρονική στιγμή που καθορίζεται από τον τύπο της κόπωσης που έχει επιλεγεί κατά περίπτωση.

Παρόλο που αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με την αιμάτωση της αριστεράς κοιλίας είναι δυνατό να προκύψουν με την εφαρμογή διαφόρων απεικονιστικών τεχνικών, το τομογραφικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου χαρακτηρίζεται από ορισμένα σημαντικά πλεονεκτήματα. Ενδεικτικά αναφέρονται η δυνατότητα επιλογής ανάμεσα σε διάφορα

πρωτόκολλα κόπωσης, ο μικρός αριθμός αντενδείξεων για την εκτέλεση της μεθόδου, η μείωση των επιπέδων ακτινικής έκθεσης (μέσω της εφαρμογής βέλτιστων πρακτικών) και η υψηλή ποιότητα απεικόνισης βάσει και των πρόσφατων τεχνολογικών βελτιώσεων στα συστήματα απεικόνισης ή στα χρησιμοποιούμενα λογισμικά [4, 5]. Για αυτούς τους λόγους, το τομογραφικό σπινθηρογράφημα αιματώσεως του μυοκαρδίου αναγνωρίζεται ως μία ευρέως αποδεκτή μέθοδος για την παρακολούθηση ασθενών με γνωστή στεφανιαία νόσο [6].

### **1.3 Σύγχρονες προοπτικές αντιμετώπισης στεφανιαίας νόσου**

Η στεφανιαία νόσος επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τη Δημόσια Υγεία και την παραγωγικότητα των ανθρωπίνων κοινωνιών. Η επιβάρυνση από τη νόσο (Disease Burden) αναμένεται σχεδόν να έχει σχεδόν διπλασιασθεί από το 1990 (47 εκατ. Disability Adjusted Life Years, DALYs) έως το 2020 (82 εκατ. DALYs) [7]. Συγκεκριμένα, η ισχαιμική καρδιοπάθεια και οι άλλοι τύποι αθηροσκληρωτικών νοσημάτων αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, ενώ προβλέπεται να παραμείνουν στην ίδια θέση τουλάχιστον έως το 2030 [8]. Παρόλα αυτά, ιδίως στις αναπτυγμένες χώρες, έχει παρατηρηθεί μία σχετική μείωση της θνησιμότητας που αποδίδεται στη στεφανιαία νόσο, η οποία κυρίως οφείλεται στην εφαρμογή νεότερων διαγνωστικών τεχνικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων, αλλά και στον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου μέσω προγραμμάτων πρόληψης [9]. Η περαιτέρω αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου πιθανότατα θα πρέπει να αποσκοπεί στη μείωση του αριθμού των ατόμων που διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο μυοκαρδιακής βλάβης, στην έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών που δεν επιτυγχάνουν τους θεραπευτικούς στόχους και στην εφαρμογή στοχευμένων στρατηγικών πρόληψης και πρόωμης εκτίμησης του κινδύνου (βάσει ειδικών αλγορίθμων και διαγνωστικών τεχνικών).



Σε ασυμπτωματικά άτομα ή ασθενείς με ήπιες κλινικές εκδηλώσεις, οι κύριες διαγνωστικές και προληπτικές στρατηγικές βασίζονται στους δυνητικά τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφροπάθεια, η παχυσαρκία, οι διαταραχές των λιπιδίων του αίματος και ορισμένες παράμετροι του τρόπου ζωής (κάπνισμα, μειωμένη φυσική δραστηριότητα, δυσμενείς κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες, διαταραχές της ψυχικής σφαίρας) [9]. Αντίθετα, η εφαρμογή του σπινθηρογραφήματος αιματώσεως του μυοκαρδίου δεν συνιστάται για τη διάγνωση της σταθερής ισχαιμικής καρδιοπάθειας σε άτομα χαμηλού κινδύνου ή απουσία κλινικών εκδηλώσεων [10]. Οι συστάσεις αυτές αναπόφευκτα οδηγούν στην επικέντρωση των σπινθηρογραφικών μελετών σε έναν πληθυσμό ασθενών με πολλαπλές (συνήθως) κλινικές εκδηλώσεις και σχετικά προχωρημένη ισχαιμική καρδιοπάθεια. Ωστόσο, άτομα σε πιο πρώιμα στάδια εξέλιξης της νόσου αποτελούν, επίσης, σημαντική ομάδα για την εφαρμογή θεραπείας, ιδιαίτερα βάσει μίας μακροχρόνιας προοπτικής αντιμετώπισης της στεφανιαίας νόσου.

#### **1.4 Γονιδιακοί παράγοντες στη στεφανιαία νόσο**

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει επιτευχθεί αξιόλογη πρόοδος αναφορικά με την έρευνα των γενετικών χαρακτηριστικών της στεφανιαίας νόσου [11]. Ωστόσο, από παλαιότερα, είχε αναγνωρισθεί η σημασία του οικογενειακού ιστορικού, το οποίο αξιολογείται ως ένας από τους πλέον ισχυρούς παράγοντες κινδύνου, αν και δεν μπορεί να ερμηνεύσει το σύνολο του σημαντικού κληρονομικού υποβάθρου της νόσου [11]. Γενικά, η στεφανιαία νόσος θεωρείται πλέον μία πολυπαραγοντική παθολογική κατάσταση, δεδομένου ότι οι μονογονιδιακές διαταραχές που μπορεί να οδηγήσουν σε αυτή είναι σπάνιες (π.χ. οικογενής υπερχοληστερολαιμία). Αντίθετα, φαίνεται ότι αναπτύσσονται σύνθετοι μηχανισμοί αλληλεπίδρασης μεταξύ περιβαλλοντικών και γενετικών παραμέτρων,

συμπεριλαμβανομένων των πολυμορφισμών (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) σημαντικού αριθμού γονιδίων [12].

Αρχικά, οι ερευνητικές προσπάθειες επικεντρώνονταν στη μελέτη της συσχέτισης κλινικών και γενετικών δεδομένων. Ενδεικτικά αναφέρεται η ανάδειξη της βαρύτητας του γενετικού υποβάθρου για τη θνητότητα από στεφανιαία νόσο σε μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς δίδυμους στη Σουηδία [13, 14]. Ωστόσο, ιδίως μετά την ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του ανθρωπίνου γονιδιώματος, πραγματοποιήθηκε σημαντικός αριθμός μελετών κατά τις οποίες επιχειρήθηκε η σύγκριση της συχνότητας συγκεκριμένων πολυμορφισμών σε στεφανιαίους ασθενείς και μη πάσχοντες (ομάδες ελέγχου). Οι πρώτες μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης (Genome-Wide Association Studies, GWAS) προσδιόρισαν αλληλόμορφα που εντοπίζονται κυρίως στο χρωμόσωμα 9p21 [15-18]. Το γεγονός ότι τα ευρήματα αυτών των μελετών επιβεβαιώθηκαν σε περισσότερες πληθυσμιακές ομάδες (Ιταλία, Ιαπωνία, Νότιος Κορέα, Ινδία) ενίσχυσε τον ρόλο των συγκεκριμένων πολυμορφισμών για την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου [19-21]. Επίσης, προσδιορίστηκαν επιπλέον γονιδιακοί τόποι σε άλλα χρωμοσώματα (6q25.1, 6q26-q27, 12q24) [17, 22-25].

Επισημαίνεται, πάντως, ότι για τους διάφορους πολυμορφισμούς που έχουν ήδη συσχετισθεί με την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου, η αύξηση του κινδύνου (μεμονωμένα για κάθε γενετικό τόπο) είναι κατά κανόνα χαμηλή [17]. Συγκεκριμένα, οι εν λόγω πολυμορφισμοί ενοχοποιούνται για <10% της κληρονομικότητας της νόσου [26-28]. Βάσει αυτών των δεδομένων, διατυπώθηκε η άποψη ότι μεγάλο τμήμα της κληρονομικής βάσης των διαταραχών της αιμάτωσης του μυοκαρδίου μπορεί να οφείλεται είτε σε σπανιότερα αλληλόμορφα σημαντικής βαρύτητας είτε σε άλλα κοινά αλληλόμορφα (που δεν έχουν προσδιορισθεί ακόμα), τα οποία ασκούν ποικίλες επιδράσεις χαμηλότερης βαρύτητας αλλά με κρίσιμο αθροιστικό αποτέλεσμα [26-28].

Επίσης, οι ανωτέρω μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης επικεντρώθηκαν σε ένα περιορισμένο πεδίο της παθοφυσιολογίας της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, το οποίο αφορούσε τους συγκεκριμένους γονιδιακούς τόπους, χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι ποικίλες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διαφόρων υποκείμενων μηχανισμών. Για αυτόν τον λόγο, η επόμενη φάση της έρευνας του γενετικού υποβάθρου της στεφανιαίας νόσου πιθανότατα θα περιλαμβάνει την ταυτόχρονη μελέτη γονιδιακών και άλλων παραγόντων σε μεγάλα δείγματα ασθενών. Απώτερος σκοπός είναι ο προσδιορισμός της επίδρασης γονιδιακών δικτύων σε σχέση με κρίσιμα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της ισχαιμίας του μυοκαρδίου (όπως είναι η χρόνια φλεγμονή και οι μεταβολικές διαταραχές), αλλά και με τη στεφανιαία νόσο συνολικά.

Προς το παρόν, μικρός αριθμός μελετών έχει επιχειρήσει την άμεση συσχέτιση πολυμορφισμών με την ύπαρξη μυοκαρδιακής ισχαιμίας *in vivo* [29, 30]. Η σπινθηρογραφική μελέτη SPECT αναγνωρίζεται διεθνώς ως μία από τις πλέον τεκμηριωμένες μεθόδους για την αξιολόγηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Τόσο η διαγνωστική όσο και η προγνωστική αξία της τεχνικής επιβεβαιώνονται από μεγάλο αριθμό προηγούμενων μελετών [31]. Ο συνδυασμός του τομογραφικού σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης του μυοκαρδίου με τον γονιδιακό έλεγχο (για συγκεκριμένους πολυμορφισμούς) πιθανώς να έχει κλινική αξία για την προσπάθεια πιο έγκαιρης αναγνώρισης των διαταραχών της μυοκαρδιακής αιμάτωσης, στο πλαίσιο της προοπτικής αποτελεσματικότερης αντιμετώπισης της στεφανιαίας νόσου.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>

### ΑΝΑΤΟΜΙΑ–ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

#### 2.1 Εισαγωγή

Η καρδιά αποτελεί τη βασική αντλία στον ανθρώπινο οργανισμό για την αιμάτωση των ιστών και των διαφόρων οργάνων. Ωστόσο, για να επιτελέσει το έργο της, έχει και η ίδια απαιτήσεις παροχής οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών, όπως και απομάκρυνσης των άχρηστων μεταβολικών προϊόντων. Η αιμάτωση της καρδιάς επιτελείται από το δίκτυο των στεφανιαίων αγγείων (ανεξάρτητη κυκλοφορία της καρδιάς). Οι κύριες στεφανιαίες αρτηρίες πορεύονται στην επιφάνεια της καρδιάς και διακλαδίζονται εντός του μυοκαρδίου σε μικρότερες αρτηρίες, καταλήγοντας σε ένα πυκνό δίκτυο τριχοειδών. Εν συνεχεία, η αιματική κυκλοφορία επιτελείται από τις φλέβες της καρδιάς, καταλήγοντας στον στεφανιαίο κόλπο που εκβάλλει απευθείας στον δεξιό κόλπο της καρδιάς.

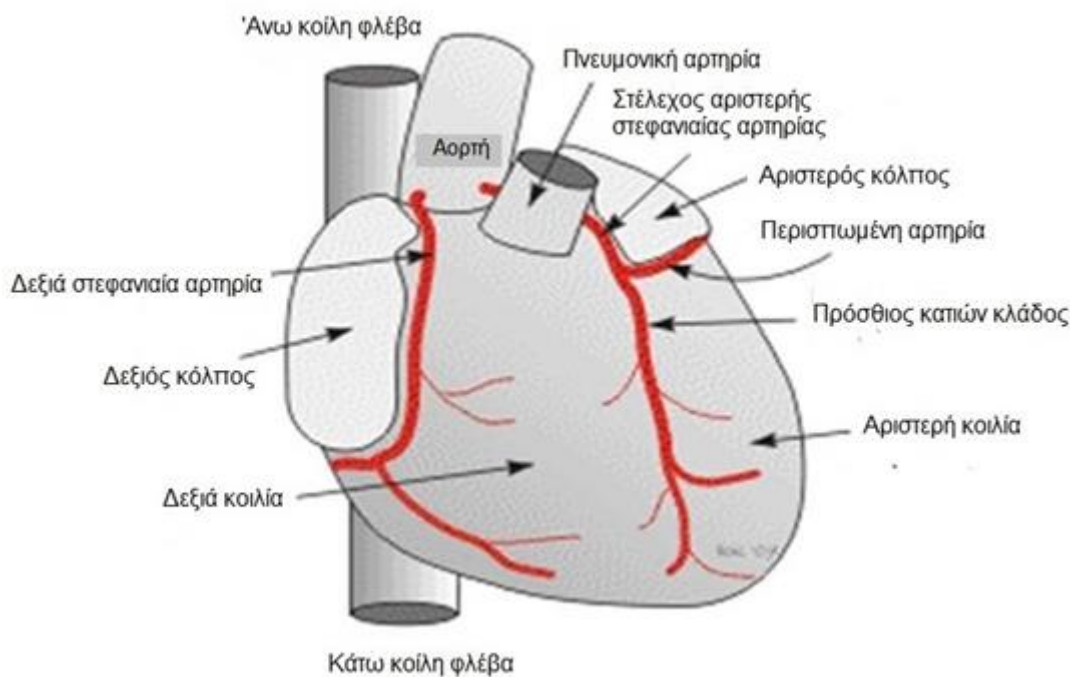
Η στεφανιαία κυκλοφορία περιλαμβάνει το πυκνότερο δίκτυο τριχοειδών αγγείων, σε σύγκριση με οποιαδήποτε άλλη περιοχή του σώματος. Συγκεκριμένα, για κάθε μυοκαρδιακή ίνα αντιστοιχεί περίπου ένα τριχοειδές (περίπου 2.500 τριχοειδή για κάθε 1 mm<sup>3</sup> μυοκαρδίου). Από τα στεφανιαία αγγεία διέρχονται περίπου 250 cm<sup>3</sup> αίματος ανά λεπτό (σε κατάσταση ηρεμίας) έως και 1 lt αίματος ανά λεπτό σε κατάσταση έντονης φυσικής δραστηριότητας. Τέλος, το ποσό του οξυγόνου που αποδίδεται μέσω αυτού του δικτύου στο μυοκάρδιο είναι υπερδιπλάσιο έναντι του αντιστοίχου που αποδίδεται σε οποιοδήποτε άλλο όργανο του σώματος.

## 2.2 Στοιχεία Ανατομίας δικτύου στεφανιαίων αρτηριών

Οι στεφανιαίες αρτηρίες εκφύονται από τους κόλπους του Valsalva, στη ρίζα της ανιούσας αορτής [32]. Κατά κανόνα, διακρίνονται τρεις στεφανιαίες αρτηρίες (Εικ. 2.1):

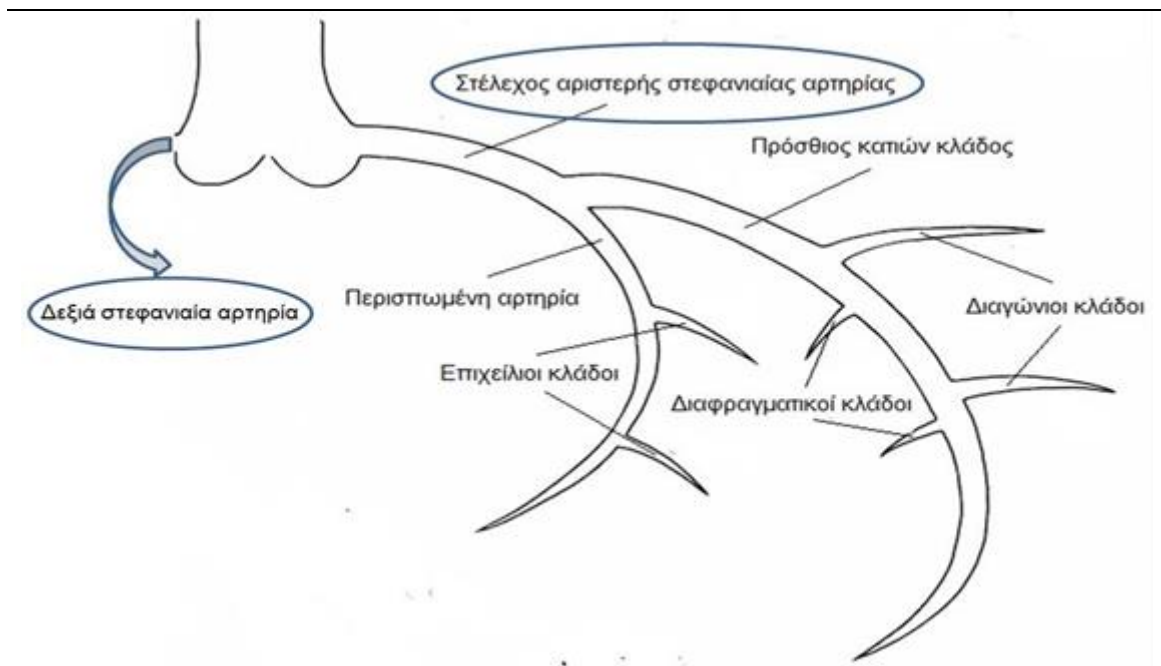
1. Πρόσθιος κατιών κλάδος (Left Anterior Descending, LAD).
2. Περισπωμένη αρτηρία (Circumflex Artery, LCx).
3. Δεξιά στεφανιαία αρτηρία (Right Coronary Artery, RCA).

Οι δύο πρώτες αρτηρίες δεν εκφύονται ανεξάρτητα από την ανιούσα αορτή, αλλά σε κοινό στέλεχος που ονομάζεται στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας.



**Εικόνα 2.1.** Δίκτυο στεφανιαίων αρτηριών. Κατά κανόνα, η δεξιά στεφανιαία αρτηρία εκφύεται από την αορτή, ενώ ο πρόσθιος κατιών κλάδος και η περισπωμένη αρτηρία προκύπτουν ως κλάδοι του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας.

Τυπικά, η έκφυση της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας από τον δεξιό κόλπο του Valsalva πραγματοποιείται σε επίπεδο ελαφρώς χαμηλότερο εκείνου της έκφυσης του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας [33]. Το μήκος της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας κυμαίνεται μεταξύ 12-14 cm. Το στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας χορηγεί τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο και την περισπωμένη αρτηρία, μετά από σύντομη πορεία (4 cm), χωρίς να έχει προηγηθεί η έκφυση άλλων σημαντικών κλάδων (**Εικ. 2.2**). Το μήκος του προσθίου κατιόντος κλάδου ανέρχεται σε 10-13 cm, ενώ το μήκος της περισπωμένης αρτηρίας κυμαίνεται μεταξύ 5-8 cm.



**Εικόνα 2.2.** Το στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας χορηγεί τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο και την περισπωμένη αρτηρία. Τυπικά, ο πρόσθιος κατιών κλάδος χορηγεί τους διαγώνιους και τους διαφραγματικούς κλάδους, ενώ οι επιχειλίοι κλάδοι προέρχονται από την περισπωμένη αρτηρία.

Κατά την πορεία της, η δεξιά στεφανιαία αρτηρία χορηγεί διαφόρους κλάδους, οι οποίοι εξασφαλίζουν την αιμάτωση του δεξιού κόλπου, της δεξιάς κοιλίας, του φλεβοκόμβου, του

κολποκοιλιακού κόμβου, του μεσοκολπικού διαφράγματος, τμήματος του αριστερού κόλπου, του οπισθίου-κατωτέρου 1/3 του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, καθώς και ενός τμήματος του οπισθίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας. Γενικά, η δεξιά στεφανιαία αρτηρία μπορεί να θεωρηθεί ως το αγγείο που είναι υπεύθυνο για την αιμάτωση του δεξιού ημιμορίου της καρδιάς.

Ο πρόσθιος κατιών κλάδος χορηγεί τους διαγωνίους κλάδους και τους διαφραγματικούς κλάδους. Οι διαγώνιοι κλάδοι πορεύονται στο πρόσθιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας, ενώ οι διαφραγματικοί κλάδοι αρδεύουν τα πρόσθια 2/3 του βασικού μεσοκοιλιακού διαφράγματος και το σύνολο του μέσου και κορυφαίου μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Τόσο οι διαγώνιοι όσο και οι διαφραγματικοί κλάδοι αριθμούνται διαδοχικά, όπως εκφύονται από το εγγύς προς το άπω τμήμα του προσθίου κατιόντα κλάδου (Εικ. 2.2).

Η περισπωμένη αρτηρία χορηγεί τους επιχειλίους κλάδους που αρδεύουν το πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας. Κατά αντιστοιχία προς τους κλάδους του προσθίου κατιόντος, οι επιχείλιοι κλάδοι αριθμούνται διαδοχικά από το εγγύς προς το άπω τμήμα, όπως εκφύονται από την περισπωμένη αρτηρία (Εικ. 2.2).

### **2.3. Φυσιολογικές ανατομικές παραλλαγές**

Η κατανομή των στεφανιαίων αρτηριών ως προς τις περιοχές του μυοκαρδίου που αρδεύουν παρουσιάζει σημαντική ποικιλομορφία [34-36]. Ωστόσο, σχεδόν πάντα, η δεξιά στεφανιαία αρτηρία αρδεύει τη δεξιά κοιλία, ενώ ο πρόσθιος κατιών κλάδος και η περισπωμένη αρτηρία είναι υπεύθυνοι για την αιμάτωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του προσθίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας.



Ο οπίσθιος κατιών κλάδος αρδεύει το κατώτερο τοίχωμα και το κατώτερο 1/3 του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Γενικά, η αιμάτωση των διαφόρων τμημάτων του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας εξαρτάται από τη στεφανιαία αρτηρία που θεωρείται (κατά περίπτωση) επικρατούσα, δηλαδή την αρτηρία που χορηγεί τον οπίσθιο κατιόντα κλάδο. Εφόσον ο κλάδος αυτός προέρχεται από τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία (περίπου στο 70% των περιπτώσεων), το κατώτερο-διαφραγματικό και το κατώτερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας αρδεύονται από τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία (επικρατούσα). Αντίθετα, στο 10% των περιπτώσεων, επικρατούσα είναι η περισπωμένη αρτηρία, ενώ σε ένα ποσοστό 20% ο οπίσθιος κατιών κλάδος και ο οπισθοπλάγιος κλάδος προέρχονται από το δεξιό και το αριστερό στεφανιαίο δίκτυο (φαινόμενο συνεπικράτησης).

Ειδικότερα, ως προς την άρδευση του κατωτέρου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, ο αριθμός των φυσιολογικών παραλλαγών είναι μεγάλος. Για παράδειγμα, ο οπίσθιος κατιών κλάδος μπορεί να είναι πολύ μικρός, οπότε το κατώτερο τοίχωμα είναι δυνατό να αρδεύεται από τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία, την περισπωμένη αρτηρία και τους επιχείλιους κλάδους της περισπωμένης αρτηρίας. Σε άλλη περίπτωση, ο πρόσθιος κατιών κλάδος μπορεί να πορεύεται πέρα της κορυφής της καρδιάς και να αρδεύει τμήμα του κορυφαίου-κατωτέρου τοιχώματος.

Μία σχετικά συχνή φυσιολογική παραλλαγή του δικτύου των στεφανιαίων αρτηριών αποτελεί η παρουσία του διαμέσου κλάδου. Σε αυτή την περίπτωση, το στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας χορηγεί τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο, την περισπωμένη αρτηρία και τον διάμεσο κλάδο. Ο διάμεσος κλάδος συνήθως αρδεύει το πλάγιο και το κατώτερο τοίχωμα του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας δρώντας ως διαγώνιος ή επιχείλιος κλάδος, ενώ τα αγγεία που είναι - κατά κανόνα - υπεύθυνα για την άρδευση αυτών των περιοχών είναι μικρά ή απουσιάζουν. Άλλες φυσιολογικές παραλλαγές αφορούν τις θέσεις έκφυσης της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας ή του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας

αρτηρίας (από την αορτή), τη γωνία έκφυσης της περισπωμένης αρτηρίας ως προς το στέλεχος (acute take-off), την πορεία της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας (Shepherd's crook), καθώς και την αιμάτωση του φλεβοκόμβου ή του κολποκοιλιακού κόμβου. Συνήθως, ο φλεβόκομβος αρδεύεται από κλάδο που εκφύεται από το εγγύς τμήμα της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, ενώ η άρδευση του κολποκοιλιακού κόμβου πραγματοποιείται μέσω κλάδων από το άπω τμήμα της ίδιας αρτηρίας.

Τέλος, ιδιαίτερα αναφορά είναι σκόπιμη για την ανατομική παραλλαγή της μυοκαρδιακής γέφυρας [37, 38]. Φυσιολογικά, οι στεφανιαίες αρτηρίες περιβάλλονται από τον επικαρδιακό λιπώδη ιστό. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι δυνατό μία στεφανιαία αρτηρία να πορεύεται εντός των μυϊκών στοιχείων, για ποικίλο μήκος. Δηλαδή, ως μυοκαρδιακή γέφυρα ορίζεται η μη τυπική πορεία μίας στεφανιαίας αρτηρίας κατά την οποία φέρεται εντός του μυοκαρδιακού τοιχώματος, με συνέπεια τη συμπίεση του αγγείου κατά τη συστολή της καρδιάς. Συνήθως, το μήκος της μυοκαρδιακής γέφυρας κυμαίνεται μεταξύ 10-50 mm.

Ο επιπολασμός αυτής της παραλλαγής δεν είναι αμελητέος, βάσει αγγειογραφικών δεδομένων και νεκροτομικών ευρημάτων στον γενικό πληθυσμό. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η μυοκαρδιακή γέφυρα εντοπίζεται στο εγγύς τμήμα του προσθίου κατιόντα κλάδου, χωρίς να αποκλείονται άλλες θέσεις κατά την πορεία του αγγείου. Η παρουσία της μυοκαρδιακής γέφυρας συνήθως δεν επιφέρει συμπτώματα και η δοκιμασία κόπωσης δεν αναδεικνύει παθολογικές διαταραχές. Παρόλα αυτά, υπό συγκεκριμένες συνθήκες, η συμπίεση της μυοκαρδιακής γέφυρας κατά τη φάση της συστολής μπορεί να επηρεάσει τη στεφανιαία αιματική ροή και να δημιουργήσει τις προϋποθέσεις για την εμφάνιση ισχαιμίας του μυοκαρδίου.

Επισημαίνεται πάντως ότι παρά τη δεδομένη ποικιλομορφία ως προς την κατανομή άρδευσης των στεφανιαίων αρτηριών και την πιθανή παρουσία φυσιολογικών παραλλαγών, είναι απαραίτητη η αποδοχή συγκεκριμένων ανατομικών προτύπων, ιδιαίτερα με σκοπό την τυποποίηση και την επαναληψιμότητα κατά την αναφορά των ευρημάτων απεικονιστικών εξετάσεων. Στην Εικόνα 2.3 παρουσιάζεται ένα σχηματικό πρότυπο για την περιγραφή των τμημάτων του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας, σε συσχέτιση με την άρδευση από τις στεφανιαίες αρτηρίες.

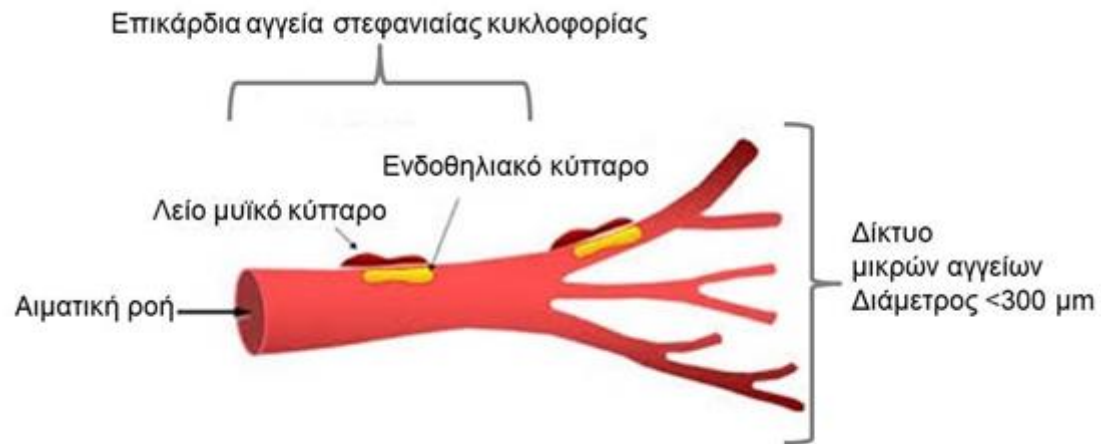


**Εικόνα 2.3.** Σχηματικό πρότυπο τμηματοποίησης του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας με τις αντίστοιχες περιοχές άρδευσης των στεφανιαίων αρτηριών.

#### 2.4. Ρύθμιση στεφανιαίας κυκλοφορίας

Η στεφανιαία κυκλοφορία είναι δυνατό να διακριθεί σε δύο διαμερίσματα, το δίκτυο των μεγαλύτερων επικαρδιακών αγγείων και εκείνο των μικρότερων αγγείων διαμέτρου <math><300\ \mu\text{m}</math> (Εικ. 2.4). Στα επικαρδιακά αγγεία, η αντίσταση στη ροή του αίματος είναι αμελητέα, ενώ

αυξάνεται προοδευτικά καθώς η διάμετρος των αγγείων μειώνεται από τα 300  $\mu\text{m}$  (μικροί αρτηριακοί κλάδοι) σε <100  $\mu\text{m}$  (αρτηριόλια) [39].



**Εικόνα 2.4.** Δίκτυο στεφανιαίας κυκλοφορίας. Η αντίσταση στη ροή του αίματος αυξάνεται όσο μειώνεται η διάμετρος των αγγείων, ιδιαίτερα στο επίπεδο αγγείων διαμέτρου <300  $\mu\text{m}$ .

Η αιματική ροή σε όλη την έκταση του στεφανιαίου δικτύου εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τη διαφορά πίεσεως μεταξύ της ρίζας της αορτής και του δεξιού κόλπου [40-43]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η πίεση παραμένει σχεδόν σταθερή στο επικάρδιο αρτηριακό δίκτυο, με πιθανή ελαφρά πτώση (από το επίπεδο της πίεσης στη ρίζα της αορτής) στο άπω τμήμα των επικαρδίων αγγείων. Ακολουθώς, στα μικρότερα αγγεία παρατηρείται πτώση της πίεσης φθάνοντας έως το επίπεδο των 20-30 mmHg, το οποίο όμως είναι επαρκές για την ανταλλαγή των μεταβολικών στοιχείων διαμέσου του τοιχώματος των τριχοειδών αγγείων. Επιπρόσθετοι παράγοντες που συμμετέχουν στη ρύθμιση της αντίστασης στη στεφανιαία αιματική ροή αποτελούν παράμετροι που επηρεάζουν τη συστολική πίεση της αριστερής κοιλίας, η κατάσταση συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και η καρδιακή συχνότητα.

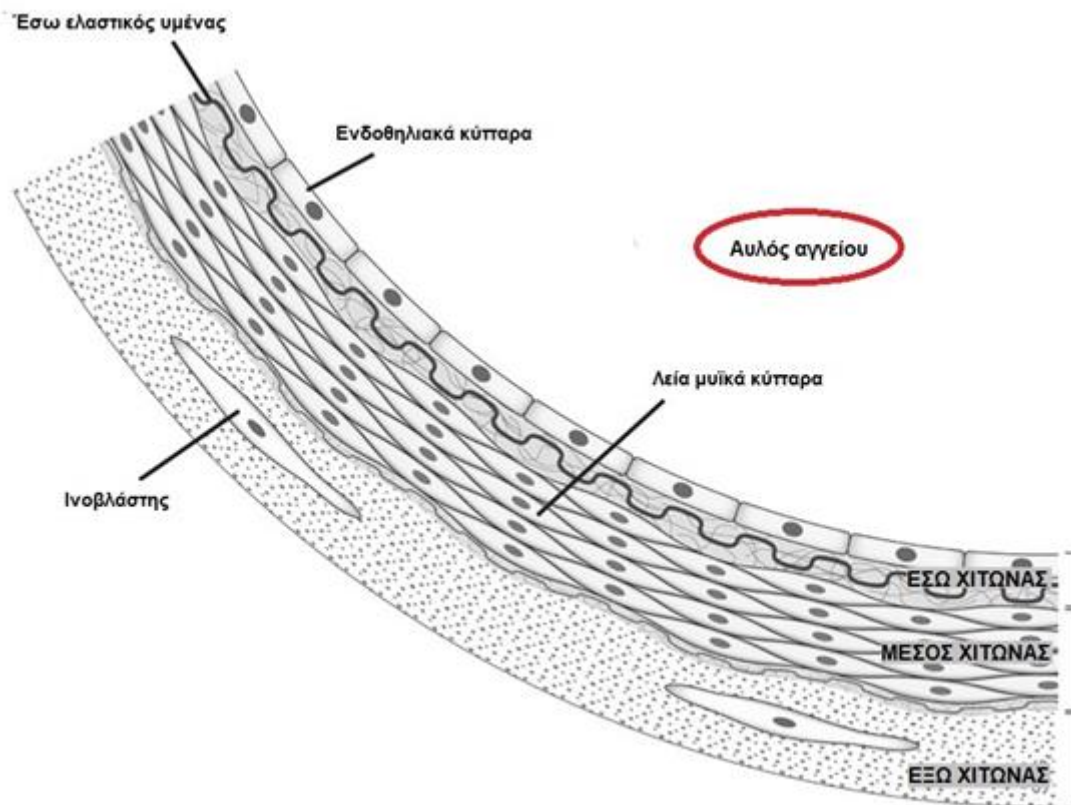
Αυτορρυθμιστικοί μηχανισμοί μεταβάλλουν τη δυναμική σχέση μεταξύ της ενδο-αγγειακής πίεσης του στεφανιαίου δικτύου και της αντίστασης στα μικρά αγγεία, ώστε να διατηρείται η

απαραίτητη ροή στα τριχοειδή αγγεία για την κάλυψη των μεταβολικών αναγκών (στεφανιαία αυτορρύθμιση) [39]. Δηλαδή, η πτώση της ενδο-αγγειακής πίεσης αντισταθμίζεται από τη μείωση της αντίστασης, ενώ αντιστοίχως προκαλείται αύξηση της αντίστασης σε περιπτώσεις ανόδου της ενδο-αγγειακής πίεσης. Εντός του εύρους φυσιολογικών τιμών της αρτηριακής πίεσης, ο αυτορρυθμιστικός μηχανισμός λειτουργεί ομαλά, αλλά αποτυγχάνει εάν υπάρχει σημαντική υπόταση.

Μεταβολές στο μυοκαρδιακό έργο (και κατ' επέκταση στις ενεργειακές ανάγκες της καρδιάς) συνοδεύονται από κατάλληλη ρύθμιση της στεφανιαίας ροής και της μυοκαρδιακής αιμάτωσης. Για παράδειγμα, σε μελέτη με ποζιτρονική τομογραφία (Positron Emission Tomography, PET) αποδείχθηκε ότι αύξηση κατά 2,8 φορές του καρδιακού έργου (διπλό γινόμενο) κατά την άσκηση σε στατικό ποδήλατο επέφερε αύξηση κατά 2,2 φορές της στεφανιαίας ροής [39]. Παρομοίως, η χορήγηση δοβουταμίνης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο επέφερε αύξηση του διπλού γινομένου κατά 2,2 φορές, παράλληλα με μία αύξηση της αιματικής ροής κατά 2,4 φορές, σε περιοχές του μυοκαρδίου που αρδεύονταν από φυσιολογικές αρτηρίες [39].

Οι αυξήσεις της αιματικής ροής, οι οποίες συσχετίζονται με την ενίσχυση του καρδιακού έργου, προκαλούνται από μεταβολικώς επαγόμενες μειώσεις της αντίστασης στα μικρά αγγεία, στις οποίες πιθανώς συμμετέχει και η αδενοσίνη (προκαλώντας χάλαση των λείων μυϊκών ινών του αγγειακού τοιχώματος). Η αύξηση της αιματικής ροής προάγεται με την ενεργοποίηση της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου των ενδοθηλιακών κυττάρων (το μονοξείδιο του αζώτου προκαλεί περαιτέρω χάλαση των λείων μυϊκών ινών). Δηλαδή, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος αλληλεπιδρούν στενά για την προσαρμογή της διαμέτρου των αγγείων στις μεταβολές της αιματικής ροής,

τόσο στο επίπεδο των επικάρδιων αγγείων όσο και σε εκείνο των μικρών αγγείων της καρδιάς (Εικ. 2.5).



**Εικόνα 2.5.** Σχηματική απεικόνιση τμήματος εγκάρσιας τομής αγγείου. Το εύρος του αυλού καθορίζεται μέσω αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών μηχανισμών, για τους οποίους τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος έχουν κρίσιμο ρόλο.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος εκφράζουν αδρενεργικούς υποδοχείς και, συνεπώς, ανταποκρίνονται σε τοπικά και συστηματικά ερεθίσματα του συμπαθητικού συστήματος. Συγκεκριμένα, η τοπική έκκριση νορ-επινεφρίνης στα στεφανιαία αγγεία ή η απελευθέρωση κατεχολαμινών από τα επινεφρίδια στην αιματική κυκλοφορία (σε συνθήκες συμπαθητικού stress ή κατά τη φυσική άσκηση) οδηγεί σε σύσπαση των λείων μυϊκών ινών του αγγειακού τοιχώματος, μέσω της

ενεργοποίηση των α-αδρενεργικών υποδοχέων. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι δράσεις αυτές αντιρροπούνται από την αδρενεργικώς επαγόμενη απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών ουσιών (κυρίως του μονοξειδίου του αζώτου) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η ακριβής ρύθμιση των αγγειοσυσπαστικών και των αγγειοδιασταλτικών δράσεων (κατά κύριο λόγο, από τα λεία μυϊκά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αντίστοιχα) επιτρέπει την κατάλληλη προσαρμογή της διαμέτρου των αγγείων, ώστε να επιτυγχάνεται η μέγιστη δυνατή μείωση της αντίστασης στην αιματική ροή.

Οι αγγειοδιασταλτικές δράσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων αποδίδονται κυρίως στο μονοξείδιο του αζώτου, το οποίο θεωρείται ως ο βασικός αγγειοδραστικός παράγοντας που απελευθερώνεται από το ενδοθήλιο. Στην πραγματικότητα, βέβαια, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν διάφορες αγγειοδραστικές ουσίες, ορισμένες εκ των οποίων προκαλούν σύσπαση και άλλες χάλαση των λείων μυϊκών ινών του αγγειακού τοιχώματος [39].

## **2.5. Συμπεράσματα**

Η μορφολογία του δικτύου των στεφανιαίων αγγείων χαρακτηρίζεται από σημαντική ποικιλομορφία, λόγω διαφόρων φυσιολογικών ανατομικών παραλλαγών. Από την άλλη πλευρά, η στεφανιαία κυκλοφορία εξαρτάται από αγγειοσυσπαστικούς και αγγειοδιασταλτικούς μηχανισμούς, οι οποίοι αποσκοπούν στην εξασφάλιση ομαλής μυοκαρδιακής αιμάτωσης και αποτροπή της εμφάνισης ισχαιμίας.





## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>

### ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ

#### 3.1 Εισαγωγή

Το αρχικό στάδιο της παθοφυσιολογίας των στεφανιαίων συνδρόμων (στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου) αντιστοιχεί στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, η οποία εξελίσσεται για δεκαετίες χωρίς την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων. Η αθηροσκλήρωση μπορεί να θεωρηθεί ως μία χαμηλού βαθμού φλεγμονή της εσωτερικής στιβάδας των στεφανιαίων αρτηριών, η οποία επιταχύνεται σε περιπτώσεις δράσης ενός ή περισσότερων εκ των ευρέως αποδεκτών παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία), αλλά και γενετικών παραμέτρων. Η σχετικά βραδεία διαδικασία της αθηροσκλήρωσης οδηγεί σε προοδευτική αύξηση του πάχους της εσωτερικής στιβάδας των στεφανιαίων αρτηριών, η οποία ελαττώνει το εύρος του αυλού των αγγείων σε ποικίλο βαθμό και συσχετίζεται με την εμφάνιση ισχαιμίας του μυοκαρδίου.

Οι αθηροσκληρωτικές βλάβες που συσχετίζονται με την εμφάνιση στεφανιαίου συνδρόμου, εντοπίζονται κυρίως σε θέσεις διακλάδωσης του στεφανιαίου δικτύου όπου παρατηρείται μεταβολή της αιματικής ροής. Ακόμα, η βραδεία αθηροσκληρωτική διεργασία είναι δυνατό να διακοπεί από έναν ή περισσότερους κύκλους ταχείας επιδείνωσης αυτής, οι οποίες συνδέονται με οξείες μεταβολές της αθηρωματικής πλάκας (ρήξη ή αιμορραγία).

### 3.2 Αθηροσκλήρωση και μυοκαρδιακή ισχαιμία

Η αθηροσκληρωτική διεργασία οδηγεί σε μείωση του εύρους των στεφανιαίων αγγείων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ισχαιμίας σε περιοχές του μυοκαρδίου που αρδεύονται από τα αγγεία που φέρουν τις αθηροσκληρωτικές βλάβες [44]. Συγκεκριμένα, η μυοκαρδιακή ισχαιμία επέρχεται όταν το παρεχόμενο (μέσω της στεφανιαίας κυκλοφορίας) οξυγόνο δεν επαρκεί για την κάλυψη των μεταβολικών απαιτήσεων των μυοκαρδιακών κυττάρων, οδηγώντας σε πλημμελή μεταβολισμό αυτών, μηχανική δυσλειτουργία του καρδιακού μυός και εμφάνιση ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, έως και το 90% της απαιτούμενης ενέργειας για τη μυοκαρδιακή λειτουργία προκύπτει μέσω του καταβολισμού λιπαρών οξέων (β-οξειδωση). Η κατάσταση αυτή μεταβάλλεται σε συνθήκες ισχαιμίας, κατά τις οποίες αυξάνεται η παραγωγή ενέργειας μέσω του καταβολισμού της γλυκόζης (γλυκόλυση). Ωστόσο, η συγκεκριμένη τροποποίηση της επικράτησης των μεταβολικών οδών συνεπάγεται παραγωγή μικρότερου ποσού ενέργειας, καθώς από ένα μόριο παλμιτικού οξέος αποδίδονται 129 μόρια ATP ενώ από ένα μόριο γλυκόζης μόνο 38 μόρια ATP. Η αιτία για την αναστολή της β-οξειδωσης σε κατάσταση ισχαιμίας είναι η αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και της συγκέντρωσης των ιόντων  $H^+$  υπό αναερόβιες συνθήκες, η οποία προκαλεί απενεργοποίηση της συνθετάσης του συνενζύμου A (CoA). Η συνθετάση καταλύει τη σύνδεση των λιπαρών οξέων με το συνένζυμο A, ώστε να καταστεί δυνατός ο περαιτέρω καταβολισμός αυτών μέσω της β-οξειδωσης.

Γενικά, περίπου το 10-30% της απαιτούμενης ενέργειας, για τη φυσιολογική καρδιακή λειτουργία, αποδίδεται μέσω της γλυκόλυσης σε συνθήκες ισχαιμίας. Επισημαίνεται, πάντως, ότι ακόμα και αυτό το χαμηλότερο ποσοστό απόδοσης ενέργειας είναι ικανό για τη

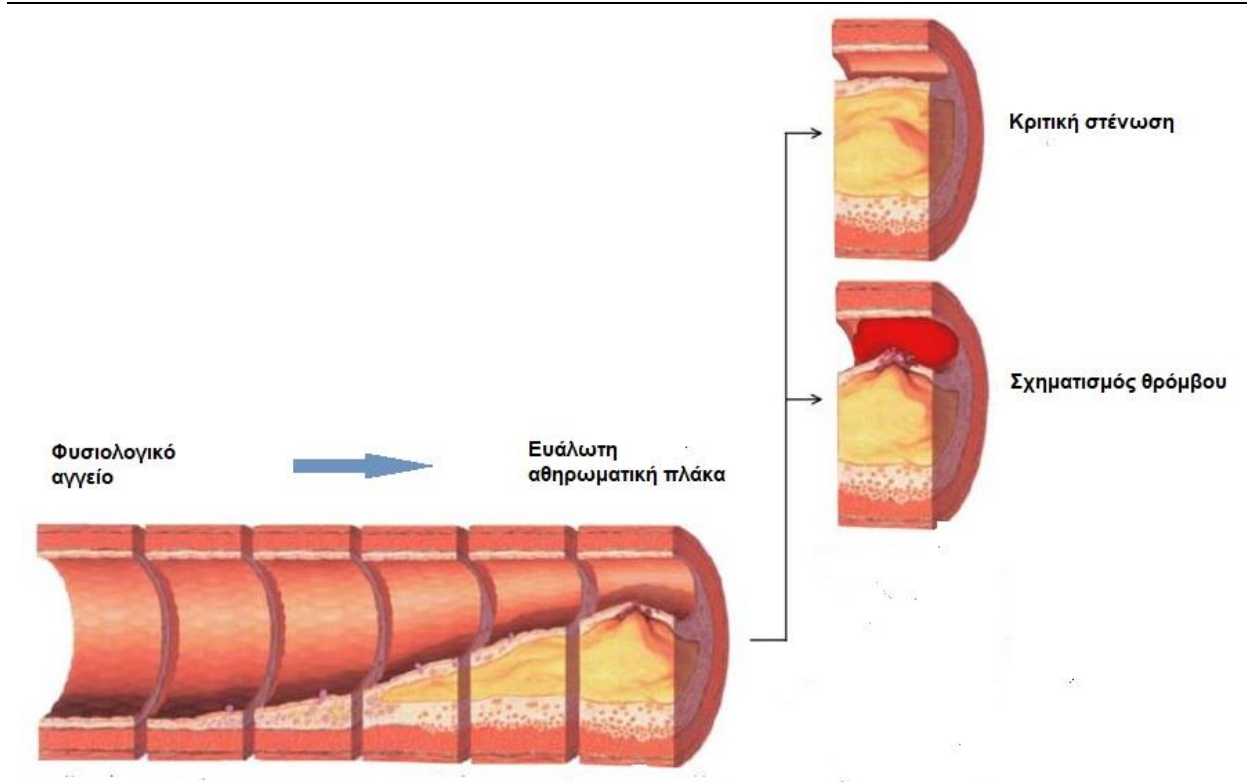
διατήρηση της βιωσιμότητας των μυοκαρδιακών κυττάρων. Ωστόσο, συνεπάγεται διαταραχή της μυοκαρδιακής συσταλτικότητας και διαστολικής χάλασης (παροδική ή μόνιμη), σε βαθμό που εξαρτάται από τη διάρκεια και τη βαρύτητα της ισχαιμίας. Εφόσον οι διαταραχές είναι εκτεταμένες, μπορεί να προκληθούν υποκινησίες και «διαταραχές φάσεως» των υποαιματούμενων περιοχών του μυοκαρδίου, καθώς και επηρεασμός της συνολικής μυοκαρδιακής απόδοσης με αποτέλεσμα την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας. Σε κλινικό επίπεδο, οι ισχαιμικές διαταραχές του μυοκαρδίου καθίστανται αντιληπτές μέσω της αναφοράς των στηθαγχικού τύπου εκδηλώσεων από τον ασθενή και των παρατηρούμενων ηλεκτροκαρδιογραφικών μεταβολών. Σε κάθε περίπτωση, η ανάπτυξη ή μη παράπλευρης κυκλοφορίας καθορίζει (σε μεγάλο βαθμό) την επίπτωση της ισχαιμικής νόσου στο μυοκάρδιο.

### **3.3 Ρήξη αθηρωματικής πλάκας**

Η αθηρωματική πλάκα αποτελείται από φλεγμονώδη κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα, κυτταρικά υπολείμματα και ποικίλες ποσότητες χοληστερόλης και εστέρων χοληστερόλης, μερικοί εκ των οποίων με τη μορφή κρυστάλλων χοληστερόλης [45]. Ο ρευστός αυτός πυρήνας της αθηρωματικής πλάκας βρίσκεται σε ένα ινώδες περίβλημα, το οποίο σχηματίζεται από κολλαγόνο, ελαστίνη και λεία μυϊκά κύτταρα. Επιπλέον, το ινώδες περίβλημα καλύπτεται (στην πλευρά προς τον αυλό) από μία μονή στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων, κατά αντιστοιχία προς την εσωτερική στιβάδα των αρτηριών.

Σε περιπτώσεις αθηροσκλήρωσης, σημαντικός αριθμός φλεγμονωδών κυττάρων (κυκλοφορούντα μονοκύτταρα) μετακινούνται προς το αρτηριακό τοίχωμα, όπου μετατρέπονται σε «αφρώδη» κύτταρα (Foam Cells). Η παρουσία αυτών των κυττάρων είναι δυνατό να προκαλέσει λέπτυνση και μείωση της ανθεκτικότητας του ινώδους περιβλήματος

της πλάκας, οπότε η βλάβη καλείται ινοαθήρωμα λεπτού περιβλήματος (thin-capped fibroatheroma, TCFA). Τελική συνέπεια αυτών των διεργασιών μπορεί να είναι η ρήξη του περιβλήματος, η οποία συνεπάγεται έκθεση του θρομβογόνου λιπιδιακού πυρήνα της πλάκας στην αιματική ροή και σχηματισμό ενός ενδοαγγειακού θρόμβου (Εικ. 3.1).



**Εικόνα 3.1.** Στάδια εξέλιξης της αθηρωματικής διεργασίας έως τον σχηματισμό ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας. Η εμφάνιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων αναμένεται όταν η στένωση του αυλού του αγγείου καταστεί κριτική ή επέλθει ρήξη της πλάκας και σχηματισμός θρόμβου.

Ο ενδοαγγειακός θρόμβος μπορεί να λυθεί αυτόματα, να ενσωματωθεί στο αγγειακό τοίχωμα (προκαλώντας περαιτέρω μείωση του εύρους του αυλού) ή να αυξηθεί σε μέγεθος με αποτέλεσμα την πλήρη (ή σχεδόν πλήρη) απόφραξη του αγγείου και την εμφάνιση κλινικού συνδρόμου. Γενικά, η εξέλιξη ενός ενδοαγγειακού θρόμβου εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της σύνθεσης και του όγκου της πλάκας, του βαθμού της

μείωσης του αγγειακού αυλού, του μεγέθους της ρήξης του περιβλήματος της πλάκας και παραμέτρων του κυκλοφορούντος αίματος που συνδέονται με τις θρομβογόνες διεργασίες (Thrombotic Milieu). Σύμφωνα με νεκροτομικά δεδομένα ασθενών μετά από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, συνήθως υπάρχουν περισσότεροι του ενός ασυμπτωματικοί θρόμβοι στο στεφανιαίο δίκτυο, οι οποίοι είχαν ενσωματωθεί στο αγγειακό τοίχωμα έως τη στιγμή του θανατηφόρου γεγονότος [45].

Ωστόσο, επισημαίνεται ότι είναι δυνατός ο σχηματισμός ενδοαυλικού θρόμβου εξαιτίας ενός ελλείμματος της ενδοθηλιακής στιβάδας που περιβάλλει την πλάκα (Plaque Erosion), χωρίς να έχει προηγηθεί ρήξη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αθηρωματική πλάκα μπορεί να φλεγμαίνει (ή όχι) και το περίβλημα δεν είναι συνήθως λεπτό. Αντίθετα, φαίνεται ότι έχουν σημαντική επίδραση παράμετροι των θρομβογόνων διεργασιών του αίματος (Thrombotic Milieu). Δεδομένου ότι τα περισσότερα στοιχεία προέρχονται από ασθενείς μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, δεν είναι σαφής η συχνότητα σχηματισμού υποκλινικών θρόμβων αυτής της κατηγορίας. Πάντως, έχει διαπιστωθεί ότι ο συγκεκριμένος μηχανισμός σχηματισμού ενδοαγγειακού θρόμβου είναι περισσότερο συχνός σε καπνιστές και γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 50 ετών [44].

### **3.4 Αιμορραγία αθηρωματικής πλάκας**

Οι απαιτήσεις ως προς την αιμάτωση της περιοχής μίας αθηρωματικής πλάκας αυξάνονται παράλληλα με την πάχυνση της εσωτερικής στιβάδας του αγγειακού τοιχώματος, σε περιπτώσεις αθηροσκλήρωσης [45]. Τα υπεύθυνα αγγεία («αγγεία των αγγείων») συνήθως αναπτύσσονται από τον εξωτερικό προς τον μέσο και τον έσω χιτώνα του αρδευόμενου αγγείου, παρέχοντας σε αυτό τα απαραίτητα μεταβολικά στοιχεία. Ωστόσο, τα «αγγεία των αγγείων» έχουν λεπτό τοίχωμα και η ακεραιότητα της ενδοθηλιακής στιβάδας δεν είναι πάντα

απόλυτη, σε όλη την έκταση του τοιχώματος. Κατά συνέπεια, η ρήξη αυτών των αγγείων στον εσωτερικό χιτώνα του τοιχώματος του αρδευόμενου αγγείου είναι δυνατό να προκαλέσει (οξέως) μία αύξηση του μεγέθους της πλάκας, εξαιτίας της συγκέντρωσης ποσότητας αίματος. Επιπλέον, η εξωτερική μεμβράνη των ερυθροκυττάρων είναι πλούσια σε λιπίδια και η αιμορραγία μπορεί να αυξήσει τόσο τα λιπίδια όσο και τα φλεγμονώδη κύτταρα που εντοπίζονται εντός της πλάκας.

### **3.5 Οξέα στεφανιαία σύνδρομα**

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί μία από τις σοβαρότερες παθολογικές καταστάσεις της καρδιάς και ευθύνεται για εκατοντάδες χιλιάδες θανάτων κάθε έτος παγκοσμίως [44, 45]. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων εμφράγματος ή και αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τον οξύ σχηματισμό ενδοαυλικού θρόμβου σε μία στεφανιαία αρτηρία, με συνέπεια την πλήρη ή σχεδόν πλήρη απόφραξη του αγγείου [46-55]. Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ορίζεται ως η μυοκαρδιακή νέκρωση που λαμβάνει χώρα υπό το πλαίσιο συγκεκριμένων κλινικών δεδομένων, στα οποία περιλαμβάνονται τα συμπτώματα του ασθενούς, ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα ή άλλα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα ενδεικτικά νεοεμφανιζόμενης διαταραχής της κινητικότητας ενός τμήματος του μυοκαρδίου.

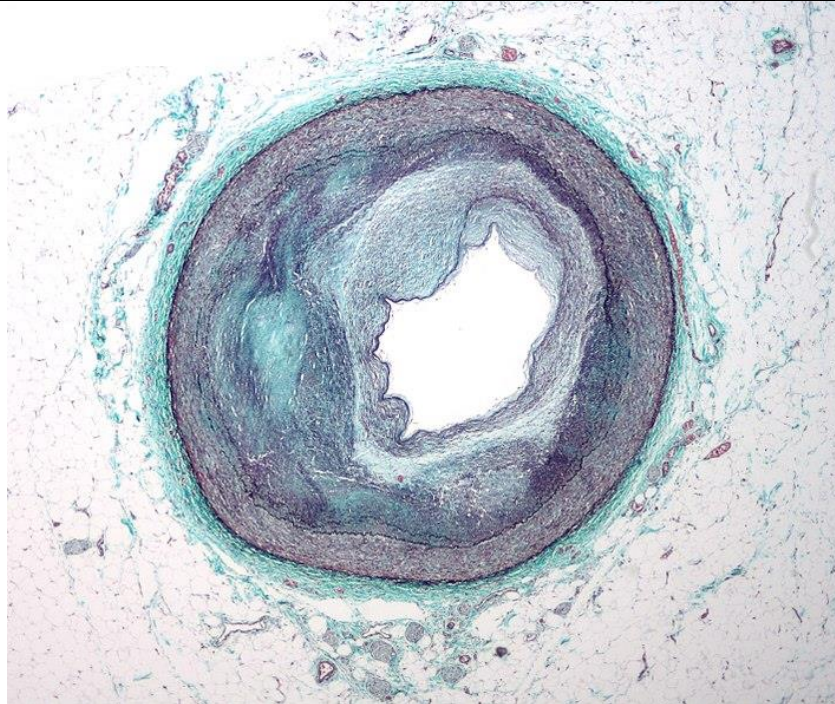
Σε συνθήκες οξείας στεφανιαίας θρόμβωσης, προκαλείται μία απότομη πτώση της αιματικής παροχής, η οποία οδηγεί σε νέκρωση του μυοκαρδίου στο τμήμα που αρδεύεται από την υπεύθυνη αρτηρία. Συγκεκριμένα, το έμφραγμα προκαλεί μία οξεία ανισορροπία μεταξύ της αιματικής παροχής στο μυοκάρδιο και των απαιτήσεων της καρδιάς σε οξυγόνο. Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος είναι συνήθως δευτερογενής εξαιτίας θανατηφόρου αρρυθμίας (π.χ. κοιλιακή ταχυκαρδία), η οποία συνιστά την άμεση συνέπεια μίας στεφανιαίας θρόμβωσης

που προκαλεί τη μείωση του κατωφλίου για την έναρξη της αρρυθμίας. Ως αιφνίδιος καρδιακός θάνατος ορίζεται ο απροειδοποίητος φυσικός θάνατος από καρδιακό αίτιο σε σύντομο χρονικό διάστημα (<1 ώρας) από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Γενικά, είναι αποδεκτό ότι η ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας πραγματοποιείται βραδέως, με την παρεμβολή ενδιάμεσων κύκλων ταχείας ανάπτυξης (**Εικ. 3.2**). Επίσης, πρέπει να επισημανθεί ότι η ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας δεν συνεπάγεται απαραίτητα μείωση του εύρους του αγγείου. Το αρτηριακό τοίχωμα επανα-διαμορφώνεται και η μείωση της διαμέτρου του αγγειακού αυλού αρχίζει αφού το μέγεθος της πλάκας προσεγγίσει το 40%. Το φαινόμενο αυτό (Glagovian ή Positive Remodelling) συσχετίζεται εν μέρει με την αγγειογραφική διαπίστωση ότι πλάκες, οι οποίες είναι υπεύθυνες για οξεία στεφανιαία συμβάματα, είναι συχνά μη αιμοδυναμικά σημαντικές (διάμετρος στένωσης <50%) εβδομάδες ή και μήνες πριν από την κλινική εκδήλωση. Άλλωστε, η στεφανιογραφική μελέτη επιτρέπει τη εκτίμηση του αυλού του αγγείου, αλλά δεν παρέχει πληροφορίες για το αρτηριακό τοίχωμα [45]. Δηλαδή, η υπεύθυνη πλάκα για ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο μπορεί να είναι μεγάλη, αλλά ο αυλός του αγγείου να φαίνεται φυσιολογικός ή μόνο ελαφρώς μειωμένος, εξαιτίας της διαδικασίας του επανα-διαμόρφωσης.

Η εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων εξαιτίας της απόφραξης στεφανιαίων αρτηριών συνδέεται, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, με τον σχηματισμό ενδοαυλικού θρόμβου. Βάσει νεκροτομικών δεδομένων, στο 66-75% των ασθενών με θανατηφόρο θρόμβωση των στεφανιαίων αγγείων διαπιστώνεται ρήξη αθηρωματικής πλάκας. Ακόμα, σε στεφανιογραφίες που εκτελέστηκαν εντός 4 ωρών από την έναρξη ενός οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (με ανύψωση του διαστήματος ST) αναδεικνύεται πλήρης απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας στο 84% των περιπτώσεων, ενώ στις υπόλοιπες διαπιστώνεται σχεδόν πλήρης απόφραξη με διατήρηση κάποιου βαθμού αιματικής ροής προς το απώτερο τμήμα του

αγγείου. Επιπλέον, σε πολλές περιπτώσεις, ο σχηματισμός του θρόμβου προηγείται της εκδήλωσης της κλινικής εικόνας. Συγκεκριμένα, περίπου στους μισούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) εντός λιγότερων των 12 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων και πραγματοποιήθηκε αφαίρεση του θρόμβου από το υπεύθυνο αγγείο, ο θρόμβος ήταν εν μέρει οργανωμένος υποδηλώνοντας ότι ο σχηματισμός του προηγείτο των κλινικών εκδηλώσεων.



**Εικόνα 3.2.** Αθηροσκληρωτική βλάβη με στένωση του αυλού του αγγείου στο άπω τμήμα της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας (Wikimedia Commons, βάσει της Αδείας CC BY-SA 3.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>).

Η υποκείμενη παθοφυσιολογία των οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου παρουσιάζει διαφοροποιήσεις ανάλογα με τον τύπο του εμφράγματος [44]. Βάσει ηλεκτροκαρδιογραφικών κριτηρίων, τα εμφράγματα του μυοκαρδίου διακρίνονται ανάλογα με την παρουσία (ή μη) ανάσπασης του διαστήματος ST (ST Elevation Myocardial Infarction, STEMI, Non-ST Elevation Myocardial Infarction, NSTEMI). Γενικά, τα εμφράγματα STEMI σχεδόν πάντα



συνδέονται με πλήρη απόφραξη του υπεύθυνου αγγείου και ο βαθμός της μυοκαρδιακής νέκρωσης (και το μυοκάρδιο σε κίνδυνο) είναι μεγαλύτερος σε σύγκριση με τα NSTEMI εμφράγματα. Από την άλλη πλευρά, τα NSTEMI εμφράγματα εμφανίζουν χαμηλότερη συχνότητα πλήρους στεφανιαίας απόφραξης, αν και συνήθως η βλάβη είναι σοβαρή (>70% της διαμέτρου) και αφορά ένα ή περισσότερα αγγεία. Ως υπεύθυνος παθοφυσιολογικός μηχανισμός, η ρήξη αθηρωματικής πλάκας αναγνωρίστηκε στο 72% των STEMI και στο 32% των NSTEMI εμφραγμάτων, ενώ η παρουσία ελλείμματος στην πλάκα (Plaque Erosion) ενοχοποιήθηκε στο 28% των STEMI και στο 48% των NSTEMI εμφραγμάτων. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις NSTEMI εμφραγμάτων, ένας ασβεστοποιημένος όζος θεωρήθηκε ως η αιτία του επεισοδίου [15].

### **3.6 Μυοκαρδιακή καταπληξία και μυοκαρδιακή νάρκη**

Δύο ιδιαίτερες καταστάσεις του μυοκαρδίου, οι οποίες συνδέονται με το φαινόμενο της ισχαιμίας, είναι η μυοκαρδιακή καταπληξία (Myocardial Stunning) και η μυοκαρδιακή νάρκη (Myocardial Hibernation) [45]. Η μυοκαρδιακή καταπληξία παρατηρείται μετά από ένα παροδικό οξύ ισχαιμικό επεισόδιο, το οποίο αντιμετωπίστηκε με αποκατάσταση της στεφανιαίας ροής (θρομβόλυση ή εφαρμογή τεχνικής επαναιμάτωσης). Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι δυνατή η παραμονή της διαταραχής της μυοκαρδιακής κινητικότητας και η σταδιακή αποκατάσταση αυτής σε διάστημα ημερών ή και εβδομάδων. Θεωρείται ότι η μείωση του αερόβιου μεταβολισμού έχει μεγάλη σημασία για την εμφάνιση αυτής της κατάστασης. Ειδικότερα, στους υπεύθυνους μηχανισμούς της μυοκαρδιακής καταπληξίας περιλαμβάνονται:

1. Διαταραχή παραγωγής και μεταφοράς ενέργειας στο μυοκάρδιο.
2. Διαταραχή συμπαθητικής νεύρωσης (ως συνέπεια της ισχαιμίας).
3. Διαταραχή της αντλίας ιόντων ασβεστίου.

4. Μικρο-αγγειακή απόφραξη από ουδετερόφιλα.
5. Ισχαιμική καταστροφή ινών κολλαγόνου.
6. Δράση ελεύθερων ριζών οξυγόνου (απελευθερώνονται κατά την επαναιμάτωση).

Αντίθετα, η μυοκαρδιακή νάρκη συνδέεται με την παρουσία χρόνιας ισχαιμίας, συνήθως με συνύπαρξη στηθαγγικών εκδηλώσεων ή και εμφράγματος του μυοκαρδίου. Πρόκειται για μία χρόνια δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, σε μία προσπάθεια του καρδιακού μυός να διαχειριστεί με τον καλύτερο τρόπο το διαθέσιμο οξυγόνο (ελαχιστοποίηση των μεταβολικών αναγκών). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η εφαρμογή τεχνικής επαναγγείωσης του μυοκαρδίου μπορεί να επιτύχει προοδευτική αποκατάσταση του αερόβιου μεταβολισμού και της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας.

### **3.7 Συμπεράσματα**

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα κατέχουν σημαντική θέση ως αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Η πληρέστερη κατανόηση και αντιμετώπιση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών είναι κρίσιμης βαρύτητας σε κλινικό επίπεδο. Στους μηχανισμούς αυτούς περιλαμβάνονται κυρίως η διαμόρφωση και η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας στα στεφανιαία αγγεία, καθώς και το φαινόμενο της μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>

### ΣΥΣΤΗΜΑ RAAS ΚΑΙ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

#### 4.1 Εισαγωγή

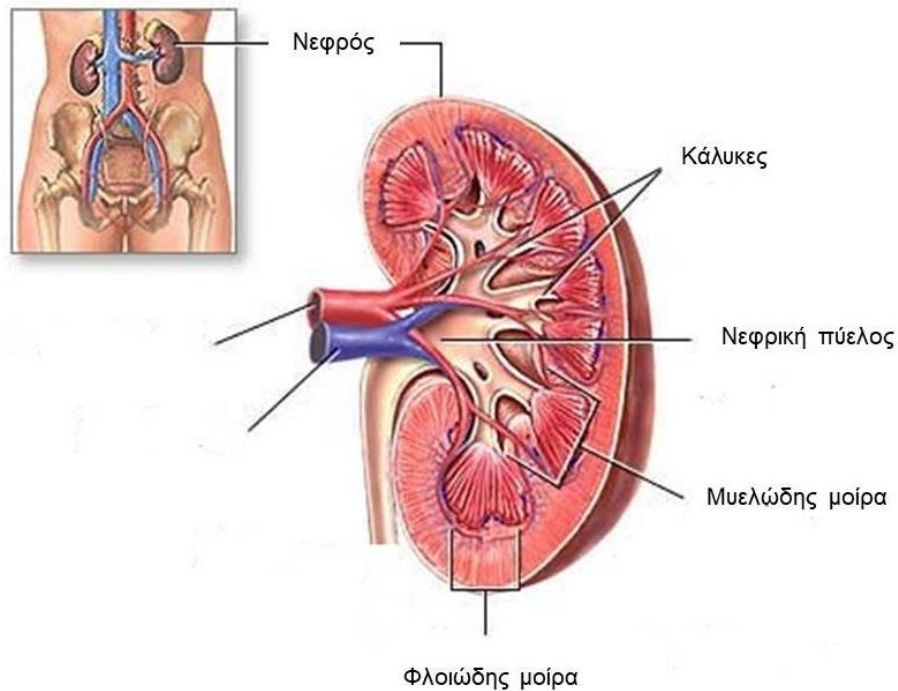
Το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης (Renin – Angiotensin – Aldosterone System, RAAS) αποτελεί βασικό στοιχείο για την ομοιοστασία του ανθρώπινου οργανισμού και συμμετέχει τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές διεργασίες [56]. Οι δράσεις του συστήματος RAAS μπορεί να είναι τοπικές (σε επίπεδο ιστών) ή συστηματικές, με τη μεταφορά παραγόντων μέσω της αιματικής κυκλοφορίας. Επιπλέον, φαίνεται ότι συμμετέχει στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης, ασκώντας άμεσες ή έμμεσες δράσεις.

#### 4.2 Φυσιολογία του συστήματος RAAS

Ο νεφρός είναι ένα σύνθετο όργανο με κομβικό ομοιοστατικό ρόλο (**Εικ. 4.1**). Λειτουργική μονάδα του οργάνου αποτελεί ο νεφρώνας. Το αίμα φέρεται σε κάθε νεφρώνα μέσω του προσαγωγού αρτηριδίου της νεφρικής κυκλοφορίας, αλλά κατόπιν συνεχίζει στο απαγωγό αρτηρίδιο και όχι σε φλεβίδιο (όπως στα περισσότερα δίκτυα μικροκυκλοφορίας).

Τα παρασπειραματικά κύτταρα είναι εξειδικευμένα κύτταρα του νεφρικού παρεγχύματος που συνθέτουν την πρόδρομη ουσία προ-ρενίνη, η οποία μετατρέπεται στο ενεργό πρωτεολυτικό ένζυμο ρενίνη. Η υπο-αιμάτωση του νεφρού, ως συνέπεια υπότασης ή υπο-ογκαιμίας, και η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα αποτελούν τα κύρια φυσιολογικά ερεθίσματα για τη σύνθεση ρενίνης. Επισημαίνεται, επίσης, ότι σε περιπτώσεις παράτασης του ερεθίσματος

είναι δυνατό να επιστρατευτούν και άλλα κύτταρα, τα οποία εντοπίζονται στη μεσολόβια αρτηρία και παράγουν το ένζυμο.



**Εικόνα 4.1.** Ο νεφρός αποτελεί όργανο με κομβικό ομοιοστατικό ρόλο. Το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης περιλαμβάνεται στα λειτουργικά συστήματα που δρουν μέσω εξειδικευμένων κυττάρων του νεφρικού παρεγχύματος.

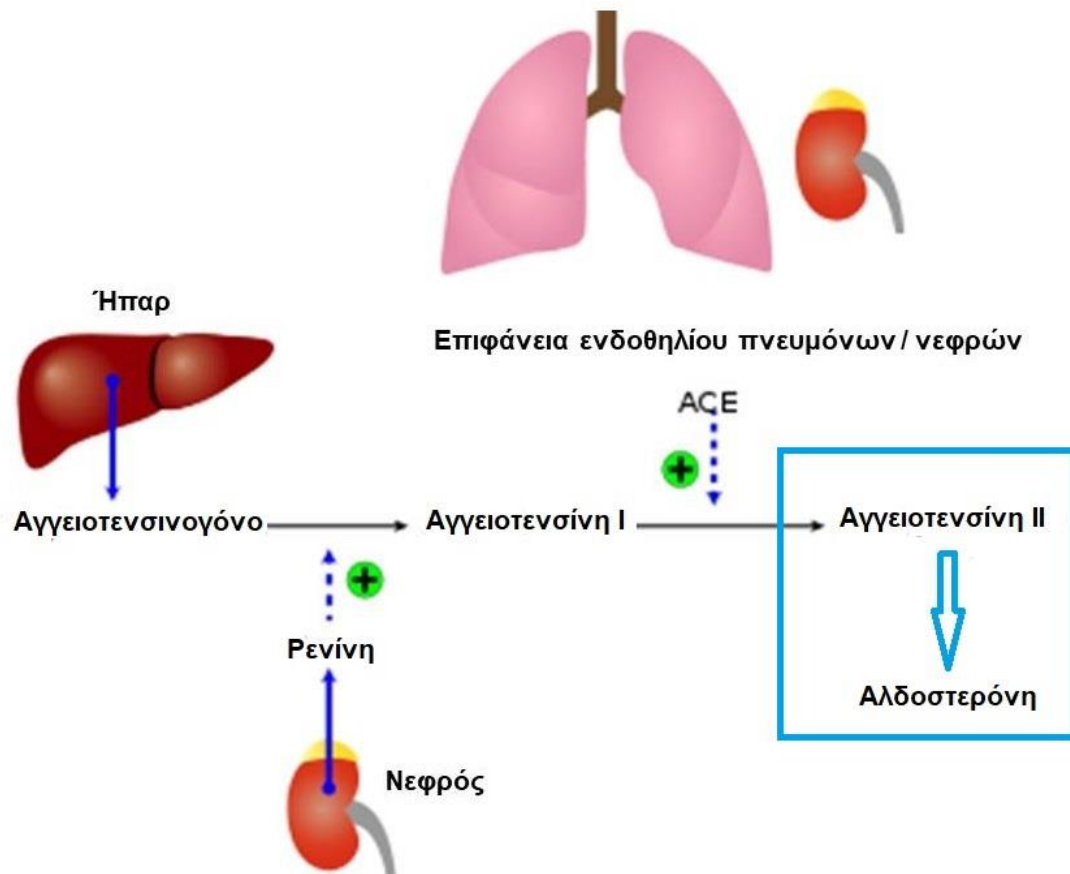
Αναλυτικότερα, η έκκριση της ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα ρυθμίζεται κυρίως μέσω δύο νεφρικών μηχανισμών, αλλά και της έκκρισης νορ-επινεφρίνης με τη συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Βάσει του πρώτου νεφρικού μηχανισμού, μεταβολές της επαναρρόφησης του χλωριούχου νατρίου στην πυκνή κηλίδα επιδρούν στα παρακείμενα παρασπειραματικά κύτταρα, μέσω χημικών σημάτων, ρυθμίζοντας την έκκριση της ρενίνης. Συγκεκριμένα, αύξηση της ροής του χλωριούχου νατρίου στην πυκνή κηλίδα προκαλεί μείωση της έκκρισης της ρενίνης (μέσω της αδενοσίνης, η οποία επιδρά σε υποδοχείς αδενοσίνης τύπου A1), ενώ μείωση της ροής του χλωριούχου νατρίου προάγει την έκκριση

αυτής (μέσω προσταγλανδινών). Βάσει του δεύτερου νεφρικού μηχανισμού, αύξηση ή μείωση της πίεσης του αίματος στα αγγεία προ του νεφρικού σπειράματος αναστέλλει ή προάγει, αντίστοιχα, την έκκριση της ρενίνης. Πιθανώς, το πλέον άμεσο ερέθισμα για την έκκριση της ρενίνης είναι η μειωμένη πίεση στο προσαγωγό αρτηρίδιο. Στον μηχανισμό συμμετέχουν εν μέρει οι νεφρικές προσταγλανδίνες, τα επίπεδα των οποίων μεταβάλλονται ανάλογα με την αύξηση ή τη μείωση της πίεσης της νεφρικής αιμάτωσης. Ο τρίτος (κεντρικός) μηχανισμός διαμεσολαβείται με την απελευθέρωση της νορ-επινεφρίνης από τις μεταγαγγλιακές συμπαθητικές νευρικές απολήξεις και την ενεργοποίηση των υποδοχέων 1 των παρασπειραματικών κυττάρων.

Μετά την έκκριση της ρενίνης και την παραγωγή της αγγειοτενσίνης II (βλ. παρακάτω), η ενεργοποίηση των υποδοχέων AT1 στα παρασπειραματικά κύτταρα από την αγγειοτενσίνη II αναστέλλει την έκκριση της ρενίνης (1ος μηχανισμός αρνητικής ανατροφοδότησης). Οι υποδοχείς AT2 μπορεί, επίσης, να συμμετέχουν στη ρύθμιση αυτής της διαδικασίας. Επιπλέον, η αγγειοτενσίνη II προκαλεί άνοδο της αρτηριακής πίεσης με συνέπεια την αύξηση της πίεσης στα αγγεία προ του νεφρικού σπειράματος και τη μείωση της επαναρρόφησης του χλωριούχου νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (η οποία αυξάνει τη σωληναριακή μεταφορά χλωριούχου νατρίου στην πυκνή κηλίδα). Οι προηγούμενες επιδράσεις συνιστούν τον 2ο μηχανισμό αρνητικής ανατροφοδότησης της ρενίνης.

Το αγγειοτενσινογόνο αποτελεί το υπόστρωμα της ρενίνης (**Εικ. 4.2**). Συντίθεται κυρίως στο ήπαρ, αλλά και στον λιπώδη ιστό, σε συγκεκριμένες περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος και στους νεφρούς. Η παραγωγή του αγγειοτενσινογόνου από το ήπαρ είναι συνεχής, αν και η σύνθεση εντείνεται σε περιπτώσεις φλεγμονής, καθώς και από τη δράση άλλων ρυθμιστικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων της ινσουλίνης, των οιστρογόνων, των γλυκοκορτικοειδών, των θυρεοειδικών ορμονών και της αγγειοτενσίνης II. Υπό την

επίδραση της ρενίνης, το αγγειοτενσινογόνο μετατρέπεται στην αγγειοτενσίνη I, η οποία ακολούθως μετατρέπεται στην αγγειοτενσίνη II. Η δεύτερη αντίδραση καταλύεται από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (Angiotensin Converting Enzyme, ACE), το οποίο εντοπίζεται στους πνεύμονες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, το νεφρικό σπείραμα και άλλους ιστούς. Η αγγειοτενσίνη II συμβάλλει στην ενεργοποίηση της έκκρισης της αλδοστερόνης.



**Εικόνα 4.2.** Σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης.

Οι συστηματικές επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II τείνουν να αναστρέψουν την υπο-ογκαιμία ή την υπόταση που είναι υπεύθυνες για την ενεργοποίηση της έκκρισης της ρενίνης [57-65]. Οι επιδράσεις αυτές λαμβάνουν χώρα μέσω της ενεργοποίησης εξειδικευμένων υποδοχέων (AT1, AT2, AT3, AT4). Στα αγγεία και στα νεφρικά σωληνάρια, οι υποδοχείς AT1 είναι

κυρίως υπεύθυνοι για τη διαμεσολάβηση των επιδράσεων του συστήματος RAAS. Αντίθετα, ο ρόλος των υποδοχέων AT<sub>2</sub> είναι λιγότερο κατανοητός και πιθανώς να συμμετέχουν στις δράσεις της αγγειοτενσίνης II στα νεφρικά σωληνάκια και στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στο αρτηριακό τοίχωμα.

Πρωταρχικά, η αγγειοτενσίνη II προάγει την επαναρρόφιση χλωριούχου νατρίου και ύδατος στους νεφρούς και, κατ' επέκταση, προκαλεί αύξηση του όγκου του πλάσματος. Επιπλέον, προκαλεί σύσπαση του αρτηριακού δικτύου και αυξάνει τη συστηματική αγγειακή αντίσταση, επιφέροντας άνοδο της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Επιπροσθέτως των άμεσων επιδράσεων της αγγειοτενσίνης II στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η νορ-επινεφρίνη (τόσο μέσω ενίσχυσης της σύνθεσης της ορμόνης, όσο και αύξησης της ευαισθησίας σε αυτή) μπορεί να παίζει επικουρικό ρόλο. Ωστόσο, οι τελευταίοι μηχανισμοί δρουν μόνο όταν τα επίπεδα αγγειοτενσίνης II είναι υψηλά, όπως αυτά που παρατηρούνται σε προχωρημένη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Είναι σκόπιμο να επισημανθεί ότι η σημασία της αγγειοτενσίνης II στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης καθίσταται κρίσιμη σε συνθήκες κατά τις οποίες συνυπάρχουν αυξημένη έκκριση ρενίνης και υψηλά κυκλοφορούντα επίπεδα αγγειοτενσίνης II. Τέτοιες συνθήκες παρατηρούνται σε περιπτώσεις αρτηριακής υπέρτασης σχετιζόμενης με στένωση της νεφρικής αρτηρίας (η νεφρική ισχαιμία προάγει την απελευθέρωση ρενίνης), αλλά και φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης με σημαντική μείωση του δραστικού κυκλοφορούντα όγκου (π.χ. αληθής μείωση του όγκου, καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση του ήπατος).

Η αγγειοτενσίνη II ρυθμίζει με άμεσο τρόπο τόσο τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR), όσο και τη νεφρική αιματική ροή, μέσω της σύσπασης των προσαγωγών αρτηριδίων, των απαγωγών αρτηριδίων και των μεσολόβιων αρτηριών. Σε

συνθήκες ηρεμίας, τα απαγωγά αρτηρίδια έχουν μικρότερη διάμετρο σε σύγκριση με τα προσαγωγά αρτηρίδια. Κατά συνέπεια, η προκαλούμενη αντίσταση στα απαγωγά αρτηρίδια μπορεί να είναι κατά τρεις φορές μεγαλύτερη (έναντι εκείνης των προσαγωγών αρτηριδίων), επιφέροντας μείωση της νεφρικής αιματικής ροής (λόγω αύξησης της αγγειακής αντίστασης στους νεφρούς) και άνοδο της υδραυλικής τριχοειδικής πίεσης στους νεφρώνες. Η πίεση αυτή τείνει να διατηρήσει σταθερό τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης όταν ενεργοποιείται το σύστημα RAAS εξαιτίας πτώσης της συστηματικής πίεσης. Επισημαίνεται, πάντως, ότι ενώ η αύξηση της υδραυλικής τριχοειδικής πίεσης στους νεφρώνες ευνοεί τη διήθηση, η αγγειοτενσίνη II μπορεί να προκαλέσει και μείωση της σπειραματικής διήθησης μέσω της ευαισθητοποίησης των προσαγωγών αρτηριδίων σε μηχανισμό αγγειοσύσπασης και του περιορισμού της διαθέσιμης επιφάνειας διήθησης στο μεσάγγειο των σπειραμάτων. Το αθροιστικό αποτέλεσμα των επιδράσεων εξαρτάται από τις δεδομένες – κατά περίπτωση – συνθήκες, αν και ο υποκείμενος μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός. Για παράδειγμα, όταν η πίεση της νεφρικής αιμάτωσης είναι μειωμένη (όπως συμβαίνει στη στένωση της νεφρικής αρτηρίας), η δράση της αγγειοτενσίνης II αποσκοπεί στη διατήρηση της σπειραματικής διήθησης. Αντίθετα, σε συνθήκες υψηλής πίεσης της νεφρικής αιμάτωσης (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), η αγγειοτενσίνη II μπορεί να προκαλεί μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Η αλδοστερόνη ανήκει στις στεροειδείς ορμόνες και αποτελεί τον τελικό διαμεσολαβητή του συστήματος RAAS. Η σύνθεση της αλδοστερόνης πραγματοποιείται υπό την επίδραση του ενζύμου συνθετάση της αλδοστερόνης στον φλοιό των επινεφριδίων. Η συνθετάση αυτή ενεργοποιείται από διάφορους παράγοντες, όπως είναι η αύξηση των επιπέδων αγγειοτενσίνης II, φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης ή ιόντων καλίου στο πλάσμα, αλλά και η οξειδωση. Ειδικά τα επίπεδα ιόντων καλίου, τα οποία συνδέονται αντιστρεπτά με τα επίπεδα



ιόντων νατρίου στο πλάσμα, αποτελούν τον πλέον ευαίσθητο ενεργοποιητή της σύνθεσης της αλδοστερόνης.

Η αλδοστερόνη ασκεί έναν αριθμό φυσιολογικών δράσεων. Συνολικά, προκαλεί αύξηση της επαναρρόφησης των ιόντων (ιδίως των ιόντων νατρίου) και του ύδατος στα άπω εσπειραμένα και στα αθροιστικά σωληνάκια, επιφέροντας αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Ακόμα, ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν την ύπαρξη αλληλεπιδράσεων μεταξύ της αλδοστερόνης και της αγγειοτενσίνης II στο επίπεδο της διακυτταρικής επικοινωνίας. Οι υποκείμενες οδοί εμπλέκονται σε διάφορες διεργασίες, συμπεριλαμβανομένων της κυτταρικής σύσπασης, της μετανάστευσης των κυττάρων, της κυτταρικής ανάπτυξης και της απόπτωσης.

#### **4.3 Σύστημα RAAS και αθηροσκλήρωση**

Το σύστημα RAAS παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Προάγει την επιστράτευση των κυττάρων της φλεγμονής σε θέσεις βλάβης. Επίσης, τα φλεγμονώδη κύτταρα είναι δυνατό να παράγουν αγγειοτενσίνη II, οδηγώντας σε τοπική σύνθεση της ουσίας και συντήρηση του κύκλου της φλεγμονής [56].

Συγκεκριμένα, η αγγειοτενσίνη II δεν πρέπει να θεωρείται ως μία ορμόνη που ασκεί αποκλειστικά αιμοδυναμικές και νεφρικές δράσεις. Επίσης, αποτελεί έναν τοπικό βιολογικά δραστικό διαμεσολαβητή που ασκεί άμεσες δράσεις στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Η αγγειοτενσίνη II ρυθμίζει την έκφραση πολλών μορίων που συσχετίζονται με τις φλεγμονώδεις διεργασίες, συμπεριλαμβανομένων μορίων προσκόλλησης, χημειοκινών ή κυτοκινών, καθώς και παραγόντων ανάπτυξης. Ειδικότερα, είναι πιθανό να συμβάλει στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης μέσω της ενίσχυσης της έκφρασης διαφόρων παραγόντων (VCAM-1, ICAM-1, P-σελεκτίνη) στα ενδοθηλιακά

κύτταρα και στη συστηματική κυκλοφορία. Τα μόρια αυτά προάγουν την προσκόλληση φλεγμονωδών κυττάρων (όπως είναι τα λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα) στο ενδοθήλιο, με αποτέλεσμα να συμμετέχουν στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας. Επίσης, η αγγειοτενσίνη II αυξάνει την έκφραση ενός μορίου (MCP-1) που ενέχεται στην αθηροσκληρωτική διεργασία μέσω της επιστράτευσης μονοκύτταρων και T-λεμφοκυττάρων σε θέσεις βλάβης του αγγειακού τοιχώματος. Τέλος, τα υψηλά επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης οδηγούν σε αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων AT1 στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων.

Πέρα από τις ανωτέρω άμεσες επιδράσεις, η αγγειοτενσίνη II συμβάλλει στην ενεργοποίηση της έκφρασης διάφορων παραγόντων μετάφρασης που εμπλέκονται στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Αυτά τα δεδομένα είναι σημαντικά για την κατανόηση της σχέσης μεταξύ του συστήματος RAAS και της αθηροσκλήρωσης. Πέρα από άλλους παράγοντες, η αγγειοτενσίνη II αυξάνει την έκφραση του NF-κΒ, ο οποίος συμμετέχει στη ρύθμιση της έκφρασης διαφόρων γονιδίων, μεταξύ των οποίων κυτοκινών, χημειοκινών, μορίων προσκόλλησης, της κυκλο-οξυγενάσης-2, του αγγειοτενσινογόνου και του μονοξειδίου του αζώτου.

Γενικά, το σύστημα RAAS φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης, συμμετέχοντας με πολλαπλούς μηχανισμούς στην παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Συγκεκριμένα, ερευνητικά δεδομένα επιβεβαιώνουν την κρίσιμη συμβολή του συστήματος σε ποικίλες διεργασίες, συμπεριλαμβανομένων της φλεγμονής, της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Ειδικότερα, πρέπει να επισημανθεί ότι πολλές από τις αθηρογόνες δράσεις της αγγειοτενσίνης II διαμεσολαβούνται μέσω της παραγωγής ελευθέρων ριζών και διαταραχών της σύνθεσης του μονοξειδίου του αζώτου. Δηλαδή, υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί στο πλαίσιο των οποίων το σύστημα RAAS

επιδρά στις φλεγμονώδεις διεργασίες που συσχετίζονται με την αθηροσκλήρωση (παραγωγή ελευθέρων ριζών, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τοπική ενεργοποίηση του μυελού των οστών), ανεξάρτητα από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

#### **4.4 Σύστημα RAAS και φαρμακευτικοί παράγοντες**

Δεδομένης της σημασίας του συστήματος RAAS στη ρύθμιση της διεργασίας της αθηροσκλήρωσης, τα πλεονεκτήματα (για το καρδιαγγειακό σύστημα) των πιθανών αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II έχουν αποτελέσει αντικείμενο σημαντικής έρευνας, πέραν του επιβεβαιωμένου ρόλου των παραγόντων στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Πράγματι, προηγούμενες μελέτες έχουν αναδείξει κρίσιμες επιδράσεις σε αυτό το πεδίο [56]. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II διαπιστώθηκε ότι περιορίζουν τη φλεγμονή των αγγείων σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis), μειώνοντας σημαντικά τα επίπεδα διαφόρων δεικτών της φλεγμονής (CRP, TNF-, IL-6, MCP-1) στον ορό. Αντίστοιχα ερευνητικά δεδομένα, αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της αναστολής του συστήματος RAAS στον περιορισμό της αθηροσκλήρωσης, έχουν προκύψει και σε μελέτες με πειραματόζωα. Σε ένα μοντέλο αθηροσκλήρωσης σε πιθήκους, η χορήγηση λοσαρτάνης και ολμεσαρτάνης μείωσε τον σχηματισμό λιπιδίων εναποθέσεων στην αορτή, προκαλώντας παράλληλη μείωση των επιπέδων των δεικτών φλεγμονής. Αξίζει να σημειωθεί, επίσης, ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις τιμές της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των πειραματοζώων με αθηροσκλήρωση και της ομάδας ελέγχου, ώστε να είναι σαφές ότι η διαπιστούμενη αντι-αθηροσκληρωτική επίδραση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II ήταν ανεξάρτητη από τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.

#### **4.5 Συμπεράσματα**

Η αγγειοτενσίνη II συμμετέχει σε πολλές παθοφυσιολογικές διεργασίες που οδηγούν τελικά στην προαγωγή της αθηροσκλήρωσης και στις συνέπειες που αυτή έχει για το καρδιαγγειακό σύστημα. Τα δεδομένα αυτά φαίνεται ότι έχουν αξία για τους εφαρμοζόμενους φαρμακολογικούς χειρισμούς στους ασθενείς. Ωστόσο, μπορεί να έχουν θέση και για την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, συμβάλλοντας στην αποτελεσματικότερη διαγνωστική διερεύνηση της στεφανιαίας νόσου.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup>

### ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

#### 5.1 Εισαγωγή

Είναι γνωστή η συσχέτιση γενετικών παραγόντων και παραμέτρων του τρόπου ζωής με την εμφάνιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και ειδικότερα της στεφανιαίας νόσου. Παρόλο που το γενετικό υπόβαθρο κάθε ατόμου δεν μπορεί να μεταβληθεί, η κατανόηση των υποκείμενων γενετικών μηχανισμών είναι κρίσιμης σημασίας για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου. Επίσης, υπάρχουν περιθώρια κατάλληλων παρεμβάσεων στο πεδίο της επιγενετικής, καθώς και σε θέματα που αφορούν τον τρόπο ζωής.

#### 5.2 Η στεφανιαία νόσος ως συστηματικό νόσημα

Αν και η υπερλιπιδαιμία φαίνεται να παρουσιάζει την ισχυρότερη συσχέτιση με τη στεφανιαία νόσο, πολλαπλοί άλλοι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση του κινδύνου από τη νόσο, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, το κάπνισμα, η ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό. Βάσει προηγούμενων μελετών, ως δείκτες αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου θεωρούνται η λιποπρωτεΐνη a, η απολιποπρωτεΐνη Β, η λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (low-density lipoprotein, LDL), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP), η ομοκυστεΐνη και διάφοροι παράγοντες του πηκτικού και του ινωδολυτικού μηχανισμού [37]. Ο επιπολασμός της υπερ-ομοκυστεϊναιμίας στον γενικό πληθυσμό ανέρχεται σε 5-10%. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, ο επιπολασμός της διαταραχής είναι υψηλότερος (30-40%). Η υπερ-

ομοκυστεϊναιμία έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση στεφανιαίων συνδρόμων, οπότε θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένα τροποποιήσιμος παράγοντας της στεφανιαίας νόσου. Ανάμεσα στους δείκτες αυξημένου κινδύνου που συνδέονται με τη φλεγμονή, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας αποτελεί μάλλον τον παράγοντα με τη μεγαλύτερη κλινική σημασία και εμφανίζει σημαντική συσχέτιση με τη στεφανιαία νόσο.

Ταυτόχρονα, υπάρχουν ικανοποιητικά ευρήματα που υποδεικνύουν ότι τόσο η αντοχή στην ινσουλίνη, όσο και η υπερινσουλιναίμία συνδέονται με τη στεφανιαία νόσο. Κατά αυτή την έννοια, το μεταβολικό σύνδρομο θα μπορούσε να θεωρηθεί ως η ενοποιούσα νοσολογική οντότητα των εργαστηριακών ευρημάτων (αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος και τριγλυκεριδίων, μειωμένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας - high-density lipoprotein cholesterol, HDL) και της παρουσίας παχυσαρκίας με αντοχή στην ινσουλίνη (επιδείνωση του φαινομένου της αντοχής παράλληλα με την αύξηση του σωματικού βάρους) και αρτηριακής υπέρτασης (στην εμφάνιση της οποίας συμμετέχει η ινσουλίνη). Ειδικότερα, επιπλέον στοιχείο, το οποίο επιβεβαιώνει τη συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με τη στεφανιαία νόσο και συνηγορεί υπέρ του χαρακτήρα της στεφανιαίας νόσου ως συστηματικού – μεταβολικού νοσήματος, αποτελεί η αυξημένη επίπτωση του συνδρόμου (με παρουσία σακχαρώδη διαβήτη) σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο [66].

Με σκοπό τη μείωση του κινδύνου της στεφανιαίας νόσου, κατάλληλες προσαρμογές του τρόπου ζωής είναι ιδιαίτερα σημαντικές (π.χ. αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, βελτίωση του διαιτολογίου, μείωση του σωματικού βάρους), ενώ φαίνεται ότι συμβάλλουν παράλληλα στον περιορισμό του μεταβολικού συνδρόμου [66]. Είναι ενδεικτικό ότι τόσο οι μεταβολές του τρόπου ζωής, όσο και ορισμένοι φαρμακευτικοί παράγοντες που στοχεύουν στις επιμέρους παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου, οδηγούν σε μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

### 5.3 Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL) και υπερλιποπρωτεϊναιμίες

Παρά την ισχυρή συσχέτιση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ορισμένες κατευθυντήριες οδηγίες δεν θέτουν συγκεκριμένο όριο, ενώ άλλες ορίζουν ως επιθυμητά επίπεδα περίξ της τιμής των 70 mg/dL (1,81 mmol/L) [66]. Γενικά, τα διαθέσιμα δεδομένα συγκλίνουν στο ότι η μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης οδηγεί σε περιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου. Επίσης, υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια των χαμηλών επιπέδων της LDL χοληστερόλης (σε τιμή μικρότερη των 20 mg/dL (0.52 mmol/L)).

Οι υπερλιποπρωτεϊναιμίες χαρακτηρίζονται από μία ισχυρή συσχέτιση με τη στεφανιαία νόσο και σε αυτό το πεδίο της έρευνας έχουν μελετηθεί διάφοροι δείκτες. Ωστόσο, σε μία μελέτη με τη συμμετοχή 165.544 ατόμων χωρίς γνωστό καρδιαγγειακό νόσημα (Emerging Risk Factors Collaboration Study), η εφαρμογή πιο εξειδικευμένων δεικτών (απολιποπρωτεΐνη A-1, απολιποπρωτεΐνη B, λιποπρωτεΐνη a, λιποπρωτεϊνική φωσφολιπάση A2) δεν διαπιστώθηκε ότι προσέφερε σημαντικό πλεονέκτημα έναντι της χρήσης κλιμάκων κινδύνου βάσει της ολικής χοληστερόλης και της HDL χοληστερόλης, αναφορικά με την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα αυξημένα επίπεδα HDL χοληστερόλης έχουν συσχετιστεί με τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου, ενώ διάφορες μελέτες συνηγορούν στο ότι η διατήρηση υψηλών επιπέδων HDL χοληστερόλης σε συνδυασμό με τη μείωση της LDL χοληστερόλης, οδηγούν σε περιορισμό του σχετικού κινδύνου. Η αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης μπορεί να επιτευχθεί με την κατάλληλη προσαρμογή του τρόπου ζωής και φαρμακευτικούς παράγοντες. Αν και οι στατίνες έχουν κεντρικό ρόλο στη φαρμακευτική αντιμετώπιση των υπερλιποπρωτεϊναιμιών, έχουν προκύψει αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση που έχουν στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης.

Μεταξύ αυτών, η πιταβαστατίνη και η ροζουβαστατίνη φαίνεται ότι προσφέρουν τη σταθερότερη και πλέον αποτελεσματική αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης.

#### **5.4 Λιποπρωτεΐνη a**

Ο φυσιολογικός ρόλος της λιποπρωτεΐνης a δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί και δεν έχει ακόμα αποδειχθεί (σε τυχαιοποιημένη μελέτη) ότι η μείωση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης a οδηγεί σε περιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου [66]. Ωστόσο, υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων λιποπρωτεΐνης a ως αιτιολογικού παράγοντα των καρδιαγγειακών νοσημάτων, της πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου και της παρουσίας ασβεστοποιητικής νόσου της αορτικής βαλβίδας. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης a φαίνεται ότι συσχετίζονται με την αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά από διαδερμική αγγειοπλαστική σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Στους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, για την εμφάνιση των αρνητικών συνεπειών των αυξημένων επιπέδων λιποπρωτεΐνης a, περιλαμβάνονται προ-φλεγμονώδεις, προ-θρομβωτικές και αντι-ινωδολυτικές δράσεις [66]. Ακόμα, έχει υποστηριχθεί ότι η ομοιότητα της δομής της λιποπρωτεΐνης a με εκείνη της LDL χοληστερόλης μπορεί να συμβάλει στις παρατηρούμενες συσχετίσεις.

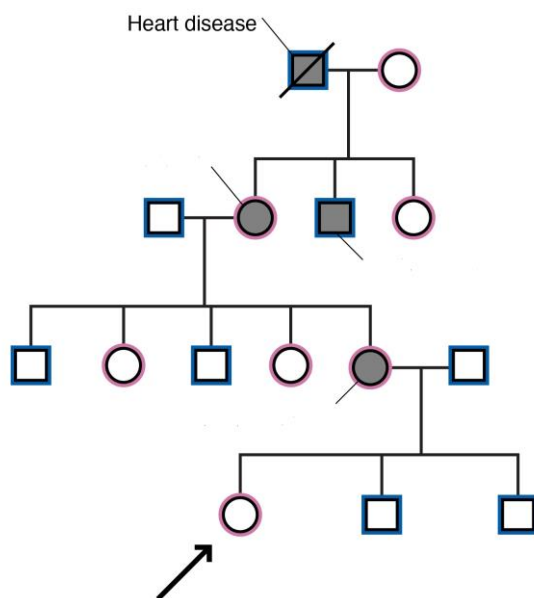
Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι ενώ το ερευνητικό ενδιαφέρον για τη λιποπρωτεΐνη a είχε σχετικά αμβλυνθεί στα τέλη του προηγούμενου αιώνα, νεότερα γενετικά και επιγενετικά δεδομένα πιθανώς να την επαναθέσουν στο κέντρο της έρευνας [66]. Συγκεκριμένα, σε γενετικές μελέτες με εφαρμογή σύγχρονων τεχνικών (Mendelian Randomization Approach)



προέκυψαν στοιχεία που επιβεβαιώνουν τον ρόλο των αυξημένων επιπέδων λιποπρωτεΐνης a για την εμφάνιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και την αορτική στένωση.

### 5.5 Οικογενεακό ιστορικό αθηροσκλήρυνσης – στεφανιαίας νόσου

Το οικογενειακό ιστορικό αθηροσκλήρωσης αποτελεί σημαντικό καθοριστή του κινδύνου της στεφανιαίας νόσου. Ωστόσο, πρόκειται για έναν παράγοντα που είναι δύσκολο να διερευνηθεί ποσοτικά. Σε μία ανασκόπηση 32 προηγούμενων μελετών, διαπιστώθηκε η σημαντική συσχέτιση του οικογενειακού ιστορικού στεφανιαίας νόσου με πολλαπλούς (μη παραδοσιακούς) παράγοντες κινδύνου, όπως είναι το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών, οι ασβεστώσεις των στεφανιαίων αρτηριών (Calcium Score) και οι δείκτες φλεγμονής [66]. Η αξιοποίηση αυτών των παραγόντων είναι δυνατό να επιτρέψει την πληρέστερη εκτίμηση των ασθενών με θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου (Εικ. 5.1).



**Εικόνα 5.1.** Η αξιολόγηση του οικογενειακού ιστορικού συμβάλλει σημαντικά στην πληρέστερη εκτίμηση των ασθενών με πιθανή στεφανιαία νόσο.

Κατά την κλινική πράξη, συνήθως δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού αθηροσκλήρωσης στο πλαίσιο της συμβουλευτικής που αφορά μεταβολές παραμέτρων του τρόπου ζωής και κατά τον καθορισμό της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Σκοπός είναι η μεγαλύτερη δυνατή μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Ωστόσο, βασικό μειονέκτημα του οικογενειακού ιστορικού ως παράγοντα κινδύνου είναι ότι η απουσία κατάλληλης μεθόδου ποσοτικοποίησης δεν επιτρέπει τη συμπερίληψη αυτού του παράγοντα στη μακροχρόνια εκτίμηση του κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

## **5.6 Γενετική αρχιτεκτονική στεφανιαίας νόσου**

Παρά τα σημαντικά ευρήματα των πρόσφατων γενετικών μελετών, η κατανόηση της γενετικής αρχιτεκτονικής της στεφανιαίας νόσου απέχει σημαντικά από το να είναι πλήρης [67-76]. Έχει προταθεί ότι ο γενετικός κίνδυνος της στεφανιαίας νόσου μπορεί να εκφραστεί σε κλίμακες γενετικού κινδύνου (Genetic Risk Score, GRS) βάσει του συνυπολογισμού ενός αριθμού γενετικών χαρακτηριστικών υψηλού κινδύνου που μεταβιβάζονται από γενεά σε γενεά [66]. Σε μία ανασκόπηση ορισμένων μεγάλων κλινικών μελετών, διαπιστώθηκε ότι ο καθορισμός του γενετικού κινδύνου επέτυχε εκτίμηση της πρόγνωσης, η οποία ήταν ανεξάρτητη από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου.

Σημαντική παράμετρος της αρχιτεκτονικής της στεφανιαίας νόσου αποτελεί η παρουσία ορισμένων γονιδιακών πολυμορφισμών (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs), ο αριθμός των οποίων αυξάνεται προοδευτικά με τη συμπερίληψη περισσότερων ερευνητικών δεδομένων. Ωστόσο, επισημαίνεται ότι υπάρχουν πολυμορφισμοί γονιδίων που συνδέονται ισχυρά με την παρουσία της στεφανιαίας νόσου, ενώ άλλοι εμφανίζουν ακόμα και αρνητική

συσχέτιση. Επίσης, παρατηρούνται εθνολογικές διαφορές αναφορικά με τις υπό διερεύνηση γενετικές συσχετίσεις, κατά τις οποίες η θετική επίδραση της ύπαρξης ενός γονοτύπου δεν επιβεβαιώνεται στο σύνολο των μελετών που πραγματοποιούνται σε διαφορετικές εθνολογικές ομάδες.

Γενικά, βάσει των υπάρχοντων δεδομένων, προκύπτει ότι η επίδραση των γενετικών παραγόντων στο πλαίσιο της στεφανιαίας νόσου μάλλον αντιστοιχεί στο άθροισμα των επιδράσεων πολλαπλών μεμονωμένων αλληλομόρφων κινδύνου, παρά στην ύπαρξη μη κοινών γονοτύπων που συσχετίζονται ισχυρά με τον κίνδυνο της νόσου. Τέτοια δεδομένα επιβεβαιώνουν τη σημασία της κληρονομικότητας της στεφανιαίας νόσου και θέτουν τη βάση για την ανάπτυξη φαρμακευτικών παραγόντων στο μέλλον, οι οποίοι θα στοχεύουν σε γονιδιακές παραμέτρους της νόσου. Παράλληλα, οι πληροφορίες αυτές θα μπορούσαν ήδη να αξιοποιηθούν για τη βελτιστοποίηση των διαθέσιμων στρατηγικών πρόληψης, ακόμα και πριν από την ανάπτυξη των φαρμακογενετικών εφαρμογών.

Ιδανικά, σε έναν πληθυσμό ασυμπτωματικών ατόμων, η κλίμακα GRS θα επέτρεπε τον πρώιμο εντοπισμό εκείνων με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου, με σκοπό την εφαρμογή εντατικότερων μέτρων πρωτογενούς πρόληψης. Άλλωστε, αν και δεν είναι δυνατή η μεταβολή των γονιδίων, η τροποποίηση επιγενετικών χαρακτηριστικών (που συνδέονται με τη γονιδιακή έκφραση) μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω κατάλληλων παρεμβάσεων.

## **5.7 Γενετικοί παράγοντες συστήματος RAAS**

Γενικά, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδιακών παραγόντων του συστήματος RAAS και του περιβάλλοντος φαίνεται ότι παίζουν κρίσιμο ρόλο, ειδικά ως προς την επίδραση των

καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου. Για παράδειγμα, έχει αναγνωριστεί η συσχέτιση ανάμεσα στην αρτηριακή υπέρταση, στο φύλο και σε αλληλόμορφα του γονιδίου του αγγειοτενσινογόνου, ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου. Οι πολυμορφισμοί του συστήματος RAAS μπορεί να επιδρούν μεταβάλλοντας τα επίπεδα έκφρασης των πρωτεϊνών, τη δράση των παραγόμενων μορίων (πέρα από τη συντιθέμενη ποσότητα αυτών) ή ακόμα και συμβάλλοντας στην ανάπτυξη των καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου [56, 66]. Άλλωστε, η σχέση μεταξύ των γονιδιακών πολυμορφισμών και σύνθετων παθολογικών καταστάσεων, όπως είναι η αθηροσκλήρωση, αποτελεί πεδίο ταχέως εξελισσόμενης έρευνας τα τελευταία έτη, με σκοπό να αποκαλυφθεί η βάση αυτού του φαινομένου. Ωστόσο, οριστικά συμπεράσματα για τους μηχανισμούς αυτών των συσχετίσεων δεν αναμένεται να εξαχθούν σε σύντομο χρονικό διάστημα.

Τέλος, οι πολυμορφισμοί των γονιδίων του συστήματος RAAS έχουν μελετηθεί ως προς την αξία τους για την εφαρμογή της αποτελεσματικότερης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Συγκεκριμένα, οι πιθανές συνέπειες ορισμένων πολυμορφισμών, είτε για την εφαρμοζόμενη φαρμακευτική αγωγή είτε για τις τεχνικές επαναιμάτωσης, έχουν διερευνηθεί σε προηγούμενες μελέτες, χωρίς οριστικά συμπεράσματα.

## **5.8 Συμπεράσματα**

Η ακριβέστερη κατανόηση του γενετικού υποβάθρου της στεφανιαίας νόσου άρχισε μόλις την προηγούμενη δεκαετία. Τα ευρήματα που αναμένεται να προκύψουν μπορεί να συμβάλουν στην καλύτερη πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου, στην ανάπτυξη νεότερων θεραπευτικών προσεγγίσεων, αλλά και στην πιο αποτελεσματική εφαρμογή των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών βάσει των φαρμακογενετικών δεδομένων.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6<sup>ο</sup>

### SPECT ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑ ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

#### 6.1 Εισαγωγή

Το τομογραφικό (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου κατέχει κρίσιμη θέση στη διαγνωστική διερεύνηση της στεφανιαίας νόσου [45, 77]. Υπάρχουν διάφορα ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν κατά την αξιολόγηση ασθενών που αναφέρουν προκάρδιο άλγος ή στηθαγχικού τύπου συμπτωματολογία. Ο προσδιορισμός της αιτιολογίας των συμπτωμάτων, κυρίως ο αποκλεισμός της παρουσίας στεφανιαίας νόσου, βρίσκονται στον πυρήνα της διαγνωστικής διερεύνησης σε αυτές τις περιπτώσεις.

Ωστόσο, πέρα από τη σημασία για τη διάγνωση της νόσου, το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου παρέχει επιπλέον πληροφορίες για τον χειρισμό των ασθενών, με σκοπό τη βελτίωση της πρόγνωσης και τη διαφύλαξη της ποιότητας της ζωής του ασθενούς [45]. Εφόσον έχει τεθεί η διάγνωση, το επόμενο στάδιο είναι ο προσδιορισμός του κινδύνου για ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα στο μέλλον (Risk Stratification). Ο προσδιορισμός αυτός βασίζεται στην ανατομική και παθοφυσιολογική βαρύτητα της νόσου. Επίσης, τα δεδομένα που προκύπτουν είναι δυνατό να αξιοποιηθούν για τη λήψη απόφασης σχετικά με την καταλληλότερη θεραπευτική αντιμετώπιση. Ορισμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να ωφεληθούν από την εφαρμογή μίας επεμβατικής τεχνικής (διαδερμική ή χειρουργική επανααιμάτωση), ενώ σε άλλους η απλή φαρμακοθεραπεία μπορεί να είναι η καταλληλότερη επιλογή.

Όμως, ακόμα και εάν η αναφερόμενη συμπτωματολογία δεν αποδοθεί στην παρουσία στεφανιαίας νόσου, η εφαρμογή της σπινθηρογραφικής μελέτης μπορεί να συμβάλει στην εκτίμηση της πρόγνωσης και στον καθορισμό των κατάλληλων μέτρων πρόληψης σε άτομα υψηλού κινδύνου. Συγκεκριμένα, η αναγνώριση δεικτών «σιωπηλού» καρδιαγγειακού κινδύνου (υποκλινική αθηροσκλήρωση, δυσλειτουργία των μικρών αγγείων του στεφανιαίου δικτύου) είναι πιθανό να οδηγήσει στην έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (συμπεριλαμβανομένων των στατινών και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος), η οποία αποσκοπεί στον περιορισμό του κινδύνου μελλοντικών καρδιακών συμβαμάτων.

Γενικά, το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου είναι μία συχνά εφαρμοζόμενη απεικονιστική τεχνική σε ασθενείς με γνωστή ή πιθανή στεφανιαία νόσο. Πλέον, υπάρχει μεγάλος αριθμός βιβλιογραφικών δεδομένων που υποστηρίζουν τον σημαντικό ρόλο της σπινθηρογραφικής μελέτης στη διάγνωση και στον χειρισμό αυτών των ασθενών.

## **6.2 Πρωτόκολλα σπινθηρογράφησης και διαγνωστική σημασία**

Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου παρέχει κρίσιμες πληροφορίες σχετικά με τη παθοφυσιολογική σημασία των στενώσεων στα αγγεία του στεφανιαίου δικτύου, με αποτέλεσμα να θεωρείται βασική εξέταση για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου. Ο σημαντικός ρόλος της εξέτασης έχει στηριχθεί σε προοπτικές μελέτες αρκετών δεκαετιών, οι οποίες επιβεβαίωσαν τις δυνατότητες του σπινθηρογραφήματος να αξιολογεί με ακρίβεια την παρουσία και τη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου, σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες.

Στα χρησιμοποιούμενα ραδιοφάρμακα περιλαμβάνονται το θάλλιο-201 ή παράγοντες επισημασμένοι με τεχνήτιο-99m (99mTc-sestamibi, 99mTc-tetrofosmin). Χορηγούνται σε

κατάλληλη χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια κόπωσης (πρωτόκολλα εργομετρικής ή φαρμακευτικής κόπωσης) και κατόπιν λαμβάνονται δύο σειρές εικόνων (σε κόπωση και ηρεμία). Στον Πίνακα 6.1 παρουσιάζονται συγκριτικά τα πλεονεκτήματα των ραδιοφαρμάκων που χορηγούνται για την εκτέλεση του SPECT σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης του μυοκαρδίου.

**Πίνακας 6.1. Συγκριτική παρουσίαση πλεονεκτημάτων ραδιοφαρμάκων για την εκτέλεση του SPECT σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης του μυοκαρδίου.**

---

<b>Θάλλιο-201</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Χαμηλότερη πρόσληψη από τα υποκείμενα ενδοκοιλιακά όργανα.</li><li>• Σαφέστερη ανάδειξη των ελλειμμάτων αιμάτωσης.</li><li>• Προσδιορισμός βιωσιμότητας (φαινόμενο επανακατανομής).</li><li>• Ευκολία εφαρμογής μελέτης (απαιτείται μόνο μία δόση).</li><li>• Χαμηλότερη ακτινική επιβάρυνση προσωπικού εργαστηρίου.</li></ul>
<b>Ραδιοφάρμακα</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Υψηλότερος λόγος σήματος / θορύβου.</li></ul>
<b>επισημασμένα με τεχνήτιο- 99m</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Υψηλότερη μεταφορά ενέργειας (υψηλότερη διακριτική ικανότητα, χαμηλότερη σκέδαση φωτονίων και απορρόφηση ενέργειας από τους παρακείμενους ιστούς).</li><li>• Αξιολόγηση συνολικής και επιμέρους λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας (Gated-Analysis).</li><li>• Ευκολότερη εφαρμογή ημερησίου προγράμματος εξεταζομένων (απουσία επανακατανομής).</li><li>• Εύκολη διαθεσιμότητα</li><li>• Χαμηλότερη ακτινική επιβάρυνση εξεταζομένων.</li></ul>

---

Δεδομένης της χρήσης επισημασμένων με τεχνήτιο-99m ραδιοφαρμάκων στην παρούσα ερευνητική μελέτη, θα γίνει εκτενέστερη αναφορά σε αυτά τα ραδιοφάρμακα.

Το  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi είναι ένα λιπόφιλο κατιονικό σύμπλεγμα, το οποίο καθαίρεται ταχέως από την αιματική κυκλοφορία μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, παρά το σχετικά χαμηλό ποσοστό πρόσληψης (65%) από το μυοκάρδιο κατά την πρώτη δίοδο. Το ραδιοφάρμακο εισέρχεται στα μυοκαρδιακά κύτταρα λόγω της λιποφιλικότητας και του φορτίου του και συγκεντρώνεται στα μιτοχόνδρια. Κατά τη διαδικασία συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου στο μυοκάρδιο, ιδιαίτερη σημασία έχουν η στεφανιαία αιματική ροή και η ακεραιότητα του σαρκειλήματος των μυοκαρδιακών κυττάρων, ενώ ενεργειακοί ή μεταβολικοί παράγοντες παίζουν λιγότερο σημαντικό ρόλο. Η εξάρτηση της μυοκαρδιακής πρόσληψης του  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi από τη στεφανιαία αιματική ροή συνεπάγεται περιοχές με μειωμένη αιμάτωση κατά την κόπωση (εργομετρική δοκιμασία ή φαρμακευτική φόρτιση) να παρουσιάζουν «έλλειμμα», το οποίο εμφανίζει βελτίωση κατά τη σπινθηρογράφιση σε συνθήκες ηρεμίας. Αντίθετα, δεν παρατηρείται αποκατάσταση του «ελλείμματος» κατά την ηρεμία στις περιοχές του μυοκαρδίου που εμφανίζουν νέκρωση (ουλές), οι οποίες χαρακτηρίζονται από ελάχιστη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου (στη μελέτη κόπωσης και στη μελέτη ηρεμίας) εξαιτίας διαταραχών της αιματικής ροής και μη αναστρέψιμης βλάβης των κυτταρικών μεμβρανών.

Το  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi παραμένει σταθερά συνδεδεμένο στο μυοκάρδιο, χωρίς ουσιαστική διαφορά ως προς τον ρυθμό κάθαρσης μεταξύ ισχαιμικών και φυσιολογικών περιοχών. Αν και κάποιος βαθμός επανακατανομής μπορεί να παρατηρηθεί μετά από 4 ώρες από τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου, η απουσία σημαντικής επανακατανομής καθιστά αναγκαία τη χορήγηση δύο δόσεων για την αξιολόγηση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης σε κόπωση και ηρεμία. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι το  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi εμφανίζει αυξημένη συγκέντρωση στο ηπατοχολικό σύστημα (στοιχείο που μπορεί να επηρεάσει την αξιολόγηση της αιμάτωσης



του κατωτέρου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας), αλλά όχι σημαντική πνευμονική πρόσληψη.

Το  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin είναι ένα λιπόφιλο κατιόν, το οποίο εμφανίζει μικρότερο ποσοστό πρόσληψης από το μυοκάρδιο (σε σύγκριση με το  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi) και ταχεία κάθαρση από την αιματική κυκλοφορία, τους πνεύμονες και το ήπαρ. Για αυτούς τους λόγους, το ραδιοφάρμακο χαρακτηρίζεται από πολύ ικανοποιητικό λόγο κρούσεων στόχου / ραδιενεργού υποστρώματος, παρά τη συγκριτικά χαμηλότερη πρόσληψη από το μυοκάρδιο. Το  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin φαίνεται ότι εισέρχεται στα μυοκαρδιακά κύτταρα και συγκεντρώνεται στα μιτοχόνδρια, με μηχανισμούς αντίστοιχους με εκείνους που ισχύουν για το  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi. Δεδομένης της απουσίας ουσιαστικής επανακατανομής του ραδιοφαρμάκου, απαιτείται η χορήγηση δύο δόσεων για την εκτέλεση της μελέτης σε κόπωση και της μελέτης σε ηρεμία. Αντίστοιχα προς όσα αναφέρθηκαν για το  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, η τομογραφική μελέτη της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin επιτρέπει τη διάκριση των ισχαιμικών περιοχών και των περιοχών νέκρωσης από τις φυσιολογικές μυοκαρδιακές περιοχές, αν και το συγκεκριμένο ραδιοφάρμακο φαίνεται ότι υποεκτιμά την αιματική ροή όταν ο ρυθμός αυτής λαμβάνει τιμές  $>2,0 \text{ ml/gr/min}$  και ή την υπερεκτιμά σε ρυθμούς ροής  $< 0,2 \text{ ml/gr/min}$ .

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, δεδομένης της απουσίας ουσιαστικής επανακατανομής του  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, χορηγούνται δύο δόσεις του ραδιοφαρμάκου για την εκτέλεση της μελέτης σε κόπωση και της μελέτης σε ηρεμία. Οι δόσεις αυτές είναι δυνατό να χορηγηθούν την ίδια ημέρα ή με διαφορά 24 ωρών. Το πρωτόκολλο των δύο ημερών πλεονεκτεί κατά το ότι δεν υπάρχει αυξημένο υπόλειμμα ραδιενέργειας στο μυοκάρδιο από την πρώτη χορήγηση, κατά την εκτέλεση της δεύτερης σπινθηρογράφησης. Παρόλα αυτά, για πρακτικούς κυρίως λόγους, επιλέγεται συνήθως το πρωτόκολλο της μίας ημέρας στην κλινική πράξη.

Βάσει του πρωτοκόλλου των δύο ημερών, οι δόσεις που χορηγούνται στον εξεταζόμενο κυμαίνονται μεταξύ 740-1110 MBq, για την εκτέλεση της μελέτης σε κόπωση και της μελέτης σε ηρεμία. Η σπινθηρογράφιση αρχίζει 30-60 min μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου κατά την κόπωση και τουλάχιστον 60 min μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου σε συνθήκες ηρεμίας. Κατά την εφαρμογή του πρωτοκόλλου της μίας ημέρας, είναι δυνατό να προηγηθεί οποιαδήποτε από τις δύο μελέτες (η δόση κυμαίνεται μεταξύ 185-260 MBq), με χροική διαφορά μεταξύ τους τουλάχιστον 4 ωρών. Η δόση για τη δεύτερη μελέτη είναι τριπλάσια της δόσης που χορηγήθηκε για την πρώτη μελέτη. Το τομογραφικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου με  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin εκτελείται βάσει των ίδιων πρωτοκόλλων, εξαιτίας των σχεδόν κοινών βιοκινητικών ιδιοτήτων των δύο ραδιοφαρμάκων.

Γενικά, σε εξεταζόμενους με γνωστή ή πιθανή στεφανιαία νόσο, η μελέτη σε ηρεμία είναι σκόπιμο να προηγείται, ενώ σε εξεταζόμενους χαμηλής πιθανότητας για την ύπαρξη της νόσου, η εκτέλεση πρώτα της μελέτης σε κόπωση δίδει τη δυνατότητα μη πραγματοποίησης της μελέτης σε ηρεμία, εφόσον η αιμάτωση του μυοκαρδίου κατά την κόπωση κρίνεται ως φυσιολογική. Όταν είναι γνωστή η ύπαρξη στεφανιαίας νόσου ή θεωρείται ιδιαίτερα πιθανή, είναι σκόπιμο να προηγείται το σπινθηρογράφημα ηρεμίας ώστε να αποφεύγεται η «επιπροβολή» ελλειμμάτων (διαφοράς κρούσεων) του σπινθηρογραφήματος κόπωσης στο σπινθηρογράφημα ηρεμίας, που έχει ως αποτέλεσμα την υποεκτίμηση της αναστρεψιμότητάς τους. Αντίθετα, σε ασθενείς χαμηλής πιθανότητας στεφανιαίας νόσου, προτιμάται η εκτέλεση πρώτα του σπινθηρογραφήματος κόπωσης, έτσι ώστε αν είναι φυσιολογικό να τερματίζεται η εξέταση.

Το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi ή  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin μπορεί να μπορεί να πραγματοποιηθεί με την τεχνική «πύλης» (Gated Tomo). Η τεχνική αυτή περιλαμβάνει την

ταυτόχρονη καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος του εξεταζομένου. Ο καρδιακός κύκλος διαιρείται σε 8 ή 16 τμήματα (Frames) και οι συλλεγόμενες κρούσεις καταχωρούνται στα αντίστοιχα «frames». Με χρήση ειδικών προγραμμάτων επεξεργασίας καθίσταται εφικτή η αξιολόγηση της κινητικότητας των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας, αλλά και ορισμένων παραμέτρων της λειτουργίας αυτής, όπως είναι το κλάσμα εξώθησης, ο τελοδιαστολικός όγκος και ο τελοσυστολικός όγκος. Βάσει των δεδομένων που προκύπτουν είναι δυνατός ο προσδιορισμός ψευδών «ελλειμμάτων». Ακόμα, παρέχονται επιπρόσθετες σημαντικές διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες, οι οποίες συσχετίζονται με την κινητικότητα και την «πάχυνση» του μυοκαρδίου.

### **6.3 Δοκιμασίες κόπωσης**

Η λήψη του σπινθηρογραφήματος κόπωσης προϋποθέτει την υποβολή του εξεταζομένου σε μία μορφή κόπωσης [45]. Συνήθως, το τομογραφικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου συνδυάζεται με εργομετρική δοκιμασία, η οποία πραγματοποιείται είτε σε κυλιόμενο τάπητα είτε σε στατικό ποδήλατο. Πρόκειται για απλή διαδικασία, η οποία πλεονεκτεί κατά το ότι αναπαράγει τις συνθήκες στις οποίες υποβάλλεται ο εξεταζόμενος κατά την καθημερινή ζωή. Επισημαίνεται ότι η ανταπόκριση στην άσκηση συμβάλλει σημαντικά στη διερεύνηση της στεφανιαίας νόσου, δεδομένου ότι παρατηρείται μείωση της αιματικής ροής ακόμα και σε στενώσεις της τάξης του 50%, ενώ η στεφανιαία αιματική ροή παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα κατά την ηρεμία, παρά την ύπαρξη στενώσεων της τάξης του 80-90%.

Από την άλλη πλευρά, ένας σημαντικός αριθμός εξεταζομένων αδυνατεί να υποβληθεί σε εργομετρική κόπωση ή να ασκηθεί σε επαρκή βαθμό (π.χ. ασθενείς με ορθοπεδικές ή νευρομυϊκές διαταραχές, πνευμονοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περιφερική

αγγειοπάθεια, παχύσαρκα άτομα). Επίσης, υπάρχουν περιπτώσεις που η εργομετρική δοκιμασία είναι περιορισμένης διαγνωστικής αξίας ή αυξημένου κινδύνου, όπως σε εξεταζόμενους με αποκλεισμό του αριστερού σκέλους (Left Bundle Branch Block, LBBB), πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη, σοβαρή αορτική στένωση ή μη διακοπή ορισμένων φαρμακευτικών παραγόντων κατά την προετοιμασία για την εξέταση (δακτυλίτιδα, β-αναστολείς, νιτρώδη, αναστολείς διαύλων ασβεστίου). Στις ανωτέρω περιπτώσεις, αντί της εργομετρικής δοκιμασίας, πραγματοποιείται φαρμακευτική κόπωση με χορήγηση ενός εκ των χρησιμοποιούμενων παραγόντων (διπυριδαμόλη, αδενοσίνη, ρεγαδενοσίνη, δοβουταμίνη).

Στον Πίνακα 6.2 παρουσιάζονται οι φαρμακευτικές ουσίες που πρέπει να διακόπτονται κατά την προετοιμασία των εξεταζομένων για την εκτέλεση της δοκιμασίας κόπωσης και της σπινθηρογραφικής μελέτης.

**Πίνακας 6.2. Διακοπή φαρμακευτικών ουσιών κατά την προετοιμασία των εξεταζομένων.**

	<b>Εργομετρική δοκιμασία</b>	<b>Αγγειοδιασταλτικοί παραγόντες</b>	<b>Δοβουταμίνη +/- ατροπίνη</b>
Νιτρώδη	Ναι*	Ναι*	Ναι*
Β-αποκλειστές	Ναι*	Συνιστάται*	Ναι*
Ανταγωνιστές ασβεστίου	Ναι*	Συνιστάται*	Ναι*
Διπυριδαμόλη	Όχι	Ναι (>24 ώρες)	Όχι
Μεθυλο-ξανθίνες	Όχι	Ναι (12-24 ώρες)	Όχι

Φάρμακα που περιέχουν	Όχι	Ναι	Όχι
καφεΐνη		(>12 ώρες)	

\* Για 3-5 χρόνους ημίσειας ζωής της φαρμακευτικής ουσίας.

Στον Πίνακα 6.3 παρουσιάζονται οι αντενδείξεις για την εκτέλεση εργομετρικής κόπωσης.

### Πίνακας 6.3. Αντενδείξεις εργομετρικής δοκιμασίας κόπωσης.

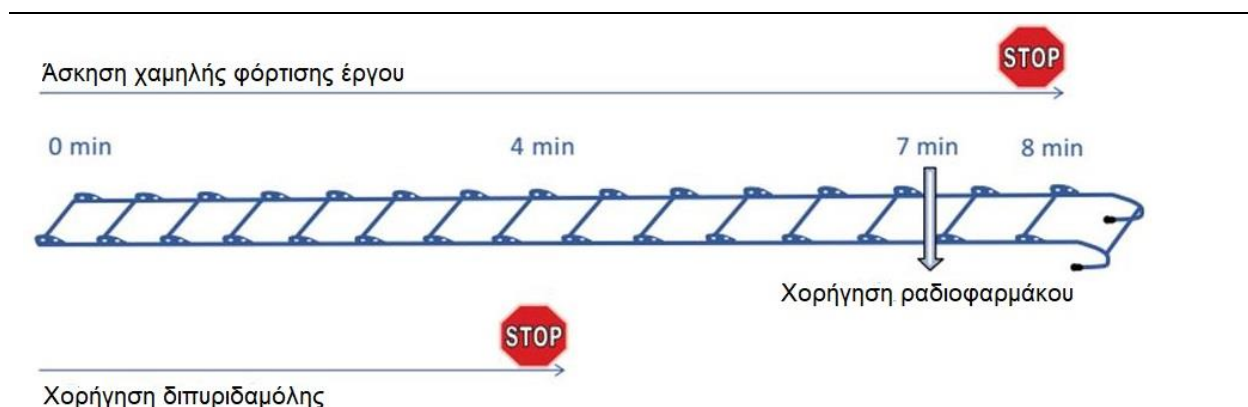
Απόλυτες αντενδείξεις	Σχετικές αντενδείξεις
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (απαιτείται ο εξεταζόμενος να είναι σταθερός για τουλάχιστον 48 ώρες).</li> <li>• Οξεία ρήξη αορτής.</li> <li>• Σοβαρή αορτική στένωση.</li> <li>• Υπερτροφική – αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.</li> <li>• Μη ελεγχόμενη αρρυθμία που προκαλεί συμπτώματα ή αιμοδυναμική αστάθεια.</li> <li>• Οξεία μυοκαρδίτιδα.</li> <li>• Οξεία περικαρδίτιδα.</li> <li>• Οξεία ενδοκαρδίτιδα.</li> <li>• Σοβαρή πνευμονική υπέρταση.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μη ελεγχόμενη ή ανεπαρκώς ελεγχόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.</li> <li>• Μέτρια έως σοβαρή αορτική στένωση.</li> <li>• Ενεργός εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση.</li> <li>• Αποκλεισμός αριστερού σκέλους.</li> <li>• Βηματοδοτικός ρυθμός.</li> <li>• Αρτηριακή υπέρταση (&gt;200/110 mmHg σε συνθήκες ηρεμίας).</li> <li>• Πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο.</li> </ul>

Στον Πίνακα 6.4 παρουσιάζονται οι αντενδείξεις για την εκτέλεση φαρμακολογικής δοκιμασίας με αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες (διπυριδαμόλη, αδενοσίνη, ρεγαδενοσόνη).

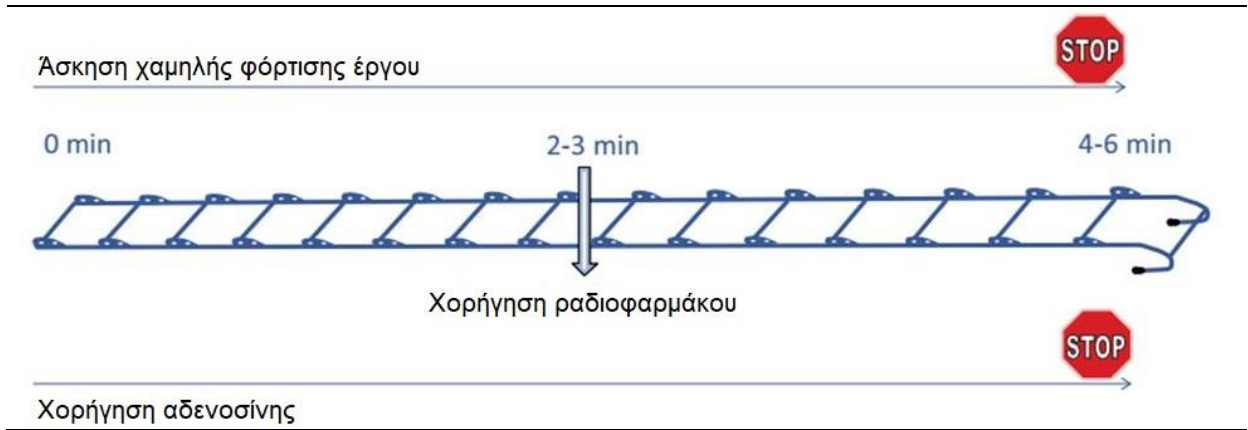
**Πίνακας 6.4. Αντενδείξεις φαρμακολογικών δοκιμασιών με αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες.**

Απόλυτες αντενδείξεις	Σχετικές αντενδείξεις
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ενεργός βρογχόσπασμος σε εξεταζόμενο με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.</li> <li>• Κολποκοιλιακός αποκλεισμός άνω του 1<sup>ου</sup> βαθμού ή νόσος φλεβοκόμβου, χωρίς εμφύτευση βηματοδότη.</li> <li>• Συστολική αρτηριακή πίεση &lt;90 mmHg.</li> <li>• Εγκεφαλική ισχαιμία.</li> <li>• Απόλυτες αντενδείξεις εργομετρικής δοκιμασίας.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ήπιας έως και μέτριας βαρύτητας χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (για τη διπυριδαμόλη και την αδενοσίνη).</li> <li>• Σοβαρή φλεβοκομβική ταχυκαρδία (&lt;40mmHg).</li> <li>• Σοβαρή αθηρωματική βλάβη σε εξω-κρανιακή αρτηρία.</li> <li>• Χορήγηση διπυριδαμόλης τις τελευταίες 24 ώρες.</li> </ul>

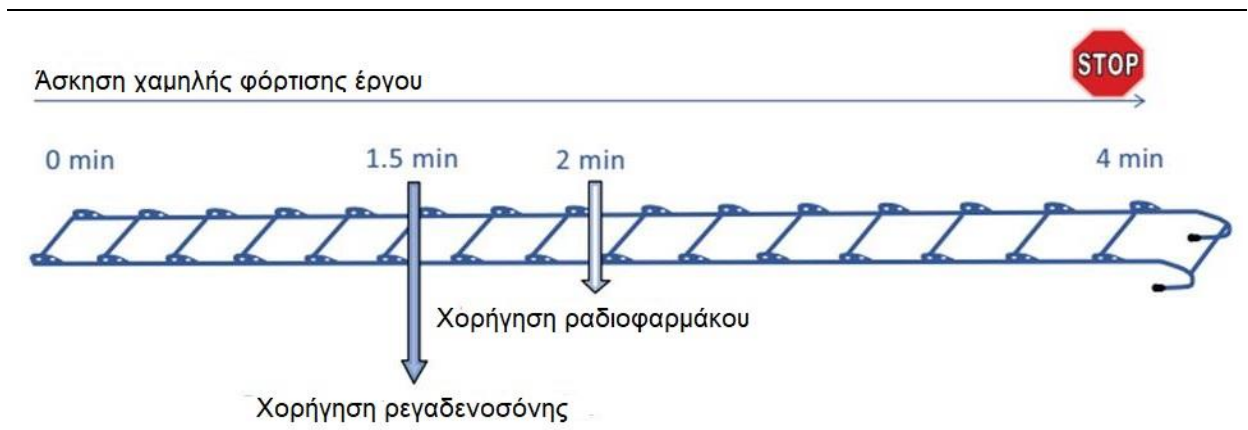
Στις Εικόνες 6.1 – 6.4 παρουσιάζονται τα πρωτόκολλα δοκιμασίας με τους τέσσερις φαρμακολογικούς παράγοντες.



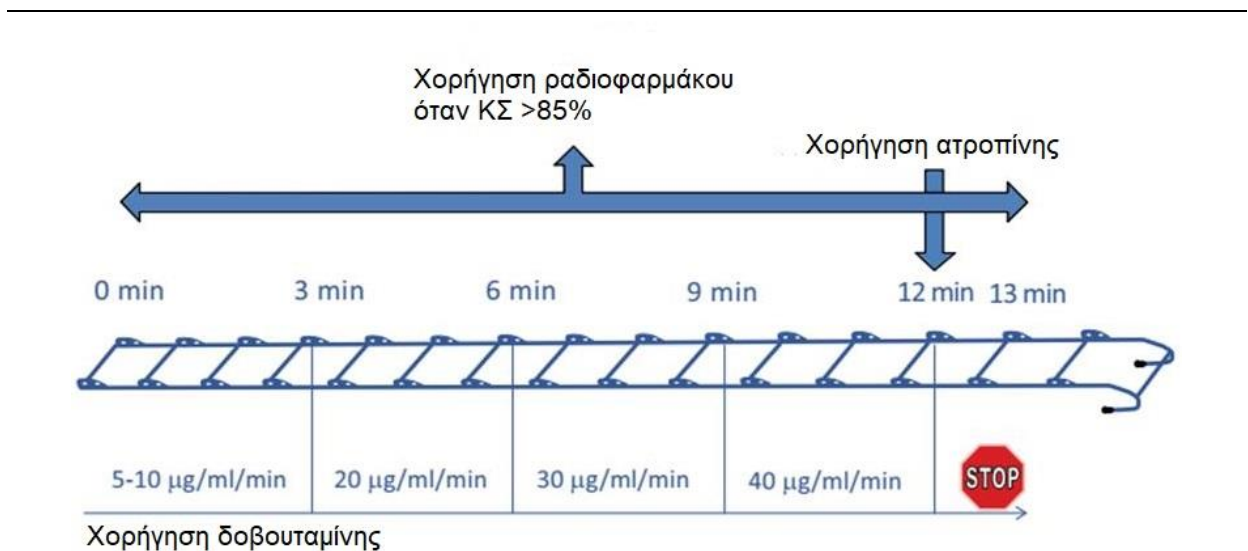
**Εικόνα 6.1. Πρωτόκολλο χορήγησης διπυριδαμόλης.**



**Εικόνα 6.2. Πρωτόκολλο χορήγησης αδενοσίνης.**



**Εικόνα 6.3. Πρωτόκολλο χορήγησης ρεγαδενοσόνης.**



**Εικόνα 6.4. Πρωτόκολλο χορήγησης δοβουταμίνης (+/- ατροπίνης).**

## 6.4 Προγνωστική σημασία

Η συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας και της βαρύτητας της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, όπως εκτιμάται βάσει του σπινθηρογραφήματος, και του κινδύνου μη-θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιακού θανάτου έχει επιβεβαιωθεί σε διάφορες μελέτες [45]. Συγκεκριμένα, μία μη φυσιολογική μελέτη συσχετίζεται με αύξηση του κινδύνου κατά 5 έως 6 φορές, σε σύγκριση με τη φυσιολογική μελέτη (είτε προηγήθηκε εργομετρική είτε φαρμακολογική δοκιμασία) [77]. Αντίστοιχα ευρήματα έχουν προκύψει για τον κίνδυνο άλλων ανεπιθύμητων εκβάσεων, καθώς και για διαφορετικές ομάδες συμμετεχόντων όπως είναι ασθενείς με ή χωρίς στεφανιαία νόσο, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή ασθενείς με χρόνια νεφροπάθεια [77].

Αναφορικά με την επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής αντιμετώπισης, διαπιστώθηκε ότι η έκταση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας μπορεί να αποτελέσει ένδειξη σχετικά με την εφαρμογή επαναιμάτωσης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Παρόλο που προέρχονται από αναδρομικές μελέτες, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ασθενείς με μεγαλύτερη έκταση ισχαιμίας (>10-12%) είναι περισσότερο πιθανό να ωφεληθούν από την πρώιμη εφαρμογή τεχνικής επαναιμάτωσης, έναντι εκείνων με ηπιότερη ισχαιμία που είναι σκόπιμο να υποβάλλονται σε φαρμακοθεραπεία.

## 6.5 Προγνωστική σημασία σε ειδικές ομάδες εξεταζομένων

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου, δεδομένων των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων που συσσωρεύονται με την ηλικία και της πιθανής συννοσηρότητας. Βάσει των αποτελεσμάτων ορισμένων μελετών, η ηλικία αποτελεί έναν από



τους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες της μυοκαρδιακής ισχαιμίας σε σύγκριση με τους άλλους παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου [77]. Ωστόσο, παρόλο που η ηλικία εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με τις ανατομικές αλλοιώσεις της νόσου, η σπινθηρογραφική μελέτη έχει τη δυνατότητα να ταξινομήσει τους εξεταζόμενους βάσει του κινδύνου, όπως προέκυψε από τη χαμηλή συχνότητα ανεπιθύμητων συμβαμάτων μετά από ένα αρνητικό σπινθηρογράφημα. Ειδικότερα, η αρνητική προγνωστική αξία μίας φυσιολογικής σπινθηρογραφικής μελέτης στους ηλικιωμένους είναι αντίστοιχη (βραχυπρόθεσμα) με εκείνη των νεότερων εξεταζομένων, με την εξαίρεση των ηλικιωμένων διαβητικών γυναικών.

Παρά τη σχετικά χαμηλότερη πιθανότητα στεφανιαίας νόσου (Pre-Test Probability) και τη μικρότερη συχνότητα ανατομικών ευρημάτων στις γυναίκες (σε σύγκριση με τους άνδρες της ίδιας ηλικίας με αντίστοιχα συμπτώματα), οι γυναίκες με στεφανιαία νόσο τείνουν να έχουν δυσμενέστερη πρόγνωση. Ακόμα, η απεικόνιση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης στις γυναίκες προκαλεί συχνά διαγνωστικά προβλήματα, με αποτέλεσμα να προκύπτουν συχνότερα ψευδώς-θετικές ή ψευδώς-αρνητικές σπινθηρογραφικές μελέτες [77]. Στις αιτίες αυτών των προβλημάτων περιλαμβάνονται παράμετροι όπως είναι η απορρόφηση της ακτινοβολίας από τους υπερκείμενους μαστούς και το μικρότερο μέγεθος των κοιλιών στις γυναίκες (Partial Volume Effect). Ωστόσο, πέρα από αυτούς τους περιορισμούς, το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου έχει αποδειχθεί ότι παρέχει αξιόπιστες διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες για τις γυναίκες εξεταζόμενες.

Ο σακχαρώδης διαβήτης αναφέρεται συχνά ως ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου και θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Σε διάφορες μελέτες έχει αποκαλυφθεί ότι «σιωπηλή» μυοκαρδιακή ισχαιμία συμβαίνει με μεγάλη συχνότητα σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και η παρουσία αυτής της ισχαιμίας έχει συσχετιστεί με υψηλό κίνδυνο θανάτου και ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών

συμβαμάτων [77]. Αν και συνήθως δεν ενδείκνυται η αξιολόγηση της ισχαιμίας με την εκτέλεση σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης του μυοκαρδίου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνουν το σπινθηρογράφημα στις διαγνωστικές επιλογές για την εκτίμηση του συνολικού κινδύνου στεφανιαίας νόσου σε διαβητικούς ασθενείς [78-81].

## **6.6 Συμπεράσματα**

Το τομογραφικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου αποτελεί μία ευρέως διαδεδομένη μη επεμβατική τεχνική για την αξιολόγηση της πιθανότητας παρουσίας διαταραχών της μυοκαρδιακής αιμάτωσης. Η διαγνωστική και προγνωστική αξία της εξέτασης έχει επιβεβαιωθεί σε σημαντικό αριθμό προηγούμενων μελετών.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7<sup>ο</sup>

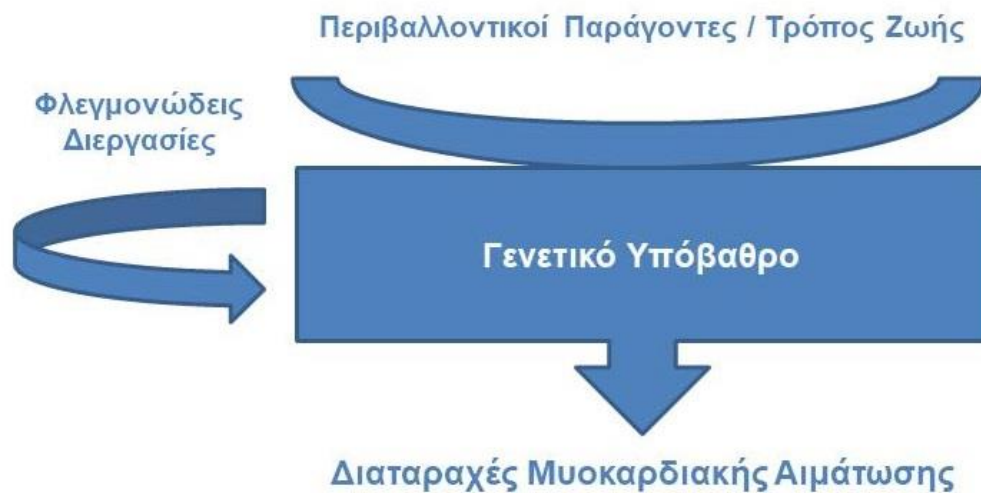
### ΣΥΝΟΨΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

#### 7.1 Εισαγωγή

Η στεφανιαία νόσος και το έμφραγμα του μυοκαρδίου (ως η σοβαρότερη επιπλοκή της νόσου) παραμένουν στις πρώτες θέσεις νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως [82, 83]. Επιδημιολογικά, η βλαπτική επίδραση των γνωστών παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, μειωμένη φυσική άσκηση) έχει επιβεβαιωθεί σε πολυάριθμες μελέτες. Μάλιστα, είναι ενδιαφέρον ότι η σχετικά πρόσφατη υιοθέτηση ενός δυτικού τρόπου ζωής σε περιοχές του κόσμου με χαμηλότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα (όσον αφορά τη στεφανιαία νόσο) σε σύγκριση με τις δυτικές χώρες, οδήγησε σταδιακά σε αύξηση αυτών των επιδημιολογικών δεικτών στους αντίστοιχους πληθυσμούς [82, 83].

Από την άλλη πλευρά, η σημασία του γενετικού υποβάθρου, για την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου, έχει διαπιστωθεί στην κλινική πράξη από παλαιότερα (πολύ πριν από την εφαρμογή των σύγχρονων γονιδιακών τεχνικών). Ενδεικτικά αναφέρεται ότι κατά την προσέγγιση ασθενών με πιθανή στεφανιαία νόσο, η ύπαρξη ενός θετικού οικογενειακού ιστορικού, όχι μόνο διερευνάται, αλλά και λαμβάνεται σοβαρά υπόψη. Πλέον, θεωρείται ότι οι διαταραχές της μυοκαρδιακής αιμάτωσης αποτελούν σύνθετους φαινοτύπους που προκύπτουν από την αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Επιπλέον, στους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι έχουν και οι φλεγμονώδεις διεργασίες (**Εικ. 7.1**).

Σύμφωνα με κλασσικές επιδημιολογικές μελέτες (Framingham Offspring Study, INTERHEART), με τη συμμετοχή ασθενών από 52 διαφορετικές χώρες, η ύπαρξη ενός γονέα με πρώιμη στεφανιαία νόσο συσχετίζεται με σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου, ανεξαρτήτως των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου [84, 85]. Επίσης, είναι γνωστό ότι μελέτες με μονοζυγωτικούς διδύμους παρέχουν τα πλέον αξιόπιστα στοιχεία σχετικά με τη φαινοτυπική ποικιλομορφία που αποδίδεται σε γενετικούς παράγοντες. Τέτοιες μελέτες εκτιμούν την κληρονομικότητα της στεφανιαίας νόσου σε επίπεδα μεταξύ 40-60% [86]. Τα ανωτέρω ευρήματα βρίσκονται σε συμφωνία με τη σημασία του γενετικού υποβάθρου για πολλούς καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου (π.χ. έως και 60% για τη δυσλιπιδαιμία) [87].



**Εικόνα 7.1.** Οι διαταραχές της μυοκαρδιακής αιμάτωσης μπορεί να θεωρηθούν ως συνέπεια της αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, με τη συμβολή διαφόρων φλεγμονωδών διεργασιών.

Κατά την αρχική περίοδο διερεύνησης των γενετικών καθοριστών της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, οι ερευνητικές προσπάθειες επικεντρώνονταν στη μελέτη μεμονωμένων γονιδίων [88]. Επισημαίνεται, πάντως, ότι οι πρώιμες αυτές μελέτες (έως το 2005) με εφαρμογή της προσέγγισης του «υποψηφίου» γονιδίου (Candidate Gene) ήταν μάλλον απογοητευτικές, κυρίως εξαιτίας της μη επιβεβαίωσης των συσχετίσεων στο μεγαλύτερο μέρος των δημοσιευμένων δεδομένων. Η κατάσταση αυτή οδήγησε στη διατύπωση της άποψης ότι οι γονιδιακές πληροφορίες μπορεί να μην έχουν κλινική αξία για τη στεφανιαία νόσο. Κατόπιν, ιδίως μετά την ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του ανθρωπίνου γονιδιώματος, πραγματοποιήθηκαν μελέτες προς διαφορετική κατεύθυνση, κατά τις οποίες επιχειρήθηκε η σύγκριση της συχνότητας διαφόρων πολυμορφισμών (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) σε στεφανιαίους ασθενείς και μη πάσχοντες (ομάδες ελέγχου).

Για να θεωρηθεί ένα γονίδιο ως πολυμορφικό, πρέπει να ανευρίσκονται περισσότερα του ενός αλληλόμορφα στον αντίστοιχο γενετικό τόπο και κάθε ένα από αυτά τα αλληλόμορφα να εμφανίζει συχνότητα μεγαλύτερη του 1% στον πληθυσμό. Τέτοιες διαφοροποιήσεις είναι δυνατό να παρατηρηθούν σε ολόκληρη την έκταση του γονιδιώματος. Ωστόσο, η πλειοψηφία των γονιδιακών πολυμορφισμών δεν συνεπάγεται οποιαδήποτε μεταβολή της έκφρασης ή της λειτουργικότητας των γονιδίων. Αντίθετα, ορισμένοι πολυμορφισμοί οδηγούν σε σαφώς αναγνωριζόμενες τροποποιήσεις της γονιδιακής λειτουργίας, μερικές εκ των οποίων συνεπάγονται και παθολογικά χαρακτηριστικά. Πράγματι, οι πρώτες μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης (Genome-Wide Association Studies, GWAS) προσδιόρισαν κοινούς πολυμορφισμούς που συσχετίστηκαν με τη στεφανιαία νόσο [89-91]. Ακολούθως, η επιβεβαίωση των ευρημάτων σε ποικίλες πληθυσμιακές ομάδες διαφορετικής εθνολογικής προέλευσης, καθώς και η αναγνώριση περισσότερων «υπεύθυνων» πολυμορφισμών, συνέβαλαν στην περαιτέρω αναγνώριση της σημασίας του γενετικού υποβάθρου για την εμφάνιση και την εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου.

Κατά τις μελέτες GWAS ελέγχονται παράλληλα περισσότεροι του ενός εκατομμυρίου κοινοί πολυμορφισμοί (συχνότητα αλληλομόρφων >5%) που εντοπίζονται σε όλη την έκταση του ανθρώπινου γονιδιώματος, με σκοπό να προσδιορισθούν γενετικοί τόποι που συσχετίζονται με έναν δεδομένο φαινότυπο [92]. Συνολικά, περισσότεροι από 60 κοινοί πολυμορφισμοί έχουν συνδεθεί με τη στεφανιαία νόσο έως σήμερα [93]. Ακόμα, αξίζει να αναφερθεί ότι περίπου το 40% αυτών των πολυμορφισμών συσχετίζονται με τον κίνδυνο της νόσου επηρεάζοντας καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου (π.χ. διαταραχές λιπιδίων αίματος, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση), ενώ οι υπόλοιποι αντιστοιχούν σε μη κωδικοποιούσες περιοχές του γονιδιώματος [94]. Όμως, είναι πλέον γνωστό ότι σχεδόν το 80% του ανθρώπινου DNA που δεν αντιστοιχεί σε περιοχές κωδικοποίησης πρωτεϊνών, συμμετέχει σε βιοχημικές λειτουργίες ή και ελέγχει τη σύνθεση ρυθμιστικών μορίων, ικανών να επηρεάσουν την έκφραση των περιοχών κωδικοποίησης (Encyclopedia of DNA Elements, ENCODE Project) [95]. Μία τέτοια περιοχή είναι ο γενετικός τόπος 9p21.3, ο οποίος αναγνωρίστηκε πρώτος το 2017 και παραμένει ο πλέον ισχυρός γενετικός παράγοντας κινδύνου της στεφανιαίας νόσου, σύμφωνα με μία πρόσφατη μετα-ανάλυση [96].

## 7.2 Σκοπός ερευνητικού πρωτοκόλλου

Με σχετικά λίγες εξαιρέσεις, οι οποίες αφορούν μονογονιδιακές διαταραχές (κυριότερο παράδειγμα αποτελεί η οικογενής υπερχοληστερολαιμία), η στεφανιαία νόσος συνιστά τυπικό μοντέλο πολυπαραγοντικής νόσου, για την εμφάνιση της οποίας αλληλεπιδρούν διάφοροι γενετικοί παράγοντες σε συνδυασμό με πολυάριθμους περιβαλλοντικούς ρυπαντές και επιβαρυντικές παραμέτρους του τρόπου ζωής (**Εικ. 7.1**). Η αθηροσκλήρωση αποτελεί τη βάση της νόσου και το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (Renin –

Angiotensin – Aldosterone System, RAAS) παίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας. Για αυτόν τον λόγο, η γενετική ανάλυση μπορεί να αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για τον προσδιορισμό και την αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με αλληλόμορφα των γονιδίων του συστήματος RAAS, τα οποία συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου [97, 98]. Πράγματι, διάφοροι πολυμορφισμοί αυτών των γονιδίων διαπιστώθηκε ότι συνδέονται με την αθηροσκλήρωση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα [99 - 103]. Ωστόσο, πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, τα οποία είναι συχνά αντικρουόμενα ή και στερούνται της απαιτούμενης στατιστικής βαρύτητας (Πίνακας 7.1) [103].

Παρόλα αυτά, έχει υποστηριχθεί ότι συνδυασμοί των γονοτυπικών μεταβλητών του συστήματος RAAS μπορεί να είναι κρίσιμοι για την προδιάθεση (ή ακόμα και την εμφάνιση) της στεφανιαίας νόσου και των ισχαιμικών συμβαμάτων [104, 105]. Επίσης, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδιακών παραγόντων του συστήματος RAAS και του περιβάλλοντος φαίνεται ότι παίζουν κρίσιμο ρόλο για την επίδραση των καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου. Για παράδειγμα, έχει αναγνωριστεί η συσχέτιση ανάμεσα στην αρτηριακή υπέρταση, στο φύλο και σε αλληλόμορφα του γονιδίου του αγγειοτενσινογόνου [106]. Ακόμα, οι πολυμορφισμοί των γονιδίων του συστήματος RAAS έχουν μελετηθεί ως προς τη σημασία τους για την εφαρμογή της αποτελεσματικότερης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Συγκεκριμένα, οι πιθανές συνέπειες ορισμένων πολυμορφισμών, είτε για την εφαρμοζόμενη φαρμακευτική αγωγή είτε για τις τεχνικές επαναιμάτωσης, έχουν διερευνηθεί σε προηγούμενες μελέτες, χωρίς οριστικά συμπεράσματα [107, 108].

**Πίνακας 7.1. Κυριότερα αίτια στατιστικών σφαλμάτων στις γενετικές μελέτες συσχέτισης των γονιδίων του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης με τη στεφανιαία νόσο.**

---

1. Μικρό μέγεθος δειγμάτων μελετών.
  2. Επιδράσεις μη γονιδιακών (περιβαλλοντικών) παραγόντων στις παρατηρούμενες συσχετίσεις.
  3. Αλληλεπιδράσεις της έκφρασης διαφορετικών γονιδίων.
- 

Οι πολυμορφισμοί του συστήματος RAAS μπορεί να παίζουν ρόλο στο πλαίσιο του παθοφυσιολογικού υποβάθρου της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, μεταβάλλοντας τα επίπεδα έκφρασης των πρωτεϊνών, τη δράση των παραγόμενων μορίων (πέρα από τη συντιθέμενη ποσότητα αυτών) ή ακόμα και προάγοντας τη βλαπτική επίδραση των καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου. Σε κάθε περίπτωση, πολυμορφισμοί των γονιδίων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Angiotensin-Converting Enzyme, ACE gene), του υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II (Angiotensin II Type 1 Receptor, AT1R gene), του υποδοχέα τύπου 2 της αγγειοτενσίνης II (Angiotensin II Type 2 Receptor, ATR2 gene) και του αγγειοτενσινογόνου (Angiotensinogen, AGT gene) θεωρείται ότι έχουν ιδιαίτερη ερευνητικό ενδιαφέρον. Παρόλα αυτά, είναι εξαιρετικά περιορισμένη η υπάρχουσα έρευνα σχετικά με την αναγνώριση της άμεσης συσχέτισης των πολυμορφισμών του συστήματος RAAS με την αιμάτωση του μυοκαρδίου. Ο άμεσος χαρακτήρας αυτών των συσχετίσεων αναμένεται να προσφέρει κρίσιμες πληροφορίες για την απευθείας επίδραση των πολυμορφισμών,



αφαιρώντας πιθανά σφάλματα που προκύπτουν από συγχυτικούς παράγοντες (βάσει του πολυπαραγοντικού μοντέλου της στεφανιαίας νόσου).

Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου είναι μία ευρέως διαθέσιμη μέθοδος που αποσκοπεί στην άμεση αξιολόγηση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης. Μεγάλος αριθμός μελετών επιβεβαιώνουν την αξία της μεθόδου για τη διάγνωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας και νέκρωσης [45]. Αν και η στεφανιογραφία δίδει τις απαιτούμενες πληροφορίες για τον καθορισμό της ανατομικής έκτασης της στεφανιαίας νόσου, η σπινθηρογραφική μελέτη προσφέρει επιπλέον δεδομένα για σημαντικές παραμέτρους, όπως είναι η ενδοθηλιακή λειτουργία, η λειτουργία των μικρών αγγείων και η δημιουργία παράπλευρης κυκλοφορίας, πέρα από την αξιολόγηση της αιμοδυναμικής σημασίας των επικαρδιακών στενώσεων. Στα δεδομένα αυτά θεωρείται ότι στηρίζεται η υψηλή προγνωστική αξία του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης του μυοκαρδίου για την εμφάνιση στεφανιαίων επεισοδίων, ανεξάρτητα από την κλινική εκτίμηση του ασθενούς και την εκτέλεση δοκιμασίας κόπωσης ή στεφανιογραφίας [45].

Είναι σκόπιμο να επισημανθεί ότι το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου αποτελεί μία αυτόνομη και ιδιαίτερα χρήσιμη μέθοδο για την εκτίμηση της πρόγνωσης των ασθενών με πιθανές διαταραχές της μυοκαρδιακής αιμάτωσης, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλότερη προγνωστική αξία (Incremental Prognostic Value) ακόμα και σε σύγκριση με τη στεφανιογραφία. Συνεπώς, δεν συνιστά υποκατάστατη δοκιμασία της στεφανιογραφίας, αλλά ανεξάρτητη λειτουργική μέθοδο διερεύνησης της μυοκαρδιακής αιμάτωσης, η οποία επικεντρώνεται στην «σχαιμική» (παρά στην «ανατομική») προσέγγιση της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων, ανεξάρτητα από την παθογένεια των διαταραχών της αιμάτωσης (στένωση κύριων στεφανιαίων αγγείων, νόσος μικρών αγγείων, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία). Επιπλέον, έχει καταστεί σαφές ότι η ανάδειξη της ισχαιμίας

(συμπεριλαμβανομένων της έκτασης και της σοβαρότητας αυτής) συμβάλλει σημαντικά στην εκτίμηση της πρόγνωσης, ανεξάρτητα από την κατάσταση της στεφανιαίας ανατομίας [45].

Η συσχέτιση της στεφανιαίας νόσου με τους πολυμορφισμούς που παρατηρούνται σε γονίδια, τα οποία εμπλέκονται στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (όπως το γονίδιο ACE), έχει αναδειχθεί σε διάφορες μελέτες [29]. Το γονίδιο ACE είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, το οποίο συμμετέχει στη παραγωγή της αγγειοτενσίνης II (ιδιαίτερα αγγειοσυσπαστική ουσία). Πέρα από τη σημασία του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, υπάρχουν ευρήματα ότι το ένζυμο αυτό εμπλέκεται στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και στις κλινικές εκδηλώσεις αυτής, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την μυοκαρδιακή αιμάτωση και τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.

Στο ιντρόνιο 16 του γονιδίου ACE έχει αναγνωρισθεί ένας πολυμορφισμός [deletion (D) / insertion (I)], ο οποίος έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (στεφανιαία νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου) σε γενετικά ομοιογενείς πληθυσμούς, αν και άλλες μελέτες απέτυχαν να επιβεβαιώσουν αυτές τις συσχετίσεις [29]. Συγκεκριμένα, το αλληλόμορφο D έχει συσχετιστεί με υψηλή ενεργότητα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στο πλάσμα, αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, μεγαλύτερη πιθανότητα ρήξης της αθηρωματικής πλάκας και υψηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, σε διάφορους πληθυσμούς [29].

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Journal of Human Genetics* το 2009, διερευνήθηκε η επίδραση του πολυμορφισμού του γονιδίου ACE στην αιμάτωση του

μυοκαρδίου (οπτική εκτίμηση) και στις μεταβλητές της Gated - SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) ανάλυσης του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης του μυοκαρδίου (Πίνακας 7.2). Δεν υπήρχαν προηγούμενες αναφορές σχετικά με την επίδραση γονιδιακών παραγόντων στην αιμάτωση του μυοκαρδίου και στις σχετιζόμενες με αυτή Gated - SPECT μεταβλητές. Είναι σκόπιμο να επισημανθεί ότι ο υπολογισμός των μεταβλητών SSS και SDS αποτελεί τον μοναδικό ευρέως αποδεκτό τρόπο ποσοτικής ερμηνείας των ευρημάτων της σπινθηρογραφικής μελέτης, με διαγνωστική και προγνωστική αξία [29].

**Πίνακας 7.2. Βασικές μεταβλητές κατά την ανάλυση του τομογραφικού σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης του μυοκαρδίου.**

---

**Summed Stress Score (SSS):**

Αποτελεί δείκτη της σοβαρότητας της διαταραχής της αιμάτωσης στη σπινθηρογραφική μελέτη κόπωσης, η οποία συνδέεται με τη σοβαρότητα της ισχαιμίας (σε ασθενείς χωρίς μυοκαρδιακή νέκρωση).

**Summed Difference Score (SDS):**

Αποτελεί δείκτη της αναστρεψιμότητας της διαταραχής της αιμάτωσης, η οποία μπορεί να αντιστοιχεί στη βελτίωση της αιμάτωσης στη σπινθηρογραφική μελέτη ηρεμίας.

**Transient Ischemic Dilatation (TID):**

Αποτελεί δείκτη της παρουσίας σοβαρής στεφανιαίας νόσου και χαρακτηρίζεται από την παράδοξη αύξηση των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας στη σπινθηρογραφική μελέτη κόπωσης.

---

---

**Lung / Heart Ratio (LHR):**

Αποτελεί δείκτη της παρουσίας εκτεταμένης στεφανιαίας νόσου και έχει προγνωστική σημασία για την εμφάνιση καρδιακών συμβαμάτων.

---

Στη μελέτη συμμετείχαν 410 ασθενείς (271 άνδρες, 139 γυναίκες), κυρίως από την Κεντρική Ελλάδα, με εύρος ηλικιών από 40 έως 87 ετών (μέση ηλικία  $61.4 \pm 10.3$  έτη). Βάσει των αποτελεσμάτων προέκυψε ότι η παρουσία του γονοτύπου ACE D/D συνδέεται με μεταβολές της μυοκαρδιακής αιμάτωσης, προάγοντας τη πιθανότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ειδικότερα, το αλληλόμορφο D παρουσίαζε αυξημένη συχνότητα (είτε σε ομοζυγωτία είτε σε ετεροζυγωτία) στην ομάδα των συμμετεχόντων με παθολογικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης. Μάλιστα, η πλειοψηφία των εξεταζομένων με σημαντικές διαταραχές της αιμάτωσης ήταν ομόζυγοι για το αλληλόμορφο D.

Εκτός των άλλων, τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν τη σημασία της συνδυαστικής διερεύνησης των πολυμορφισμών, οι οποίοι μπορεί να συνδέονται με τη στεφανιαία νόσο (όπως του γονιδίου ACE), με αντικειμενικές μεταβλητές της μυοκαρδιακής αιμάτωσης. Σκοπός του ερευνητικού πρωτοκόλλου της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η μελέτη της επίδρασης έξι πολυμορφισμών, οι οποίοι συνδέονται με τη λειτουργία του συστήματος RAAS, στην αιμάτωση του μυοκαρδίου, βάσει παραμέτρων που λαμβάνονται με την εκτέλεση του τομογραφικού (SPECT) σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης του μυοκαρδίου σε κόπωση και ηρεμία. Οι υπό μελέτη πολυμορφισμοί γονιδίων του συστήματος RAAS παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.3.

**Πίνακας 7.3. Υπό μελέτη πολυμορφισμοί γονιδίων του συστήματος RAAS βάσει του ερευνητικού πρωτοκόλλου.**

---

<b>Γονίδια</b>	<b>Πολυμορφισμοί</b>
Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene:	Deletion (D) / Insertion (I)
Angiotensinogen (AGT) gene:	M235T
	T174M
Angiotensin II type 1 receptor (AT1R) gene:	A1166C
Angiotensin II type 2 receptor (AT2R) gene:	C3123A
Renin (REN) gene:	C5312T

---

### **7.3 Υλικό και μέθοδοι**

Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από 810 ασθενείς. Συνολικά, μεταξύ του Δεκεμβρίου 2015 και του Φεβρουαρίου του 2017, 1517 ασθενείς παραπέμφθηκαν στο Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και στο Τμήμα Πυρηνικής

Ιατρικής του Νοσηλευτικού Ιδρύματος Μετοχικού Ταμείου Στρατού για την εκτέλεση Gated-SPECT σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης του μυοκαρδίου, σε συνδυασμό με δοκιμασία κόπωσης, με σκοπό την εκτίμηση γνωστής ή πιθανής στεφανιαίας νόσου και τον προσδιορισμό του κινδύνου για τον ασθενή. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν 660 ασθενείς αφού πληρούσαν ένα ή περισσότερα από τα κριτήρια αποκλεισμού, ενώ 47 ασθενείς αρνήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη.

Στα κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνονταν η ηλικία μικρότερη των 30 ετών, η κύηση και η ύπαρξη μυοκαρδιοπάθειας μη ισχαιμικής αιτιολογίας. Επιπλέον, ασθενείς με σοβαρές αρρυθμίες εξαιρέθηκαν από τη μελέτη λόγω της πιθανότητας σφαλμάτων (gating errors) που μπορεί να οδηγούσαν σε λανθασμένη εκτίμηση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης. Τέλος, δεν συμπεριλήφθησαν στη μελέτη ασθενείς με προηγούμενη χειρουργική ή διαδερμική τεχνική επαναιμάτωσης (Coronary Artery Bypass Grafting, CABG ή Percutaneous Coronary Intervention, PCI) και ασθενείς με ιστορικό ή άλλες ενδείξεις παλαιότερου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Σημειώνεται ότι οι ασθενείς με παλαιότερο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή προηγούμενη τεχνική επαναιμάτωσης (PCI, CABG) συνιστούν μία ετερογενή ομάδα στην οποία η σπινθηρογραφική απεικόνιση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης επηρεάζεται από την παρουσία νέκρωσης (σχετιζόμενης με τη σοβαρότητα του επεισοδίου και την εφαρμοσθείσα θεραπευτική αντιμετώπιση), πέρα από την υποκείμενη μυοκαρδιακή ισχαιμία.

Πριν από την εφαρμογή της μεθόδου, όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν έγγραφη συναίνεση για τη συμμετοχή στη μελέτη. Με χρήση ενός σύντομου – δομημένου ιστορικού συγκεντρώθηκαν πληροφορίες σχετικά με τα συμπτώματα, τη φαρμακευτική αγωγή, προηγούμενα καρδιακά συμβάματα, τους παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου και το λοιπό ατομικό ιστορικό κάθε εξεταζόμενου. Επίσης, σε όλους τους συμμετέχοντες δόθηκαν γραπτές οδηγίες σχετικά με τις απαιτούμενες προφυλάξεις Ακτινοπροστασίας.

Η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης ορίσθηκε ως η μέτρηση συστολικής αρτηριακής πίεσης  $\geq 140$  mmHg ή και διαστολικής αρτηριακής πίεσης  $\geq 90$  mmHg (στην ηρεμία) ή η αναφορά εφαρμογής αντι-υπερτασικής αγωγής κατά τη λήψη του ιστορικού. Η διάγνωση σακχαρώδους διαβήτη ή διαταραχών των λιπιδίων αίματος βασίστηκε σε πληροφορίες από τον φάκελο του εξεταζόμενου (εάν υπήρχε), στοιχεία του αναφερόμενου ιστορικού ή και στην εφαρμογή αντίστοιχης αγωγής για τις προηγούμενες διαταραχές. Τέλος, η παχυσαρκία ορίσθηκε ως ο υπολογισμός δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI)  $\geq 30$  (Πίνακας 7.4).

#### **Πίνακας 7.4. Υπολογισμός δείκτη μάζας σώματος (BMI).**

---

$$\text{BMI} = \frac{\text{mass (kg)}}{(\text{height(m)})^2}$$

=> τιμή σωματικού βάρους (Kg)  
=> τιμή ύψους (m) στο τετράγωνο

---

Φαρμακευτικοί παράγοντες, όπως είναι οι β-αποκλειστές, οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου και τα νιτρώδη, οι οποίοι είναι πιθανό να επηρεάσουν τη δοκιμασία κόπωσης, τη σπινθηρογραφική απεικόνιση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης και τις σχετικές μεταβλητές, διακόπηκαν προσωρινά κατά την προετοιμασία της εξέτασης (περίπου για 5 χρόνους ημιζωής).

Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων υποβλήθηκε σε εργομετρική κόπωση, ενώ φαρμακευτική δοκιμασία (με χορήγηση αδενοσίνης ή ρεγαδενοσόνης – σε συνδυασμό με εργομετρική άσκηση ήπιας ή μικρής έντασης) πραγματοποιήθηκε σε 199 ασθενείς με αντένδειξη ή αδυναμία επίτευξης επαρκούς επιπέδου φυσικής άσκησης. Ακόμα, 36 ασθενείς με

αποκλεισμό του αριστερού σκέλους (Left Bundle Branch Block, LBBB) ή μόνιμο βηματοδότη υποβλήθηκαν σε φαρμακευτική κόπωση χωρίς εργομετρική άσκηση.

Μετά από διακοπή της χορήγησης των προαναφερόμενων φαρμακευτικών παραγόντων, μη λήψη τροφής για 6-12 ώρες και αποφυγή του καπνίσματος ή της έντονης φυσικής δραστηριότητας για τουλάχιστον 3 ώρες, οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης σύμφωνα με το πρωτόκολλο Bruce (τερματισμός της δοκιμασίας βάσει των συμπτωμάτων του εξεταζομένου). Για κάθε συμμετέχοντα, καταγράφηκαν τα συμπτώματα (που ενδεχομένως αναφέρθηκαν) και η εκτιμώμενη φόρτιση έργου σε μεταβολικά ισοδύναμα (metabolic equivalents, METs) βάσει καθιερωμένων πινάκων. Σε εξεταζόμενους που δεν ήταν δυνατή η εκτέλεση δοκιμασίας κόπωσης ή εάν αυτή δεν αναμενόταν να οδηγούσε σε επαρκή επίπεδα φόρτισης έργου, πραγματοποιήθηκε φαρμακευτική δοκιμασία με χορήγηση αδενοσίνης ή ρεγαδενοσόνης σε συνδυασμό (ή όχι) με χαμηλή φόρτιση έργου. Οι ανωτέρω τεχνικές κόπωσης εκτελέστηκαν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Πυρηνικής Ιατρικής [109, 110].

Τα SPECT σπινθηρογραφήματα αιμάτωσης του μυοκαρδίου πραγματοποιήθηκαν με χορήγηση τεχνητίου-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) - tetrofosmin (Myoview, GE Healthcare, USA). Οι διαδικασίες σπινθηρογράφησης και τα πρωτόκολλα επεξεργασίας ήταν σε συμφωνία με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Πυρηνικής Ιατρικής [109-111]. Σε όλες τις περιπτώσεις, η σπινθηρογράφηση πραγματοποιήθηκε σε ύπτια θέση του εξεταζομένου, με χρήση μίας εκ των δύο SPECT καμερών διπλών κεφαλών που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη.



Ο λόγος LHR μετρήθηκε με τη λήψη περιοχών ενδιαφέροντος (regions of interest, ROIs) στις πρώιμες εικόνες μετά την κόπωση. Επίσης, υπολογίστηκε ο δείκτης TID (GE Xeleris software, USA). Τα δεδομένα της Gated-SPECT σπινθηρογράφησης (8 frames ανά καρδιακό κύκλο,  $\pm 20\%$  acceptance window καρδιακής συχνότητας) αναλύθηκαν με κατάλληλο πρόγραμμα επεξεργασίας ώστε να εκτιμηθεί η λειτουργία της αριστερής κοιλίας και να υπολογιστούν οι σχετικές μεταβλητές. Το μυοκάρδιο της αριστερής κοιλίας διαιρέθηκε σε 17 τμήματα. Η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου σε κάθε ένα από τα τμήματα εκτιμήθηκε με ένα σύστημα 5 βαθμίδων (0: φυσιολογική πρόσληψη, 1: ηπίως μειωμένη πρόσληψη, 2: μετρίως μειωμένη πρόσληψη, 3: εντόνως μειωμένη πρόσληψη, 4: απουσία πρόσληψης) [112]. Εάν σε κάποιο τμήμα παρατηρείτο μειωμένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου, αλλά αυτή θεωρείτο ψευδής (Attenuation Artifact), το τμήμα ελάμβανε τη τιμή 0. Τμήματα του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας με πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου  $>0$  στην κόπωση και μείωση της βαθμολογίας κατά τουλάχιστον 1 μονάδα στην ηρεμία, θεωρείτο ότι εμφανίζουν ισχαιμία. Οι τιμές SSS και SRS προκύπτουν προσθέτοντας τις βαθμολογίες των τμημάτων στις μελέτες κόπωσης και ηρεμίας, αντίστοιχα. Η τιμή SDS προκύπτει αφαιρώντας την τιμή SRS από την τιμή SSS, για κάθε εξεταζόμενο, ώστε να διαπιστωθεί η αναστρεψιμότητα των ελλειμμάτων. Η ταξινόμηση των μελετών ανάλογα με την τιμή SSS παρουσιάζεται στον Πίνακα 7.5. Η αξιολόγηση των απεικονιστικών ευρημάτων έγινε από δύο έμπειρους πυρηνικούς ιατρούς. Η εκτίμηση ενός τρίτου ειδικού ζητήθηκε σε 21 μελέτες, στις οποίες υπήρχε ασυμφωνία μεταξύ των δύο αρχικών αξιολογητών.

**Πίνακας 7.5. Ταξινόμηση των σπινθηρογραφικών μελετών των εξεταζομένων βάσει της τιμής SSS (summed stress score).**

Τιμή SSS	Ταξινόμηση σπινθηρογραφικών μελετών
<3	Φυσιολογική
3-8	Ηπίως παθολογική
9-13	Μετρίως παθολογική
>13	Εντόνως παθολογική

#### **7.4 Γενετική ανάλυση**

Το DNA εξήχθη από δείγματα περιφερικού αίματος με χρήση του QIAmp DNA Blood Mini Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany). Η ενίσχυση με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR) για όλους τους υπό μελέτη πολυμορφισμούς πραγματοποιήθηκε σε έναν θερμικό κυκλοποιητή Eppendorf. Οι συνθήκες της διαδικασίας ήταν σταθερές και ίδιες για τα γονίδια AGT, REN, AT1R και AT2R. Οι γονοτυπικές αναλύσεις για τους πολυμορφισμούς M235T και T174M του γονιδίου AGT, C5312T του γονιδίου REN, A1166C του γονιδίου AT1R και C3123A του γονιδίου AT2R πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με καθιερωμένες διαδικασίες [113-116]. Επιπλέον, η γονοτυπική ανάλυση για τον πολυμορφισμό I/D του γονιδίου ACE πραγματοποιήθηκε με

PCR, επιτρέποντας τη διάκριση μεταξύ των γονοτύπων II, ID και DD του γονιδίου ACE [117]. Ωστόσο, για να αποφευχθούν σφάλματα προσδιορισμού μεταξύ των γονοτύπων ID και DD, κάθε γονότυπος DD επιβεβαιώθηκε με μία δεύτερη PCR για μεγαλύτερη ασφάλεια των ευρημάτων.

## 7.5 Στατιστική ανάλυση

Οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ περισσότερων των δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός έλεγχος ανάλυσης διασποράς (ANOVA). Για τον έλεγχο του σφάλματος τύπου I, λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων, χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni σύμφωνα με την οποία το επίπεδο σημαντικότητας είναι  $0,05/k$  ( $k$ = αριθμός των συγκρίσεων).

Προκειμένου να βρεθεί κατά πόσο οι γονιδιακές παράμετροι επηρεάζουν τις τιμές των SSS, SDS, TID και LHR έγιναν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης, έχοντας ως εξαρτημένες μεταβλητές τις τιμές των προαναφερθέντων παραγόντων και σαν ανεξάρτητες μεταβλητές τα γονίδια, το φύλο, την ηλικία, την ύπαρξη στηθάγχης, σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας, τη λήψη καρδιο-δραστικών φαρμάκων και παράγοντες της δοκιμασίας κόπωσης. Από τις αναλύσεις αυτές προέκυψαν συντελεστές εξάρτησης ( $\beta$ ) και τα τυπικά σφάλματά τους (standard errors=SE).

Για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με την ύπαρξη τιμών SSS άνω των 2 μονάδων έγινε ανάλυση λογαριθμιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) και

προέκυψαν σχετικοί λόγοι (Odds ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 19.0.

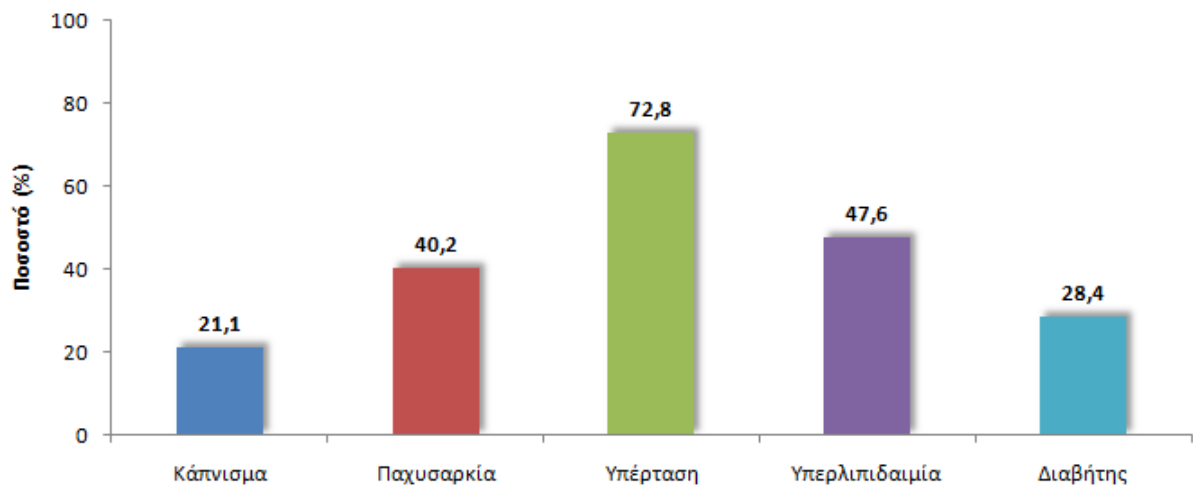
## 7.6 Αποτελέσματα

Το δείγμα αποτελείται από 810 ασθενείς με μέση ηλικία τα 61,6 έτη (SD=10,2 έτη). Στον Πίνακα 7.6 δίδονται τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων και οι βασικοί παράγοντες κινδύνου για την πιθανότητα στεφανιαίας νόσου.

**Πίνακας 7.6. Δημογραφικά στοιχεία δείγματος και παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου.**

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Φύλο</b>	Άντρες	619	76,4
	Γυναίκες	191	23,6
<b>Ηλικία, μέση τιμή (SD)</b>		61,6 (10,2)	
<b>Κάπνισμα</b>	Όχι	637	78,9
	Ναι	170	21,1
<b>Παχυσαρκία</b>	Όχι	470	59,8
	Ναι	316	40,2
<b>Υπέρταση</b>	Όχι	220	27,2
	Ναι	589	72,8
<b>Διατ. λιπιδίων</b>	Όχι	419	52,4
	Ναι	381	47,6
<b>Διαβήτης</b>	Όχι	575	71,6
	Ναι	228	28,4

Το 76,4% των ασθενών ήταν άντρες. Η συχνότητα του καπνίσματος και της παχυσαρκίας στο δείγμα ήταν 21,1% και 40,2%, αντίστοιχα. Στην Εικόνα 7.2 παρουσιάζονται οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου στο δείγμα της μελέτης.



**Εικόνα 7.2. Κυριότεροι παράγοντες κινδύνου στο δείγμα της μελέτης.**

Το 21,7% των ασθενών (N=174) ελάμβανε κάποιο καρδιολογικό φάρμακο, από αυτά που πρέπει να διακόπτονται κατά την προετοιμασία των ασθενών για την εξέταση. Αναλυτικότερα, οι φαρμακευτικές ουσίες παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.7.

**Πίνακας 7.7. Φαρμακευτικές ουσίες με σημασία για την προετοιμασία της εξέτασης που ελάμβαναν οι συμμετέχοντες στη μελέτη.**

		N	%
<b>β-Αποκλειστές</b>	Όχι	691	86,3
	Ναι	110	13,7
<b>Αναστολείς διαύλων ασβεστίου</b>	Όχι	727	90,9
	Ναι	73	9,1
<b>Νιτρώδη</b>	Όχι	741	92,6
	Ναι	59	7,4

Το 13,7% των συμμετεχόντων ελάμβανε β-αποκλειστές, το 9,1% αναστολείς διαύλων ασβεστίου και το 7,4% νιτρώδη.

Βάσει των στοιχείων του ατομικού ιστορικού προέκυψε ότι το 3,6% των συμμετεχόντων ανέφεραν την παρουσία στηθάγχης και το 25,2% θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Τα δεδομένα που καταγράφηκαν κατά τη δοκιμασία κόπωσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.8.

**Πίνακας 7.8. Δεδομένα που καταγράφηκαν κατά την εκτέλεση της δοκιμασίας κόπωσης.**

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Αναφορά στηθάγχης</b>	Όχι	731	91,7
	Ναι	66	8,3
<b>Μέγιστη ΣΑΠ, μέση τιμή (SD)</b>		179,8 (27,3)	
<b>Μέγιστη ΚΣ, μέση τιμή (SD)</b>		136,7 (30,4)	
<b>Μεταβολικά ισοδύναμα, μέση τιμή (SD)</b>		10,4 (2,7)	

Το 8,3% των συμμετεχόντων ανέφερε στηθάγχη κατά τη δοκιμασία κόπωσης. Η μέση μέγιστη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) ήταν 179,8 mmHg (SD=27,3 μονάδες) και η μέση τιμή της μέγιστης καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) ήταν 136,7 (SD=30,4).

Οι μετρήσεις των παραμέτρων LHR, TID, SSS, SRS και SDS δίνονται στον Πίνακα 7.9.

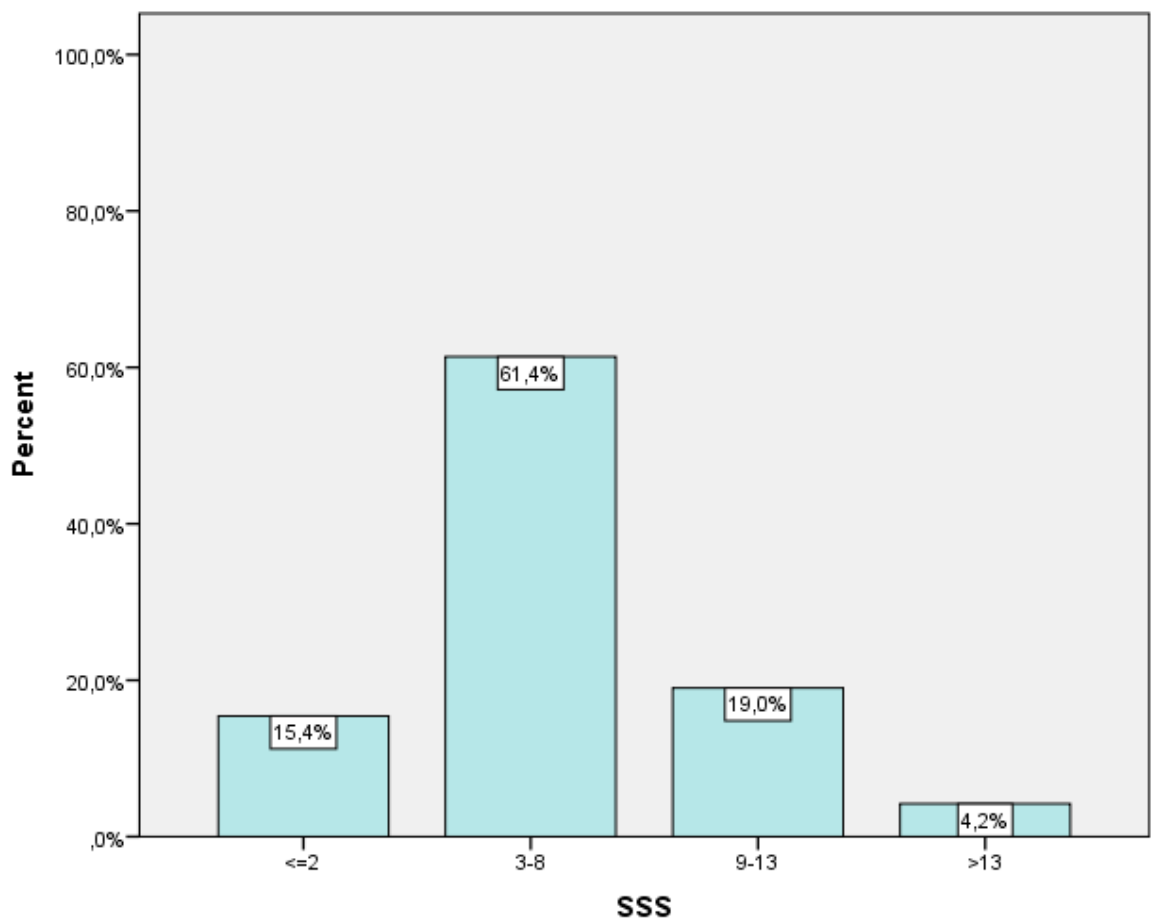
**Πίνακας 7.9. Παράμετροι LHR, TID, SSS, SRS και SDS στο δείγμα των συμμετεχόντων στη μελέτη.**

	<b>Μέση τιμή</b>	<b>SD</b>
<b>LHR</b>	0,46	0,04
<b>TID</b>	0,98	0,07
<b>SSS</b>	5,95	4,14
<b>SRS</b>	1,41	1,85
<b>SDS</b>	4,58	3,72

Η μέση LHR τιμή των ασθενών ήταν 0,46 μονάδες (SD=0,04 μονάδες) και η μέση TID τιμή των ασθενών ήταν 0,98 μονάδες (SD=0,07 μονάδες). Επίσης, η μέση SSS τιμή των ασθενών ήταν 5,95 μονάδες (SD=4,14 μονάδες). Το 84,6% των ασθενών (N=685) είχε SSS άνω των 2 μονάδων. Πιο αναλυτικά, 497 ασθενείς (61,4%) είχαν SSS μεταξύ 3 και 8, 154 ασθενείς (19%) είχαν SSS μεταξύ 9 και 13 και 34 ασθενείς (4,2%) είχαν SSS άνω του 13. Η μέση SRS τιμή των ασθενών ήταν 1,41 μονάδες (SD=1,85 μονάδες) και η μέση SDS τιμή των ασθενών ήταν 4,58 μονάδες (SD=3,72 μονάδες).

Στην Εικόνα 7.3 παρουσιάζονται τα επίπεδα SSS στο δείγμα των εξεταζομένων.

Στον Πίνακα 7.10 δίδονται οι υπό εξέταση πολυμορφισμοί των γονιδίων στον πληθυσμό της μελέτης. Στον Πίνακα 7.11 παρουσιάζονται οι πολυμορφισμοί των γονιδίων των συμμετεχόντων σε σχέση με την παράμετρο SSS. Στον Πίνακα 7.12 δίδεται η παράμετρος SSS σε σχέση με τους πολυμορφισμούς των γονιδίων.



**Εικόνα 7.3. Επίπεδα SSS στον πληθυσμό της μελέτης.**



**Πίνακας 7.10. Πολυμορφισμοί γονιδίων στον πληθυσμό της μελέτης.**

		<b>N (%)</b>
<b>ACE (I/D)</b>	I/I	163 (20,1)
	I/D	359 (44,3)
	D/D	288 (35,6)
<b>AT1R(A1166C)</b>	A/A	437 (54,0)
	A/C	330 (40,7)
	C/C	43 (5,3)
<b>AT2R (C3123A)</b>	C/C	399 (49,4)
	C/A	143 (17,7)
	A/A	265 (32,8)
<b>AGT (M235T)</b>	M/M	91 (11,2)
	M/T	470 (58,0)
	T/T	249 (30,7)
<b>AGT(T174M)</b>	T/T	585 (72,2)
	T/M	225 (27,8)
	M/M	0 (0,0)
<b>REN (C5312T)</b>	C/C	495 (61,1)
	C/T	277 (34,2)
	T/T	38 (4,7)

**Πίνακας 7.11. Πολυμορφισμοί γονιδίων σε σχέση με την παράμετρο SSS.**

		<b>SSS &lt;3</b>	<b>SSS 3-8</b>	<b>SSS 9-13</b>	<b>SSS &gt;13</b>
		<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<b>ACE (I/D)</b>	I/I	65 (52)	78 (15,7)	18 (11,7)	2 (5,9)
	I/D	60 (48)	265 (53,3)	30 (19,5)	4 (11,8)
	D/D	0 (0,0)	154 (31,0)	106 (68,8)	28 (82,4)
<b>AT1R(A1166C)</b>	A/A	80 (64)	274 (55,1)	69 (44,8)	14 (41,2)
	A/C	38 (30,4)	206 (41,4)	69 (44,8)	17 (50,0)
	C/C	7 (5,6)	17 (3,4)	16 (10,4)	3 (8,8)
<b>AT2R (C3123A)</b>	C/C	50 (40,0)	248 (50,2)	80 (51,9)	21 (61,8)
	C/A	42 (33,6)	74 (15,0)	19 (12,3)	8 (23,5)
	A/A	33 (26,4)	172 (34,8)	55 (35,7)	5 (14,7)
<b>AGT(M235T)</b>	M/M	12 (9,6)	54 (10,9)	19 (12,3)	6 (17,6)
	M/T	59 (47,2)	284 (57,1)	112 (72,7)	15 (44,1)
	T/T	54 (43,2)	159 (32,0)	23 (14,9)	13 (38,2)
<b>AGT(T174M)</b>	T/T	116 (92,8)	337 (67,8)	115 (74,7)	17 (50,0)
	T/M	9 (7,2)	160 (32,2)	39 (25,3)	17 (50,0)
	M/M	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>REN (C5312T)</b>	C/C	72 (57,6)	325 (65,4)	71 (46,1)	27 (79,4)
	C/T	47 (37,6)	147 (29,6)	76 (49,4)	7 (20,6)
	T/T	6 (4,8)	25 (5,0)	7 (4,5)	0 (0,0)

**Πίνακας 7.12. Παράμετρος SSS σε σχέση με τους πολυμορφισμούς των γονιδίων.**

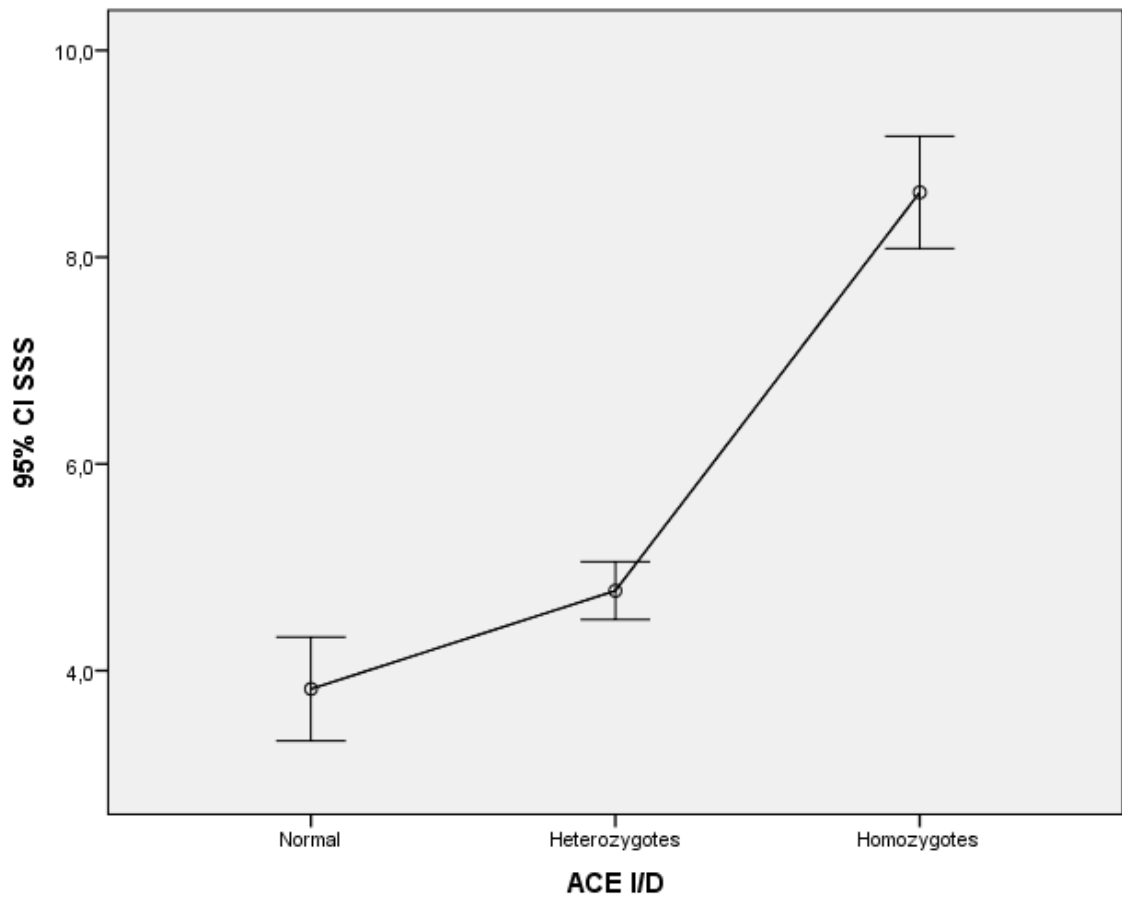
	SSS		
	Μέση τιμή	SD	P Anova
<b>ACE (I/D)</b>			
I/I	3,8	3,2	<b>&lt;0,001</b>
I/D	4,8	2,7	
D/D	8,6	4,7	
<b>AT1R(A1166C)</b>			
A/A	5,5	3,9	<b>&lt;0,001</b>
A/C	6,3	4,0	
C/C	8,2	6,1	
<b>AT2R (C3123A)</b>			
C/C	6,1	4,2	<b>0,018</b>
C/A	5,1	4,9	
A/A	5,9	3,7	
<b>AGT(M235T)</b>			
M/M	6,5	4,7	<b>&lt;0,001</b>
M/T	6,3	4	
T/T	5,1	4,1	
<b>AGT(T174M)</b>			
T/T	5,6	3,9	<b>0,001*</b>
T/M	6,8	4,7	
<b>REN (C5312T)</b>			
C/C	5,9	4,2	0,842
C/T	6	4,2	
T/T	6,2	3,5	

Διέφεραν σημαντικά οι τιμές της παραμέτρου SSS ανάλογα με τον γονότυπο ACE (I/D), AT1R(A1166C), AT2R(C3123A), AGT(M235T) και AGT(T174M). Συγκεκριμένα, μετά από τη διόρθωση κατά Bonferroni, διαπιστώθηκαν τα εξής:

- Συμμετέχοντες με γονότυπο D/D για τον πολυμορφισμό ACE (I/D) είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές, σε σύγκριση με τους ασθενείς με γονοτύπους I/I ή I/D ( $p < 0,001$  και για τις δύο συγκρίσεις). Επίσης, οι ασθενείς με γονότυπο I/D είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους ασθενείς με γονότυπο I/I ( $p = 0,017$ ).

- Συμμετέχοντες με γονότυπο C/C για τον πολυμορφισμό AT1R(A1166C) είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με γονοτύπους A/A ή A/C ( $p < 0,001$  και  $p = 0,009$ , αντίστοιχα). Επίσης, οι εξεταζόμενοι με γονότυπο A/C είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους ασθενείς με γονότυπο A/A ( $p = 0,029$ ).
- Συμμετέχοντες με γονότυπο C/A για τον πολυμορφισμό AT2R (C3123A) είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με γονοτύπους C/C ή A/A ( $p = 0,039$  και  $p = 0,020$ , αντίστοιχα).
- Συμμετέχοντες με γονότυπο T/T για τον πολυμορφισμό AGT(M235T) είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με γονοτύπους M/M ή M/T ( $p = 0,014$  και  $p < 0,001$ , αντίστοιχα).
- Συμμετέχοντες με γονότυπο T/M για τον πολυμορφισμό AGT(T174M) είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με γονότυπο T/T.

Στην Εικόνα 7.4. παρουσιάζονται οι τιμές της παραμέτρου SSS ανάλογα με τον πολυμορφισμό του γονιδίου ACE.



**Εικόνα 7.4.** Τιμές παραμέτρου SSS ανάλογα με τον πολυμορφισμό του γονιδίου ACE.

Στον Πίνακα 7.13 δίδονται οι τιμές της παραμέτρου SDS ανάλογα με τους πολυμορφισμούς των γονιδίων.

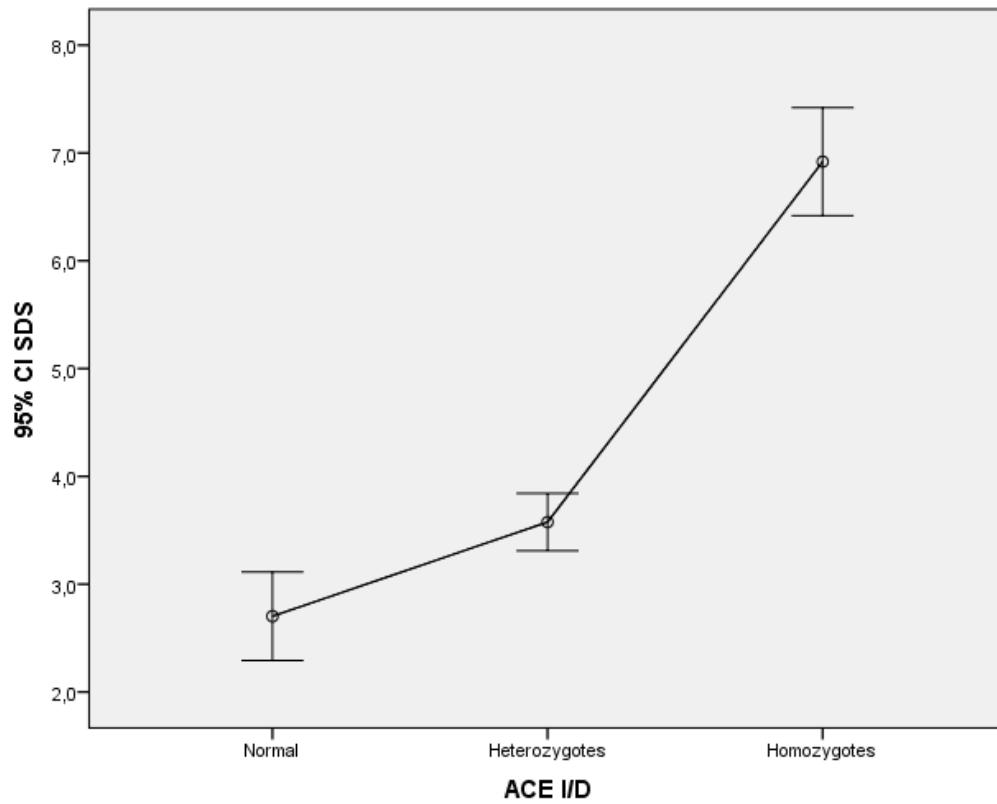
**Πίνακας 7.13. Τιμές παραμέτρου SDS ανάλογα με τους πολυμορφισμούς των γονιδίων.**

	SDS		P Anova
	Μέση τιμή	SD	
<b>ACE (I/D)</b>			
I/I	2,7	2,7	<b>&lt;0,001</b>
I/D	3,6	2,5	
D/D	6,9	4,3	
<b>AT1R(A1166C)</b>			
A/A	4,1	3,5	<b>0,011</b>
A/C	4,8	3,5	
C/C	5,9	5,8	
<b>AT2R (C3123A)</b>			
C/C	4,7	3,5	<b>0,021</b>
C/A	3,6	4,6	
A/A	4,8	3,5	
<b>AGT(M235T)</b>			
M/M	4,7	2,9	<b>&lt;0,001</b>
M/T	5	3,9	
T/T	3,8	3,5	
<b>AGT(T174M)</b>			
T/T	4,4	3,4	0,074 <sup>+</sup>
T/M	5	4,5	
<b>REN (C5312T)</b>			
C/C	4,5	3,8	0,486
C/T	4,7	3,7	
T/T	4	2,7	

Διέφεραν σημαντικά οι τιμές SDS των συμμετεχόντων στη μελέτη ανάλογα με τους πολυμορφισμούς των γονιδίων ACE(I/D), AT1R(A1166C), AT2R(C3123A), AGT(M235T) και AGT(T174M). Συγκεκριμένα, μετά από τη διόρθωση κατά Bonferroni, διαπιστώθηκαν τα εξής:

- Συμμετέχοντες με γονότυπο D/D για τον πολυμορφισμό ACE (I/D) είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους ασθενείς με γονοτύπους I/I ή I/D ( $p < 0,001$  και για τις δύο συγκρίσεις). Επίσης, οι ασθενείς με γονότυπο I/D είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους ασθενείς με γονότυπο I/I ( $p = 0,015$ ).
- Συμμετέχοντες με γονότυπο C/C για τον πολυμορφισμό AT1R(A1166C) είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους ασθενείς με γονότυπο A/A ( $p = 0,014$ ).
- Συμμετέχοντες με γονότυπο C/A για τον πολυμορφισμό AT2R (C3123A) είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους ασθενείς με γονοτύπους C/C ή A/A ( $p = 0,049$  και  $p = 0,040$ , αντίστοιχα).
- Συμμετέχοντες με γονότυπο T/T για τον πολυμορφισμό AGT(M235T) είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους ασθενείς με γονότυπο M/T ( $p < 0,001$ ).

Στην Εικόνα 7.5 παρουσιάζονται οι τιμές της παραμέτρου SDS ανάλογα με τον πολυμορφισμό του γονιδίου ACE.



**Εικόνα 7.5.** Τιμές παραμέτρου SDS ανάλογα με τον πολυμορφισμό του γονιδίου ACE.

Προκειμένου να βρεθεί κατά πόσο οι πολυμορφισμοί των γονιδίων επηρεάζουν τις τιμές της παραμέτρου SSS εφαρμόστηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης, έχοντας ως εξαρτημένη μεταβλητή τις τιμές του SSS και ως ανεξάρτητες μεταβλητές τον εκάστοτε πολυμορφισμό, το φύλο, την ηλικία, την παρουσία στηθάγχης, σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, παχυσαρκίας ή υπερλιπιδαιμίας, καθώς και τη λήψη καρδιολογικών φαρμάκων, τη μέγιστη συστολική αρτηριακή πίεση, τη μέγιστη καρδιακή συχνότητα, τα μεταβολικά ισοδύναμα και την αναφορά στηθάγχης κατά την κόπωση. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων αυτών δίδονται στον Πίνακα 7.15. Διαπιστώθηκαν τα εξής:

- Οι ετεροζυγώτες για τον πολυμορφισμό ACE (I/D) είχαν κατά 1,30 μονάδες υψηλότερες τιμές SSS σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό ACE (I/D) είχαν κατά 4,60 μονάδες υψηλότερες SSS τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ετεροζυγώτες για τον πολυμορφισμό AT1R(A1166C) είχαν κατά 0,72 μονάδες υψηλότερες SSS τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό AT1R(A1166C) είχαν κατά 2,10 μονάδες υψηλότερες SSS τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ετεροζυγώτες για τον πολυμορφισμό AT2R (C3123A) είχαν κατά 2,66 μονάδες χαμηλότερες SSS τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό AGT(M235T) είχαν κατά 2,67 μονάδες χαμηλότερες SSS τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ετεροζυγώτες για τον πολυμορφισμό AGT(T174M) είχαν κατά 1,14 μονάδες υψηλότερες SSS τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.



**Πίνακας 7.15. Αποτελέσματα αναλύσεων γραμμικής παλινδρόμησης για τις τιμές της παραμέτρου SSS.**

	$\beta^1$	SE <sup>3</sup>	b <sup>2</sup>	P
<b>ACE (I/D)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	1,30	0,62	0,15	<b>0,037</b>
Ομοζυγώτες	4,60	0,64	0,57	<b>&lt;0,001</b>
<b>AT1R(A1166C)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	0,72	0,36	0,08	<b>0,048</b>
Ομοζυγώτες	2,10	0,74	0,11	<b>0,005</b>
<b>AT2R (C3123A)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	-2,66	0,87	-0,22	<b>0,002</b>
Ομοζυγώτες	-0,19	0,59	-0,02	0,747
<b>AGT(M235T)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	-1,30	0,68	-0,15	0,059
Ομοζυγώτες	-2,67	0,79	-0,26	<b>0,001</b>
<b>AGT(T174M)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	1,14	0,38	0,12	<b>0,003</b>
<b>REN (C5312T)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	0,33	0,53	0,04	0,534
Ομοζυγώτες	1,04	1,49	0,04	0,485

<sup>1</sup>Συντελεστής εξάρτησης λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία, την ύπαρξη στηθάγχης, διαβήτη, υπέρτασης, παχυσαρκίας, υπερλιπιδαιμίας, τη λήψη καρδιολογικών φαρμάκων, τη μέγιστη ΣΑΠ, τη μέγιστη ΚΣ, τα METs και τη στηθάγχη κατά τη δοκιμασία κοπώσεως <sup>2</sup>Τυποποιημένος συντελεστής εξάρτησης <sup>3</sup>Τυπικό σφάλμα

Ομοίως, προκειμένου να βρεθεί κατά πόσο οι πολυμορφισμοί των γονιδίων επηρεάζουν τις τιμές της παραμέτρου SDS εφαρμόστηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης, έχοντας ως εξαρτημένη μεταβλητή τις τιμές του SDS και ως ανεξάρτητες μεταβλητές τον εκάστοτε πολυμορφισμό, το φύλο, την ηλικία, την παρουσία στηθάγχης, σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, παχυσαρκίας ή υπερλιπιδαιμίας, καθώς και τη λήψη καρδιολογικών φαρμάκων, τη μέγιστη συστολική αρτηριακή πίεση, τη μέγιστη καρδιακή συχνότητα, τα

μεταβολικά ισοδύναμα και την αναφορά στηθάγχης κατά την κόπωση. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων αυτών δίδονται στον Πίνακα 7.16.

**Πίνακας 7.16. Αποτελέσματα αναλύσεων γραμμικής παλινδρόμησης για τις τιμές της παραμέτρου SDS.**

	$\beta^1$	SE <sup>3</sup>	b <sup>2</sup>	P
<b>ACE (I/D)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	1,23	0,56	0,16	<b>0,030</b>
Ομοζυγώτες	4,02	0,57	0,52	<b>&lt;0,001</b>
<b>AT1R(A1166C)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	0,64	0,32	0,08	<b>0,049</b>
Ομοζυγώτες	1,76	0,67	0,11	<b>0,009</b>
<b>AT2R (C3123A)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	-2,02	0,80	-0,19	<b>0,012</b>
Ομοζυγώτες	0,01	0,54	0,00	0,989
<b>AGT(M235T)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	0,13	0,59	0,02	0,830
Ομοζυγώτες	-2,35	0,68	-0,27	<b>0,001</b>
<b>AGT(T174M)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	0,65	0,34	0,08	0,060
<b>REN (C5312T)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	0,10	0,34	0,01	0,774
Ομοζυγώτες	0,72	0,71	0,04	0,322

<sup>1</sup>Συντελεστής εξάρτησης λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία, την ύπαρξη στηθάγχης, διαβήτη, υπέρτασης, παχυσαρκίας, υπερλιπιδαιμίας, τη λήψη καρδιολογικών φαρμάκων, τη μέγιστη ΣΑΠ, τη μέγιστη ΚΣ, τα METs και τη στηθάγχη κατά τη δοκιμασία κοπώσεως <sup>2</sup>Τυποποιημένος συντελεστής εξάρτησης <sup>3</sup>Τυπικό σφάλμα

Αναφορικά με την παράμετρο SDS, διαπιστώθηκαν τα εξής:

- Οι ετεροζυγώτες για τον πολυμορισμό ACE (I/D) είχαν κατά 1,23 μονάδες υψηλότερες τιμές SDS σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ομοζυγώτες για τον πολυμορισμό ACE (I/D) είχαν κατά 4,02 μονάδες υψηλότερες SDS τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ετεροζυγώτες για τον πολυμορφισμό AT1R(A1166C) είχαν κατά 0,64 μονάδες υψηλότερες SDS τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό AT1R(A1166C) είχαν κατά 1,76 μονάδες υψηλότερες SDS τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ετεροζυγώτες για τον πολυμορφισμό AT2R (C3123A) είχαν κατά 2,02 μονάδες χαμηλότερες SDS τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό AGT(M235T) είχαν κατά 2,35 μονάδες χαμηλότερες SDS τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.

Ομοίως, προκειμένου να βρεθεί κατά πόσο οι πολυμορφισμοί των γονιδίων επηρεάζουν τις τιμές της παραμέτρου TID εφαρμόστηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης, έχοντας ως εξαρτημένη μεταβλητή τις τιμές του TID και ως ανεξάρτητες μεταβλητές τον εκάστοτε πολυμορφισμό, το φύλο, την ηλικία, την παρουσία στηθάγχης, σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, παχυσαρκίας ή υπερλιπιδαιμίας, καθώς και τη λήψη καρδιολογικών φαρμάκων, τη μέγιστη συστολική αρτηριακή πίεση, τη μέγιστη καρδιακή συχνότητα, τα μεταβολικά ισοδύναμα και την αναφορά στηθάγχης κατά την κόπωση. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων αυτών δίδονται στον Πίνακα 7.17.

**Πίνακας 7.17. Αποτελέσματα αναλύσεων γραμμικής παλινδρόμησης για τις τιμές της παραμέτρου TID.**

	$\beta^1$	SE <sup>3</sup>	b <sup>2</sup>	P
<b>ACE (I/D)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	0,01	0,01	0,07	0,396
Ομοζυγώτες	0,04	0,01	0,23	<b>0,005</b>
<b>AT1R(A1166C)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	0,00	0,01	-0,03	0,656
Ομοζυγώτες	0,05	0,03	0,11	<b>0,050</b>
<b>AT2R (C3123A)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	-0,01	0,01	-0,02	0,575
Ομοζυγώτες	-0,02	0,01	-0,12	<b>0,002</b>
<b>AGT(M235T)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	-0,05	0,01	-0,31	<b>&lt;0,001</b>
Ομοζυγώτες	-0,06	0,01	-0,35	<b>&lt;0,001</b>
<b>AGT(T174M)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	0,03	0,01	0,15	<b>0,012</b>
<b>REN (C5312T)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	0,01	0,01	0,05	0,235
Ομοζυγώτες	0,01	0,03	0,01	0,823

<sup>1</sup>Συντελεστής εξάρτησης λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία, την ύπαρξη στηθάγχης, διαβήτη, υπέρτασης, παχυσαρκίας, υπερλιπιδαιμίας, τη λήψη καρδιολογικών φαρμάκων, τη μέγιστη ΣΑΠ, τη μέγιστη ΚΣ, τα METs και τη στηθάγχη κατά τη δοκιμασία κοπώσεως <sup>2</sup>Τυποποιημένος συντελεστής εξάρτησης <sup>3</sup>Τυπικό σφάλμα

Αναφορικά με την παράμετρο TID, διαπιστώθηκαν τα εξής:

- Οι ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό ACE (I/D) είχαν κατά 0,04 μονάδες υψηλότερες TID τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό AT1R(A1166C) είχαν κατά 0,05 μονάδες υψηλότερες TID τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό AT2R (C3123A) είχαν κατά 0,02 μονάδες χαμηλότερες TID τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ετεροζυγώτες για τον πολυμορφισμό AGT(M235T) είχαν κατά 0,05 μονάδες χαμηλότερες TID τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό AGT(M235T) είχαν κατά 0,06 μονάδες χαμηλότερες TID τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ετεροζυγώτες για τον πολυμορφισμό AGT(T174M) είχαν κατά 0,03 μονάδες υψηλότερες TID τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.

Ομοίως, προκειμένου να βρεθεί κατά πόσο οι πολυμορφισμοί των γονιδίων επηρεάζουν τις τιμές της παραμέτρου LHR εφαρμόστηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης, έχοντας ως εξαρτημένη μεταβλητή τις τιμές του LHR και ως ανεξάρτητες μεταβλητές τον εκάστοτε πολυμορφισμό, το φύλο, την ηλικία, την παρουσία στηθάγχης, σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, παχυσαρκίας ή υπερλιπιδαιμίας, καθώς και τη λήψη καρδιολογικών

φαρμάκων, τη μέγιστη συστολική αρτηριακή πίεση, τη μέγιστη καρδιακή συχνότητα, τα μεταβολικά ισοδύναμα και την αναφορά στηθάγχης κατά την κόπωση.

Τα αποτελέσματα των αναλύσεων για την παράμετρο LHR δίδονται στον Πίνακα 7.18.

Διαπιστώθηκαν τα εξής:

- Οι ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό ACE (I/D) είχαν κατά 0,02 μονάδες υψηλότερες LHR τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ετεροζυγώτες για τον πολυμορφισμό AT1R(A1166C) είχαν κατά 0,02 μονάδες υψηλότερες LHR τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό AT2R (C3123A) είχαν κατά 0,01 μονάδες χαμηλότερες LHR τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ετεροζυγώτες για τον πολυμορφισμό AGT(M235T) είχαν κατά 0,02 μονάδες χαμηλότερες LHR τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό AGT(M235T) είχαν κατά 0,03 μονάδες χαμηλότερες LHR τιμές σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.

**Πίνακας 7.18. Αποτελέσματα αναλύσεων γραμμικής παλινδρόμησης για τις τιμές της παραμέτρου LHR.**

	$\beta^1$	SE <sup>3</sup>	b <sup>2</sup>	P
<b>ACE (I/D)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	0,01	0,01	0,07	0,466
Ομοζυγώτες	0,02	0,01	0,26	<b>0,006</b>
<b>AT1R(A1166C)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	0,02	0,01	0,18	<b>0,010</b>
Ομοζυγώτες	0,04	0,02	0,11	0,089
<b>AT2R (C3123A)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	-0,02	0,01	-0,07	0,147
Ομοζυγώτες	-0,01	0,004	-0,09	<b>0,031</b>
<b>AGT(M235T)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	-0,02	0,01	-0,23	<b>0,014</b>
Ομοζυγώτες	-0,03	0,01	-0,30	<b>0,001</b>
<b>AGT(T174M)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	0,00	0,01	0,03	0,697
<b>REN (C5312T)</b>				
Φυσιολογικοί (αναφορά)				
Ετεροζυγώτες	0,01	0,01	0,11	0,096
Ομοζυγώτες	0,01	0,02	0,06	0,432

<sup>1</sup>Συντελεστής εξάρτησης λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία, την ύπαρξη στηθάγχης, διαβήτη, υπέρτασης, παχυσαρκίας, υπερλιπιδαιμίας, τη λήψη καρδιολογικών φαρμάκων, τη μέγιστη ΣΑΠ, τη μέγιστη ΚΣ, τα METs και τη στηθάγχη κατά τη δοκιμασία κοπώσεως <sup>2</sup>Τυποποιημένος συντελεστής εξάρτησης <sup>3</sup>Τυπικό σφάλμα

Προκειμένου να βρεθεί κατά πόσο οι πολυμορφισμοί επηρεάζουν την πιθανότητα ύπαρξης SSS >2 μονάδων, έγιναν μοντέλα λογαριθμιστικής παλινδρόμησης έχοντας ως εξαρτημένη μεταβλητή τις τιμές του SSS και ως ανεξάρτητες τον εκάστοτε πολυμορφισμό, το φύλο, την ηλικία, την παρουσία στηθάγχης, σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, παχυσαρκίας ή υπερλιπιδαιμίας, καθώς και τη λήψη καρδιολογικών φαρμάκων, τη μέγιστη συστολική αρτηριακή πίεση, τη μέγιστη καρδιακή συχνότητα, τα μεταβολικά ισοδύναμα και την αναφορά στηθάγχης κατά την κόπωση.

Τα αποτελέσματα των αναλύσεων δίδονται στον Πίνακα 7.19. Διαπιστώθηκαν τα εξής:

- Οι ετεροζυγώτες / ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό ACE (I/D) είχαν 7,54 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν SSS  $\geq 3$  μονάδων σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ετεροζυγώτες για τον πολυμορφισμό AT1R(A1166C) είχαν 1,63 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν SSS  $\geq 3$  μονάδων σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ετεροζυγώτες για τον πολυμορφισμό AT2R (C3123A) είχαν κατά 51% μικρότερη πιθανότητα να έχουν SSS  $\geq 3$  μονάδων σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.
- Οι ετεροζυγώτες στο γονίδιο AGT(T174M) είχαν 5,19 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν SSS  $\geq 3$  μονάδων σε σύγκριση με τους εξεταζόμενους με φυσιολογικό γονότυπο.



**Πίνακας 7.19. Αποτελέσματα αναλύσεων γραμμικής παλινδρόμησης για τις τιμές της παραμέτρου SSS (SSS >2).**

	<b>OR (95% ΔΕ)<sup>1</sup></b>	<b>P</b>
<b>ACE (I/D)</b>		
Φυσιολογικοί (αναφορά)		
Ετεροζυγώτες/ Ομοζυγώτες	7,54 (4,77-11,90)	<b>&lt;0,001</b>
<b>AT1R(A1166C)</b>		
Φυσιολογικοί (αναφορά)		
Ετεροζυγώτες	1,63 (1,05 -2,53)	<b>0,029</b>
Ομοζυγώτες	0,98 (0,40 - 2,37)	0,956
<b>AT2R(C3123A)</b>		
Φυσιολογικοί (αναφορά)		
Ετεροζυγώτες	0,49 (0,28 - 0,83)	<b>0,008</b>
Ομοζυγώτες	1,02 (0,62 - 1,66)	0,949
<b>AGT(M235T)</b>		
Φυσιολογικοί (αναφορά)		
Ετεροζυγώτες	1,00 (0,51-1,94)	0,988
Ομοζυγώτες	0,55 (0,28-1,10)	0,091
<b>AGT(T174M)</b>		
Φυσιολογικοί (αναφορά)		
Ετεροζυγώτες	5,19 (1,25-21,48)	<b>0,023</b>
<b>REN(C5312T)</b>		
Φυσιολογικοί (αναφορά)		
Ετεροζυγώτες	0,83 (0,56-1,24)	0,375
Ομοζυγώτες	0,94 (0,38-2,34)	0,900

<sup>1</sup>Συντελεστής εξάρτησης λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία, την ύπαρξη στηθάγχης, διαβήτη, υπέρτασης, παχυσαρκίας, υπερλιπιδαιμίας, τη λήψη καρδιολογικών φαρμάκων, τη μέγιστη ΣΑΠ, τη μέγιστη ΚΣ, τα METs και τη στηθάγχη κατά τη δοκιμασία κοπώσεως <sup>2</sup>Τυποποιημένος συντελεστής εξάρτησης <sup>3</sup>Τυπικό σφάλμα

## 7.7 Συζήτηση – Κλινική σημασία ευρημάτων

Η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η παχυσαρκία ήταν οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου στον πληθυσμό της μελέτης. 685 συμμετέχοντες (84,6%) παρουσίασαν παθολογική σπινθηρογραφική μελέτη. Ειδικότερα, 497 εξεταζόμενοι (61,4%) παρουσίασαν ηπίως παθολογική μελέτη (SSS: 3-8), 154 εξεταζόμενοι (19%) μετρίως παθολογική μελέτη (SSS: 9-13) και 34 εξεταζόμενοι (4,2%) εντόνως παθολογική μελέτη (SSS >13).

Η κατανομή του γονοτύπου ACE I/D ήταν 20,1% I/I, 44,3% I/D και 35,6% D/D. Ο γονότυπος A/A του πολυμορφισμού AT1R (A1166C) ήταν ο επικρατέστερος (54%), ακολουθούμενος από τον γονότυπο A/C (40,7%) και τον γονότυπο C/C (5,3%). Αναφορικά με τον πολυμορφισμό AT2R (C3123A), η κατανομή των γονοτύπων C/C, C/T και T/T ήταν 49,4%, 17,7% και 32,8%, αντίστοιχα. Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων έφερε το αλληλόμορφο T κατά την ανάλυση του πολυμορφισμού AGT (M235T), κατά το 58% σε ετεροζυγωτία και το 30,7% σε ομοζυγωτία, ενώ μόνο το 11,3% έφερε το φυσιολογικό αλληλόμορφο M. Αναφορικά με τον πολυμορφισμό AGT (T174M), το αλληλόμορφο M βρέθηκε μόνο σε ετεροζυγωτία (27,8%), ενώ η πλειοψηφία των συμμετεχόντων (72,2%) έφερε το φυσιολογικό αλληλόμορφο T. Το φυσιολογικό αλληλόμορφο C επικρατούσε κατά την ανάλυση του πολυμορφισμού REN (C5312T) (C/C: 61,1%, C/T: 34,2%), ενώ ένας μικρός αριθμός συμμετεχόντων έφερε το αλληλόμορφο T σε ομοζυγωτία (4,7%).

Οι μέσες τιμές SSS και SDS ήταν σημαντικά διαφορετικές βάσει των κατηγοριών των πολυμορφισμών ACE I/D, AT1R (A1166C), AT2R (C3123A) και AGT (M235T). Η μέση τιμή SSS ήταν διαφορετική μεταξύ των συμμετεχόντων που έφεραν το αλληλόμορφο T και

των ετεροζυγωτών για τον πολυμορφισμό AGT (T174M). Με σκοπό να διερευνηθεί η ανεξάρτητη συσχέτιση των γονοτύπων με τις παραμέτρους SSS και SDS, χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την ύπαρξη στηθάγχης, σακχαρώδους διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας, τη χορήγηση καρδιο-δραστικών φαρμάκων και παραμέτρους της δοκιμασίας κόπωσης.

Τόσο οι ετεροζυγώτες, όσο και οι ομοζυγώτες των πολυμορφισμών ACE I/D και AT1R παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες τιμές SSS και SDS. Οι ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό AT2R (C3123A) είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές SSS και SDS, ενώ οι ετεροζυγώτες για τον πολυμορφισμό AGT (T174M) εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές SSS. Επιπλέον, οι ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό AGT (M235T) είχαν χαμηλότερες τιμές SSS και SDS. Δεν υπήρξε γονότυπος του γονιδίου REN, ο οποίος να συσχετίστηκε σημαντικά με τις παραμέτρους SSS and SDS. Επισημαίνεται ότι το αλληλόμορφο ACE D και ο πολυμορφισμός AGT (M235T) παρουσίασαν τις ισχυρότερες συσχετίσεις (Standardized Regression Coefficients).

Ακόμα, μελετήθηκαν οι συσχετίσεις των πολυμορφισμών με τους δείκτες TID και LHR με εφαρμογή ανάλυσης πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Οι ομοζυγώτες του αλληλομόρφου D του γονιδίου ACE παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες τιμές TID και LHR, ενώ οι ομοζυγώτες του αλληλομόρφου A του πολυμορφισμού AT2R εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές TID and LHR. Επιπροσθέτως, οι ομοζυγώτες του αλληλομόρφου C του πολυμορφισμού AT1R είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές TID, ενώ οι ετεροζυγώτες είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές LHR. Τόσο οι ετεροζυγώτες όσο και οι ομοζυγώτες του πολυμορφισμού AGT (M235T) είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές TID και LHR. Οι ετεροζυγώτες του πολυμορφισμού AGT (T174M) εμφάνισαν υψηλότερες τιμές TID, ενώ δεν

υπήρξε γονότυπος του γονιδίου REN, ο οποίος να συσχετίστηκε σημαντικά με τις παραμέτρους TID ή LHR.

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης για την τιμή  $SSS \geq 3$ , λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δημογραφικά και κλινικά δεδομένα. Οι ετεροζυγώτες ή ομοζυγώτες του πολυμορφισμού ACE (I/D) ήταν 7,54 φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν παθολογική τιμή SSS. Οι ετεροζυγώτες του πολυμορφισμού AT1R C/T είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν  $SSS \geq 3$ , ενώ οι ετεροζυγώτες του πολυμορφισμού AT2R είχαν χαμηλότερη πιθανότητα να εμφανίσουν  $SSS \geq 3$ . Η συσχέτιση του πολυμορφισμού AGT (M235T) με τις παθολογικές τιμές SSS δεν έφθασε σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Οι ετεροζυγώτες του πολυμορφισμού AGT (T174M) ήταν 5,19 φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν παθολογική τιμή SSS.

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι, αν και βρέθηκε μία ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του αλληλομόρφου D του γονιδίου ACE και του παθολογικού SSS, οι συμμετέχοντες που έφεραν το συγκεκριμένο αλληλόμορφο μπορεί, επίσης, να είχαν και όλους (καθιερωμένους) παράγοντες κινδύνου. Ειδικότερα, οι ομοζυγώτες του αλληλομόρφου D ήταν περισσότερο πιθανό να εμφανίζουν δυσλιπιδαιμία (52.5% vs. 45%,  $p = 0.042$ ), παχυσαρκία (46.7% vs. 36.7%,  $p = 0.006$ ), αρτηριακή υπέρταση (77.4% vs. 70.3%,  $p = 0.031$ ) και σακχαρώδη διαβήτη (32.8% vs. 25.9%,  $p = 0.041$ ). Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η συσχέτιση μεταξύ του αλληλομόρφου D του γονιδίου ACE και του παθολογικού SSS παρέμεινε ισχυρή και ανεξάρτητη, αφού λήφθηκαν υπόψη όλα τα υπόλοιπα δεδομένα (συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου).

Στην παρούσα μελέτη, αξιολογήθηκε η επίδραση έξι πολυμορφισμών του συστήματος RAAS στην αιμάτωση του μυοκαρδίου, βάσει των ευρημάτων του σπινθηρογραφήματος σε εξεταζόμενους με γνωστή ή πιθανή στεφανιαία νόσο. Διάφορες γονοτυπικές ποικιλίες των γονιδίων του συστήματος RAAS έχουν συσχετιστεί με ισχαιμικά επεισόδια του μυοκαρδίου και την εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου σε υπο-κλινικό επίπεδο. Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου είναι μία ευρέως διαδεδομένη, καθιερωμένη, μη επεμβατική τεχνική, για την οποία έχουν επαρκώς δημοσιευθεί κατευθυντήριες οδηγίες, κριτήρια καταλληλότητας και στοιχεία κόστους / αποτελεσματικότητας. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δημογραφικά και κλινικά δεδομένα, διαπιστώθηκε ότι οι παθολογικές τιμές SSS συσχετίζονταν σημαντικά με το αλληλόμορφο D του γονιδίου ACE, σε συμφωνία με τα ευρήματα σε προηγούμενη δημοσίευση του Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Υπάρχουν ορισμένες διαφοροποιήσεις μεταξύ των ευρημάτων της παρούσας μελέτης, τα οποία προέκυψαν με εφαρμογή της τεχνικής SPECT, και ενός αριθμού προηγούμενων μελετών, στις οποίες διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμών του συστήματος RAAS και στεφανιογραφικών ευρημάτων. Αν και οι πολυμορφισμοί ACE (I/D), AT1R (A1166C) και AGT (T174M και M235T) έχουν συνδεθεί με την παρουσία της στεφανιαίας νόσου, μέσω στεφανιογραφικών ευρημάτων, άλλοι ερευνητές απέτυχαν να επιβεβαιώσουν αυτές τις συσχετίσεις. Οι διαφοροποιήσεις αυτές είναι πιθανό να υποδεικνύουν την πολυπλοκότητα των γενετικών επιδράσεων ως προς την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου, παρά μία αποτυχία ανάδειξης των υποκείμενων γενετικών επιδράσεων. Άλλωστε, ακόμα και σε κλινικό πλαίσιο, απόλυτη συμφωνία μεταξύ των σπινθηρογραφικών και των στεφανιογραφικών ευρημάτων δεν είναι απαραίτητη, αλλά ούτε και αναμένεται. Η στεφανιογραφία παρέχει δεδομένα για την ανατομική έκταση της στεφανιαίας νόσου, ενώ η σπινθηρογραφική μελέτη εκτιμά το αιμοδυναμικό αποτέλεσμα των επικαρδιακών στενώσεων,

την ενδοθηλιακή λειτουργία, τη λειτουργία των μικρών αγγείων και την ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας [118].

Εξαιτίας των αρχών της εφαρμοζόμενης μεθοδολογίας, οι πολυμορφισμοί που προσδιορίζονται βάσει των μελετών GWAS είναι αρκετά συχνοί στον γενικό πληθυσμό. Κατά συνέπεια, εάν εξεταστούν μεμονωμένα στην κλινική πράξη, η αξία αυτών των πολυμορφισμών αναμένεται να είναι πολύ χαμηλή. Από την άλλη πλευρά, το μέγεθος των συχνοτήτων των αλληλομόρφων καθιστά αναπόφευκτο κάθε άτομο να φέρει ταυτόχρονα διάφορα αλληλόμορφα κινδύνου. Δηλαδή, αν και τα αλληλόμορφα κινδύνου ερμηνεύουν μεμονωμένα ένα μικρό κλάσμα (<20%) του συνόλου της εκτιμώμενης κληρονομικότητας της στεφανιαίας νόσου, το μεγαλύτερο ποσοστό της μη προσδιορισμένης κληρονομικότητας της νόσου βρίσκεται «κρυμμένο» ανάμεσα στους χιλιάδες πολυμορφισμούς που δεν λαμβάνουν (μεμονωμένα) ευρεία γονιδιωματική σημασία.

Η κατάσταση αυτή δημιουργεί τη βάση για τον υπολογισμό της κλίμακας γενετικού κινδύνου (Genetic Risk Score, GRS), ώστε να βελτιωθεί η ικανότητα πρόβλεψης της στεφανιαίας νόσου. Η πλέον απλοποιημένη εκδοχή μίας κλίμακας GRS περιλαμβάνει τον υπολογισμό του γενετικού κινδύνου βάσει του αριθμού των αλληλομόρφων κινδύνου που φέρει ένα άτομο, μετά από διόρθωση για τη βαρύτητα καθενός εξ' αυτών. Το αποτέλεσμα (γενετικός κίνδυνος) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μεμονωμένη μεταβλητή, η οποία προστίθεται στα κλασικά μοντέλα πρόβλεψης.

Διάφορες μελέτες, με εφαρμογή ποικίλων κλιμάκων GRS (διαφορετικοί αριθμοί και συνδυασμοί αλληλομόρφων κινδύνου), έχουν επιβεβαιώσει τη συσχέτιση των αλληλομόρφων με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου.

Ωστόσο, αυτή η σημαντική ερευνητική προσπάθεια παραμένει εκτός κλινικής εφαρμογής. Στην πραγματικότητα, απαιτείται να διαπιστωθεί εάν η εισαγωγή μίας κλίμακας GRS σε ένα καθιερωμένο κλινικό μοντέλο (π.χ. Framingham Risk Score) βελτιώνει σημαντικά την ικανότητα πρόβλεψης της στεφανιαίας νόσου. Σε δύο μελέτες αναλύθηκαν αναδρομικά δείγματα DNA ασθενών που συμμετείχαν σε πέντε μεγάλες κλινικές μελέτες με τη χορήγηση στατινών (JUPITER, ASCOT, WOSCOPS, CARE, PROVE-IT-TIMI 22). Διαπιστώθηκε ότι οι δύο εφαρμοζόμενες κλίμακες γενετικού κινδύνου (GRS-27, GRS-57) επέτυχαν να διακρίνουν τους ασθενείς με τον υψηλότερο γενετικό κίνδυνο, οι οποίοι και ωφελήθηκαν περισσότερο από την εφαρμοζόμενη χορήγηση στατίνης. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά πρέπει να επιβεβαιωθούν και σε προδρομικές μελέτες. Επιπλέον, σε μία ανάλυση 55.685 ασθενών (από τέσσερις παλαιότερες μελέτες) αποδείχθηκε η συσχέτιση μεταξύ των κλιμάκων γενετικού κινδύνου (έως 50 αλληλόμορφα κινδύνου) και της εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε κάθε κατηγορία γενετικού κινδύνου, η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής συνδέθηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου, έως και κατά 50% σε ασθενείς με τον υψηλότερο γενετικό κίνδυνο.

Άλλωστε, η αξία του γενετικού ελέγχου δεν μπορεί να αμφισβητηθεί για τις διαταραχές που κληρονομούνται βάσει της μενδελικής κληρονομικότητας και συνδέονται ισχυρά με την πρόωμη εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου. Στην ομάδα αυτή προεξάρχει η οικογενής υπερχοληστερολαιμία, η οποία είναι μία σπάνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολύ υψηλών επιπέδων λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL-c >500 mg/dl, χωρίς θεραπεία), εμφάνιση ξανθωμάτων και ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου κατά τη διάρκεια των πρώτων δεκαετιών της ζωής. Προφανώς, η διάγνωση είναι εύκολη βάσει ενός τόσο ισχυρού φαινοτύπου. Ωστόσο, ο ορθός προσδιορισμός των ετερόζυγων περιπτώσεων της νόσου (1:200 άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής στον γενικό πληθυσμό) είναι κατά πολύ δυσκολότερος, καθώς τα επίπεδα LDL-c είναι χαμηλότερα (>190 mg/dl) και υπάρχει

αλληλοεπικάλυψη με άλλους τύπους δυσλιπιδαιμιών, ενώ ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου παραμένει υψηλός.

Αν και αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με την αιμάτωση του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας σε συνθήκες κόπωσης είναι δυνατό να προκύψουν με εφαρμογή διαφόρων τεχνικών, το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου συνδυάζει ορισμένα σημαντικά πλεονεκτήματα: σχετικά απλή διαδικασία εφαρμογής, ποικιλία πρωτοκόλλων κόπωσης και σπινθηρογράφησης και σχετικά σπάνιες αντενδείξεις. Για αυτούς τους λόγους, είναι δυνατή η πραγματοποίηση της μελέτης με τρόπο που προσαρμόζεται σε κάθε εξεταζόμενο και στις ενδείξεις που ισχύουν κατά περίπτωση. Στα πλεονεκτήματα αυτά είναι σκόπιμο να προστεθούν η υψηλή ποιότητα απεικόνισης που επετεύχθη χάρη σε πρόσφατες τεχνολογικές εφαρμογές και λογισμικά επεξεργασίας. Κατά αυτή την έννοια, το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου έχει καταστεί πιο αξιόπιστη μέθοδος σε σχέση με το παρελθόν. Επίσης, έχουν επιχειρηθεί τροποποιήσεις και προς την κατεύθυνση της ακτινικής επιβάρυνσης των εξεταζομένων, στοιχείο που είναι ιδιαίτερα σημαντικό ειδικά για εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε περιοδικά σπινθηρογραφήματα κατά τη διάρκεια της ζωής τους, με σκοπό την παρακολούθηση της στεφανιαίας νόσου.

Παρόλα αυτά, παραμένει απομακρυσμένο το ενδεχόμενο της ευρείας παραπομπής για τη διενέργεια της μελέτης με σκοπό τη διάγνωση της σταθερής ισχαιμικής καρδιοπάθειας, σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου ή ασυμπτωματικούς ασθενείς. Αντίθετα, το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου θεωρείται κατάλληλο μόνο για τους συμπτωματικούς ασθενείς (ασθενείς με στηθάγχη ή ισοδύναμα αυτής, πρόσφατη διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας, αρρυθμίες, συγκοπτικό επεισόδιο). Οι εφαρμοζόμενες αυτές συστάσεις οδηγούν στην επιλογή ενός περιορισμένου πληθυσμού ασθενών με συγκεκριμένα συμπτώματα και σχετικά προχωρημένη στεφανιαία νόσο. Ωστόσο, ασθενείς σε πιο πρόωμη φάση της νόσου μπορεί να



αποτελούν εξίσου ενδιαφέρουσα θεραπευτική ομάδα – στόχο, ειδικά σε μία πιο μακροχρόνια προοπτική.

Διάφορες βελτιώσεις στην εφαρμοζόμενη φαρμακοθεραπεία, στις διαγνωστικές τεχνικές και στον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου έχουν οδηγήσει σε μία σημαντική μείωση της θνησιμότητας από τη στεφανιαία νόσο στις αναπτυγμένες χώρες. Ωστόσο, η στεφανιαία νόσος και οι άλλοι τύποι αθηροσκληρωτικών νοσημάτων παραμένουν στις πρώτες θέσεις νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Με σκοπό να αναστραφεί πλήρως αυτή η εικόνα, σημαντική συμβολή αναμένεται να έχουν:

1. Η μείωση του αριθμού των ασθενών που διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου.
2. Η μείωση του αριθμού των ασθενών που διαπιστώνεται με καθυστέρηση ότι δεν επιτυγχάνουν τους θεραπευτικούς στόχους.
3. Η προσαρμογή των στρατηγικών πρόληψης και της πρώιμης πρόβλεψης του κινδύνου βάσει εξειδικευμένων αλγορίθμων κινδύνου και διαγνωστικών τεχνικών.

Στα ασυμπτωματικά άτομα και σε ασθενείς με ήπια συμπτωματολογία, οι παρούσες διαγνωστικές και προληπτικές στρατηγικές βασίζονται στην τροποποίηση των γνωστών παραγόντων κινδύνου (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφροπάθεια, φλεγμονώδη νοσήματα, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, μειωμένη φυσική δραστηριότητα). Είναι πιθανό, στο επόμενο χρονικό διάστημα, να επιτραπεί ο καλύτερος προσδιορισμός του γενετικού κινδύνου της στεφανιαίας νόσου, οπότε πληροφορίες για τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου μπορεί να είναι διαθέσιμες αρκετά πρώιμα στη ζωή του ατόμου και βέβαια κατά πολύ πιο πρώιμα από τον προσδιορισμό οποιουδήποτε δείκτη της αθηροσκλήρωσης. Κατά αυτή την έννοια θα είναι δυνατός ο σχεδιασμός των

κατάλληλων στρατηγικών πρόληψης για τα άτομα που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο, ειδικά σε σχέση με τον τρόπο ζωής και την εκπαίδευση στις ανάλογες συμπεριφορές.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, τα οποία προέκυψαν με εφαρμογή του SPECT σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης του μυοκαρδίου, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι είναι δυνατή η καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της στεφανιαίας νόσου με την ανάλυση των γενετικών πληροφοριών, σε συνδυασμό με την εκτίμηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Τα δεδομένα που προέκυψαν μπορεί να είναι χρήσιμα στη διαδικασία σχεδιασμού αποτελεσματικότερων στρατηγικών πρόληψης και μεθόδων προσυμπτωματικού ελέγχου, έχοντας ως απώτερο σκοπό την πρόιμη αναγνώριση του κινδύνου και τη λήψη των κατάλληλων μέτρων που θα αποτρέψουν (ή έστω θα περιορίσουν) ακόμα και τις υποκλινικές διεργασίες που τελικά οδηγούν στη στεφανιαία νόσο. Χωρίς αμφιβολία, η εφαρμογή της μεθόδου σε επίπεδο μεγάλων πληθυσμών δεν είναι σήμερα ρεαλιστική επιλογή, τουλάχιστον υπό τις παρούσες οικονομοτεχνικές συνθήκες. Ωστόσο, τα ευρήματα των γενετικών μελετών στο πεδίο της ισχαιμίας του μυοκαρδίου είναι πιθανό να οδηγήσουν στην ανάγκη παράλληλης λήψης πληροφοριών λειτουργικής απεικόνισης. Σε αυτή την περίπτωση αναμένεται και η πιο πρόιμη εφαρμογή της τεχνικής SPECT κατά την εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου.

Κλείνοντας, θεωρείται σκόπιμη η αναφορά ορισμένων δυνητικών περιορισμών του πρωτοκόλλου της μελέτης (Πίνακας 7.20).

## Πίνακας 7.20. Δυνητικοί περιορισμοί του πρωτοκόλλου της μελέτης.

- 
1. Μη εφαρμογή attenuation - scatter correction (με χρήση gated-SPECT τεχνικής επιχειρήθηκε ο προσδιορισμός των ψευδών ευρημάτων).
  2. Δεν πραγματοποιήθηκε άμεση συσχέτιση των πολυμορφισμών με στεφανιογραφικά δεδομένα.
  3. Το δείγμα προέρχεται από εξεταζόμενους που παραπέμφθηκαν από τον κλινικό ιατρό για την εκτέλεση της μελέτης, οπότε έχει ορισμένα ειδικά χαρακτηριστικά (αυξημένη αναλογία εξεταζομένων με αρτηριακή υπέρταση ή παχυσαρκία, χαμηλή αναλογία απολύτως φυσιολογικών μελετών).
  4. Εκτέλεση των μελετών με χορήγηση  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin (καλύτερη ποιότητα απεικόνισης, χαμηλότερη ακτινική επιβάρυνση για τους εξεταζόμενους). Ωστόσο, είναι γνωστό ότι η εκτέλεση της μελέτης με θάλλιο-201 πλεονεκτεί ως προς τον προσδιορισμό της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου.
- 

### 7.8. Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση των διαταραχών της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με ορισμένους πολυμορφισμούς γονιδίων που συνδέονται με το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης. Η συσχέτιση πραγματοποιήθηκε με αξιολόγηση των ευρημάτων του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης του μυοκαρδίου.

Τα ευρήματα μπορεί να συμβάλουν όχι μόνο στην ανάδειξη της σημασίας αυτών των πολυμορφισμών για την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου, αλλά και στην προαγωγή της συνδυαστικής διερεύνησης της παθοφυσιολογικής βάσης των διαταραχών της μυοκαρδιακής αιμάτωσης, μέσω γενετικών και λειτουργικών τεχνικών, όπως είναι η σπινθηρογραφική μελέτη της αιμάτωσης του μυοκαρδίου.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, et al.** “Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy”, *N Engl J Med* 2003;349:1027-1035.
2. **Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, et al.** “Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction”, *Circulation* 2002;105:186-193.
3. **Tio RA, Dabeshlim A, Siebelink HM, et al.** “Comparison between the prognostic value of left ventricular function and myocardial perfusion reserve in patients with ischemic heart disease”, *J Nucl Med* 2009;50:214-219.
4. **Imbert L, Marie PY.** “CZT cameras: a technological jump for myocardial perfusion SPECT”, *J Nucl Cardiol.* 2016;23:894–896.
5. **Perrin M, Djaballah W, Moulin F, et al.** “Stress-first protocol myocardial perfusion SPECT imaging with semiconductor cameras: High diagnostic performances with significant reduction in patient radiation doses”. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:1004–1011.
6. **Einstein AJ, Weiner SD, Bernheim A, et al.** “Multiple testing, cumulative radiation dose, and clinical indications in patients undergoing myocardial perfusion imaging”, *JAMA.* 2010;304(19):2137-2144.
7. **Abraham G, Bhalala OG, de Bakker PI, et al.** “Towards a molecular systems model of coronary artery disease”, *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(6):488.
8. **Mathers CD, Loncar D.** “Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030”, *PLoS Med.* 2006;3:e442.
9. **Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD, et al.** “Decline in cardiovascular mortality: Possible causes and implications”, *Circ Res.* 2017;120:366–380.

10. **Ronan G, Wolk MJ, Bailey SR, et al.** ‘‘ACCF / AHA / ASE / ASNC / HFSA / HRS / SCAI / SCCT / SCMR / STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons’’, *J Nucl Cardiol.* 2014;21:192–220.
11. **Fryar CD, Chen TC, Li X.** ‘‘Prevalence of uncontrolled risk factors for cardiovascular disease: United States, 1999-2010’’, *NCHS Data Brief.* 2012;103:1–8.
12. **Hamrefors V.** ‘‘Common genetic risk factors for coronary artery disease: New opportunities for prevention?’’, *Clin Physiol Funct Imaging.* 2017;37:243–254.
13. **Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, et al.** ‘‘Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins’’, *N Engl J Med.* 1994;330(15):1041-1046.
14. **Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen NL, et al.** Heritability of death from coronary heart disease: A 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins’’. *J Intern Med.* 2002;252(3):247-254.
15. **Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al.** ‘‘A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction’’, *Science.* 2007;316(5830):1491-1493.
16. **McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, et al.** ‘‘A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease’’, *Science.* 2007;316(5830):1488-1491.

17. **Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al.** "Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls", *Nature*. 2007;447(7145):661-678.
18. **Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, et al.** "Genomewide association analysis of coronary artery disease", *N Engl J Med*. 2007;357(5):443-453.
19. **Shen GQ, Rao S, Martinelli N, et al.** Association between four SNPs on chromosome 9p21 and myocardial infarction is replicated in an Italian population. *J Hum Genet*. 2008;53(2):144-150.
20. **Hinohara K, Nakajima T, Takahashi M, et al.** "Replication of the association between a chromosome 9p21 polymorphism and coronary artery disease in Japanese and Korean populations", *J Hum Genet*. 2008;53(4):357-359.
21. **Maitra A, Dash D, John S, et al.** "A common variant in chromosome 9p21 associated with coronary artery disease in Asian Indians", *J Genet*. 2009;88(1):113-118.
22. **Brazier L, Tiret L, Luc G, et al.** "Sequence polymorphisms in the apolipoprotein(a) gene and their association with lipoprotein(a) levels and myocardial infarction. The ECTIM Study", *Atherosclerosis*. 1999;144(2):323-333.
23. **Trégouët DA, König IR, Erdmann J, et al.** "Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease", *Nat Genet*. 2009;41(3):283-285.
24. **Soranzo N, Spector TD, Mangino M, et al.** "A genome-wide meta-analysis identifies 22 loci associated with eight hematological parameters in the HaemGen consortium", *Nat Genet*. 2009;41(11):1182-1190.
25. **Keenan TE, Rader DJ.** Genetics of lipid traits and relationship to coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15(9):396

26. **Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al.** ‘‘Finding the missing heritability of complex diseases’’, *Nature*. 2009;461(7265):747-753.
27. **Eichler EE, Flint J, Gibson G, et al.** ‘‘Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease’’, *Nat Rev Genet*. 2010;11(6):446-450.
28. **Schunkert H, Erdmann J, Samani NJ.** ‘‘Genetics of myocardial infarction: a progress report’’, *Eur Heart J*. 2010;31(8):918-925.
29. **Georgoulis P, Wozniak G, Samara M, et al.** ‘‘Impact of ACE and ApoE polymorphisms on myocardial perfusion: correlation with myocardial single photon emission computed tomographic imaging’’, *J Hum Genet*. 2009;54(10):595-602.
30. **Satra M, Samara M, Wozniak G, et al.** ‘‘Sequence variations in the FII, FV, F13A1, FGB and PAI-1 genes are associated with differences in myocardial perfusion’’, *Pharmacogenomics*. 2011;12(2):195-203.
31. **Russell RR 3rd, Zaret BL.** ‘‘Nuclear cardiology: present and future’’, *Curr Probl Cardiol*. 2006;31(9):557-629.
32. **Kini S, Bis KG, Weaver L.** ‘‘Normal and variant coronary arterial and venous anatomy on high-resolution CT angiography’’. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1665-74.
33. **Yurtdaş M, Gülen O.** ‘‘ Anomalous origin of the right coronary artery from the left anterior descending artery: review of the literature’’. *Cardiol J*. 2012;19(2):122-9.
34. **Malagò R, D'Onofrio M, Brunelli S, et al.** ‘‘ Anatomical variants and anomalies of the coronary tree studied with MDCT coronary angiography’’. *Radiol Med*. 2010;115(5):679-92.
35. **Karabay KO, Yildiz A, Geceer G, et al.** ‘‘ The incidence of coronary anomalies on routine coronary computed tomography scans’’. *Cardiovasc J Afr*. 2013;24(9-10):351-4.



36. **Graidis C, Dimitriadis D2, Karasavvidis V, et al.** "Prevalence and characteristics of coronary artery anomalies in an adult population undergoing multidetector-row computed tomography for the evaluation of coronary artery disease". *BMC Cardiovasc Disord.* 2015 2;15:112.
37. **Marchesini J, Campo G1, Righi R, et al.** "Coronary artery anomalies presenting with ST-segment elevation myocardial infarction". *Clin Pract.* 2011 Nov 8;1(4):e107.
38. **Javadrashid R, Tarzamni MK, Aslanabadi N, et al.** " Myocardial bridging and coronary artery anomalies detected by ECG-gated 64-row multidetector computed tomography angiography in symptomatic patients ". *Folia Morphol (Warsz).* 2009 Nov;68(4):201-6.
39. **Schelbert HR.** " Anatomy and physiology of coronary blood flow". *J Nucl Cardiol.* 2010;17(4):545-54.
40. **Finet G, Huo Y, Rioufol G, et al.** " Structure-function relation in the coronary artery tree: from fluid dynamics to arterial bifurcations". *EuroIntervention.* 2010;6 Suppl J:J10-5.
41. **Chen X, Gao Y, Lu B, et al.** " Hemodynamics in Coronary Arterial Tree of Serial Stenoses". *PLoS One.* 2016;11(9):e0163715.
42. **Moore JE Jr, Timmins LH, Ladisa JF Jr.** " Coronary artery bifurcation biomechanics and implications for interventional strategies". *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(6):836-43.
43. **Fan T, Feng Y, Feng F, et al.** " A comparison of postoperative morphometric and hemodynamic changes between saphenous vein and left internal mammary artery grafts". *Physiol Rep.* 2017;5(21). pii: e13487.
44. **Ambrose JA, Singh M.** " Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes". *F1000Prime Rep.* 2015;7:08.

45. **Georgoulis P.** "Frontiers in Heart Failure", Bentham Science, 2016 (DOI: 10.2174/97816810837591160101).
46. **Makki N, Brennan TM, Girotra S.** " Acute coronary syndrome". J Intensive Care Med. 2015;30(4):186-200.
47. **Searle J, Danne O, Müller C, Mockel M.** "Biomarkers in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention". Minerva Cardioangiol. 2011;59(3):203-223.
48. **Hedayati T, Yadav N, Khanagavi J.** " Non-ST-Segment Acute Coronary Syndromes". Cardiol Clin. 2018 Feb;36(1):37-52.
49. **Sakaguchi M, Ehara S2, Hasegawa T, et al.** " Coronary plaque rupture with subsequent thrombosis typifies the culprit lesion of non-ST-segment-elevation myocardial infarction, not unstable angina: non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome study". Heart Vessels. 2017;32(3):241-251.
50. **Kumar A, Cannon CP.** " Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I". Mayo Clin Proc. 2009;84(10):917-938.
51. **Ortega-Gil J, Pérez-Cardona JM.** " Unstable angina and non ST elevation acute coronary syndromes". P R Health Sci J. 2008;27(4):395-401.
52. **Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al.** " Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology". Circulation. 2007;115(19):2549-2569.
53. **Fu C, Yao Y, Wang X, et al.** " Prognosis of patients with coronary artery disease treated in different therapy units at department of cardiology: a retrospective cohort study". Int J Clin Exp Med. 2015;8(9):15657-65.
54. **Eisen A, Giugliano RP, Braunwald E.** "Updates on Acute Coronary Syndrome: A Review". JAMA Cardiol. 2016;1(6):718-30.

55. **Bob-Manuel T, Ifedili I, Reed G, et al.** “ Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: A Comprehensive Review”. *Curr Probl Cardiol.* 2017;42(9):266-305.
56. **Durante A, Peretto G, Laricchia A, et al.** “ Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of atherosclerosis”. *Curr Pharm Des.* 2012;18(7):981-1004.
57. **Saxena T, Ali AO1, Saxena M.** “ Pathophysiology of essential hypertension: an update”. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(12):879-887.
58. **Yanai H, Tomono Y, Ito K, et al.** “ The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome”. *Nutr J.* 2008;7:10.
59. **Sakboonyarat B, Rangsin R, Kantiwong A, Mungthin M.** “ Prevalence and associated factors of uncontrolled hypertension among hypertensive patients: a nation-wide survey in Thailand”. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):380.
60. **Zidek W, Naditch-Brûlé L, Perlini S, et al.** “ Blood pressure control and components of the metabolic syndrome: the GOOD survey”. *Cardiovasc Diabetol.* 2009;8:51.
61. **Gündogan K, Bayram F, Capak M, et al.** “ Prevalence of metabolic syndrome in the Mediterranean region of Turkey: evaluation of hypertension, diabetes mellitus, obesity, and dyslipidemia”. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009;7(5):427-34.
62. **Kjeldsen SE, Naditch-Brule L, Perlini S, et al.** “ Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey”. *J Hypertens.* 2008;26(10):2064-2070.
63. **Sakboonyarat B, Rangsin R.** “ Prevalence and associated factors of ischemic heart disease (IHD) among patients with diabetes mellitus: a nation-wide, cross-sectional survey”. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):151.

64. **Mardarowicz G, Lopatyński J, Nicer T.** “Metabolic syndrome”. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med.* 2003;58(1):426-431.
65. **Wagh A, Stone NJ.** “Treatment of metabolic syndrome”. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2004;2(2):213-28.
66. **Whayne TF Jr, Saha SP.** “Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Ischemic Heart Disease”. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(1):1.
67. **Ford TJ, Corcoran D, Padmanabhan S, et al.** “Genetic dysregulation of endothelin-1 is implicated in coronary microvascular dysfunction”. *Eur Heart J.* 2020 Jan 23.
68. **Ebadi N, Ghafouri-Fard S, Taheri M, et al.** “Expression analysis of inflammatory response-associated genes in coronary artery disease”. *Arch Physiol Biochem.* 2020 Jan 8:1-7.
69. **Nikpay M, Mohammadzadeh S.** “Phenome-wide screening for traits causally associated with the risk of coronary artery disease”. *J Hum Genet.* 2020 Jan 7.
70. **Ebadi N, Ghafouri-Fard S, Taheri M, et al.** “Dysregulation of autophagy-related lncRNAs in peripheral blood of coronary artery disease patients”. *Eur J Pharmacol.* 2020;867:172852.
71. **Sanlialp M, Dodurga Y, Uludag B, et al.** “Peripheral blood mononuclear cell microRNAs in coronary artery disease”. *J Cell Biochem.* 2019 Dec 1.
72. **Sun Z, Pang S, Cui Y, Yan B.** “Genetic and Functional Variants Analysis of the GATA6 Gene Promoter in Acute Myocardial Infarction”. *Front Genet.* 2019;10:1100.
73. **Wang S, Zhang J, He X, et al.** “Identification and functional analysis of genetic variants in TBX5 gene promoter in patients with acute myocardial infarction”. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):265.

74. **Zhang Q, Lian Z, Zhang W, et al.** “ Association between interleukin-8 gene -251 A/T polymorphism and the risk of coronary artery disease: A meta-analysis”. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(48):e17866.
75. **Allara E, Morani G, Carter P, et al.** “Genetic Determinants of Lipids and Cardiovascular Disease Outcomes: A Wide-Angled Mendelian Randomization Investigation”. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12(12):e002711.
76. **Björnsson E, Thorleifsson G, Helgadóttir A, et al.** “ Association of Genetically Predicted Lipid Levels With the Extent of Coronary Atherosclerosis in Icelandic Adults”. *JAMA Cardiol*. 2019 Nov 20.
77. **Al Badarin FJ, Malhotra S.** “Diagnosis and Prognosis of Coronary Artery Disease with SPECT and PET”. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(7):57.
78. **Naqvi SY, Wittlin SD2, Schwartz RG.** “Refining risk in diabetes and CAD with SPECT MPI: New insights and future challenges”. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(4):1103-1106.
79. **Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH, et al.** “ Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy”. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(10):1001-10.
80. **Megna R, Assante R, Zampella E, et al.** “ Pretest models for predicting abnormal stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging”. *J Nucl Cardiol*. 2019 Nov 11.
81. **Acampa W, Assante R, Zampella E, et al.** “ Myocardial perfusion imaging for diabetes: Key points from the evidence and clinical questions to be answered”. *J Nucl Cardiol*. 2019 Aug 13.
82. **Wong ND.** “Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology”. *Nat Rev Cardiol.*, 2014;11(5):276-289.

83. **GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJ, Barber RM, et al.** "Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition". *Lancet*, 2015;386(10009):2145-2191.
84. **Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, et al.** "Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring". *JAMA*, 2004;291(18):2204-2211.
85. **Chow CK, Islam S, Bautista L, et al.** "Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART Study". *J Am Coll Cardiol.*, 2011;57(5):619-627.
86. **Roberts R.** "A genetic basis for coronary artery disease". *Trends Cardiovasc Med.*, 2015;25(3):171-178.
87. **Cole CB, Nikpay M, McPherson R.** "Gene-environment interaction in dyslipidemia". *Curr Opin Lipidol.*, 2015;26(2):133-138.
88. **Girelli D, Martinelli N, Peyvandi F, Olivieri O.** "Genetic architecture of coronary artery disease in the genome-wide era: implications for the emerging "golden dozen" loci". *Semin Thromb Hemost.*, 2009;35(7):671-682.
89. **Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, et al.** "Genomewide association analysis of coronary artery disease". *N Engl J Med.*, 2007;357(5):443-453.
90. **McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, et al.** "A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease". *Science*, 2007;316(5830):1488-1491
91. **Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al.** "A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction". *Science*, 2007;316(5830):1491-1493.

92. **McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, et al.** ‘‘Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges’’. *Nat Rev Genet.*, 2008;9(5):356-369.
93. **Assimes TL, Roberts R.** ‘‘Genetics: Implications for Prevention and Management of Coronary Artery Disease’’. *J Am Coll Cardiol.*, 2016;68(25):2797-2818.
94. **CARDIoGRAMplusC4D Consortium, Deloukas P, Kanoni S, et al.** ‘‘Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease’’. *Nat Genet.*, 2013;45(1):25-33.
95. **ENCODE Project Consortium.** ‘‘ An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome’’. *Nature.* 2012;489(7414):57-74.
96. **Nikpay M, Goel A, Won HH, et al.** ‘‘A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease’’. *Nat Genet.*, 2015;47(10):1121-1130.
97. **Roy H, Bhardwaj S, Yla-Herttuala S.** ‘‘Molecular genetics of atherosclerosis’’. *Hum Genet.*, 2009;125:467-491.
98. **Tsai CT, Hwang JJ, Chiang FT, et al.** ‘‘ ATP-binding cassette transporter A1 gene I823M polymorphism affects plasma high-density lipoprotein cholesterol level and modifies the effect of low highdensity lipoprotein cholesterol on the risk of coronary artery disease’’. *Cardiology*, 2007;107:321-328.
99. **Ko YL, Ko YS, Wang SM, et al.** ‘‘Angiotensinogen and angiotensin I converting enzyme gene polymorphisms and the risk of coronary artery disease in Chinese’’. *Hum Genet.*, 1997;100:210-214.
100. **Winkelmann BR, Russ AP, Nauck M, et al.** ‘‘Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease’’. *Am Heart J.*, 1999;137:698-705.

101. **Canavy I, Henry M, Morange PE, et al.** Genetic polymorphisms and coronary artery disease in the south of France''. *Thromb Haemost.*, 2000;83:212-216.
102. **Jeunemaitre X, Ledru F, Battaglia S, et al.** "Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and angiographic extent and severity of coronary artery disease: the CORGENE study''. *Hum Genet.*, 1997; 99: 66-73.
103. **Wang JG, Staessen JA.** "Genetic polymorphisms in the renin - angiotensin system: relevance for susceptibility to cardiovascular disease''. *Eur J Pharmacol.*, 2000;410:289-302.
104. **van Geel PP, Pinto YM, Zwinderman AH, et al.** "Increased risk for ischaemic events is related to combined RAS polymorphism''. *Heart*, 2001;85:458-462.
105. **Kretowski A, McFann K, Hokanson JE, et al.** "Polymorphisms of the renin-angiotensin system genes predict progression of subclinical coronary atherosclerosis''. *Diabetes*, 2007;56:863-871.
106. **Tsai CT, Hwang JJ, Lai LP, Wang YC, Lin JL, Chiang FT.** "Interaction of gender, hypertension, and the angiotensinogen gene haplotypes on the risk of coronary artery disease in a large angiographic cohort''. *Atherosclerosis*, 2009;203:249-256
107. **Brugts JJ, Isaacs A, de Maat MP, et al.** "A pharmacogenetic analysis of determinants of hypertension and blood pressure response to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with vascular disease and healthy individuals''. *J Hypertens.*, 2011;29:509-519.
108. **Ragia G, Nikolaidis E, Tavridou A, et al.** "Renin-angiotensin aldosterone system gene polymorphisms in coronary artery bypass graft surgery patients''. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2010;11:136-145.



109. **Hesse B, Tägil K, Cuocolo A, et al.** ‘‘EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology’’. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005;32:855-897.
110. **Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, et al.** ‘‘EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision’’. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015;42:1929-1940.
111. **Georgoulis P, Tsougos I, Valotassiou V, et al.** ‘‘Long-term prognostic value of early poststress (99m)Tc-tetrofosmin lung uptake during exercise (SPECT) myocardial perfusion imaging’’. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010;37:789-798.
112. **Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al.** ‘‘Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association’’. *J Nucl Cardiol* 2002;9:240-5.
113. **Caulfield M, Lavender P, Farrall M, et al.** ‘‘Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension’’. *N Engl J Med*, 1994;330:1629-1633.
114. **Konoshita T, Kato N, Fuchs S, et al.** ‘‘Genetic variant of the Renin-Angiotensin system and diabetes influences blood pressure response to Angiotensin receptor blockers’’. *Diabetes Care*, 2009;32:1485-1490.
115. **Solari V, Puri P.** ‘‘Genetic polymorphisms of angiotensin system genes in congenital diaphragmatic hernia associated with persistent pulmonary hypertension’’. *J Pediatr Surg*, 2004;39:302-6.
116. **Katsuya T, Horiuchi M, Minami S, et al.** ‘‘Genomic organization and polymorphism of human angiotensin II type 2 receptor: no evidence for its gene mutation in two families of human premature ovarian failure syndrome’’. *Mol Cell Endocrinol*, 1997;127:221-228.

117. **Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F.** "PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1)". *Nucleic Acids Res.*, 1992;20:1433.
118. **Angelidis G, Samara M, Papathanassiou M, et al.** " Impact of renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms on myocardial perfusion: Correlations with myocardial single photon emission computed tomography-derived parameters". *J Nucl Cardiol.* 2019;26(4):1298-1308.