



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Φίλιππος ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

**"ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ, ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ
ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΟΞΕΑ
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ"**

ΥΠΟ

ΔΗΜΗΤΡΙΟ Κ. ΛΕΒΙΣΙΑΝΟΥ

Ειδικό Παθολόγο

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2013

© 2013 Δημήτριος Κ. Λεβισιανού

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων) – Φίλιππος Τρυποσκιάδης, Καθηγητής τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής – Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Αν. Καθηγητής τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής – Γεώργιος Κουκούλης, Αν. Καθηγητής τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

4^{ος} Εξεταστής – Αλεξάνδρα Μπαργιώτα, Επίκ. Καθηγήτρια τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

5^{ος} Εξεταστής – Χρήστος Παπανδρέου, Καθηγητής τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

6^{ος} Εξεταστής – Λάζαρος Σακκάς, Καθηγητής τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

7^{ος} Εξεταστής – Ιωάννης Στεφανίδης, Καθηγητής τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στη Δώρα, τη Λίνα και τη Ζωή

για τη στήριξή τους

Δημήτριος Λεβισιανού

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Δημήτριος Λεβισιανού

Ειδικός Παθολόγος

Ημερομηνία γέννησης: 15 Φεβρουαρίου 1975

Διεύθυνση κατοικίας: Σωκράτους 240, Κερατσίνι Πειραιάς, ΤΚ 18755

Τηλέφωνα επικοινωνίας: Οικίας- 2104000726, Ιατρείο- 2104905584
Κινητό- 6945142408

e-mail: dimlevi@yahoo.gr

Εκπαίδευση:

- 1) Μεταπτυχιακός τίτλος σπουδών στη Διοίκηση μονάδων Υγείας. Πανεπιστήμιο Πειραιά (2005 – 2007)
- 2) Πτυχίο Ιατρικής. Ιατρική Σχολή Αθηνών. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (1998 - 2002)
- 3) Πτυχίο Οπτικής. Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας. Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθηνών. (1993 - 1997)

Ειδικότητα:

«Ειδική Παθολογία» ΓΝΝΠ «Άγιος Παντελεήμων» (5/2008-11/2012)

Επαγγελματική Εμπειρία:

- 1) Συνεργάτης Διαβητολογικού Κέντρου Πειραιά, ΓΝ «Τζάνειο». (3/2006-5/2008)
- 2) Υπηρεσία Υπαίθρου στο Περιφερικό Ιατρείο Μεθάνων του Κέντρου Υγείας Γαλατά. (8/2004-8/2005)
- 3) Τρίμηνη Εκπαίδευση στο Γ.Ν.Π «ΤΖΑΝΕΙΟ». (5/2004-8/2004)
- 4) Υπηρεσία στις Ελληνικές Ένοπλες Δυνάμεις με ειδικότητα «Ιατρός άνευ Ειδικότητας». (2/2002-2/2003)

Ξένες Γλώσσες:

- 1) Αγγλικά

Δημοσιεύσεις:

- 1) «ELEVATED SERUM TRIGLYCERIDES IS THE STRONGEST SINGLE INDICATOR FOR THE PRESENCE OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES» *Kompoti M, Mariolis A, Alevizos A, Kyriazis I, Protopsaltis I, Dimou E, Lentzas I, Levisianou D, Gova A, Melidonis A.* Cardiovascular Diabetology. 2006 Oct 4;5:21
- 2) «ΕΙΔΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΥΠΟΥ 2». *Ι. Πρωτοψάλτης, Γ. Νικολόπουλος, Ειρ. Λιούρη, Δ. Λεβισιανού, Α. Κουτσοβασίλης, Ε. Δήμου, Α. Μελιδώνης.* Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 20, 3: 207-214, 2007
- 3) «DOUBLE DIABETES: ΜΙΑ ΝΕΑ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ». *Α. Μελιδώνης, Δ. Λεβισιανού, Α. Κουτσοβασίλης, Β. Δραγουμάνος, Α. Κυριακού, Ν. Γιαννακόπουλος, Δ. Βρανά, Σ. Αψόκαρδος.* Επιστημονικά Χρονικά, Σεπτέμβριος 2007: 20-24
- 4) «Η ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟ». *Γ. Βαλσαμάκης, Α. Μαυρογιαννάκη, Ε. Κυρλάκη, Α. Κουτσοβασίλης, Δ. Λεβισιανού, Μ. Νούτσου, Ε. Μπιλιανού, Α.*

Αντωνόπουλος, Θ. Παναγιώτου, Α. Μελιδώνης. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 20, 4: 261-273, 2007

- 5) «IMPACT OF THE METABOLIC SYNDROME AND ITS COM-PONENTS COMBINATIONS ON ARTERIAL STIFFNESS IN TYPE 2 DIABETIC MEN.»
Levisianou D, Melidonis A, Adamopoulou E, Skopelitis E, Koutsovasilis A, Protopsaltis I, Zairis M, Kougialis S, Skoularigis I, Koukoulis G, Foussas S, Triposkiadis F. International Angiology. 2009 Dec;28(6):490-5.
- 6) «OXIDISED LOW DENSITY LIPOPROTEIN, STATIN THERAPY AND CAROTID STENOSIS» *E. Skopelitis, D. Levisianou, Th. Gialernios & S. Kougialis.* Chapter 8 (p126-148) in Coronary Artery Diseases, Edited by Illya Chaikovsky and Nataliia N. Sydorova, Pub. In Tech, March 2012.
- 7) «ARTERIAL STIFFNESS PREDICTS RISK FOR LONG-TERM RECURRENCE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES ADMITTED FOR ACUTE CORONARY EVENT» *D. Levisianou, S. Foussas, E. Skopelitis, E. Adamopoulou, Th. Xenopoulou, A. Destounis, G. Koukoulis, I. Skoularigis, A. Melidonis, F. Triposkiadis.* Diabetes research and clinical practice 99 (2013) 315–320.

**"ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ, ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ
ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΟΞΕΑ
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ"**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΛΕΒΙΣΙΑΝΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2013

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Φίλιππος Τρυποσκιάδης**, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. **Δρ. Γεώργιος Ν. Κουκούλης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Ιωάννης Σκουλαρίγκης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Σκοπός της μελέτης: Η διερεύνηση της προγνωστικής αξίας της αρτηριακής σκληρίας (ΑΣ), για την μακροπρόθεσμη επανεμφάνιση καρδιαγγειακού επεισοδίου σε ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και εμφάνισαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο για πρώτη φορά.

Ασθενείς – μέθοδος: Σ' αυτή τη προοπτική μελέτη παρατήρησης συμμετείχαν 119 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου, που εμφάνισαν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Καταγράφηκε το ιατρικό ιστορικό, τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, στοιχεία για το κάπνισμα, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, το λιπιδαιμικό προφίλ, τα επίπεδα της τροπονίνης I, και το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (ΚΕΑΚ) υπερηχογραφικά. Επιπρόσθετα, μετρήθηκε η καρωτιδομηριαία ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (κμ-ΤΜΣΚ) ένα μήνα μετά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 36 μήνες ή έως την εμφάνιση καταληκτικού σημείου. Ως καταληκτικά σημεία ορίστηκαν ο θάνατος από καρδιαγγειακό επεισόδιο, η εμφάνιση οξέως στεφανιαίου επεισοδίου, η νοσηλεία για επαναγγείωση και η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες με βάση την κμ-ΤΜΣΚ χρησιμοποιώντας ως σημείο αναφοράς την αποδεκτή από τη διεθνή βιβλιογραφία τιμή των 12 μέτρων/δευτερόλεπτο (μ/δ).

Αποτελέσματα: Συνολικά 34 ασθενείς εμφάνισαν καρδιαγγειακό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Στην ανάλυση Kaplan-Meier, οι ασθενείς με κμ-ΤΜΣΚ > 12 μ/δ είχαν μέση τιμή χρόνου έως την επανεμφάνιση καταληκτικού σημείου 353 ± 43 ημέρες έναντι των 505 ± 115 ημερών των ασθενών με κμ-ΤΜΣΚ < 12 μ/δ (log rank = 0.0252). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση οι ανεξάρτητοι παράγοντες που συσχετίστηκαν με το ενδεχόμενο επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου ήταν η ηλικία (66.53 ± 6.87 έναντι 61.54 ± 10.77 έτη, $p = 0.015$), το ΚΕΑΚ (41.66 ± 8.21 έναντι 47.58 ± 8.11 , $p = 0.001$), και η κμ-ΤΜΣΚ (13.94 ± 2.91 έναντι 12.35 ± 2.77 μ/δ, $p=0.008$)

Συμπέρασμα: Η μέτρηση της κμ-ΤΜΣΚ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST συνεισφέρει στην αναγνώριση ατόμων με μεγαλύτερο κίνδυνο για νέο καρδιαγγειακό επεισόδιο εντός 3 ετών και ενδέχεται να αποβεί χρήσιμη στην αναγνώριση ατόμων που θα ωφελούνταν από εντατικότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Πίνακας Περιεχομένων

A. Γενικό Μέρος

1. Σακχαρώδης διαβήτης και η επίδρασή του στην καρδιά.....	11
1.1 Γενικά – επιδημιολογικά στοιχεία.....	11
1.2 Στεφανιαία νόσος.....	12
1.2.1 Πρωτογενείς και δευτερογενείς παρεμβάσεις για την Πρόληψη της Στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με Σακχ. Διαβήτη.....	14
1.3 Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	20
1.3.1 Διαβητική μυοκαρδιοπάθεια.....	22
1.3.2 Θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με Σακχ. Διαβήτη.....	23
1.4 Νευροπάθεια του Αυτόνομου νευρικού συστήματος, αιφνίδιος θάνατος.....	26
1.4.1 Θεραπευτική αντιμετώπιση νευροπάθειας αυτόνομου ΝΣ.....	28
2. Η Αθηροσκληρυντική διαδικασία.....	30
2.1 Εισαγωγή.....	30
2.2 Παράγοντες που προάγουν την αθηροσκληρυντική διαδικασία.....	31
2.3 Πειραματικές μελέτες αθηροσκλήρυνσης.....	32
2.4 Έναρξη διαδικασίας αθηροσκλήρυνσης. Ο ρόλος του ενδοθηλίου.....	32
2.5 Αφρώδη κύτταρα.....	33
2.6 Ανάπτυξη του αθηρώματος.....	38
2.7 Ρήξη αθηρωματικής πλάκας.....	39
3. Αρτηριακή σκλήρυνση.....	42
3.1 Εισαγωγή.....	42
3.2 Βασικές αρχές αρτηριακής σκλήρυνσης.....	42
3.3 Από τα μοντέλα μέτρησης της συστολικής αρτηριακής πίεσης στην Κλινική πράξη.....	43
3.4 Κεντρική και περιφερική αρτηριακή σκλήρυνση.....	45
3.5 Μεθοδολογικά ζητήματα.....	46
3.5.1 Μη επεμβατικός προσδιορισμός της αρτηριακής σκλήρυνσης.....	46
3.5.1.1 Περιοχικές μετρήσεις της αρτηριακής σκλήρυνσης.....	50
3.5.1.2 Τοπική αρτηριακή σκλήρυνση.....	56
3.5.1.3 Συστηματική αρτηριακή σκλήρυνση.....	59
3.5.2 Μη επεμβατικός προσδιορισμός των ανακλώμενων κυμάτων.....	60
3.5.2.1 Ανάλυση κεντρικών σφυγμικών κυμάτων.....	60
3.5.2.2 Ανάλυση σφυγμικών κυμάτων σε περιφερικά σημεία.....	64
3.5.3 Κεντρική και περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση και πίεση σφυγμού.....	64
3.5.3.1 Κεντρική πίεση σφυγμού, ΑΙΧ και αρτηριακή σκλήρυνση.....	65
3.6 Κλινικές εφαρμογές.....	66
3.6.1 Παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών επιπλοκών.....	66

3.6.2	Κλινικές μελέτες.....	68
3.6.3	Αρτηριακή σκλήρυνση στην καθημερινή πρακτική.....	70
3.6.4	Παρεμβατικές μελέτες.....	74
3.6.5	Αναζήτηση βλάβης οργάνων στόχων.....	76
3.7	Πρόβλεψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων και της ολικής θνησιμότητας με τον προσδιορισμό της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας μετάδοσης σφυγμικού κύματος.....	76
B. Ειδικό μέρος		
1.	Η αρτηριακή σκλήρυνση ως προγνωστικός δείκτης κινδύνου για υποτροπή καρδιαγγειακού επεισοδίου μετά οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.....	81
1.1	Εισαγωγή.....	81
1.2	Ασθενείς-μέθοδος.....	81
1.3	Αποτελέσματα.....	84
1.4	Σχολιασμός-συζήτηση.....	91
2.	Βιβλιογραφία ειδικού μέρους.....	94

1. Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ

1. 1. Γενικά – επιδημιολογικά στοιχεία

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) και ιδιαίτερα ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια κλινική οντότητα με ολοένα αυξανόμενη επίπτωση και επιπολασμό. Ο πενταπλασιασμός, παγκόσμια, του επιπολασμού του την τελευταία 15ετία και ο διπλασιασμός των ατόμων με ΣΔ την προσεχή 25ετία καταδεικνύουν απτά το μέγεθος του προβλήματος.¹

Οι χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη είναι το μεγάλο παρεπόμενο του διαβητικού συνδρόμου με την καρδιαγγειακή νόσο να κατέχει εξέχουσα θέση και να αποτελεί την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας των διαβητικών τύπου 2 παγκοσμίως.² Αν και οι εξελίξεις που έχουν επιτευχθεί στην αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου και στις τεχνικές των επαναγγειωτικών παρεμβάσεων έχουν μειώσει σημαντικά την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σημαντικά την τελευταία δεκαετία, εντούτοις κατά το ίδιο χρονικό διάστημα ο ρυθμός καρδιαγγειακής θνητότητας στον διαβητικό πληθυσμό έχει παρουσιάσει αύξηση.³

Αξιόπιστες πληθυσμιακές μελέτες (Framingham Study, Strong Heart Study), δείχνουν σχετικό κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο διπλάσιο για τους διαβητικούς άνδρες και 5πλάσιο για τις διαβητικές γυναίκες. Ενδιαφέρουσα Φινλανδική μελέτη⁴ επταετούς διάρκειας παρακολούθησης, τεκμηρίωσε επίσης ότι οι διαβητικοί χωρίς ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου παρουσιάζουν την ίδια επίπτωση στεφανιαίων συμβαμάτων με τους μη διαβητικούς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. Το γεγονός αυτό ερμηνεύει, γιατί οι οδηγίες και οι στόχοι της πρωτογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου στα διαβητικά άτομα, είναι αυστηρότεροι από αυτούς των μη διαβητικών ασθενών.

Σημαντική μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες (345.000 άτομα, εκ των οποίων 5.200 είχαν ΣΔ, παρακολουθήθηκαν επί 5ετία) έδειξε ότι τα άτομα με ΣΔ, συγκριτικά με τα άτομα που δεν είχαν ΣΔ, παρουσίαζαν σε κάθε παράγοντα κινδύνου (υπέρταση, υπερχοληστεριναιμία, κάπνισμα) αλλά και σε οποιοδήποτε συνδυασμό αυτών, τριπλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας, σαν αποτέλεσμα του ΣΔ.

Σε πρόσφατη εξάλλου μελέτη (Framingham Heart Study) δείχθηκε ότι η παρουσία του ΣΔ στην ηλικία των 50 ετών συνοδεύεται από 57 έως 67% (γυναίκες –

άνδρες) κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου για την υπόλοιπη ζωή με αντίστοιχη μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης κατά 8-10 έτη.

Η συσχέτιση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας και της μεταγευματικής με καρδιαγγειακές επιπλοκές έχει τεκμηριωθεί από επιδημιολογικές έρευνες που διεξήχθησαν ακόμα και σε άτομα χωρίς διαβήτη. Βεβαίως δεν τεκμηριώθηκε από τις μεγάλες μελέτες (UKPDS, DCCT) αιτιολογική σχέση της ρύθμισης του ΣΔ με την μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών, παρ' όλα αυτά όμως η συσχέτιση των επιπέδων σακχάρου με τις καρδιαγγειακές επιπλοκές είναι αναμφισβήτητη.

1. 2. Στεφανιαία Νόσος

Από συγκλίνοντα δεδομένα φαίνεται ότι η καρδιαγγειακή νόσος είναι υπεύθυνη για το 80% των θανάτων διαβητικών τύπου 2 και το 35% των θανάτων διαβητικών τύπου 1, ενώ η στεφανιαία νόσος εκτιμάται ότι ευθύνεται για τα $\frac{3}{4}$ των θανατηφόρων αυτών καρδιαγγειακών επεισοδίων.⁵

Πρόσφατη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη έδειξε ότι οι διαβητικοί παρουσιάζουν τον ίδιο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου με αυτόν των μη διαβητικών που είναι μεγαλύτεροι κατά 15 χρόνια.⁶

Από το 2001 οι κατευθυντήριες οδηγίες του NCEP⁷ (National Cholesterol Education Program) θεωρούν το σακχαρώδη διαβήτη ισοδύναμη κατάσταση της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) από πλευράς αγγειακής επιβαρύνσεως και βλάβης και όχι απλά και μόνο παράγοντα κινδύνου για ΣΝ. Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερη σημασία δίνεται και στην προδιαβητική φάση του ΣΔ-2 (φάση IGT: Impaired Glucose Tolerance – Διαταραχή ανοχής της γλυκόζης) η οποία συνδέεται με αυξημένη επίπτωση των παραγόντων κινδύνου είτε μεμονομένα είτε ως άθροισμα, με την μορφή του μεταβολικού συνδρόμου, και με διπλασιασμό του κινδύνου εμφάνισης ΣΝ.⁸

Ιδιαίτερα αυξημένος φαίνεται ότι είναι ο επιπολασμός του διαταραγμένου μεταβολισμού γλυκόζης στα άτομα με ΣΝ.⁹ Στην μεγάλη μελέτη Euro Heart Survey που διεξήχθη σε 110 κέντρα 25 Ευρωπαϊκών χωρών, δείχθηκε ότι το 31% των ασθενών με Οξύ Στεφανιαίο Επεισόδιο είχε γνωστό διαβήτη. Συνολικά δε στην

μελέτη αυτή περισσότεροι από το 65% των ασθενών με ΣΝ παρουσίαζαν διαβήτη ή διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης.¹⁰

Η αθηροσκληρυντική πλάκα της στεφανιαίας νόσου των διαβητικών ασθενών δεν διαφέρει απ' αυτήν των μη διαβητικών ασθενών. Όμως οι στεφανιαίες αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις των διαβητικών είναι πλέον διάχυτες και πολυεστιακές και συνοδεύονται από γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διαταραχές της μικροκυκλοφορίας στο μυοκάρδιο.¹¹ Σε αγγειογραφική δε μελέτη μεγάλου αριθμού διαβητικών με στεφανιαία νόσο δείχθηκε ότι οι διαβητικοί παρουσίαζαν 2,2 πάσχοντα αγγεία ανά ασθενή έναντι 1,7 των μη διαβητικών ($p < 0.01$).¹²

Είναι λοιπόν αναμφισβήτητο, ότι οι διαβητικοί παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου.¹³ Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο από την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μερικών από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου (κυρίως υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας), αλλά και από την γενικότερη επίδραση της υπεργλυκαιμίας στην επιταχυνόμενη και γενικευμένη ανάπτυξη της αθηρωματικής διαδικασίας.^{14,15,16} Η μεγάλη μελέτη MRFIT έδειξε, ότι οι διαβητικοί σε κάθε επίπεδο οποιουδήποτε από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου (αλλά και σε οποιοδήποτε συνδυασμό αυτών) παρουσιάζουν τριπλάσιο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Πέραν όλων αυτών οι διαβητικοί παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα μετά από έμφραγμα. Η πολυεθνική, πολυκεντρική μελέτη RIKS-HIA έδειξε μέση θνητότητα των διαβητικών ένα χρόνο μετά το έμφραγμα 22,3% (έναντι 13% των μη διαβητικών),¹⁷ ενώ ο διαβήτης φαίνεται ότι είναι ο πλέον σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου θνητότητας και εμφράγματος μυοκαρδίου στα άτομα με ΣΝ, όπως έδειξε η μελέτη FRISC.¹⁸

Είναι αναμφισβήτητη επομένως η πτωχή πρόγνωση των οξέων ισχαιμικών συμβαμάτων στους διαβητικούς ασθενείς. Η πτωχή αυτή πρόγνωση οφείλεται σε διάφορους λόγους¹⁹⁻²³ όπως:

- Διαβητική μυοκαρδιοπάθεια
- Στεφανιαία αθηρωμάτωση
- Διαταραχές αιμοπεταλίων και πηκτιδολογικού μηχανισμού
- Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος – σιωπηλή ισχαιμία
- Αυξημένη κατανάλωση ελεύθερων λιπαρών οξέων και αυξημένες απαιτήσεις σε O_2
- Ανεπαρκής θεραπεία

Δεν πρέπει να παραλείψουμε τη σημασία της ινσουλινοαντίστασης η οποία συνδέεται τεκμηριωμένα με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.^{24,25}

1. 2. 1 Πρωτογενείς και δευτερογενείς παρεμβάσεις για την πρόληψη της Στεφανιαίας Νόσου σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη

Προοπτικές μελέτες παρέμβασης έχουν δείξει ότι η αντιμετώπιση των κυρίων παραγόντων κινδύνου (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της επίπτωσης της ΣΝ στο ΣΔ.

Η επιθετική αντιμετώπιση των συνυπαρχόντων στους διαβητικούς ασθενείς παραγόντων κινδύνου είναι η πλέον σημαντική πτυχή της πρωτογενούς πρόληπτικής αντιμετώπισης της ΣΝ στο ΣΔ. Η MRFIT μελέτη έδειξε ότι ο αριθμός των θανάτων λόγω στεφανιαίας νόσου διπλασιάστηκε στους διαβητικούς με ένα επιπλέον παράγοντα κινδύνου, ενώ τριπλασιάστηκε με τρεις επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου. Η μελέτη Steno-2 έδειξε ότι η πολυπαραγοντική παρέμβαση στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου στους διαβητικούς με μικρολευκωματινουρία μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάματα περισσότερο από 50% συγκρινόμενη με τη συμβατική παρέμβαση. Οι θεραπευτικοί στόχοι για την πρωτογενή πρόληψη της ΣΝ στο ΣΔ είναι επομένως ιδιαίτερα αυστηροί όσον αφορά τους παράγοντες αυτούς (πίνακας 1).

Σημαντική είναι η σημασία της γλυκαιμικής ρύθμισης στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης της ΣΝ. Η μεγάλη μελέτη DIGAMI²⁶ τεκμηρίωσε απόλυτα την ωφελιμότητα της αυστηρής γλυκαιμικής ρύθμισης κατά τη διάρκεια και μετά από οξύ ισχαιμικό επεισόδιο, πιθανόν λόγω της επίδρασης της ρύθμισης αυτής εκτός των άλλων και στις ινωδολυτικές και πηκτιδολογικές παραμέτρους.²⁷ Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η ωφέλιμη συνέπεια της αυστηρής ρύθμισης του σακχαρώδους διαβήτη κατά το πρώτο τρίμηνο (μετά την παρουσία στεφανιαίου επεισοδίου) παρέμεινε σημαντική ακόμα και μετά από 3,2 έτη παρακολούθησης (μείωση κατά 26%, $P < 0,01$, της στεφανιαίας θνησιμότητας στην ομάδα της αυστηρής ρύθμισης).

Πίνακας 1: Κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτογενή πρόληψη της Στεφανιαίας Νόσου στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη.(AHA – ADA 2007)

Παράγοντας κινδύνου	Στόχοι παρέμβασης
1. Κάπνισμα	Διακοπή
2. Αρτηριακή πίεση	< 130 / 80 mmHg
3. LDL χοληστερόλη	< 100 mg/dl. <ul style="list-style-type: none"> - Εάν εφαρμόζεται υπολιπιδαιμική αγωγή: τότε στόχος είναι η μείωση της LDL κατά 30 – 30%. - Εάν η LDL είναι < 100 mg/dl, τότε η χορήγηση στατίνης αποφασίζεται με συνεκτίμηση και των άλλων παραγόντων κινδύνου
4. Τριγλυκερίδια	< 150 mg / dl. <ul style="list-style-type: none"> - Εάν κυμαίνονται από 200 – 499 mg / dl, τότε δευτερογενής στόχος είναι η non-HDL ≤ 130 mg /dl. - Εάν είναι > 500 mg / dl, τότε πρωτογενής στόχος είναι η μείωση τους.
5. HDL Χοληστερόλη	Αύξηση της HDL (HDL > 40 mg/dl σε άνδρες και HDL > 50 mg/dl σε γυναίκες
6. Προθρομβωτική κατάσταση	Μικρή δόση ασπιρίνης 75-160 mg (σε άτομα με ΣΔ > 40 ετών ή > 30 ετών και ένα επιπλέον παράγοντα κινδύνου)
7. Γλυκαιμική ρύθμιση	HbA1c < 7% (εξατομικευμένα όσο το δυνατόν εγγύτερα στο 6%)
8. Αυξημένο σωματικό βάρος / Παχυσαρκία (BMI ≥ 25 Kgr/m ²)	Απώλεια 5-7% του σωματικού βάρους
9. Έλλειψη σωματική άσκησης	Αεροβική άσκηση <ul style="list-style-type: none"> - 150 min / εβδομ. μέτριας άσκησης - 90 min / εβδομ. έντονης άσκησης

Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν το Αμερικανικό Κολέγιο της Καρδιολογίας (ACC) στην απόφαση της σύστασης αυστηρής γλυκαιμικής ρύθμισης σε κάθε περίπτωση

οξέος στεφανιαίου επεισοδίου (κατευθυντήρια οδηγία class 1).²⁸

Υπήρξε βεβαίως μεταγενέστερα και η δημοσίευση των αποτελεσμάτων της DIGAMI II ²⁹, η οποία δεν επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα της DIGAMI I. Ο σχεδιασμός όμως της μελέτης, η παρακολούθηση και η υλοποίηση των αρχικά τεθέντων στόχων δέχθηκαν έντονη κριτική και η αξιοπιστία της DIGAMI II δέχθηκε ιδιαίτερο πλήγμα .

Χαρακτηριστικά και ενδεικτικά και οι 3 ομάδες της DIGAMI II (η 1^η ήταν η εντατικοποιημένη της DIGAMI I, η 2^η ήταν η συμβατική ομάδα της DIGAMI I, ενώ η 3^η ήταν η ομάδα αυτών που αντιμετωπίστηκαν εντατικοποιημένα με έγχυση ινσουλίνης στη νοσηλεία και μετά συμβατικά) παρουσίασαν ίδια γλυκαιμική ρύθμιση και παρόμοιες τιμές HbA1c. Έτσι εξέλιπε η διαφορά της εντατικής γλυκαιμικής ρύθμισης στην ομάδα που γίνεται η ιδιαίτερη παρέμβαση.

Για τον λόγο αυτό στις συστάσεις του 2006 της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας ³⁰, συστήνεται εκ νέου αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση με εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία στη νοσηλεία του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου.

Ιδιαίτερα ενδιαφέρων είναι επίσης ο ρόλος των α-MEA και των β-αποκλειστών στη νοσηλεία του εμφράγματος αλλά και στη χρόνια μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου νοσηλεία, ρόλος που είναι ιδιαίτερα σημαντικός στην υποστροφή της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας (α-MEA) και τη βελτίωση του αυτονόμου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) στους διαβητικούς ασθενείς (β-αποκλειστές). Σημαντικές μελέτες το τελευταίο διάστημα, όπως η HOPE ³¹, δείχνουν και σημαντική ωφελιμότητα από τη χορήγηση των α-MEA στα άτομα με ΣΔ στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης της ΣΝ.

Αναφορικά με τη νοσηλεία των οξέων ισχαιμικών επεισοδίων πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι:

α) Η θρομβόλυση στους διαβητικούς ασθενείς ³² προκαλεί μεγαλύτερη μείωση της θνησιμότητας συγκριτικά με αυτήν των μη διαβητικών όπως έδειξε μεταανάλυση 43.000 ασθενών.

β) Η προσθήκη στη θρομβόλυση αναστολέων γλυκοπρωτεϊνικού υποδοχέα των αιμοπεταλίων (Gr II_B/III_A)³³ είχε ως αποτέλεσμα διπλάσια μείωση του επανεμφράγματος και του στεφανιαίου θανάτου στους διαβητικούς συγκριτικά με τους μη διαβητικούς ασθενείς.

γ) Αναδρομική μελέτη 45.000 διαβητικών ασθενών ³⁴ τεκμηρίωσε ότι οι β-

αναστολείς μείωσαν τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 23 % χωρίς αύξηση των αποδιδόμενων σε αυτούς επιπλοκών.

Μεταανάλυση 6 μελετών με αναστολείς του Gr II_B/III_A σε 6.458 ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα έδειξε 26% μείωση της θνησιμότητας στις 30 ημέρες μετά τα ισχαιμικά επεισόδια. Αυτή η ωφέλεια ήταν ακόμα περισσότερο εντυπωσιακή στην ομάδα των διαβητικών που υπέστησαν επαναγγειωτική παρέμβαση κατά την νοσηλεία τους καθώς παρουσίασαν 70% μείωση της θνησιμότητας με την προσθήκη αναστολέων των Gr II_B/III_A v.³⁵

Σημαντικός τέλος, είναι και ο ρόλος των επαναγγειωτικών παρεμβάσεων στα πλαίσια της δευτερογενούς παρέμβασης στη ΣΝ στο ΣΔ. Φαίνεται ότι η αορτοστεφανιαία παράκαμψη (by pass) σαφώς έχει ευνοϊκότερη προοπτική στα στεφανιαία συμβάματα έναντι της αγγειοπλαστικής, όπως έδειξαν τα επτά ετών δεδομένα παρακολούθησης της μελέτης BARI.³⁶

Τα ευρήματα της μελέτης αυτής οδήγησαν το National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) να συστήσει την αορτοστεφανιαία παράκαμψη ως προτιμώμενη επαναγγειωτική επιλογή σε διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν δισκία ή ινσουλίνη και οι οποίοι έχουν πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο³⁴. Παρόμοιες είναι και οι συστάσεις από το ACC με την προσθήκη της επιλογής της έσω μαστικής αρτηρίας για την αορτοστεφανιαία παράκαμψη.²⁸

Γενικότερα πάντως, η επαναγγειωτική στρατηγική (χειρουργική ή διαδερμική) φαίνεται ιδιαίτερα χρήσιμη στους διαβητικούς συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Πρόσφατη ανάλυση της MASS II μελέτης, έδειξε ότι η επαναγγείωση μείωσε σημαντικά τη θνητότητα μετά τον 1^ο χρόνο (από την επαναγγείωση) στους διαβητικούς ασθενείς (συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν μόνο φαρμακευτική αγωγή), ενώ δεν μειώθηκε η θνητότητα στους μη διαβητικούς που έγινε επαναγγείωση.³⁷

Φαίνεται πάντως ιδιαίτερα ελπιδοφόρος ο ορίζοντας των διαδερμικών επαναγγειωτικών παρεμβάσεων και αυτό γιατί στην μελέτη BARI δεν χρησιμοποιήθηκαν stents στις επαναγγειωτικές παρεμβάσεις ούτε αναστολείς των υποδοχέων II_B/ III_A των αιμοπεταλίων.

Διάφορες μελέτες δείχνουν ωφέλιμη επίδραση των stents και των αναστολέων στα πρωτογενή τελικά σημεία.

Η EPISTENT μελέτη ³⁸ που συνέκρινε διαβητικούς και μη σε stent + placebo (1^η ομάδα), stent + abciximab (αναστ. Gr II_B/III_A) (2^η ομάδα), αγγειοπλαστική+ abciximab (3^η ομάδα), διαπίστωσε ότι η 2^η ομάδα παρουσίασε στο 13% πρωτογενή τελικά σημεία (θάνατοι, μη θανατηφόρα EM και νέα επαναγγειωτική παρέμβαση) έναντι 25% της 1^{ης} ομάδας (p=0.005) και 23,4% της 3^{ης} ομάδας . Αντίστοιχα στους μη διαβητικούς τα πρωτογενή τελικά σημεία ήταν 13%, 16.5% και 19.9%. Η μελέτη αυτή ανέδειξε έτσι τον σημαντικό ρόλο των αναστολέων GrII_B/ III_A όταν προστίθεται στα stents.

Η μελέτη ARTS ³⁹ που συνέκρινε διαβητικούς και μη με stents ή bypass τεκμηρίωσε και πάλι την περισσότερο ωφέλιμη συμβολή της χειρουργικής επαναγγείωσης έναντι του stent (63.4% των διαβητικών με stent ήταν χωρίς καρδιαγγειακό σύμβαμα μετά ένα χρόνο έναντι 84% των διαβητικών με bypass p<0.001. Τα αντίστοιχα δεδομένα στους μη διαβητικούς ήταν 76.2% έναντι 88.4%.

Η σημαντική αυτή διαφορά μεταξύ bypass και stent εξακολουθούσε ισχύουσα και στα 3 χρόνια μετά την επαναγγείωση.

Πολλές βεβαίως είναι οι εξελίξεις στην χρήση των stents, καθώς η νέα εποχή των DES (Drug Eluting Stents),⁴⁰ stents δηλαδή με επικάλυψη με ανοσοκατασταλτικό (sirolimus ή paclitaxel) αφήνει πολλές υποσχέσεις για ακόμα καλύτερα αποτελέσματα με τα stents στους διαβητικούς. Το ανοσοκατασταλτικό αναστέλλει την υπερπλασία του έσω χιτώνα και έτσι μειώνεται ο κίνδυνος της επαναστένωσης που είναι συχνός στους διαβητικούς ασθενείς που κάνουν αγγειοπλαστική ή έχουν μεταλλικά (συμβατικά) stents.

Τα πρώτα αποτελέσματα όντως είναι θεαματικά. Στην μελέτη SIRIUS ⁴¹ η συνολική 9μηνη επίπτωση της επαναστένωσης ήταν 17,6% στην ομάδα των διαβητικών που έλαβε stent με sirolimus έναντι 50.5% στην ομάδα που έλαβε μεταλλικό stent (P<0.001). Στην μελέτη TAXUS ⁴² η επαναστένωση μετά 1 έτος ήταν 7.7% στην ομάδα των διαβητικών που έλαβε stent επικαλυμμένο με paclitaxel έναντι 42.9% στην ομάδα που έλαβε μεταλλικό stent .

Σε συγκριτική μελέτη ⁴³ των sirolimus stents με τα paclitaxel stents σε διαβητικούς ασθενείς δεν διαπιστώθηκε υπεροχή του ενός ή του άλλου τύπου stent.

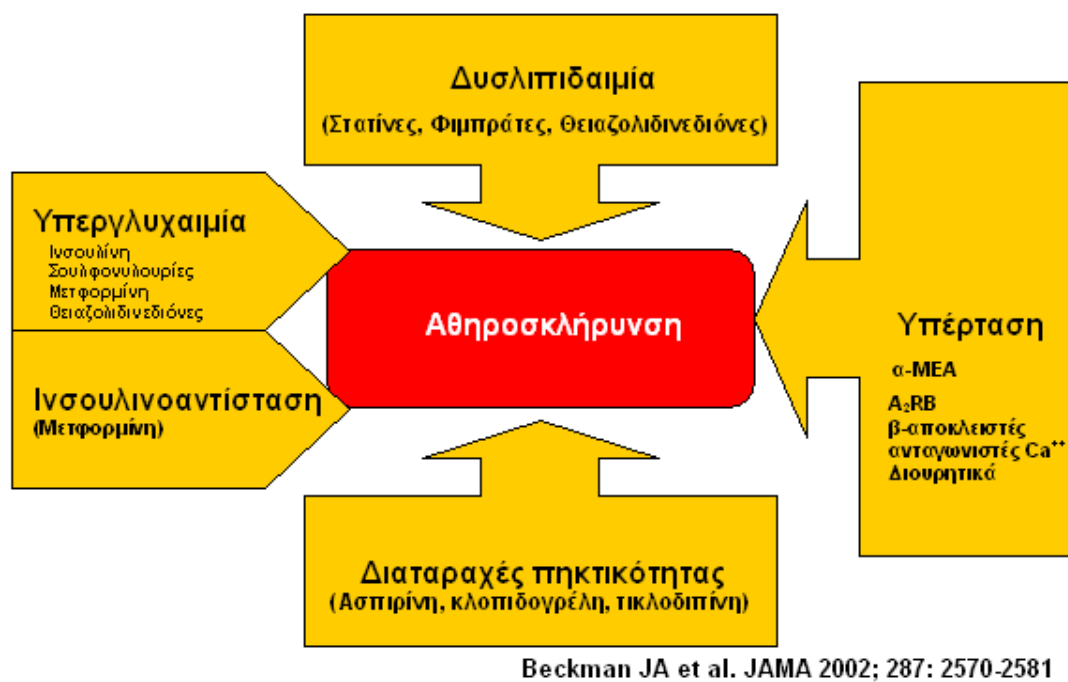
Προφανώς όλα αυτά τα νέα δεδομένα δημιουργούν ερωτηματικά για την βέλτιστη επαναγγειωτική στρατηγική. Η μελέτη FREEDOM εκτιμάται ότι θα βοηθήσει

στην απάντηση των ερωτηματικών αυτών, καθώς και στο ερώτημα για την συγκριτική υπεροχή ή μη των DES έναντι της χειρουργικής επαναγγείωσης (by pass).

Τέλος σημαντική φαίνεται να είναι η συμβολή των ινσουλινοευαισθητοποιητών φαρμάκων (TZDs) στην μείωση της επαναστένωσης μετά διαδερμική επαναγγείωση.

Η χορήγηση rosiglitazone ⁴⁴ αμέσως μετά το stent και για 6μήνες μείωσε σημαντικά την επαναστένωση και όταν έγινε ανάλυση στην μελέτη αυτή των διαφόρων παραμέτρων φάνηκε ότι η μείωση των δεικτών φλεγμονής (λόγω της λήψης TZDs) συσχετίστηκε ιδιαίτερα με την μείωση της επαναστένωσης.

Συμπερασματικά, η αυξημένη συχνότητα της ΣΝ στο ΣΔ αντανάκλα τη διάχυτη, εκτεταμένη και επιταχυνόμενη στεφανιαία αθηρωματική διαδικασία στο διαβήτη, αποτέλεσμα κυρίως επίδρασης του υπεργλυκαιμικού παράγοντα, ενώ οι προληπτικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν την αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου και όχι μόνο την υπεργλυκαιμία (σχήμα1).



Σχήμα 1: Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης αθηροσκλήρυνσης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και μέσα θεραπευτικής παρέμβασης

1. 3. Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η Σ.Ν. είναι η σημαντικότερη αιτία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (Κ.Α.), παρ' όλες τις εξελίξεις στους τομείς της πρόληψης και της αγωγής της Σ.Ν στον Σ.Δ.⁴⁵. Αυτός ίσως είναι και ο κύριος λόγος του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας στους διαβητικούς: 2πλάσιος στους άνδρες και 5πλάσιος στις γυναίκες σύμφωνα με τα δεδομένα της Framingham Study^{46,47}. Εξάλλου ιδιαίτερα υψηλή είναι η αναλογία των διαβητικών στην ομάδα των ασθενών με Κ.Α., όπως καταγράφεται στις διάφορες μελέτες :23% στην μελέτη CONSENSUS⁴⁸, 25% στην SOLVD⁴⁹, 20% στην Val HeFT⁵⁰, 20% στην ATLAS⁵¹. Εφαρμογή δε των νεώτερων διαγνωστικών κριτηρίων για τον διαβήτη ανεβάζει την συχνότητα του διαβήτη επί Κ.Α. σε επίπεδα μεγαλύτερα του 35% (RESOLVD μελέτη).⁵²

Ιδιαίτερα αυξημένη είναι και η επίπτωση της ΚΑ μετά από οξεία στεφανιαία συμβάματα ή επεμβάσεις επαναγγείωσης σε διαβητικούς ασθενείς. 15ετής αναδρομική μελέτη 1954 ασθενών⁵³ με στεφανιαία νόσο, έδειξε αθροιστική εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) 54% στους διαβητικούς ασθενείς έναντι 34% (μετά την παρουσία ΚΑ). 13ετής εξ άλλου προοπτική μελέτη 363 ασθενών μετά διαδερμική αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη έδειξε αθροιστική επίπτωση 25% στους διαβητικούς ασθενείς έναντι 11%.⁵⁴

Οι διάφορες μελέτες επίσης τεκμηριώνουν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την Κ.Α. και ότι ο κίνδυνος αυξάνει ανάλογα με την σοβαρότητα του διαβήτη. Αύξηση κατά 1% της HbA1c αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας κατά 8-20%^{54,55}.

Την αυξημένη συχνότητα της Κ.Α. στον ΣΔ μπορούν να την εξηγήσουν οι εξής λόγοι:

- 1) Η μεγάλη έκταση και σοβαρότητα της νόσου των μεγάλων στεφανιαίων αρτηριών στον ΣΔ όπως και αρχικά αναφέρθηκε.

Αυτή η σοβαρή και εκτεταμένη ΣΝ που χαρακτηρίζει τον ΣΔ είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της αυξημένης εμφάνισης ΚΑ στους διαβητικούς ασθενείς.^{56,57}

- 2) Μεταβολικοί παράγοντες όπως η υπεργλυκαιμία και τα αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ)^{58,59}
- 3) Η ύπαρξη της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας της ειδικής δηλαδή βλάβης του καρδιακού μυός που οδηγεί σε συστολική και διαστολική

δυσλειτουργία, χωρίς απαραίτητα την ύπαρξη εμφανούς νόσου των στεφανιαίων αρτηριών και σχετίζεται με την διάρκεια και ρύθμιση του ΣΔ^{60,61}

- 4) Η καρδιακή αυτόνομη νευροπάθεια στον ΣΔ, που προδιαθέτει σε μυοκαρδιακές βλάβες χωρίς κλινικά σημεία (σιωπηλή ισχαιμία), καθώς και σε μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (κυρίως ταχυκαρδία) που αυξάνει τις μυοκαρδιακές ανάγκες σε O₂ και μειώνει την μυοκαρδιακή αιματική ροή κατά την διαστολή⁶²
- 5) Η συμμετοχή της ινσουλινοαντίστασης μέσω ενός πολύπλευρου παθοφυσιολογικού μηχανισμού^{63,64,65,66} ο οποίος περιλαμβάνει:
 - α) την κεντρική διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (αύξηση των μυοκαρδιακών ενεργειακών αναγκών και των περιφερικών αντιστάσεων)
 - β) την μείωση της πρόσληψης γλυκόζης από το μυοκάρδιο, με συνέπεια αυξημένη χρήση Ε.Λ.Ο
 - γ) την διέγερση του συστήματος ρενίνη- αγγειοτασίνη (AglI)- αλδοστερόνη και παράλληλα την ανεξάρτητη ινσουλινική-αντινατριουρητική δράση
 - δ) τους γενικότερους παράγοντες κινδύνου και τις κλινικές καταστάσεις που εμπεριέχονται στο σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης (λιπιδαιμικό profile, ινωδολυτική δραστηριότητα, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία κλπ)
 - ε) την μείωση της αγγειοδιασταλτικής δράσης της ινσουλίνης στο μυϊκό διαμέρισμα με συνέπεια την αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων.

Συμπερασματικά υπάρχουν ισχυρά επιδημιολογικά δεδομένα που επιβεβαιώνουν ότι ο ΣΔ είναι ιδιαίτερα συχνός σε πληθυσμό με ΣΚΑ, ενώ η ΣΚΑ είναι σημαντική καρδιαγγειακή επιπλοκή στον ΣΔ κυρίως μετά από οξεία στεφανιαία συμβάματα.

1.3.1. Διαβητική Μυοκαρδιοπάθεια

Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια (ΔΜ) είναι μια περιοριστικού τύπου ιδιοπαθής μυοκαρδιοπάθεια που παρατηρείται συχνά στο ΣΔ. Χαρακτηρίζεται στα πρώτα ιδίως στάδια από πρώιμη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (με επηρεασμένη την πρώιμη διαστολική πλήρωση, παράταση της ισοογκωτικής χάλασης και αυξημένη κολπική πλήρωση, με συνέπεια $E < A$ (στον υπερηχ/κό έλεγχο) που δεν συνοδεύεται απαραίτητα από στεφανιαία ισχαιμία.⁶⁷

Παλαιότερες μελέτες^{68,69} με συμβατικές υπερηχογραφικές τεχνικές για την διαπίστωση της διαστολικής δυσλειτουργίας (με τις οποίες η πρώιμη διαστολική δυσλειτουργία δεν είναι ελέγξιμη στο 30% των περιπτώσεων) έδειξαν ότι περίπου το 30% των διαβητικών τύπου 2 παρουσιάζουν διαστολική δυσλειτουργία. Νεώτερες Doppler μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν τα τελευταία χρόνια και ανέβασαν σε πολύ υψηλά επίπεδα τον επιπολασμό της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας.

Ο Redfield και συνεργάτες⁷⁰ χρησιμοποιώντας αυτές τις νεώτερες υπερηχογραφικές τεχνικές διαπίστωσαν ότι 52% των διαβητικών ασθενών παρουσίαζαν διαστολική δυσλειτουργία. Ο Roger και συνεργάτες⁷¹ έδειξαν επιπολασμό της διαστολικής δυσλειτουργίας 60% σε καλά ρυθμισμένους διαβητικούς τύπου 2.

Ο Bertoni και συν⁷² μελετώντας τα δεδομένα των νοσηλειών για ιδιοπαθή μυοκαρδιοπάθεια που έγιναν στην διάρκεια ενός έτους στις ΗΠΑ διαπίστωσαν 7.6 νοσηλείες για διαβητική μυοκαρδιοπάθεια ανά 1000 διαβητικούς ασθενείς (έναντι 0.89 νοσηλείες για ιδιοπαθή μυοκαρδιοπάθεια ανά 1000 μη διαβητικούς).

Η κύρια αιτιολογία της ΔΜ είναι η υπεργλυκαιμία και η εξ αυτής προκύπτουσα διαβητική μικροαγγειοπάθεια και μυοκαρδιακή γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών. Αφετηριακή λοιπόν διαταραχή για την δημιουργία της ΔΜ είναι η διαβητική μικροαγγειοπάθεια η οποία χαρακτηρίζεται από ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, διάμεση ίνωση, περιαγγειακή πάχυνση και ίνωση, καισχηματισμό μικροανευρυσμάτων. Η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση εξάλλου συμβάλλει (με την άθροιση κολλαγόνου τύπου IV μεταξύ των μυοκαρδιακών κυττάρων και την συσσώρευση τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης - AGES), στην δημιουργία ΔΜ. Μεταβολικές εξάλλου διαταραχές (τοξικά προϊόντα μεταβολισμού των λιπαρών οξέων και διαταραχές ενδοκυτταρικές στην ομοιόσταση του ασβεστίου)

συμβάλλουν επίσης στην ανάπτυξη ΔΜ.^{70,73,74} Συνέπεια όλων των παραπάνω είναι η αύξηση της μάζας και η πάχυνση του τοιχώματος της αρ. κοιλίας, η αύξηση της δυσκαμψίας των κοιλιών, η ελαττωμένη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα και η πρώιμη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Στην ανάπτυξη των δομικών και λειτουργικών διαταραχών της ΔΜ φαίνεται πως συμβάλλει ιδιαίτερα και η παρουσία υπέρτασης.

Από τα προαναφερθέντα για την ΔΜ πρέπει να επισημανθεί η αξία της διαπίστωσης διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας σαν πρώιμης εκδήλωσης της ΔΜ.^{74,75}

Η πλέον ευαίσθητη μέθοδος διερεύνησης της παρουσίας ή μη διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας είναι το υπερηχογράφημα με pulsed-wave Doppler εξέταση κατά τη διάρκεια του δεύτερου σταδίου της δοκιμασίας valsalva. Ο D. Bell σε άρθρο σύνταξης στο έγκυρο Diabetes Care⁶⁷ προτείνει ο υπερηχογραφικός αυτός έλεγχος να γίνεται στους διαβητικούς που παρουσιάζουν μικρολευκωματινουρία καθώς μεγάλες μελέτες όπως η Strong Heart Study⁷⁶ και η HOPE⁷⁷ έδειξαν η μεν πρώτη σημαντική ανεξάρτητη σχέση του βαθμού διαστολικής δυσλειτουργίας με το επίπεδο της μικρολευκωματινουρίας ενώ η δεύτερη μελέτη τεκμηρίωσε ότι η παρουσία της μικρολευκωματινουρίας συνοδευόταν από σημαντικό κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας στο ΣΔ.

Η διαπίστωση της διαστολικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να επαναπροσδιορίσει τις θεραπευτικές επιλογές σε πολλά επίπεδα με στόχο την επιβράδυνση της εξέλιξης σε καρδιακή ανεπάρκεια.

1.3.2. Θεραπεία της Καρδιακής Ανεπάρκειας σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη

1) Στα άτομα με ΣΔ πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στις πρωτογενείς θεραπευτικές παρεμβάσεις και στις προληπτικές αγωγές για την μείωση της επίπτωσης της ΚΑ. Οι προληπτικές αυτές παρεμβάσεις είναι:

α) Γλυκαιμικός έλεγχος. Η γλυκαιμική ρύθμιση στην οξεία φάση των ισχαιμικών επεισοδίων έχει σαν αποτέλεσμα σημαντική μείωση της επίπτωσης της ΚΑ κατά την νοσηλεία, αλλά και για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά. Η μελέτη DIGAMI⁷⁸ έδειξε σημαντική μείωση της επίπτωσης της ΚΑ στην ομάδα που αντιμετωπίστηκε

εντατικοποιημένα (έγχυση γλυκόζης – ινσουλίνης τα πρώτα 24ωρα νοσηλείας και μετά υποδόρια ινσουλίνη με σχήμα πολλών δόσεων επί 3μηνο) μέχρι και 3 χρόνια.

β) Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Είναι σημαντική η αξία της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης στην αποτροπή της ΚΑ. Η UKPDS ⁷⁹ έδειξε ότι ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης μείωσε κατά 56% την πιθανότητα εμφάνισης ΚΑ (RR=0,44 p=0,0043).

γ) Η υπολιπιδαιμική αγωγή, η οποία όπως έχουν δείξει πολλές μελέτες είναι σημαντική παράμετρος των προληπτικών παρεμβάσεων για την μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών επιπλοκών ⁷².

δ) Αναμφισβήτητη είναι επίσης η ωφέλιμη προληπτική δράση της ασπιρίνης (τόσο πρωτογενώς, όσο και δευτερογενώς) για την μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Για τον λόγο αυτό η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία από 4ετίας συνιστά για όλα τα διαβητικά άτομα ηλικίας >35 ετών με ένα τουλάχιστον παράγοντα κινδύνου λήψη μικρής δόσης ασπιρίνης. ⁸⁰

2) Οι κατευθύνσεις της θεραπευτικής αγωγής της ΚΑ δεν διαφέρουν μεταξύ διαβητικών και μη. Αναλυτικά όσον αφορά τα επιμέρους φάρμακα της αγωγής της ΚΑ πρέπει να επισημανθεί ότι:

α) Η χρήση δακτυλίτιδας και διουρητικών συστήνεται. Προτιμώμενα τα διουρητικά της αγκύλης συγκριτικά με τις θειαζίδες που επηρεάζουν περισσότερο το γλυκομεταβολικό επίπεδο ⁸¹.

β) Η χρήση των α-ΜΕΑ είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της αγωγής της ΚΑ επί ΣΔ ^{18,14}.

γ) Οι αναστολείς της αγγειοτασίνης II δεν φαίνεται να πλεονεκτούν σε σύγκριση με τους α-ΜΕΑ όπως έδειξαν οι μελέτες ELITE I και II ⁸² με εξαίρεση την καλύτερη ανεκτικότητα στο φάρμακο.

δ) Η χορήγηση των βήτα αποκλειστών στην Κ.Α. επί Σ.Δ. πιθανόν να σχετίζεται με μειωμένη άθροιση ελεύθερων λιπαρών οξέων και βελτιωμένη χρησιμοποίηση γλυκόζης από το μυοκαρδιακό κύτταρο όπως επίσης και με μείωση του αυξημένου καρδιακού ρυθμού που παρατηρείται επί καρδιακής αυτόνομης νευροπάθειας. Θεωρητικά έτσι τα φάρμακα αυτά μπορεί να είναι ωφέλιμα όχι μόνο στην μετεμφραγματική φάση αλλά και στην φάση της Κ.Α. επί Σ.Δ ⁸³.

3) Η χρήση των αντιδιαβητικών φαρμάκων στους διαβητικούς με Κ.Α.

Οι θειαζολιδινεδιόνες (TZDs) και η μεφορμίνη, 2 γνωστές κατηγορίες φαρμάκων, παρουσιάζουν τοξικότητα που καθιστά τα φάρμακα αυτά σχετικά ή απολύτως αντενδεικνυόμενα στους διαβητικούς με ΚΑ ανάλογα με τη βαρύτητα της ΚΑ.

Η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) και η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) σε κοινή ανακοίνωση τους τον Δεκέμβριο του 2003⁸⁴ συνιστούν για την χρήσης των TZDs τις κάτωθι οδηγίες για την αποφυγή ή την επιδείνωση Κ.Α.:

- i. Οι TZDs πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με Κ.Α σταδίου III ή IV κατά ΝΥΗΑ
- ii. Οι TZDs πρέπει να αποφεύγονται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με κλάσμα εξώθησης < 40%
- iii. Επί παρουσίας παραγόντων κινδύνου για Κ.Α (κυρίως προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου ή σημαντική βαλβιδική πάθηση) και επί ΝΥΗΑ I και II έναρξη της αγωγής με την χαμηλότερη δόση TZD. Αυξημένη παρακολούθηση για υπερφόρτωση υγρών.
- iv. Γενικώς σε εύρημα υπερφόρτωσης υγρών κατά την διάρκεια αγωγής με TZD, τότε πρέπει να γίνεται έλεγχος για πιθανή Κ.Α (ΗΚΓ/μα, echo καρδιάς).

Οι ασθενείς με Κ.Α που λαμβάνουν μετορμίνη είναι ενδεχόμενα σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης, ιδίως επί παρουσίας αιμοδυναμικής αστάθειας, ηπατικής νόσου, σοβαρής λοίμωξης με μειωμένη ιστική διάχυση. Σύμφωνα με συστάσεις του FDA η μετορμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ΚΑ.

Η μετορμίνη πάντως είναι ένα δραστικό και χρήσιμο φάρμακο στην αγωγή του ΣΔ και ο κίνδυνος της γαλακτικής οξέωσης είναι πολύ μικρός σε ασθενείς με σταθερή, καλά αντιρροπούμενη Κ.Α.

Συμπερασματικά η χειρότερη πρόγνωση της Κ.Α. επί Σ.Δ. απαιτεί συνδυασμένη φαρμακευτική με στόχο την διατήρηση ευγλυκαιμίας. Απαιτεί όμως και προληπτική διερεύνηση της κατάστασης του μυοκαρδίου καθώς η διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας σαν πρόδρομη κατάσταση, μπορεί να προηγείται για μεγάλο χρονικό διάστημα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Βεβαίως η προγνωστική αξία μόνης της διαστολικής δυσλειτουργίας στα άτομα με ΣΔ δεν είναι επακριβώς γνωστή, όμως στα οξέα ισχαιμικά επεισόδια είναι επιβεβαιωμένο ότι η εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας στην φάση της νοσηλείας έχει προγνωστική σημασία για τον κίνδυνο θνησιμότητας και για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας.⁸⁵

1.4. Νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος, Αρρυθμίες και αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

Η διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος του καρδιαγγειακού (ΔΝΑΝΣΚ) θεωρείται η πρώτη επιπλοκή που μπορεί να παρατηρηθεί στη διάρκεια του ΣΔ.⁸⁶

Η ΔΝΑΝΣΚ παρουσιάζει υψηλή θνητότητα. Σε πρόσφατη μεταανάλυση 15 μελετών με διάρκεια παρακολούθησης από 1 μέχρι 16 χρόνια, βρέθηκε ολική θνητότητα 30%.⁸⁷ Η μεγαλύτερη συχνότητα θανάτου που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς οφείλεται στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων, θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών και στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου του αιφνίδιου θανάτου.⁸⁸

Η ΔΝΑΝΣΚ προκαλεί διαταραχές στην καρδιακή συχνότητα. Έχει παρατηρηθεί αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά 10 σφύξεις/λεπτό σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ έναντι ομάδων φυσιολογικών ατόμων ανάλογης ηλικίας.⁸⁸ Παθογνωμονικό σημείο ΔΝΑΝΣΚ θεωρείται η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας ≥ 100 σφ/λεπτό. Έχει δε υποστηριχτεί ότι η υψηλή καρδιακή συχνότητα ηρεμίας αποτελεί έναν προγνωστικό δείκτη αυξημένης συχνότητας θανάτου ανεξαρτήτως προδιαθεσικών αιτίων και παραγόντων κινδύνου.⁸⁹

Η ΔΝΑΝΣΚ αναστρέφει τη φυσιολογική ημερονύκτια διακύμανση της καρδιακής συχνότητας σε σύγκριση με διαβητικούς χωρίς νευροπάθεια και υγιά άτομα με αποτέλεσμα ο αυξημένος τόνος του συμπαθητικού να παρατηρείται κατά τις νυχτερινές ώρες του 24ωρου.⁹⁰ Κατά τις ίδιες ώρες του 24ωρου έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων και αυξημένος κίνδυνος αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.⁹¹

Είναι γνωστό ότι η καρδιακή συχνότητα κυμαίνεται εντός ορισμένων ορίων σε κατάσταση ηρεμίας. Στους ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ παρατηρείται μείωση ή και εξαφάνιση αυτής της δυνατότητας λόγω της συνεχώς επιδεινούμενης απονεύρωσης της καρδιάς με αποτέλεσμα την εμφάνιση του μόνιμου, καθηλωμένου ταχυκαρδιακού ρυθμού. Είναι ακριβώς αυτή η καθήλωση του ταχυκαρδιακού ρυθμού η οποία έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών.⁹²

Δύο είναι οι βασικοί μηχανισμοί για την εμφάνιση του συνδρόμου του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στους ασθενείς με ΣΔ. Σύμφωνα με τον πρώτο μηχανισμό, η

ΔΝΑΝΣΚ μπορεί να προκαλέσει τμηματική κατά τόπους απονεύρωση του μυοκαρδίου οδηγώντας έτσι σε ηλεκτρική αστάθεια και εμφάνιση κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών ακόμα και αν δεν υφίσταται στεφανιαία νόσος.⁹³ Ο δεύτερος μηχανισμός είναι μέσω της παράτασης του QT διαστήματος του ηλεκτροκαρδιογραφήματος που μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ.⁹⁴ Είναι γνωστό ότι η ιδιοπαθής παράταση του QT διαστήματος έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση συγκοπτικών επεισοδίων και καρδιακών ανακοπών, λόγω εμφάνισης αρρυθμίας torsades de pointes.⁹⁵ Κατά συνέπεια έχει υποτεθεί ότι η ΔΝΑΝΣΚ μπορεί να προδιαθέτει στην εμφάνιση κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών και αιφνίδιου θανάτου λόγω της παράτασης του QT η οποία πιθανόν να οφείλεται σε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ δεξιάς και αριστερής κοιλιακής συμπαθητικής νεύρωσης οδηγώντας έτσι σε ηλεκτρική αστάθεια και στην συνέχεια στην ανάπτυξη κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών.

Στους ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ έχει παρατηρηθεί σαφής συσχέτιση μεταξύ αυτής και της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και έχει ενοχοποιηθεί η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού. Επιπλέον έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της καρδιακής ανεπάρκειας σε αυτούς τους ασθενείς η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης⁹⁶ ενώ σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε διαστολική δυσλειτουργία και της δεξιάς κοιλίας της καρδιάς με διατήρηση της συστολικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ.⁹⁷

Στις αρχές της δεκαετίας του 1970 προτάθηκε από τους Ewing και Clarke μια σειρά τεσσάρων δοκιμασιών για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της εξέλιξης της ΔΝΑΝΣΚ.⁹⁸ Οι δοκιμασίες αυτές έχουν συμπληρωθεί και με άλλους δείκτες ανάλυσης από τη « Δήλωση Κοινής Συμφωνίας» του San Antonio της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας και της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας.⁹⁹ Οι δοκιμασίες αυτές είναι οι εξής:

- 1) Δοκιμασία μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια βαθιάς εκπνοής/εισπνοής (Beat to beat rate variation)
- 2) Δοκιμασία Valsalva
- 3) Δοκιμασία μεταβολής της καρδιακής συχνότητας από την ύπτια στην όρθια θέση (Δείκτης 30:15)
- 4) Δοκιμασία μεταβολής της αρτηριακής πίεσης από την ύπτια στην όρθια θέση (ορθοστατική υπόταση)

Ως εγκατεστημένη θεωρείται η ΔΝΑΝΣΚ όταν δύο ή περισσότερες από τις προαναφερθείσες δοκιμασίες είναι παθολογικές. Η συχνότητα εμφάνισης της ΔΝΑΝΣΚ όταν ως μέθοδος διάγνωσης χρησιμοποιείται η σειρά των δοκιμασιών που προαναφέρθηκαν αναφέρεται ότι είναι 25% σε ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι και 34% σε ΣΔ τύπου ΙΙ.¹⁰⁰

Τελευταία όλο και συχνότερα χρησιμοποιείται για την ανάλυση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, η Δυναμική Φασματική Ανάλυση. Αυτή μπορεί να εφαρμοσθεί είτε για μικρά χρονικά διαστήματα (πχ επτά λεπτά) είτε για 24ωρη παρακολούθηση. Ένα από τα κύρια πλεονεκτήματα της μεθόδου αποτελεί το ότι η συμμετοχή του ασθενούς στη δοκιμασία είναι μικρή. Με τη δοκιμασία αυτή προκύπτουν δύο κύρια φάσματα καρδιακών συχνοτήτων: η Χαμηλής Συχνότητας Ενέργεια (Low Frequency Power (LFP)), 0.04-0.15 Hz και η Υψηλής Συχνότητας Ενέργεια (High Frequency Power (HFP)), 0.15-0.4 Hz. Η HFP θεωρείται ως δείκτης του τόνου του παρασυμπαθητικού, ενώ η LFP επηρεάζεται από το συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό μαζί.¹⁰¹

1.4.1. Θεραπευτική αντιμετώπιση της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Η υπεργλυκαιμία θεωρείται ο κύριος αιτιοπαθογενετικός παράγοντας εμφάνισης ΔΝΑΝΣΚ. Σε δύο μεγάλες μελέτες (DCCT, Kumamoto) η προσπάθεια για επίτευξη άριστου μεταβολικού ελέγχου με εντατικά σχήματα θεραπείας είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας μετά από 4-6 χρόνια θεραπείας.^{102,103}

Οι α-MEA είναι μια κατηγορία φαρμάκων που έχουν δοκιμασθεί στη θεραπεία της ΔΝΑΝΣΚ. Παρατηρήθηκε δε σε διάφορες μελέτες ότι η χορήγηση α-MEA βελτίωσε τη σχέση παρασυμπαθητικού/συμπαθητικού με τη μέθοδο της Δυναμικής Φασματικής Ανάλυσης με 24ωρη παρακολούθηση σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ μετά από ένα χρόνο θεραπείας ιδιαίτερα κατά τις νυκτερινές ώρες.¹⁰⁴

Οι αναστολείς της αναγωγής της αλδόζης είναι φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες έχουν χορηγηθεί σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια τόσο περιφερική όσο και του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Μελέτες των τελευταίων ετών έχουν δείξει βελτίωση της ΔΝΑΝΣΚ μετά από δύο χρόνια θεραπείας με τολρεστάτη.^{105,106}

Συμπερασματικά η ΔΝΑΝΣΚ υπήρξε μέχρι πριν από μερικές δεκαετίες μια παραγνωρισμένη επιπλοκή του ΣΔ. Η κλινική της σημασία είναι πολύ μεγάλη, αφού εμπλέκεται άμεσα με την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Απαιτείται λοιπόν η έγκαιρη διάγνωση της ΔΝΑΝΣΚ και η λήψη των κατάλληλων θεραπευτικών μέτρων για την αντιμετώπιση των επιπλοκών οι οποίες συνοδεύουν την ύπαρξη της.

2. Η ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

2.1 Εισαγωγή

Η αθηροσκλήρυνση είναι πάθηση των μεγάλου και μεσαίου μεγέθους αρτηριών και εκδηλώνεται κλινικά, ανάλογα με το αγγείο που αποφράσσεται, με ισχαιμικά καρδιακά επεισόδια (έμφραγμα, ασταθή στηθάγχη, αιφνίδιο θάνατο), εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ) ή περιφερική αρτηριοπάθεια.

Πρόκειται για μια προοδευτική, πιθανόν φλεγμονώδη παθολογική διεργασία, που χαρακτηρίζεται από εναπόθεση λιπιδίων και ινώδους ιστού στον έσω χιτώνα, υπενδοθηλιακά στις μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αρτηρίες καθώς και παρουσία στοιχείων φλεγμονής¹⁰⁷. Τα αγγεία τα οποία κατά κύριο λόγο προσβάλλονται είναι η αορτή, οι στεφανιαίες, οι μηριαίες και ιγνυακές αρτηρίες καθώς και οι καρωτίδες και σε μικρότερο βαθμό οι ενδοκρανιακές αρτηρίες. Δεν είναι γνωστό για ποιούς λόγους οι παραπάνω αρτηρίες παθαίνουν συχνότερα αθηροσκλήρωση, ενώ άλλες όπως για παράδειγμα η έσω μαστική είναι ιδιαίτερα ανθεκτικές. Επίσης δεν είναι γνωστό γιατί κάποια άτομα παρουσιάζουν πιο εκτεταμένες αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις σε σχέση με άλλα άτομα παρότι έχουν παρόμοιους παράγοντες κινδύνου.

Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία προτείνει έξι στάδια ανάπτυξης των αθηρωματικών αλλοιώσεων¹⁰⁸

1. Τύπος I: Αφρώδη κύτταρα. Χαρακτηρίζεται από είσοδο μονοκυττάρων στον υπενδοθηλιακό χώρο, μετατροπή τους σε μακροφάγα και ενσωμάτωση λιπιδίων.
2. Τύπος II: Λιπώδεις γραμμώσεις. Συσσώρευση πολλών αφρωδών κυττάρων υπενδοθηλιακά που περιέχουν λιπίδια ενδοκυτταρίως.
3. Τύπος III: Παρουσία λιπιδίων και εξωκυτταρίως.

Τα στάδια 1-3 θεωρούνται πρόδρομα των προχωρημένων αλλοιώσεων, αλλά δεν δίνουν κλινικά συμπτώματα και θεωρούνται ως ένα βαθμό αναστρέψιμα.

4. Τύπος IV: Πυρήνας λιπιδίων. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία λείων μυϊκών κυττάρων στον υπενδοθηλιακό χώρο και συσσώρευση περισσότερων λιπιδίων εξωκυττάρια με αποτέλεσμα το σχηματισμό του λιπώδους πυρήνα.

5. Τύπος V: Αθηρωματική πλάκα. Εναπόθεση συνδετικού ιστού και σχηματισμός ινώδους κάψας που περιβάλλει τον λιπώδη πυρήνα με αποτέλεσμα τον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας.
6. Τύπος VI: Επιπλεγμένη αθηρωματική πλάκα. Είναι αθηρωματικές πλάκες που έχουν ραγεί και που επιπλέκονται με παρουσία θρόμβου ή αιμορραγίας

Το στάδιο VI οδηγεί συνήθως σε κλινικά συμπτώματα ανάλογα με τη θέση του αγγείου.

Οι πρωταρχικές βλάβες που σχηματίζονται ονομάζονται «αφρώδη κύτταρα» και «λιπώδεις γραμμώσεις». Σε νεκροτομικό υλικό νέων υγιών ατόμων κυρίως μετά από τροχαία ατυχήματα, βρέθηκαν οι πρώτες αυτές αλλοιώσεις στην αορτή από την πρώτη κιάλας δεκαετία της ζωής, στις στεφανιαίες αρτηρίες κατά την δεύτερη δεκαετία της ζωής και στα αγγεία του εγκεφάλου την τρίτη και τέταρτη δεκαετία της ζωής. Η θέση των βλαβών δεν είναι καθορισμένη. Συνήθως παρουσιάζονται σε περιοχές όπου υπάρχει διχασμός ή καμπή, ή συνενώσεις αγγείων.¹⁰⁹

2.2. Παράγοντες που προάγουν την αθηροσκληρωτική διαδικασία

Επιδημιολογικές μελέτες που έχουν γίνει τα τελευταία 50 χρόνια κατέδειξαν πάνω από 200 παράγοντες κινδύνου που ενέχονται στην αθηροσκλήρυνση. Γενικά μπορούμε να τους διακρίνουμε σε γενετικούς και επίκτητους. Οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου που θεωρείται ότι προάγουν την διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης είναι: η ηλικία, το ανδρικό φύλο, η δυσλιπιδαιμία (υπερχοληστερολαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλή HDL), ο διαβήτης, η υπέρταση, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου, η παχυσαρκία, η πλούσια σε λιπαρά δίαιτα και η καθιστική ζωή.¹¹⁰ Τα τελευταία χρόνια αναφέρονται και άλλοι νεότεροι παράγοντες ή καλύτερα δείκτες (markers) αυξημένου κινδύνου για αθηροσκλήρυνση όπως η ομοκυστεΐνη, η Lipoprotein (a), η CRP, η apoB, η IL6 κλπ.^{111,112}

2.3. Πειραματικές μελέτες αθηροσκλήρυνσης

Η μελέτη της αθηροσκληρυντικής διαδικασίας σε ζώα (ποντίκια, κουνέλια, πιθήκους κλπ) βοήθησε πολύ στην καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών. Ένα τέτοιο μοντέλο που έχει μελετηθεί εκτενώς είναι τα κουνέλια Watanabe με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Μετά από χορήγηση διαίτας πλούσιας σε λίπος και χοληστερόλη στα κουνέλια αυτά, η πρώτη αλλαγή που παρατηρήθηκε ήταν συσσώρευση μικρών λιποπρωτεϊνικών (κυρίως LDL) σωματιδίων στον υπενδοθηλιακό χώρο και δημιουργία αφρωδών κυττάρων.⁷ Το 1992 χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά ένα παρόμοιο μοντέλο σε είναι γενετικά τροποποιημένα (knock out) ποντίκια στα οποία λείπει η απολιποπρωτεΐνη E (apo E), ή οι υποδοχείς LDL.¹¹³ Στα ποντίκια αυτά μετά από χορήγηση πλούσιας σε χοληστερόλη διαίτας, παρατηρήθηκε ταχεία ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών.¹¹⁴

Η σημασία των γενετικών και περιβαλλοντικών επιδράσεων στην αθηρογένεση, έχει μελετηθεί σε διδύμους. Θεωρείται ότι η γενετική προδιάθεση συμβάλλει κατά 50% στην αθηροσκληρυντική διαδικασία ενώ το άλλο 50% μπορεί να αποδοθεί σε περιβαλλοντικές επιδράσεις.

In vitro μελέτες σε κυτταροκαλλιέργιες μονοκυττάρων-μακροφάγων, κατέδειξαν πιθανούς μηχανισμούς έναρξης αλλά και προόδου της αθηροσκλήρωσης. Από τις μελέτες αυτές διαπιστώθηκε ότι βασικό ρόλο παίζει το ενδοθήλιο του αγγείου καθώς και η οξειδωση των λιπιδίων που προάγουν τις φλεγμονώδεις διεργασίες.¹¹⁵

2.4. Έναρξη διαδικασίας αθηροσκλήρυνσης – Ρόλος του ενδοθηλίου

Το ενδοθήλιο των αρτηριών χρησιμεύει ως εκλεκτικός φραγμός στην διακίνηση μορίων μεταξύ κυκλοφορίας και τοιχώματος του αγγείου.¹¹⁶ Τα τελευταία χρόνια όμως θεωρείται ότι παρουσιάζει και λειτουργικό ρόλο, με την έκφραση ειδικών μορίων που προάγουν τις φλεγμονώδεις διεργασίες, την θρόμβωση, και την αναγέννηση του αγγείου. Για παράδειγμα εάν αφαιρεθεί τμήμα του ενδοθηλίου παρατηρείται μετανάστευση και πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων μέχρι να αναπλαστεί ξανά το ενδοθήλιο.

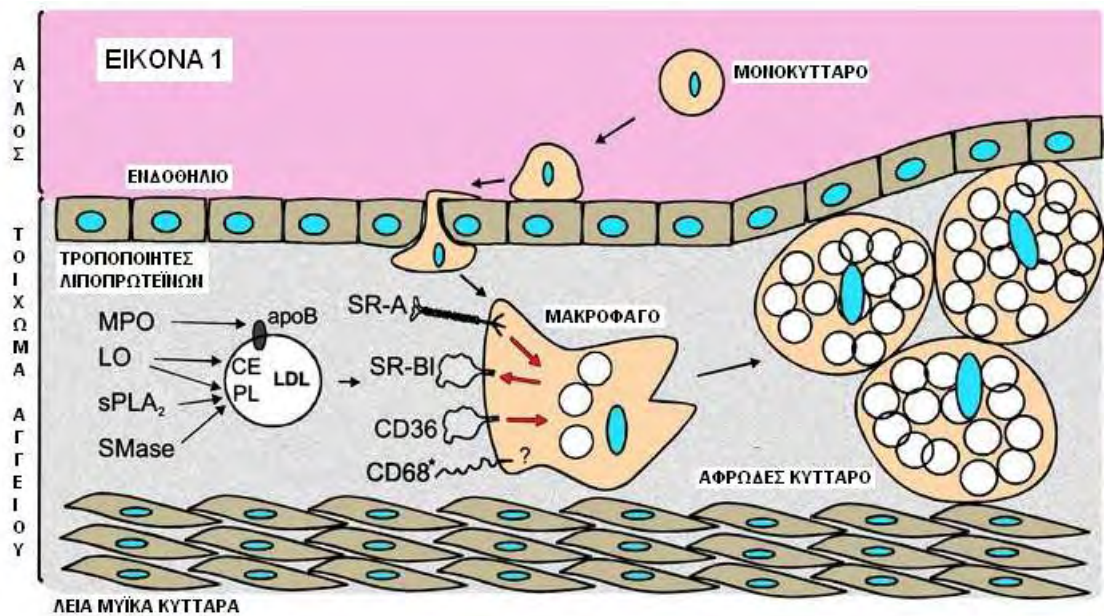
Όταν το ενδοθήλιο παρουσιάζει ανατομική βλάβη π.χ. από υπέρταση, ή λειτουργική βλάβη από κάπνισμα ή σακχαρώδη διαβήτη, ενεργοποιούνται τα ενδοθηλιακά κύτταρα με αποτέλεσμα

1. Αυξημένη διαπερατότητα που επιτρέπει την είσοδο αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών στον υπενδοθηλιακό χώρο
2. Έκφραση μορίων πρόσφυσης, που επιτρέπουν την σύνδεση μονοκυττάρων που βρίσκονται στον αυλό του αγγείου και την είσοδό τους στην έσω στιβάδα του τοιχώματος του αγγείου
3. Μειωμένη ικανότητα αγγειοχάλασης.

Το ενδοθήλιο παράγει αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες με κυριότερο εκπρόσωπο το NO, καθώς επίσης προστακυκλίνη και βραδυκινίνη. Παράλληλα όμως παράγει και αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες όπως η ενδοθηλίνη. Όταν διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ των παραγόντων αυτών, ή όταν υπάρχει δυσλειτουργία του ενζύμου ενδοθηλιακή συνθετάση του NO (eNOS) και επομένως μειωμένη δραστικότητα του NO, προάγεται η έναρξη της αθηροσκληρυντικής διαδικασίας. Αρχικά μια μελέτη των Ludmar και συν. έδειξε ότι και σε ανθρώπους υπάρχει διαταραχή της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοχάλασης σε αθηροσκλήρωση, πράγμα που επιβεβαιώθηκε από πολλές μελέτες στη συνέχεια, οι οποίες έδειξαν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε άτομα με καρδιαγγειακή νόσο.^{117,118}

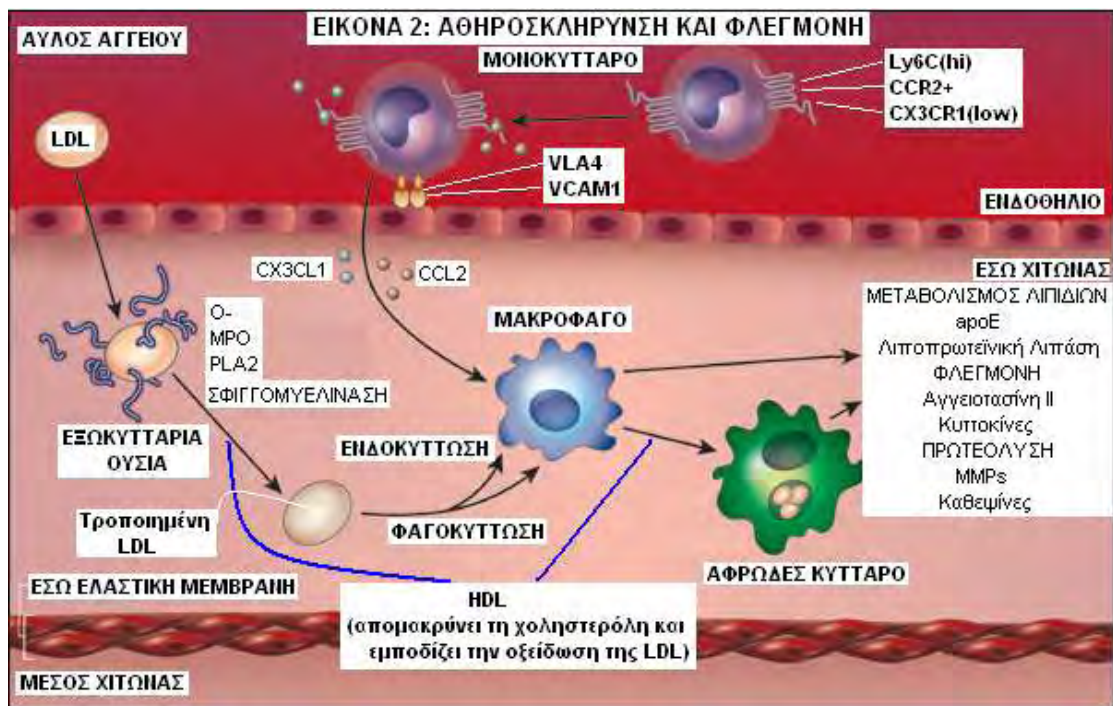
2.5. Αφρώδη κύτταρα

Η αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου έχει ως αποτέλεσμα την είσοδο LDL σωματιδίων και άλλων λιποπρωτεϊνών στον έσω χιτώνα του αγγείου (Εικόνα 1). Ιδιαίτερα αθηρογόνες θεωρούνται οι μικρές πυκνές LDL που συναντώνται κυρίως σε άτομα που παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη (μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδη διαβήτη) και που συνοδεύονται συνήθως από υψηλά τριγλυκερίδια και χαμηλή HDL.¹¹⁹ Η διαδικασία εισόδου των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών (LDL, κατάλοιπα των χυλομικρών και των VLDL, Lp(a), IDL), υποβοηθάται από την αλληλεπίδραση της απολιποπρωτεΐνης Β (apoB) που περιέχεται σε αυτές τις



Εικόνα 1. Δημιουργία αφρωδών κυττάρων (*J. Clin. Invest.* 2000;105(8):1039-1041)

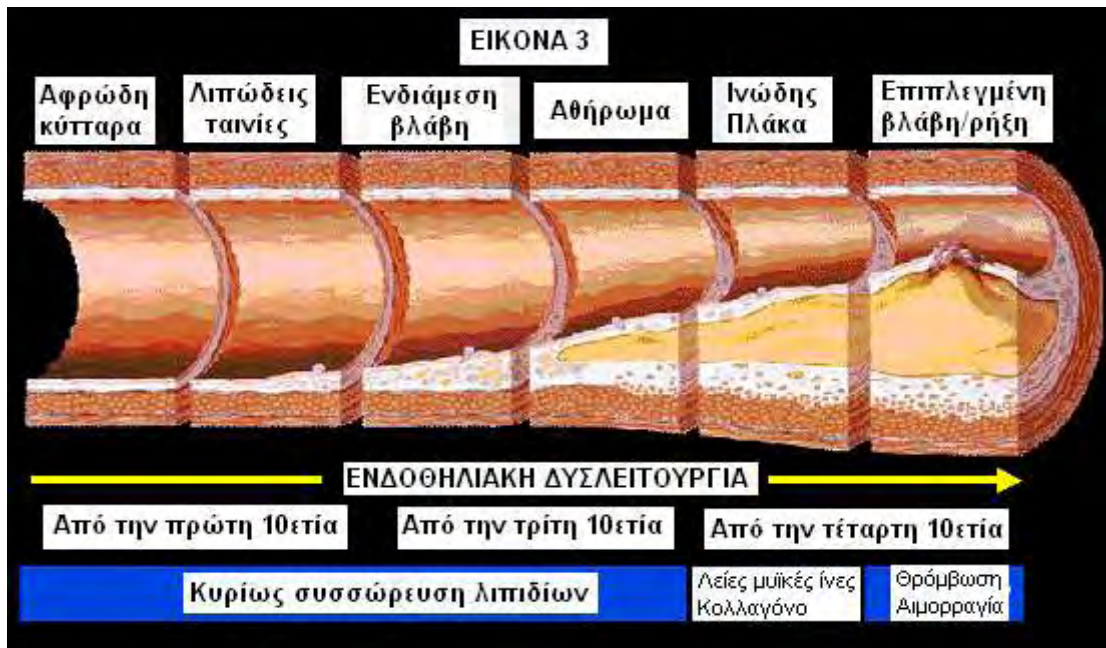
λιποπρωτεΐνες, με τις πρωτεογλυκάνες των κυττάρων του ενδοθηλίου.¹²⁰ Οι λιποπρωτεΐνες όταν συνδεθούν με τις πρωτεογλυκάνες φαίνεται ότι οξειδώνονται ευκολότερα. Όταν η LDL εισέρχεται στο υπενδοθήλιο υφίσταται περαιτέρω οξείδωση, υδρόλυση, πρωτεόλυση και γενικά τροποποίηση του μορίου της.¹²¹ Πολλά ένζυμα συμμετέχουν στην διαδικασία τροποποίησης του μορίου της LDL όπως η λιποξυγενάση, η μυελοπεροξειδάση, η σφιγγομυελινάση, η φωσφολιπάση κλπ, τα οποία όταν υπερπαραγονται σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια, αυξάνουν την αθηροσκλήρωση. Η οξειδωμένη LDL μπορεί να αναστείλει την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO) το οποίο προκαλεί μεταξύ των άλλων αγγειοχάλαση και παρέχει προστασία από φλεγμονώδεις διεργασίες. Επίσης ενεργοποιεί τον παράγοντα μεταγραφής NF-κΒ ο οποίος ελέγχει την μεταγραφή γονιδίων πολλών παραγόντων που συμμετέχουν στις φλεγμονώδεις διεργασίες πχ. μορίων πρόσφυσης, ιντερλευκινών, TNFα και άλλων. Η τροποποιημένη LDL θεωρείται βασικός παράγων που προάγει την φλεγμονή και συμβάλλει στην ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Σχέση της αθηροσκληρυντικής διαδικασίας με τη φλεγμονή (*Nature* 2008;451:904-913)

Με την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, εκφράζονται στην επιφάνεια προς τον αυλό του αγγείου μόρια πρόσφυσης των λευκοκυττάρων όπως τα vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM 1) και intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), σελεκτίνες E και κυρίως P και αυξητικοί παράγοντες, τα οποία προσελκύουν κυρίως μονοκύτταρα αλλά και T λεμφοκύτταρα από τον αυλό του αγγείου.¹²¹ Μελέτες σε ποντίκια και σε κουνέλια έδειξαν την ύπαρξη των μορίων πρόσφυσης VCAM 1 στο ενδοθήλιο πάνω από πολύ πρώιμες αθηρωματικές βλάβες. Μετά την διαδικασία της πρόσφυσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μονοκύτταρα και T λεμφοκύτταρα εισέρχονται με την βοήθεια ειδικών πρωτεϊνικών μορίων (χημειοκινών) στον υπενδοθηλιακό χώρο. Τέτοια μόρια είναι κυρίως η κυτοκίνη monocyte chemoattractant protein 1, (MCP-1) η οποία παράγεται από το ενδοθήλιο σαν απάντηση σε οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες ή σε άλλα ερεθίσματα, αλλά παράγεται επίσης από λεία μυϊκά κύτταρα και μακροφάγα. Γενετικά τροποποιημένα ποντίκια στα οποία λείπει ο παράγοντας MCP-1, ή ο υποδοχέας του (CC chemokine receptor 2, CCR2), αν τεθούν σε υπερλιπιδαιμικό περιβάλλον, αργούν να εμφανίσουν και εμφανίζουν ήπιες αθηρωματικές βλάβες. Αντίθετα σε αρτηρίες ανθρώπων με αθηρωματικές βλάβες, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα MCP-1 σε σχέση με αρτηρίες χωρίς βλάβες. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι η έκφραση των μορίων επηρεάζεται από διαφοροποιήσεις στη ροή του αίματος στον αυλό του αγγείου.

Εφόσον τα μονοκύτταρα εισέλθουν στον έσω χιτώνα μετατρέπονται σε μακροφάγα και εκφράζουν ‘scavenger’ υποδοχείς. Σήμερα είναι γνωστοί πάνω από έξι τέτοιοι υποδοχείς. Οι ‘scavenger’ υποδοχείς (SR) περιγράφηκαν πρώτα από τους Brown και Goldstein το 1990. Έχει βρεθεί ότι οι SRAI, SRAII, SRBI και οι CD36 (cluster of differentiation 36) συμμετέχουν στην αθηροσκληρυντική διαδικασία. Οι SRAI και SRAII φαίνεται ότι ευθύνονται για την πρόσληψη του 80% περίπου της LDL. Σε προχωρημένες αθηρωματικές αλλοιώσεις παίζουν ρόλο και στην απομάκρυνση των κυττάρων που προέρχονται από απόπτωση.¹²² Η έκφραση των υποδοχέων αυτών ρυθμίζεται από τους παράγοντες φλεγμονής: ιντερφερόνη γ και TNFα καθώς επίσης από τους PPAR υποδοχείς.¹²³ Η τροποποιημένη LDL προσλαμβάνεται από τους ‘scavenger’ υποδοχείς των μακροφάγων με αποτέλεσμα την ενσωμάτωση των εστέρων χοληστερόλης που περιέχει και τον σχηματισμό αφρώδων κυττάρων. Τα αφρώδη κύτταρα (foam cells) αποτελούν την εναρκτήρια διεργασία της αθηροσκλήρυνσης (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Η φυσική ιστορία της αθηρωμάτωσης. Από τα αφρώδη κύτταρα στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. *Circulation* 1995;92:1355-1374

Σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια στα οποία λείπει το ένζυμο 12/15 λιποξυγενάση που προάγει την οξειδωση των λιπιδίων, ή σε ποντίκια που δεν εκφράζουν ‘scavenger receptors’, παρατηρούνται μικρότερες αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις όταν βρεθούν σε περιβάλλον που ευνοεί την αθηρογένεση, πράγμα που σημαίνει ότι τόσο η οξειδωση των λιπιδίων, όσο και η πρόσληψή τους από τους ‘scavenger’ υποδοχείς είναι απαραίτητα στοιχεία για την έναρξη της αθηρωματικής

διαδικασίας. Να σημειωθεί επίσης ότι οι 'scavenger' υποδοχείς των μακροφάγων δεν παρουσιάζουν μείωση της έκφρασής τους (down regulation) όπως οι LDL υποδοχείς αλλά συνεχίζουν να συσσωρεύουν χοληστερόλη. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα αφρώδη κύτταρα προάγουν τις φλεγμονώδεις διεργασίες παράγοντας κυττοκίνη IL-6 (η οποία διεγείρει την έκκριση IL-1 και TNFα,) και αυξητικούς παράγοντες (platelet-derived growth factor, insulin-like growth factor) που βοηθούν στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και στην δημιουργία θεμελίου ουσίας. Στην κλινική πράξη η IL-6 έχει βρεθεί αυξημένη σε οξύ έμφραγμα και ασταθή στηθάγχη όπως επίσης και η CRP της οποίας η έκκριση από το ήπαρ διεγείρεται από τις ιντερλευκίνες.¹²⁴ Οι άλλες αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες (κατάλοιπα των χυλομικρών και των VLDL, IDL), προάγουν με παρόμοιο τρόπο όπως και η LDL την αθηρογόνο διαδικασία.¹²⁵

Αντίθετα, η HDL είναι ένας ισχυρός προστατευτικός παράγοντας κατά της αθηροσκλήρυνσης. Η HDL θεωρείται αντιαθηρογόνος λιποπρωτεΐνη επειδή συμμετέχει στην ανάστροφη οδό χοληστερόλης που απομακρύνει τη χοληστερόλη από τα αφρώδη κύτταρα.¹²⁶ Κατά τη διαδικασία αυτή γίνεται μεταφορά χοληστερόλης από τα μακροφάγα μέσω του υποδοχέα ATP-binding cassette transporter1 (ABCA1) στην άωρη HDL.^{127,128} Εν συνεχεία η HDL μπορεί να μεταφέρει χοληστερόλη απευθείας στο ήπαρ συνδεδεμένη με τους scavenger receptors SR-B1. Εκεί η χοληστερόλη χρησιμοποιείται για τη σύνθεση χολικών οξέων τα οποία εν συνεχεία απεκκρίνονται με τα κόπρανα.¹²⁹

Εκτός από την ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης η HDL συμβάλει και με άλλους τρόπους στη προστασία από την αθηροσκλήρυνση. Παρουσιάζει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες: Αναστέλλει την συγκόλληση λευκοκυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα επηρεάζοντας την έκφραση των μορίων VCAM-1 και MCP-1. Βελτιώνει την λειτουργία του ενδοθηλίου προάγοντας την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοχάλαση. Παρουσιάζει αντιοξειδωτικές ιδιότητες: Με τα αντιοξειδωτικά ένζυμα που περιέχει στο μόριό της εμποδίζει την οξειδωση της LDL. Επίσης από εργασίες αναφέρονται αντιθρομβωτικές ιδιότητες (Εικόνα 2).

Η προοδευτική συσσώρευση λιπιδίων ενδο και εξωκυττάρια, έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό λιπωδών γραμμώσεων (fatty streaks). Η πρωταρχική αυτή βλάβη έχει βρεθεί και σε μικρά παιδιά αλλά και σε κοινωνίες που δεν παρουσιάζουν μεγάλη επίπτωση σε καρδιαγγειακά νοσήματα. Μάλιστα σε πειράματα σε ζώα η αντικατάσταση της υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος διαίτας, με διαίτα χαμηλή σε

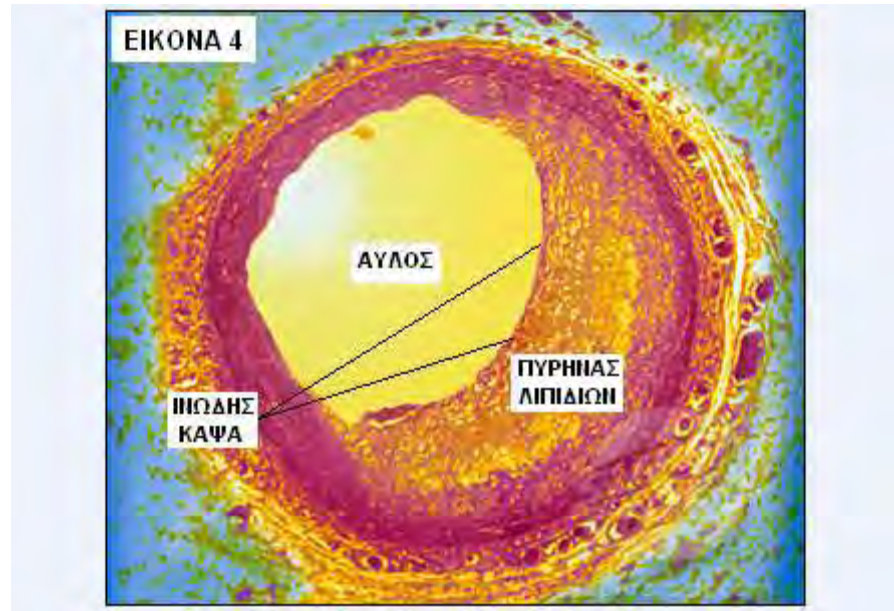
λιπαρά, ή η χορήγηση κάποιου φαρμάκου που μειώνει τα λιπίδια, μείωσαν το μέγεθος των πρωταρχικών αθηρωματικών αλλοιώσεων. Έτσι οι αρχικές διαδικασίες των αφρωδών κυττάρων και των λιπωδών γραμμώσεων θεωρούνται εν δυνάμει αναστρέψιμες.¹³⁰

2.6. Ανάπτυξη του αθηρώματος

Κατά την πορεία της αθηροσκληρυντικής διαδικασίας συνεχίζεται η συσσώρευση λιπιδίων μέσα αλλά και έξω από τα μακροφάγα. Αυτό συμβαίνει εν μέρει μετά από νέκρωση και απόπτωση των αφρωδών κυττάρων και ακολούθως από απελευθέρωση λιπιδίων εξωκυτταρίως.

Η δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας εκτός από την συσσώρευση λιπιδίων μέσα και έξω από τα μακροφάγα και την παρουσία παραγόντων φλεγμονής, χαρακτηρίζεται και από την παρουσία λείων μυϊκών κυττάρων.¹³¹ Τα λεία μυϊκά κύτταρα βρίσκονται φυσιολογικά στον μέσο χιτώνα του αγγείου. Από εκεί κατά την αθηροσκληρυντική διαδικασία μεταφέρονται στον έσω χιτώνα. Η μεταφορά και ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων προάγονται από τις κυττοκίνες και τους αυξητικούς παράγοντες (όπως τον αιμοτεταλιακό αυξητικό παράγοντα, platelet derived growth factor- PDGF) που προέρχονται από τα διεγερμένα μακροφάγα, τα T λεμφοκύτταρα και τις τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες. Με την μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων η βλάβη περιχαρακώνεται και δημιουργείται η ινώδης κάψα. Η κάψα αποτελείται από ίνες κολλαγόνου, πρωτεογλυκάνες ενεργοποιημένα λεία μυϊκά κύτταρα και παράγοντες φλεγμονής. Η βλάβη αυτή πλέον ονομάζεται αθήρωμα ή αθηρωματική πλάκα και είναι τυπικό εύρημα στην διαδικασία της αθηροσκληρυνσης. Αποτελείται από έναν πυρήνα πλούσιο σε λιπίδια που περιβάλλεται από την ινώδη κάψα (Εικόνα 4). Τελευταία διερευνάται ο ρόλος του ενζύμου Λιποπρωτεϊνική φωσφολιπάση A2 (Lp-PLA2) στη δημιουργία αλλά και στη σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας. Το ένζυμο αυτό παράγεται από φλεγμονώδη κύτταρα και υδρολύει φωσφολιπίδια της LDL παράγοντας οξειδωμένα ελεύθερα λιπαρά οξέα που ευνοούν την αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας.¹³² Όσο παχύτερη και σταθερότερη είναι η κάψα τόσο μικρότερος ο κίνδυνος ρήξης της αθηρωματικής πλάκας και εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου. Τα κύτταρα της αθηρωματικής πλάκας

παράγουν διάφορους παράγοντες φλεγμονής και αυξητικούς παράγοντες ενώ σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης φαίνεται να παίζει η σύνδεση του συνδέτη CD40L με τον υποδοχέα CD40 των λευκοκυττάρων.¹³³ Από την σύνδεση αυτή παράγονται επίσης κυτοκίνες, πρωτεάσες, καθώς και μόρια πρόσφυσης. Μελέτες σε ποντίκια στα οποία λείπει ο συνδέτης CD40L έδειξαν ότι οι αθηρωματικές αλλοιώσεις ήταν μικρότερες και παρουσίαζαν λιγότερα στοιχεία φλεγμονής.¹³⁴



Εικόνα 4. Δομή της αθηρωματικής πλάκας. www.superstock.com

2.7. Ρήξη αθηρωματικής πλάκας

Εφόσον συνεχίζουν να υπάρχουν οι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε αθηροσκλήρυνση, το αθήρωμα μεγαλώνει σε μέγεθος και προκαλεί στένωση του αυλού του αγγείου οπότε μπορεί να προκληθούν συμπτώματα ασταθούς στηθάγχης ή διαλείπουσας χωλότητας ανάλογα με το αγγείο που θα έχει στενωθεί.¹³⁵ Όμως τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί ότι πολλά από τα καρδιαγγειακά επεισόδια συμβαίνουν και σε περιπτώσεις που δεν παρατηρείται πλήρης απόφραξη του αυλού και οφείλονται σε ρήξη και θρόμβωση της αθηρωματικής πλάκας. Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και η επακόλουθος θρόμβωση ευθύνονται για το 60% περίπου των οξέων καρδιαγγειακών επεισοδίων. Οι ασταθείς πλάκες έχουν λεπτή κάψα και πολλά φλεγμονώδη κύτταρα. Από παθολογοανατομικές μελέτες φάνηκε ότι κύριοι υπεύθυνοι παράγοντες για την ρήξη της αθηρωματικής πλάκας είναι:¹³⁶

1. Το μέγεθος του πυρήνα λιπιδίων (όσο πιο μεγάλη συγκέντρωση λιπιδίων παρατηρείται στον πυρήνα τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα για ρήξη της πλάκας). Σε νεκροτομικό υλικό έχει βρεθεί πολύ μεγαλύτερος αθηρωματικός πυρήνας σε πλάκες που έχουν ραγεί παρά σε σταθερές αθηρωματικές πλάκες

2. Η παρουσία φλεγμονωδών στοιχείων

3. Η σχετική έλλειψη λείων μυϊκών ινών,

4. Η ύπαρξη θρόμβων και

5. Οι διαβρώσεις της πλάκας.

Ο μηχανισμός με τον οποίο γίνεται η ρήξη δεν είναι απόλυτα γνωστός. Πολλές επιμέρους διαδικασίες φαίνεται ότι συμμετέχουν.

- Τα μακροφάγα αποδομούν την εξωκυττάρια ουσία είτε με φαγοκύτωση είτε εκκρίνοντας πρωτεολυτικά ένζυμα τα οποία αποδομούν το κολλαγόνο της ινώδους κάψας. Τέτοια ένζυμα είναι οι μεταλλοπρωτεϊνάσες, οι κολλαγενάσες, οι πρωτεϊνάσες της σερίνης (πλασμινογόνο και ο ενεργοποιητής του t-PA), οι πρωτεϊνάσες της κυστεΐνης κλπ. Όλες αυτές οι πρωτεϊνάσες έχουν εντοπιστεί σε ανθρώπινες αθηρωματικές πλάκες. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα παράγουν επίσης παράγοντες, οι οποίοι συμβάλλουν σε μεγαλύτερη συγκέντρωση μονοκυττάρων και αιμοπεταλίων και ενεργοποιούν την διαδικασία της θρόμβωσης.
- Τα T λεμφοκύτταρα παράγουν ιντερφερόνη γ (IFN-γ) η οποία μπορεί να αναστέλλει την σύνθεση κολλαγόνου. Παράλληλα με την μειωμένη σύνθεση κολλαγόνου παρατηρείται και αυξημένος καταβολισμός της εξωκυττάριας θεμελίου ουσίας που σταθεροποιεί την ινώδη κάψα.. Τα λεία μυϊκά κύτταρα παράγουν κολλαγόνο και έτσι βοηθούν στην αναδόμηση της ινώδους κάψας. Εφόσον όμως υπάρχει μείωση των λείων μυϊκών κυττάρων η ινώδης κάψα λεπταίνει, γίνεται πιο ευάλωτη και υφίσταται ευκολότερα ρήξη.
- Άλλη μια αιτία της ρήξης θεωρείται η μεγάλη αύξηση σε μέγεθος του πυρήνα λιπιδίων οπότε μπορεί να προκληθεί μηχανικά ρήξη της πλάκας. .
- Ρήγματα παρουσιάζονται συχνά στις άκρες της αθηρωματικής πλάκας, όπου υπάρχουν πολλά αφρώδη κύτταρα, γεγονός που υποδηλώνει ότι φλεγμονώδεις παράγοντες που προέρχονται από τα αφρώδη κύτταρα παίζουν ρόλο στην ρήξη και προάγουν την διαδικασία της θρόμβωσης

- Η σταθερότητα της πλάκας εξαρτάται επίσης από την ασβέστωση και την νεοαγγείωση της βλάβης.

Η πιο επικίνδυνη επιπλοκή της ρήξη της αθηρωματικής πλάκας είναι η πρόκληση θρόμβωσης με αποτέλεσμα οξεία ισχαιμικά συμβάματα.¹³⁷ Το αν θα συμβεί θρόμβωση εξαρτάται από τοπικούς παράγοντες, από διαταραχή της αιματικής ροής στην περιοχή και από πιθανή θρομβοφιλική διάθεση του ατόμου.

Η αθηροσκλήρυνση είναι μια πολύπλοκη διαδικασία στην οποία συμμετέχουν διάφοροι παράγοντες. Η υπερχοληστερολαιμία και κατά συνέπεια η συσσώρευση λιπιδίων παίζει σίγουρα πρωταρχικό ρόλο και παρατηρείται στο 50% περίπου των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο, ενώ παράλληλα πολλαπλοί παράγοντες φλεγμονής φαίνεται ότι προάγουν την αθηροσκλήρυνση.

Πολλές συζητήσεις έχουν γίνει σχετικά με τις αθηρωματικές πλάκες, με το βασικό ερώτημα ποιές από αυτές είναι πιο ευάλωτες και ως εκ τούτου επιδέχονται ευκολότερα ρήξη και σε τι εξετάσεις θα πρέπει να υποβληθεί ένα άτομο ώστε να διαπιστωθεί εάν έχει επικίνδυνες αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις. Γενικά πιο επικίνδυνες για ρήξη θεωρούνται οι πλάκες που χαρακτηρίζονται ιστολογικά από μεγάλο πυρήνα λιπιδίων, λεπτή ινώδη κάψα με πολλά φλεγμονώδη στοιχεία, και παρουσιάζουν διαβρώσεις και θρομβώσεις ή αιμορραγία. Επιπλέον σημαντικό ρόλο παίζουν και εξωγενείς παράγοντες όπως το μηχανικό στρες, ο τόνος των αγγείων, η πηκτικότητα του αίματος κλπ.¹³⁸

Τα τελευταία χρόνια γίνεται μεγάλη έρευνα με σκοπό να βρεθούν τεχνικές ελέγχου και εντοπισμού των ατόμων που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο αθηροθρόμβωσης.¹³⁹ Τέτοιες είναι η μαγνητική τομογραφία με γαδολίνιο, το PET με 18 φλουορο-δεοξυ γλυκόζη κλπ. Επίσης προωθείται ο έλεγχος παραγόντων φλεγμονής όπως η CRP, οι ιντερλευκίνες 6 και 18, τα μόρια πρόσφυσης ICAM1 και VCAM1 καθώς και πολλοί άλλοι παράγοντες.

3. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

3.1. Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, μεγάλη έμφαση έχει δοθεί στο ρόλο που διαδραματίζει η αρτηριακή σκλήρυνση στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και την κλινική αξιολόγηση των ασθενών. Αν και η διαθέσιμη διεθνής βιβλιογραφία πάνω σε μεθοδολογικά ζητήματα που αφορούν τους διάφορους δείκτες αρτηριακής σκλήρυνσης είναι εκτενής¹⁴⁰⁻¹⁴⁶, υπάρχουν ακόμη δυσκολίες στην επιλογή της καταλληλότερης μεθόδου στις διάφορες κλινικές και ερευνητικές εφαρμογές.

3.2. Βασικές αρχές της αρτηριακής σκλήρυνσης

Η κατανόηση των βασικών αρχών της αιμοδυναμικής είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων των μεθόδων και των δεικτών αρτηριακής σκλήρυνσης, καθώς και των κλινικών εφαρμογών τους. Φυσικοί όπως οι Young (1808), Poiseuille (1840), Moens (1878), και Korteweg (1878) καθιέρωσαν την υδροδυναμική και την ελαστική θεωρία. Φυσιολόγοι – ιατροί, όπως οι Marey (1860), Mahomed (1872), και Mackenzie (1902), ανέπτυξαν διάφορους τύπους σφυγμογράφων και συνεισέφεραν σημαντικά στην ανάλυση του σφυγμικού κύματος. Αργότερα, αποδείχθηκε ότι η μηχανική συμπεριφορά των μεγάλων αρτηριών ήταν σύνθετη με αποτέλεσμα να παρουσιάζονται δυσκολίες στην θεωρητική και τεχνική προσέγγιση του θέματος. Πράγματι, οι αρτηρίες χαρακτηρίζονται από ανισοτροπία, μη γραμμικές ιξωδο – ελαστικές ιδιότητες, ενώ διαθέτουν ισχυρούς προσαρμοστικούς μηχανισμούς^{147,148}. Επιπλέον, ούτε ένα αρτηριακό τμήμα δεν έχει τις ίδιες ιξωδο – ελαστικές ιδιότητες με τα υπόλοιπα, και έτσι είναι αδύνατο να εφαρμόσουμε τις ιδιότητες του ενός τμήματος σε ολόκληρο το αρτηριακό δένδρο. Για το λόγο αυτό και προκειμένου να καταστεί δυνατή η αξιολόγηση των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών έχουν αναπτυχθεί κάποιες παράμετροι που στηρίχθηκαν σε απλά μοντέλα (π.χ. μοντέλο Windkessel ή μοντέλα

που βασίζονται στην διάδοση των σφυγμικών κυμάτων κατά μήκος των αρτηριών). Οι Safar¹⁴⁹ και O'Rourke^{147,149} έχουν εκτενώς συμβάλλει στις κλινικές εφαρμογές αυτών των παραμέτρων, οι οποίες αποδείχθηκαν χρήσιμες, όχι μόνο στην ερμηνεία της μηχανικής συμπεριφοράς του αρτηριακού συστήματος αλλά και ως δείκτες πρόγνωσης ασθενών.

3.3 Από τα μοντέλα μέτρησης της συστολικής αρτηριακής πίεσης στην κλινική πράξη

Στο μοντέλο Windkessel, το αρτηριακό σύστημα συγκρίνεται με ένα σύστημα πυροσβεστικών σωλήνων: ένας θάλαμος γεμισμένος με αέρα μειώνει την παλμική ροή νερού που παρέχει η αντλία και παρομοιάζεται με τις μεγάλες αρτηρίες, ο σωλήνας νερού ως αγωγός, και το ακροφύσιο αντιστοιχεί στα απομακρυσμένα αρτηριόλια^{147,150}. Αυτό το πρότυπο διαχωρίζει τις λειτουργίες του αρτηριακού δένδρου σε: α) «διατήρηση της συνεχούς ροής» και β) «αγωγή» του αίματος, και είναι πολύ χρήσιμο στην κατανόηση και ερμηνεία των αλλαγών που λαμβάνουν χώρα στην υπέρταση και αφορούν αύξηση στις περιφερικές αντιστάσεις και μείωση στην ελαστικότητα του αγγειακού τοιχώματος. Όταν μόνο οι αντιστάσεις αυξάνονται, υπάρχει ισότιμη αύξηση τόσο της συστολικής, όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Όταν συνυπάρχει και μείωση της ελαστικότητας τότε υπάρχει μια δυσανάλογη αύξηση της συστολικής σε σχέση με την αύξηση της διαστολικής πίεσης¹⁵⁰.

Το μοντέλο Windkessel, εντούτοις, έχει δύο σημαντικούς περιορισμούς.

Κατ' αρχήν, οι λειτουργίες του αρτηριακού δένδρου δεν είναι διακριτές αλλά συνυπάρχουν σε διάφορο βαθμό από την αορτή και τους κλάδους της προς τις περιφερικές αρτηρίες που είναι περισσότερο μυϊκές και λιγότερο ελαστικές. Αφετέρου, το μοντέλο Windkessel υποθέτει ότι η ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος (PWV) είναι άπειρη. Αυτό δεν θα μπορούσε να συμβεί, λόγω της ετερογένειας της ταχύτητας σφυγμικού κύματος κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου, με την αναλογία μυϊκών και ελαστικών στοιχείων του αγγειακού τοιχώματος να καθορίζουν αυτή την ετερογένεια. Ιδιαίτερα, οι απομακρυσμένες αρτηρίες είναι πιο δύσκαμπτες από τις κεντρικές αρτηρίες σε υγιή άτομα, και αυτό οδηγεί σε μια αύξηση του εύρους του σφυγμικού κύματος στα αγγεία, από την καρδιά προς την περιφέρεια, γνωστή ως πίεση ενίσχυσης (pressure amplification). Πρέπει να σημειωθεί ότι οι

ελαστικές ιδιότητες των μέσου μεγέθους περιφερικών αρτηριών είναι μεταβαλλόμενες και εξαρτώνται από τον αγγειοκινητικό τόνο που καθορίζεται από την ενδοθηλιακή λειτουργία, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα^{151,152} και την δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης¹⁵³.

Για αυτούς τους λόγους, είναι πιθανώς καλύτερο να εφαρμοστούν μοντέλα μετάδοσης κύματος στο κυκλοφοριακό σύστημα. Τα μοντέλα αυτά στηρίζονται στην υπόθεση ότι το σφυγμικό κύμα ταξιδεύει με πεπερασμένη ταχύτητα κατά μήκος των αρτηριών. Ο Frank το 1920¹⁵⁴ και οι Bramwell και Hill το 1922¹⁵⁵ τροποποίησαν την εξίσωση Moens – Korteweg [δηλ. $c_0 = \sqrt{(Eh/2Rp)}$, όπου, c_0 : η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, E : ο συντελεστής Young, h : το πάχος του τοιχώματος του αγγείου, R : η ακτίνα, και ρ η πυκνότητα του ρευστού] σε $c_0 = \sqrt{(V \cdot dP / \rho \cdot dV)}$, όπου dV η μεταβολή του όγκου της αρτηρίας (V) και dP η επιπλέον πίεση που μεταβάλλει τον όγκο του αγγείου. Αυτή είναι η εξίσωση που σήμερα τυγχάνει ευρείας εφαρμογής στην κλινική έρευνα και επεξηγεί σαφώς ότι η διάδοση του σφυγμικού κύματος είναι αντιστρόφως ανάλογη της διατασιμότητας του αγγείου, που εκφράζεται ως $dV/V \cdot dP$. Κατά συνέπεια, αντίθετα από το μοντέλο Windkessel, περισσότερο ρεαλιστική είναι η αναπαράσταση του αρτηριακού δένδρου από έναν απλό σωλήνα, του οποίου οι ελαστικές ιδιότητες, που είναι ομότιμα κατανεμημένες σε όλο το μήκος του, επιτρέπουν τη δημιουργία και μετάδοση σφυγμικών κυμάτων^{147,148,156}.

Επίσης, προτάθηκε από τον O'Rourke και άλλους^{147,148} ότι το τέλος του ελαστικού σωλήνα είναι ανένδοτο με αποτέλεσμα κατά την άφιξη των σφυγμικών κυμάτων να αντανκλώνται και να παράγονται ανάδρομα κύματα. Αυτό θα προκαλούσε αλλαγές στη μορφολογία του σφυγμικού κύματος στη φάση της διαστολής και διαφοροποιήσεις στο εύρος της πίεσης σφυγμού μεταξύ κεντρικών και περιφερικών αρτηριών, ενώ εξηγεί και παθοφυσιολογικές παρατηρήσεις. Ειδικότερα, εξηγεί γιατί η αύξηση στην αρτηριακή σκλήρυνση αυξάνει την πίεση σφυγμού των κεντρικών αρτηριών, με ταυτόχρονη αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης.

Στο ανθρώπινο σώμα, τα ανακλώμενα κύματα δημιουργούνται σε διάφορες θέσεις, όπως οι διχασμοί των αρτηριών¹⁵⁶ και οι μικρότερες μυϊκές αρτηρίες. Η γεωμετρία, ο αριθμός των αρτηριολίων και η αρχιτεκτονική του μικροαγγειακού δικτύου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην δημιουργία των ανακλώμενων κυμάτων.

Πράγματι, η σύσπασση αρτηριών και αρτηριδίων προκαλεί τη δημιουργία αντανάκλασεων κοντύτερα στην καρδιά¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Επιπλέον, σε ασθενείς με σκληρότερα αγγεία, όπως οι ηλικιωμένοι και οι υπερτασικοί, τα ανακλώμενα κύματα ταξιδεύουν γρηγορότερα κατά μήκος του αρτηριακού δέντρου. Κατά συνέπεια, και οι μικρές και οι μεγάλες αρτηρίες συμβάλλουν στην δημιουργία πρόωρων ανακλώμενων κυμάτων, τα οποία φθάνοντας στη φάση της πρώιμης συστολής συμβάλλουν με το επόμενο σφυγμικό κύμα, αυξάνοντας σημαντικά τη συστολική πίεση, ενώ η αρτηριακή πίεση πέφτει απότομα στη φάση της διαστολής με μειωμένη διακύμανση διαστολικής πίεσης.

3.4. Κεντρική και περιφερική αρτηριακή σκλήρυνση

Οι ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών ποικίλλουν κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου με περισσότερες ελαστικές τις κεντρικές αρτηρίες και λιγότερο ελαστικές τις περιφερικές αρτηρίες. Αυτή η ετερογένεια προκαλείται από διαφορές στη μοριακή, κυτταρική και ιστολογική δομή του αρτηριακού τοιχώματος κατά μήκος του αρτηριακού δέντρου¹⁶⁰⁻¹⁶¹. Για παράδειγμα, στους ανθρώπους, η ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος έχει τιμή από 4–5 m/s στην ανιούσα αορτή, 5–6 m/s στην κοιλιακή αορτή και τέλος 8–9 m/s στις λαγόνιες και μηριαίες αρτηρίες^{147,162}. Σε μέσης ηλικίας νορμοτασικά άτομα, η διατασιμότητα υπολογίσθηκε με σύστημα echotracking ότι μειώνεται από $40 \text{ kPa}^{-1} \times 10^{-3}$ στη θωρακική αορτή¹⁶⁴ σε $10 - 20 \text{ kPa}^{-1} \times 10^{-3}$ στην καρωτίδα¹⁶⁵ και $5 \text{ kPa}^{-1} \times 10^{-3}$ στην κερκιδική αρτηρία¹⁶⁶.

Αυτή η ετερογένεια στην αρτηριακή σκληρότητα έχει σημαντικές συνέπειες από πλευράς φυσιολογίας και παθοφυσιολογίας. Πράγματι, ένα σφυγμικό κύμα που μεταδίδεται κατά μήκος ελαστικού σωλήνα, ο οποίος δεν διαθέτει σημεία αντανάκλασεων, προοδευτικά εξασθενεί με εκθετικό τρόπο κατά μήκος του σωλήνα. Αντίθετα, ένα σφυγμικό κύμα που μεταδίδεται κατά μήκος ελαστικού σωλήνα ο οποίος διαθέτει πολλαπλά σημεία αντανάκλασεων, προοδευτικά ενισχύεται λόγω των ανακλώμενων κυμάτων. Ιδιαίτερα, στις περιφερικές αρτηρίες, τα ανακλώμενα κύματα μπορεί να ενισχύσουν το σφυγμικό κύμα περισσότερο απ' ό,τι στις κεντρικές αρτηρίες με αποτέλεσμα η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος να είναι μεγαλύτερη στις περιφερικές αρτηρίες. Το αποτέλεσμα είναι ότι το εύρος του κύματος πίεσης είναι μεγαλύτερο στις περιφερικές αρτηρίες σε σχέση με τις κεντρικές. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται φαινόμενο ενίσχυσης (amplification phenomenon).

Λόγω του φαινομένου ενίσχυσης μεταξύ κεντρικών και περιφερικών αρτηριών, δεν είναι ακριβές ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί η βραχιόνια πίεση σφυγμού για την εκτίμηση της αντίστοιχης αορτικής ή καρωτιδικής, ιδίως σε νέα άτομα. Η τοπική σκλήρυνση, η οποία υπολογίζεται ως ο λόγος της πίεσης σφυγμού προς τη σχετική αλλαγή στη διάμετρο του αγγείου, μπορεί να υπερεκτιμηθεί αν στην εξίσωση λανθασμένα χρησιμοποιηθεί η πίεση σφυγμού στη βραχιόνια αρτηρία αντί της πίεσης σφυγμού στην αορτή. Η προοδευτική αύξηση της αρτηριακής σκλήρυνσης κατά μήκος των αρτηριακού δένδρου (stiffness gradient) μπορεί από μόνη της να προκαλέσει δημιουργία ανακλώμενων κυμάτων¹⁶⁷ και να οδηγήσει σε ενίσχυση της πίεσης σφυγμού άμεσα. Στους νέους οι κεντρικές αρτηρίες είναι συνήθως ελαστικότερες από τις περιφερικές. Εντούτοις, αυτή η διαφορά σκληρότητας μπορεί να αντιστραφεί με τη γήρανση ή την υπέρταση. Πράγματι, η σκληρότητα της κοινής καρωτίδας είναι έξι φορές μεγαλύτερη σε έναν 70χρονο νορμοτασικό από αυτήν που είχε σε ηλικία 20 ετών^{143,168,169}. Επιπλέον, σε ηλικιωμένους ασθενείς με υπέρταση ή διαβήτη, η καρωτίδα αρτηρία μπορεί να είναι σκληρότερη από την κοινή μηριαία ή την κερκιδική αρτηρία, των οποίων η σκληρότητα μεταβάλλεται σε μικρό βαθμό με την ηλικία ή την υπέρταση^{168,169}.

Συμπερασματικά, το πιο αποδεκτό πρότυπο του αρτηριακού δέντρου είναι αυτό που το περιγράφει σαν ένα ελαστικό σωλήνα του οποίου οι ελαστικές ιδιότητες επιτρέπουν την δημιουργία και μετάδοση σφυγμικών κυμάτων, τα οποία αντανακλούν σε σημεία υψηλής αντίστασης δημιουργώντας ανακλώμενα κύματα (propagative model). Όσο μεγαλύτερη η σκλήρυνση, τόσο υψηλότερη η ταχύτητα μετάδοσης των κυμάτων.

3.5. Μεθοδολογικά ζητήματα

3.5.1. Μη επεμβατικός προσδιορισμός της αρτηριακής σκλήρυνσης

Σε αντίθεση με τη συνολική αρτηριακή σκλήρυνση, η οποία μπορεί υπολογιστεί μόνο από προκαθορισμένα μοντέλα κυκλοφορίας, η περιφερική και η τοπική αρτηριακή σκλήρυνση μπορούν να μετρηθούν άμεσα, και μη επεμβατικά, επί διαφόρων σημείων και περιοχών κατά μήκος του αρτηριακού δέντρου. Ένα βασικό πλεονέκτημα των περιφερειακών και τοπικών μετρήσεων της αρτηριακής

σκλήρυνσης είναι ότι βασίζονται σε άμεσες μετρήσεις παραμέτρων που συνδέονται έντονα με την ακαμψία των αρτηριακών τοιχωμάτων.^{143,144,170} Οι πίνακες 2–3 περιγράφουν τα κύρια χαρακτηριστικά των διαφόρων μεθόδων, τις συστάσεις για την τυποποίηση των συνθηκών μετρήσεις, καθώς και δείκτες κεντρικής και περιφερικής σκλήρυνσης.

Πίνακας 2: Συσκευές και μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την μέτρηση της αρτηριακής σκλήρυνσης και των ανακλώμενων κυμάτων. (<i>Eur Heart J</i> 2006; doi:10,1093)				
	Συσκευή	Μέθοδος	Περιοχή μέτρησης	Βιβλιογραφική αναφορά
Περιοχική Σκλήρυνση	Complior®	Μηχανοϋποδοχείς	Αορτικό PWV	183
	Sphygmocor®	Τονομέτρηση		221
	WallTrack®	Echo tracking		184
	Artlab®	Echo tracking		144
	Συσκευές U/S	Doppler		303
Τοπική Σκλήρυνση	Walltrack®	Echo tracking	CCA ^b , CFA, BA	196
	NIUS®	Echo tracking	RA	197
	Artlab®	Echo tracking	CCA ^b , CFA, BA	144
	Συσκευές U/S Αγγείων	Echo tracking	CCA ^b , CFA, BA	144
	MRI	Cine-MRI	Ao	144
Συστηματική	Area method	Diastolic decay		211

σκληρύωση (ανάλυση μορφής σφυγμικών κυμάτων)	HDI PW CR-2000®	Τροποπ. Windkessel		207
	SV/PP	Όγκος παλμού και πίεση σφυγμού		212
Ανακλώμενα κύματα	Sphygmocor®	Aix	Επιφανειακές αρτηρίες	216
	Pulse Trace®	Πληθυσμογραφία δακτύλου		189

Αο: αορτή, CCA: κοινή καρωτίδα α., CFA: κοινή μηριαία α., BA: βραχιόνια α., RA: κερκιδική α., SV/PP: όγκος παλμού/πίεση σφυγμού

^aΑορτική / καρωτιδο-μηριαία / καρωτιδο-κερκιδική / και μηριαιο-ιγνυακή PWV

^bΌλες οι επιφανειακές αρτηρίες

Πίνακας 3: Όροι χρήσιμοι κατά την μέτρηση της διατασιμότητας των αγγείων με τη χρήση υπερήχων (<i>Eur Heart J</i> 2006; doi:10,1093)	
Όρος	Ορισμός
Αλλαγή διαμέτρου αγγείου από τον όγκο παλμού	Αλλαγή στη διάμετρο κατά τη διάρκεια της συστολής = συστολική διάμετρος (Ds) – διαστολική διάμετρος (Dd) (mm)
Αλλαγή επιφάνειας διατομής αυλού αγγείου από τον όγκο παλμού	Αλλαγή στην επιφάνεια διατομής του αυλού κατά τη διάρκεια της συστολής, $\Delta A = \pi(D_s^2 - D_d^2) / 4$ (mm ²) D = εσωτερική διάμετρος
Επιφάνεια διατομής τοιχώματος αγγείου	Επιφάνεια διατομής τοιχώματος αγγείου, $WCSA = \pi(D_e^2 - D_i^2) / 4$ (mm ²) με De την εξωτερική διάμετρο και Di την εσωτερική μετρημένες σε φάση διαστολής
Ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών στο σύνολο τους	

Συντελεστής διατασιμότητας (DC)	Σχετική αλλαγή στην επιφάνεια του αυλού κατά τη διάρκεια της συστολής για δεδομένη αλλαγή πίεσης $DC = \Delta A/A \cdot \Delta P$ (kPa ⁻¹) με ΔP = πίεση σφυγμού στο σημείο μέτρησης
Συντελεστής ενδοτικότητας (CC)	Απόλυτη αλλαγή στην επιφάνεια του αυλού κατά τη διάρκεια της συστολής για δεδομένη αλλαγή πίεσης $CC = \Delta A/\Delta P$ (m ² kPa ⁻¹) με ΔP = πίεση σφυγμού στο σημείο μέτρησης
Ελαστικός συντελεστής Paterson	Το αντίστροφο του συντελεστή ενδοτικότητας. $Paterson = A \cdot \Delta P/\Delta A$ (kPa)
Ελαστικές ιδιότητες των υλικών του αρτηριακού τοιχώματος	
Ελαστικός συντελεστής Young ή μεταβλητός ελαστικός συντελεστής	$E_{inc} = [3(1 + A/WCSA)] / DC$ (kPa)

Πίνακας 4: Συστάσεις για την τυποποίηση των μετρήσεων και την κατάσταση των ασθενών (<i>Eur Heart J</i> 2006; doi:10,1093)	
Συγχυτικός Παράγοντας	Πρακτικά
Θερμοκρασία δωματίου	Ελεγχόμενο περιβάλλον σε θερμοκρασία 22±1 °C
Ανάπαυση	Τουλάχιστον 10 λεπτά πριν τη μέτρηση
Ώρα της ημέρας	Ίδια ώρα της ημέρα για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις
Κάπνισμα, φαγητό	Αποχή τουλάχιστον 3 ώρες πριν τη μέτρηση (ειδικά από καφεΐνη)

Αλκοόλ	Αποχή τουλάχιστον 10 ώρες πριν τη μέτρηση
Ομιλία, ύπνος	Ο ασθενής κατά τη διάρκεια της μέτρησης δεν πρέπει να μιλάει ή να κοιμάται
Θέση	Ύπτια κατά προτίμηση. Η θέση μέτρησης πρέπει να αναφέρεται
Σύνδρομο λευκής μπλούζας	Επηρεάζει μετρήσεις που εξαρτώνται από αρτηριακή πίεση
Καρδιακή αρρυθμία	Θα πρέπει να είναι ενήμερος ο ερευνητής σχετικά με την ύπαρξή τους

3.5.1.1. Περιοχικές μετρήσεις της αρτηριακής ακαμψίας

Η αορτή είναι ένα μεγάλο αγγείο και ο προσδιορισμός της σκλήρυνσης της παρουσιάζει ενδιαφέρον για τουλάχιστον δύο λόγους: η θωρακική και η κοιλιακή αορτή έχουν τη μεγαλύτερη συμβολή στη ρυθμιστική λειτουργία των αγγείων^{147,162,164–166}, και η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος κατά μήκος της αορτής αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για διάφορους πληθυσμούς ασθενών.^{171–181} Ωστόσο, όλες οι τοπικές μετρήσεις πιθανώς έχουν ενδιαφέρον.

Πράγματι, το αντιβράχιο είναι το συνηθέστερο σημείο μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, και οι περιφερικότερες αρτηρίες των άκρων είναι αυτές που με ειδικό τρόπο διαφοροποιούνται στην αθηροσκλήρυνση. Η μέτρηση της τοπικής καρωτιδικής σκλήρυνσης μπορεί επίσης να παρέχει σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες, δεδομένου ότι η καρωτίδα αρτηρία είναι μια συχνή περιοχή σχηματισμού αθηρώματος.

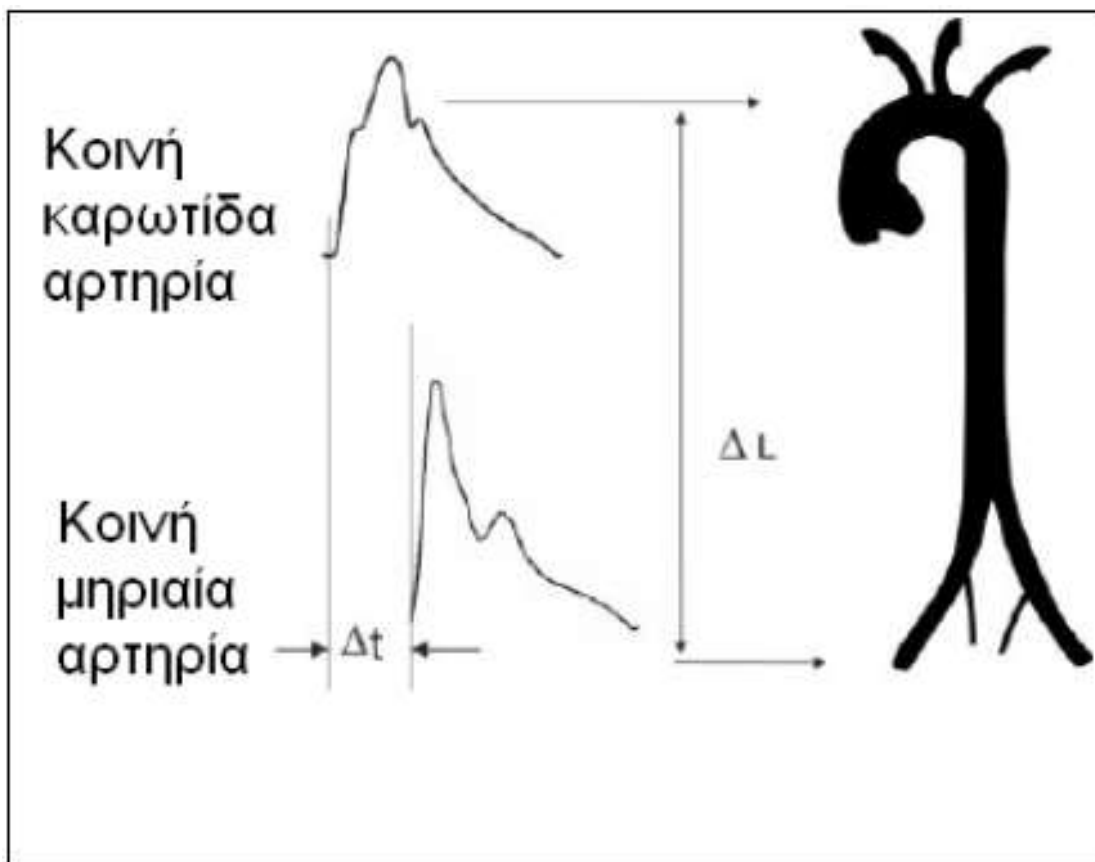
Μετρήσεις ταχύτητας μετάδοσης σφυγμικού κύματος (PWV)

Η μέτρηση PWV είναι γενικά αποδεκτή ως η πιο απλή, μη επεμβατική, ισχυρή και αναπαραγώγιμη μέθοδος προσδιορισμού της αρτηριακής σκλήρυνσης. Ο προσδιορισμός της καρωτιδο-μηριαίας PWV γίνεται άμεσα, και αυτό ανταποκρίνεται στο ευρέως αποδεκτό μεταδοτικό (propagative) μοντέλο του αρτηριακού συστήματος. Η μέτρηση κατά μήκος της αορτής ή του αορτομηριαίου αρτηριακού τμήματος, είναι κλινικά η πιο αξιόπιστη καθώς, η αορτή και οι πρώτοι κλάδοι της είναι αυτό που «βλέπει» η αριστερή κοιλία (LV) και είναι κατά συνέπεια υπεύθυνα για τα περισσότερα από τα παθοφυσιολογικά αποτελέσματα της αρτηριακής σκλήρυνσης. Η μέτρηση της καρωτιδο-μηριαίας PWV έχει χρησιμοποιηθεί σε επιδημιολογικές μελέτες που καταδεικνύουν την προγνωστική αξία της αρτηριακής σκλήρυνσης για καρδιαγγειακά συμβάματα (πίνακας 5). Αντίθετα, η μέτρηση της PWV στο άνω (βραχιόνια αρτηρία) ή κάτω άκρο (μηριαία-ιγνυακή PWV), δεν έχει αποδειχθεί ότι έχει προγνωστική αξία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD).¹⁸²

Η PWV μετρείται συνήθως χρησιμοποιώντας την μέθοδο «foot to foot» διαφόρων κυματομορφών. Αυτές συνήθως λαμβάνονται διαδερμικά, με τη χρήση τασεοϋποδοχέων, από την δεξιά κοινή καρωτίδα και την δεξιά μηριαία (π.χ. καρωτιδο-μηριαία PWV) και προσδιορίζεται η χρονική υστέρηση (Δt ή χρόνος διέλευσης) που μετρείται μεταξύ των «ποδών» των δύο κυματομορφών (εικόνα 5). Ποικίλες κυματομορφές μπορούν να χρησιμοποιηθούν όπως πίεσεως¹⁸³, παλμού¹⁸⁴, ή Doppler.¹⁷⁵ Η απόσταση (D) που καλύπτεται από τα κύματα είναι κατά προσέγγιση ίση με αυτήν μεταξύ των δύο περιοχών καταγραφής. Η PWV υπολογίζεται ως $PWV=D$ (μέτρα) / Δt (δευτερόλεπτα).

Πίνακας 5: Μελέτες που απέδειξαν την προγνωστική αξία της αρτηριακής σκλήρυνσης (<i>Eur Heart J</i> 2006; doi:10,1093)			
Μέθοδος	Βιβλ. αναφορά	Καταληκτικό σημείο	Χαρακτηριστικά πληθυσμού
Αορτική PWV	171	Καρδιαγγειακή θνησιμότητα	ESRD
	174	Καρδιαγγειακή θνησιμότητα	Υπέρταση
	177	Καρδιαγγειακή θνησιμότητα	Ηλικία > 70 έτη
	178	Καρδιαγγειακή θνησιμότητα	ESRD
	172	Στεφανιαία συμβάματα	Υπέρταση
	173	Ολική θνησιμότητα	IGT
	175	Θανατηφόρα ΑΕΕ	Υπέρταση
	180	Καρδιαγγειακή θνησιμότητα και συμβάματα	Μεγάλη ηλικία
	179	Καρδιαγγειακή θνησιμότητα	Γενικός πληθυσμός
	181	Καρδιαγγειακή θνησιμότητα	Γενικός πληθυσμός
176	Καρδιαγγειακή θνησιμότητα	Μεγάλη ηλικία	
Κατιούσα αορτή (επεμβατικά)	302	Επανεμφάνιση ΟΣΣ	ΟΣΣ
Καρωτιδική διατασιμότητα	272	Ολική θνησιμότητα	ESRD
	273	Καρδιαγγειακά επεισόδια	ESRD

ESRD: Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, ΟΣΣ: οξεία στεφανιαία σύνδρομα, IGT: Διαταραχή ανοχής γλυκόζης



Εικόνα 5. Μέτρηση της ταχύτητας μετάδοσης σφυγμικού κύματος μέθοδο «foot to foot» κυματομορφών από την δεξιά κοινή καρωτίδα και την δεξιά μηριαία (π.χ. καρωτιδο-μηριαία PWV). Προσδιορίζεται η χρονική υστέρηση (Δt ή χρόνος διέλευσης) που μετριέται μεταξύ των «ποδών» των δύο κυματομορφών, ενώ η απόσταση (D) που καλύπτεται από τα κύματα είναι κατά προσέγγιση ίση με αυτήν μεταξύ των δύο περιοχών καταγραφής. Η PWV υπολογίζεται ως $PWV = D / \Delta t$ (μέτρα) / Δt (δευτερόλεπτα). (*Eur Heart J* 2006; doi:10,1093)

Εντούτοις, η μέτρηση της απόστασης πρέπει να είναι ακριβής, καθώς μικρές αποκλίσεις μπορούν να επηρεάσουν την υπολογιζόμενη τιμή της PWV.¹⁸⁵ Όσο μικρότερη η απόσταση μεταξύ των δύο σημείων καταγραφής, τόσο μεγαλύτερο το απόλυτο σφάλμα στον υπολογισμό του χρόνου διέλευσης. Μερικοί ερευνητές συστήνουν είτε (i) τη χρησιμοποίηση της συνολικής απόστασης μεταξύ των δύο σημείων καταγραφής, ή (ii) την αφαίρεση της απόστασης από το σημείο στην καρωτίδα α. στη στερνική εντομή από τη συνολική απόσταση, ή (iii) την αφαίρεση της

απόστασης από την καρωτίδα στη στερνική εντομή από την απόσταση μεταξύ στερνικής εντομής και σημείου στη μηριαία αρτηρία^{170,184} Και οι τρεις μέθοδοι είναι προσεγγιστικές και οι απόλυτες διαφορές είναι ασήμαντες σε παρεμβατικές μελέτες με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Εντούτοις, όταν γίνεται σύγκριση δύο πληθυσμών ή τα αποτελέσματα χρησιμοποιούνται σε μετααναλύσεις, οι διαφορές στις μεθόδους μέτρησης του μήκους της διαδρομής του σφυγμικού κύματος αποβαίνουν σημαντικές.

Μερικοί περιορισμοί πρέπει να υπογραμμιστούν. Η κυματομορφή στη μηριαία αρτηρία μπορεί να είναι δύσκολο να καταγραφεί με ακρίβεια σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία, διαβήτη, και αποφρακτική αγγειοπάθεια κάτω άκρων.¹⁷⁰ Σε περιπτώσεις αορτικής, λαγόνιας ή εγγύς μηριαίας στένωσης, το σφυγμικό κύμα μπορεί να εξασθενεί ή καθυστερεί. Η κοιλιακή παχυσαρκία, ιδιαίτερα στους άνδρες, και το μεγάλο μέγεθος του στήθους στις γυναίκες μπορεί να μην επιτρέψει ακριβείς μετρήσεις της διαδρομής του σφυγμικού κύματος.¹⁷⁰

Η συνηθέστερα χρησιμοποιημένη μέθοδος για τον υπολογισμό του χρόνου διέλευσης είναι η μέθοδος «foot to foot». Ως «πόδι» του κύματος καθορίζεται το τέλος της διαστολής, όταν η κυματομορφή εμφανίζει απότομη άνοδο. Ως χρόνος διέλευσης ορίζεται ο χρόνος της διαδρομής του «ποδιού» του κύματος σε μια γνωστή απόσταση.

Μέθοδοι βασισμένες σε αισθητήρες πίεσης

Οι κυματομορφές του σφυγμικού κύματος είναι δυνατό να καταγραφούν ταυτόχρονα, παρέχοντας αυτόματη μέτρηση της PWV με τη χρήση διαφόρων συσκευών. Το Complior System[®] (Colson, Les Lilas, France) χρησιμοποιεί τασεοϋποδοχείς που εφαρμόζονται άμεσα στο δέρμα.¹⁸³ Ο χρόνος διέλευσης καθορίζεται ως ο μέσος όρος ενός αλγόριθμου μεταξύ κυμάτων που καταγράφονται ταυτόχρονα. Ο χειριστής είναι σε θέση να βλέπει τη μορφή των καταγεγραμμένων αρτηριακών κυμάτων και να τα επικυρώνει ή να τα απορρίπτει. Τρεις είναι οι αρτηριακές περιοχές που μπορούν να αξιολογηθούν, η αορτή (καρωτιδο-μηριαία), τα άνω (καρωτιδο-βραχιόνιος) και κάτω (μηριαιο-ραχιαία άκρου ποδός) άκρα. Αυτό το σύστημα χρησιμοποιήθηκε στις περισσότερες από τις επιδημιολογικές μελέτες που αποδεικνύουν την προγνωστική αξία της PWV για καρδιαγγειακά συμβάματα (πίνακας 5).

Τα σφυγμικά κύματα πίεσης μπορούν επίσης να καταγραφούν διαδοχικά σε διαφορετικές περιοχές, και ο χρόνος διέλευσης υπολογίζεται χρησιμοποιώντας αυτή την καταγραφή με ένα ταυτόχρονο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Στο σύστημα SphygmoCor[®] (ArtCor, Sydney, Australia), ένας υψηλής ευκρίνειας τασούποδοχέας (Millar[®]) καταγράφει ένα κεντρικό (π.χ. καρωτίδα αρτηρία) και ένα περιφερικό σφυγμικό κύμα (π.χ. κερκιδική ή μηριαία) και υπολογίζει την PWV από το χρόνο διέλευσης μεταξύ των δύο αρτηριακών περιοχών, σε σχέση με το R-κύμα του ΗΚΓ. Ο χρόνος μεταξύ του ΗΚΓ και του κεντρικού σφυγμικού κύματος αφαιρείται από το χρόνο μεταξύ ΗΚΓ και του περιφερικού σφυγμικού κύματος, υπολογίζοντας το χρόνο διέλευσης του σφυγμικού κύματος. Το αρχικό τμήμα της κυματομορφής της πίεσης χρησιμοποιείται ως σημείο αναφοράς. Με τη συσκευή αυτή είναι δυνατόν να ελεγχθεί η μεταβλητότητα των μετρήσεων σε μια σειρά απ' αυτές επιβεβαιώνοντας την αξιοπιστία των μετρήσεων.

Ιάπωνες ερευνητές υποστήριξαν τη χρήση της PWV μεταξύ βραχίονα-αγκώνα (baPWV) και απέδειξαν ότι η αορτική PWV συσχετίζεται ανεξάρτητα με το baPWV¹⁸⁶. Προηγούμενες παρατηρήσεις σχετικά με τον υπολογισμό του μήκους της διαδρομής του σφυγμικού κύματος ισχύουν και εδώ. Σε μικρές σειρές είτε ηλικιωμένων¹⁸⁷, ή στεφανιαίων ασθενών¹⁸⁸, το baPWV ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακούς θανάτους και συμβάματα.

Μέθοδοι μέτρησης βασισμένες σε Doppler και άλλες μέθοδοι

Τα κύματα που δημιουργούνται από τη διάταση των αγγείων κατά τη μετάδοση του σφυγμικού κύματος, λαμβάνονται από υψηλής ευκρίνειας ηχούποδοχείς (αναπτύσσονται στη συνέχεια) και χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της PWV. Όπως περιγράφηκε νωρίτερα για τη συσκευή SphygmoCor, η PWV υπολογίζεται από διαδοχικές καταγραφές κυμάτων για σύντομο χρονικό διάστημα σε δύο αρτηριακά σημεία (π.χ. κοινή καρωτίδα και μηριαία αρτηρία), χρησιμοποιώντας το R-κύμα του ΗΚΓ για τον υπολογισμό της χρονικής καθυστέρησης.^{184,189}

Ο χρόνος διέλευσης, που απαιτείται για τον προσδιορισμό της PWV, μπορεί να μετρηθεί μεταξύ δύο σφυγμικών κυμάτων, ταυτόχρονα καταγραμμένων από αισθητήρες Doppler¹⁷³ ή με τη βοήθεια ΗΚΓ. Οι μετρήσεις γίνονται συνήθως στη ρίζα της αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας (δηλ. Στο δέρμα πάνω από τη στερνικό βόθρο) και κοντά στο διχασμό της κοιλιακής αορτής (δηλ. στο δέρμα στο επίπεδο του

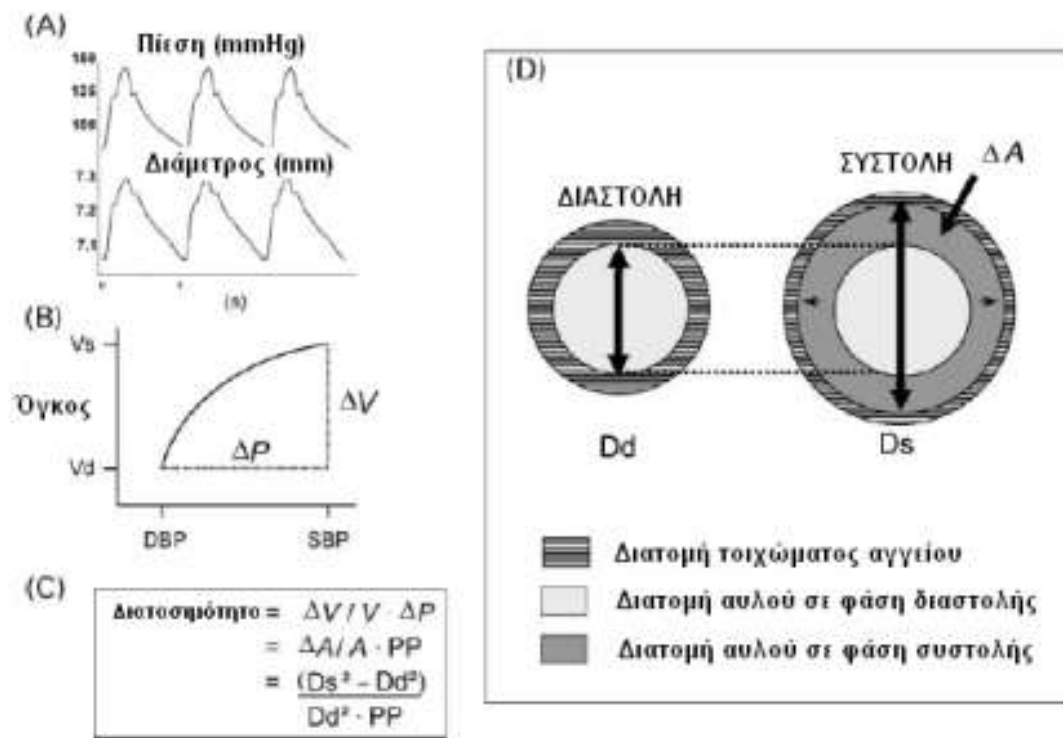
ομφαλού). Ο χρόνος διέλευσης υπολογίζεται αυτόματα. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για να αποδείξει την προγνωστική αξία της αορτικής PWV για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε διαβητικούς ασθενείς¹⁷³ και παρέχει μια ακριβέστερη αξιολόγηση της αορτικής PWV σε σύγκριση με «καρωτιδο-μηριαίες» μεθόδους. Υπάρχουν και άλλες διαθέσιμες συσκευές (που χρησιμοποιούν την PWV) για τον υπολογισμό της αρτηριακής σκλήρυνσης. Αυτές οι συσκευές δεν είναι τόσο ακριβείς όπως αυτές που αναφέρθηκαν νωρίτερα, καθώς χρησιμοποιούν αρτηριακά τμήματα σε κάμψη (π.χ. βραχίονας-αγκώνας) ή εκτιμούν το μήκος της αρτηριακής διαδρομής από το ύψος (δηλ. ύψος σε καθιστή θέση). Επίσης, κάποιες από αυτές δεν κάνουν διόρθωση για ηλεκτρομηχανικό διαχωρισμό της καρδιακής λειτουργίας ή χρησιμοποιούν πρότυπα για αυτή η διόρθωση. Οι τελευταίες έχουν χρησιμοποιηθεί για να αποδείξουν ότι η αορτο-βραχιόνιος PWV αποτελεί προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υπερτασικούς ασθενείς.¹⁹⁰

3.5.1.2. Προσδιορισμός της τοπικής αρτηριακής σκλήρυνσης

Η τοπική σκλήρυνση επιφανειακών αρτηριών μπορεί να αξιολογηθεί υπερηχογραφικά. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον μπορεί να παρουσιάζει η μέτρηση της σκληρίας στην καρωτίδα αρτηρία, καθώς η αθηροσκλήρυνση της αρτηρίας αυτής είναι συχνή. Όλοι οι τύποι των κλασικών, δισδιάστατων συσκευών υπερήχου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να καθορίσουν τη διάμετρο σε φάση διαστολής και των αλλαγών της κατά τη διέλευση του σφυγμικού κύματος. Οι μετρήσεις αυτές είναι περιορισμένης ακρίβειας καθώς για την ανάλυση χρησιμοποιείται οπτική απεικόνιση. Κάποιοι ερευνητές χρησιμοποιούν μαγνητική τομογραφία (MRI) για να την μέτρηση μεταβολών της διαμέτρου εν τω βάθη αγγείων (π.χ. κοιλιακή αορτή). Εντούτοις, το μεγαλύτερο μέρος παθοφυσιολογικών και φαρμακολογικών μελετών έχουν διεξαχθεί με τεχνικές ηχο-παρακολούθησης (Πίνακας 2).

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα είναι ότι η τοπική αρτηριακή σκλήρυνση εξαρτάται άμεσα από την αλλαγή στην πίεση που οδηγεί σε αλλαγή του όγκου, χωρίς να είναι απαραίτητη η χρησιμοποίηση μοντέλων προσομοίωσης της κυκλοφορίας (εικόνα 6). Εντούτοις, επειδή απαιτεί υψηλό βαθμό τεχνικής εμπειρίας και είναι χρονοβόρα, σε σχέση με τη μέτρηση PWV,

η τοπική μέτρηση της αρτηριακής σκλήρυνσης ενδείκνυται μόνο για παθοφυσιολογικές, φαρμακολογικές και θεραπευτικές μελέτες, και όχι για επιδημιολογικές μελέτες. Εντούτοις, ο υπέρηχος είναι αυτήν την περίοδο ο μόνος τρόπος για μη επεμβατική αξιολόγηση των ελαστικών ιδιοτήτων του αρτηριακού τοιχώματος (ελαστικός συντελεστής του Young, αναφέρεται στη συνέχεια),^{153,165,191–193} και τη σχέση μεταξύ του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των αγγείων (IMT) και των ελαστικών ιδιοτήτων τους,¹⁹⁴ ή την επίδραση της εσωτερικής ή εξωτερικής αναδιαμόρφωσης στην αρτηριακή διατασιμότητα.^{184,191,195}



Εικόνα 6. Τοπική αρτηριακή διατασιμότητα . A) ταυτόχρονη καταγραφή των αλλαγών της αρτηριακής πίεσης και της διαμέτρου κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου, B) καμπύλη πίεσης – διαμέτρου, C) Υπολογισμός διατασιμότητας, D) σχηματική απεικόνιση της αλλαγής της διαμέτρου του αγγείου κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου (*Eur Heart J* 2006; doi:10,1093)

Οι συσκευές ηχοπαρακολούθησης αναπτύχθηκαν για να μετρούν τη διάμετρο στο τέλος της φάσης διαστολής και την αλλαγή στη διάμετρο κατά τη διέλευση του σφυγμικού κύματος με πολύ υψηλή ακρίβεια. Οι δύο πρώτες συσκευές ήταν οι Wall Track System¹⁹⁶ και το NIUS02.¹⁹⁷ Αυτές οι συσκευές χρησιμοποιούν ραδιοσήματα και έχουν ακρίβεια 6–10 φορές υψηλότερη απ' ό,τι τα απεικονιστικά συστήματα, τα οποία περιορίζονται από την ανάλυση του monitor. Πράγματι, η ακρίβεια στις

μετρήσεις κατά τις αλλαγές της διαμέτρου είναι της τάξης του $1\mu\text{m}$ ^{196,197} για τα συστήματα ηχοπαρακολούθησης έναντι $\sim 150\mu\text{m}$ (δηλ. το μέγεθος του εικονοκυττάρου-pixel). Αντίστοιχα, η σταθερά απόκλισης κυμαίνεται από 9-25 μm . για τα πρώτα, έναντι 54-60 μm για τους αναλυτές που χρησιμοποιούν εικόνα.¹⁹⁷

Τα συστήματα ηχοπαρακολούθησης έχουν και άλλα σημαντικά πλεονεκτήματα: από τα ίδια υπερηχογραφικά στοιχεία, μπορεί να υπολογιστεί το IMT, από το οποίο μπορεί να υπολογιστεί ο ελαστικός συντελεστής του Young, (αναφέρεται στη συνέχεια),¹⁹⁶ ενώ είναι δυνατό να καθοριστεί η καμπύλη πίεσης – διαμέτρου της αρτηρίας, και κατά συνέπεια να καθοριστεί η αρτηριακή σκλήρυνση για οποιοδήποτε τιμή αρτηριακής πίεσης.^{165,166,191,192} Από το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ δύο διαδοχικών σφυγμικών κυμάτων είναι δυνατό να υπολογιστεί η τοπική PWV.¹⁹⁹ Παθοφυσιολογικές αλλαγές στην αρτηριακή σκλήρυνση είναι δυνατό να αφορούν γεωμετρικές αλλαγές (διάμετρος αυλού και IMT).

Οι περισσότερες από αυτές τις παραμέτρους απαιτούν τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Αυτή πρέπει να είναι η τοπική αρτηριακή πίεση, η οποία, συνήθως, μετράται με τονόμετρα επί των αγγείων που εξετάζονται^{165,200,201} και βαθμονόμηση των κυματομορφών που λαμβάνονται με βάση μέσες και διαστολικές πιέσεις που εξάγονται από ολοκλήρωση άλλων κυματομορφών από τη βραχιόνια ή κερκιδική αρτηρία.^{202,203} ή αυτόματα υπολογίζεται από ειδικά λογισμικά (Sphygmocor, AtCor, Σύδνεϋ, Αυστραλία). Όλες οι επιφανειακές αρτηρίες είναι κατάλληλες για τέτοιου είδους εξέταση, ιδίως η κοινή καρωτίδα αρτηρία, η κοινή μηριαία αρτηρία και η βραχιόνια αρτηρία.

Ο πίνακας 4 δίνει τους ορισμούς διάφορων δεικτών χρησιμοποιούμενων για την μη επεμβατική περιγραφή των ελαστικών ιδιοτήτων των αγγείων, με τη χρήση υπερήχου. Για τον υπολογισμό των ιδιοτήτων του τοιχώματος, παραδεχόμαστε ότι η διατομή της αρτηρίας είναι κύκλος. Οι ελαστικές ιδιότητες της αρτηρίας ως κοίλης δομής αξιολογούνται μέσω της αρτηριακής διατασιμότητας, που καθορίζεται από τη διαφορά της διατομής της αρτηρίας σε φάση συστολής και διαστολής.^{165,196} Οι ελαστικές ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος υπολογίζονται από το συντελεστή ελαστικής αύξησης Young (E_{inc}), ο οποίος λαμβάνει υπόψη το πάχος του αρτηριακού τοιχώματος. Το IMT λαμβάνεται ως μέτρο του πάχους των αρτηριακών τοιχωμάτων. Ο συντελεστής Young, ο οποίος δίνει τις πληροφορίες για τις ιδιότητες του υλικού του τοιχώματος, δεν πρέπει να συγχέεται με τον συντελεστή Peterson, ο οποίος σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη διατασιμότητα και τις ελαστικές ιδιότητες των

μεγάλων αγγείων.²⁰⁴ Ο υπολογισμός του συντελεστή Young από το IMT υποθέτει ότι το τοίχωμα είναι ομοιογενές ως προς τη δομή και τη συμπεριφορά, γεγονός που σημαίνει ότι οι υπολογιζόμενες τιμές μπορεί να υποεκτιμηθούν.

Αν και η καρωτιδο-μηριαία PWV και η καρωτιδική σκληρία παρέχουν παρόμοιες πληροφορίες για την επίδραση της ηλικίας στις ελαστικές ιδιότητες των μεγάλων αρτηριών, αυτό δεν ισχύει για την υπέρταση και τον σακχαρώδη διαβήτη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αρτηρία σκληραίνει περισσότερο από τις καρωτίδες σε σχέση με την ηλικία και τους άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.²⁰⁵ Έτσι, η αρτηρική και η καρωτιδική σκλήρυνση δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ισοδύναμα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

3.5.1.3. Συστηματική αρτηριακή σκλήρυνση

Μια μεθοδολογία που προσομοιάζει την συστηματική κυκλοφορία με ηλεκτρικό κύκλωμα, βασισμένη στο μοντέλο Windkessel,^{206–209} έχει αναπτυχθεί για την εκτίμηση κεντρικής και περιφερικής διατασιμότητας (HDI/PulseWave CR-2000 Research CardioVascular Profiling System; Hypertension Diagnostics Inc., Eagan, MN, USA). Αυτή η τεχνική βασίζεται στην καταγραφή του σφυγμού στην κερκιδική αρτηρία και προσδιορίζει τις αντανάκλασεις σε φάση διαστολής ως φθίνοντα ημιτονοειδή κύματα.

206–209

Η συστηματική αρτηριακή διατασιμότητα μπορεί επίσης να μετρηθεί χρησιμοποιώντας την «μέθοδο της περιοχής»^{210,211} που απαιτεί τη μέτρηση της ροής αίματος στην αρτηρία (ταχύμετρο στην καρωτιδική εντομή) και την πίεση στο εγγύς άκρο της δεξιάς κοινής καρωτίδας με τη χρήση τονόμετρου. Η συστηματική αρτηριακή ακαμψία υπολογίζεται από τον τύπο: $SAC = Ad/[R(Ps - Pd)]$, όπου Ad είναι το εμβαδό κάτω από την καμπύλη της διαστολικής πίεσης του αίματος από το τέλος της συστολής έως το τέλος της διαστολής, R η συνολική περιφερική αντίσταση, Ps η τελοσυστολική πίεση αίματος και Pd η τελοδιαστολική πίεση αίματος (που βαθμονομείται έναντι της αρτηριακής πίεσης στη βραχιόνια αρτηρία). Τέλος, μια αδρή προσέγγιση της συστηματικής ενδοτικότητας που έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν: η αναλογία μεταξύ όγκου παλμού και πίεσης σφυγμού.²¹² Εντούτοις, αυτή η μέθοδος

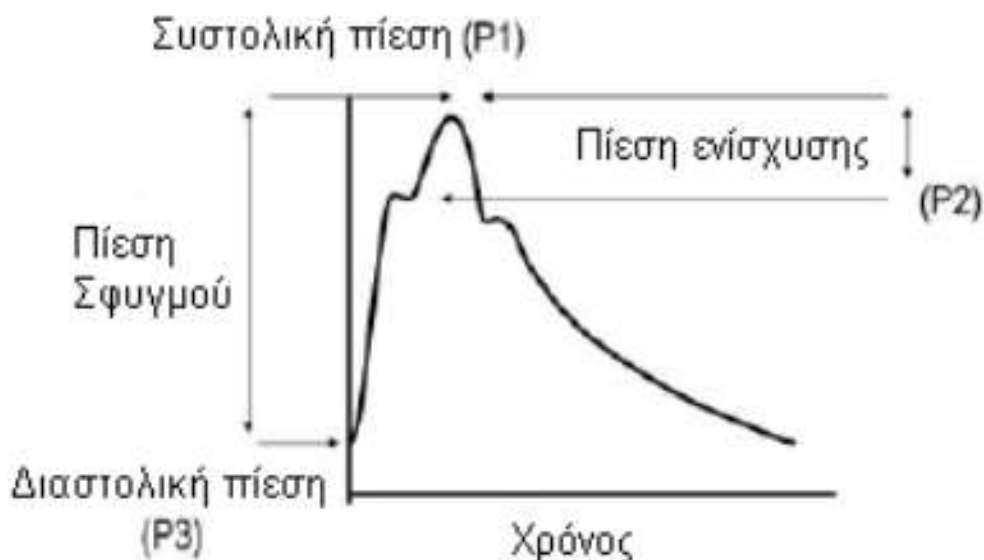
παρουσιάζει δυσκολία στο να μετρηθεί ακριβώς ο όγκος παλμού καθώς και η πίεση σφυγμού στην ανιούσα αορτή μη επεμβατικά.

Εν περιλήψει, οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον μη – επεμβατικό προσδιορισμό της συστηματικής αρτηριακή σκλήρυνσης είναι βασισμένες σε μοντέλα ηλεκτρικών κυκλωμάτων που συνδυάζουν πυκνωτές και αντιστάσεις σε σειρά. Στηρίζονται σε πολυάριθμες θεωρητικές παραδοχές που ακολουθούν την άμεση μέτρηση μιας περιφερικής μέτρησης. Οι θεωρητικοί, τεχνικοί και πρακτικοί περιορισμοί τους συντελούν στην περιορισμένη εφαρμογή τους σε σύγκριση με τις μεθόδους που έχουν αναφερθεί νωρίτερα.^{143,144,170,208,209,213} Μέχρι τώρα, δεν έχει αποδειχθεί ότι η συστηματική αρτηριακή σκλήρυνση αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για καρδιαγγειακά συμβάματα.²¹⁰

3.5.2. Μη επεμβατικός προσδιορισμός των ανακλώμενων κυμάτων

3.5.2.1. Ανάλυση κεντρικών σφυγμικών κυμάτων

Όπως περιγράφεται νωρίτερα, η κυματομορφή της αρτηριακής πίεσης αποτελεί τη σύνθεση ενός κύματος που κινείται προς τα εμπροσθεν (και παράγεται από τη συστολή των κοιλιών) και ενός ανακλώμενου κύματος. Τα κύματα ανακλώνται στην περιφέρεια, κυρίως σε σημεία διχασμού των αρτηριών ή σε σημεία απότομης μεταβολής της σκλήρυνσης των αγγείων. Στα ελαστικά αγγεία, επειδή η PWV είναι χαμηλή, το ανακλώμενο κύμα τείνει να φθάσει πίσω στη ρίζα της αορτής κατά τη διάρκεια της διαστολής. Στην περίπτωση σκληρών αρτηριών, η PWV αυξάνεται και το ανακλώμενο κύμα φθάνει πίσω στις κεντρικές αρτηρίες νωρίτερα, συμβάλλοντας με το προς τα εμπροσθεν κινούμενο κύμα, αυξάνοντας τη συστολική πίεση. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να εκφραστεί ποσοτικά ως δείκτης προσαύξησης (Augmentation Index - AIx) - που ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ της δεύτερης και πρώτης συστολικής αιχμής (P2 - P1) εκφρασμένος ως ποσοστό της πίεσης σφυγμού (εικόνα 7).^{141,148,214} Εκτός από την υψηλή PWV, οι αλλαγές στα σημεία αντανάκλασης μπορούν να επηρεάσουν τον AIx.



Εικόνα 7. Η κυματομορφή του σφυγμικού κύματος στην καρωτίδα καταγράφεται από τασεοϋποδοχείς. Το ύψος P1 πάνω από το σημείο κ΄μψης του κύματος P2 ορίζει την πίεση ενίσχυσης, και ο λόγος αυτής της πίεσης προς την πίεση σφυγμού, τον δείκτη ενίσχυσης Aix (σε ποσοστό επί τις εκατό).*Eur Heart J* 2006; doi:10,1093

Στην κλινική έρευνα, όχι μόνο η διαστολική ΑΠ και το ύψος, το οποίο συσχετίζεται με τα σημεία αντανάκλασης, αλλά και η ηλικία και η αορτική PWV αποτελούν παράγοντες που καθορίζουν τον Aix.²¹⁵ Η κυματομορφή της πίεσης σφυγμού θα πρέπει να προσδιορίζεται σε κεντρικό επίπεδο, πχ την ανιούσα αορτή, δεδομένου ότι αντιπροσωπεύει το πραγματικό φορτίο στο οποίο υποβάλλεται η αριστερά κοιλία και το τοίχωμα των μεγάλων κεντρικών αρτηριών. Η κυματομορφή της πίεσης σφυγμού στην αορτή μπορεί να προσδιοριστεί από την κυματομορφή της πίεσης σφυγμού στην κερκιδική αρτηρία^{216–218} ή από την κυματομορφή της πίεσης σφυγμού στην κοινή καρωτίδα αρτηρία. Και στις δύο αρτηρίες η κυματομορφή της πίεσης σφυγμού μπορεί να καταγραφεί μη επεμβατικά με τασεοϋποδοχείς σε σχήμα σπειροειδούς που διαθέτουν υψηλής ευκρίνειας τονόμετρα Millar (SPT-301, Millar Instruments). Η ευρύτερα χρησιμοποιημένη μέθοδος είναι αυτή του υπολογισμού της κυματομορφή της πίεσης σφυγμού στην αορτή από αυτήν στην κερκιδική αρτηρία με μετατροπή (Sphygmocor, AtCor, Sydney, Australia).^{216–221} Ο λόγος είναι ότι, σε αντίθεση με την καρωτίδα, η κερκιδική αρτηρία υποστηρίζεται καλά από τα οστά του πήχη κάνοντας την μέτρηση πιο αξιόπιστη.

Ο υπολογισμός των κεντρικών αορτικών πιέσεων είναι αποδεκτός ως ακριβέστερος από ότι ο προσδιορισμός του AIX (συζητείται στη συνέχεια).^{215,222-224} Επιπλέον, η πίεση στη βραχιόνιο αρτηρία χρησιμοποιείται αντί αυτής στην κερκιδική αρτηρία για την βαθμονόμηση των κεντρικών πιέσεων, και αυτό μπορεί να εισαγάγει μερικά λάθη.²⁰³

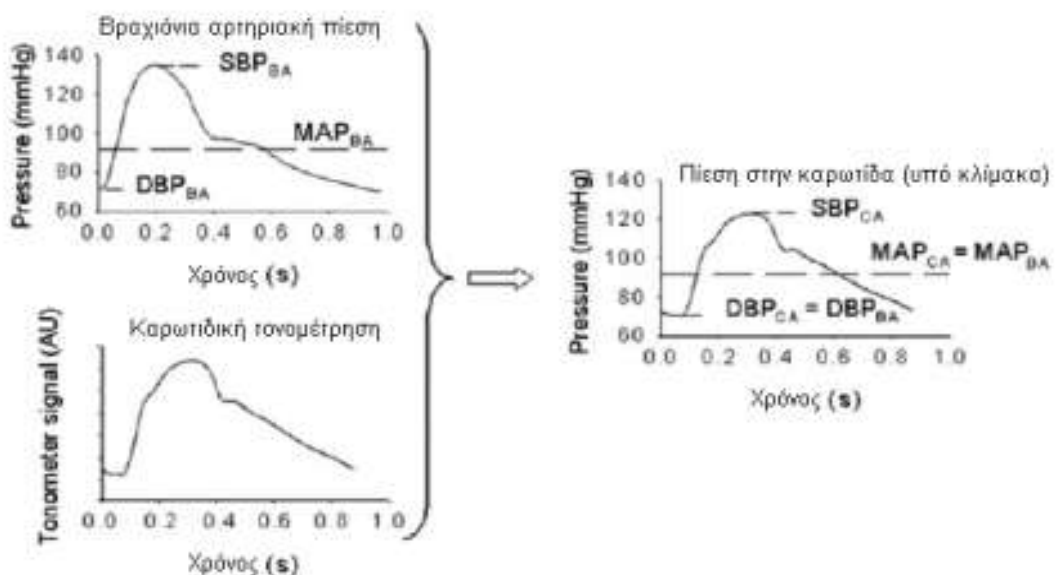
Παρά αυτούς τους περιορισμούς, η τονομέτρηση στην κερκιδική αρτηρία είναι δημοφιλής, δεδομένου ότι είναι απλή να γίνει και είναι καλά ανεκτή από τον ασθενή. Η τονομέτρηση στην καρωτίδα αρτηρία απαιτεί μεγαλύτερη εμπειρία αλλά έχει το πλεονέκτημα ότι δεν απαιτείται μετατροπή για τον προσδιορισμό της κυματομορφής της πίεσης στην αορτή, καθώς οι περιοχές είναι πολύ κοντά και οι κυματομορφές παρόμοιες.²¹⁶

Υπάρχουν δύο σημαντικά ζητήματα στον ποσοτικό προσδιορισμό της αλλαγής στην κυματομορφή που προκαλούν τα ανακλώμενα κύματα καθώς συμβάλλουν με το κύμα σφυγμού. Κατ' αρχάς, είναι απαραίτητο να αξιολογηθεί ο συγχρονισμός και η αναλογία του ανακλώμενου κύματος ως προς το κύμα σφυγμού, δηλ. ο χρόνος που απαιτείται για το κύμα σφυγμού να φθάσει στο σημείο αντανάκλασης (που μάλλον είναι θεωρητικό παρά πραγματικό, καθώς τα ανακλώμενα κύματα είναι σύνθετα κύματα πολλών μικρών κυμάτων) και να επιστρέψει. Το σημείο κάμψης στην καταγραφόμενη κυματομορφή αποτελεί το σημείο εκείνο που το σφυγμικό κύμα συμπίπτει με το ανακλώμενο. Το ποσοστό του ανακλώμενου κύματος στην κυματομορφή που προκύπτει αποτελεί τον AIX. Από τον τρόπο υπολογισμού του (αναλογία πρόσθετης αύξησης της πίεσης πάνω από το σημείο κάμψης προς την πίεση σφυγμού) είναι φανερό ότι είναι αδιάστατο μέγεθος, συνήθως εκφράζεται σαν ποσοστό, και δεν εξαρτάται από την απόλυτη πίεση σφυγμού. Αν και ο προσδιορισμός της αορτικής πίεσης σφυγμού από την κερκιδική αρτηρία αποτελεί καθιερωμένη μέθοδο,^{217,218} η ακρίβεια αυτής της προσέγγισης για τον προσδιορισμό του AIX έχει αμφισβητηθεί.^{167,222-224}

Το δεύτερο ζήτημα, το οποίο αποτελεί πρόκληση, είναι ο υπολογισμός των απόλυτων τιμών των κεντρικών πιέσεων, συμπεριλαμβανόμενης της πίεσης σφυγμού, της πίεση προσαύξησης (augmentation pressure), ή της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Αν και ο AIX αποτελεί σχετική μέτρηση και μπορεί να υπολογιστεί χωρίς βαθμονόμηση, η κεντρική πίεση σφυγμού, η πίεση προσαύξησης, και η συστολική αρτηριακή πίεση είναι απόλυτες τιμές και απαιτούν βαθμονόμηση. Άμεσες μετρήσεις μπορούν να γίνουν στην κοινή καρωτίδα αρτηρία με τη χρησιμοποίηση

τονομέτρων που έχουν βαθμονομηθεί σύμφωνα με τις μεθόδους που πρότειναν οι Kelly και Fitchett²⁰² και ο Van Bortel και συν.^{146,170,203} (εικόνα 4). Η βαθμονόμηση τονομέτρων για την μέτρηση της πίεσης σφυγμού βασίζεται στην παρατήρηση ότι η μέση αρτηριακή πίεση είναι σταθερή κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου και ότι η διαστολική πίεση δεν αλλάζει ουσιαστικά.¹⁴⁷ Στην πράξη, η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) μετριέται σε μια αρτηρία αναφοράς, κατά κανόνα τη βραχιόνια αρτηρία, με ένα εγκεκριμένο πιεσόμετρο και η πίεση σφυγμού υπολογίζεται ως συστολική αρτηριακή πίεση μείον διαστολική αρτηριακή πίεση. Η τονομέτρηση γίνεται στην καρωτίδα αρτηρία. Από αυτά τα δεδομένα μπορεί να υπολογιστεί η απόλυτη τιμή της πίεσης σφυγμού στην αρτηρία που μελετάμε. Μια εναλλακτική λύση είναι να υπολογιστεί η μέση αρτηριακή πίεση από το σφυγμικό κύμα στην καρωτίδα από την περιοχή του κύματος σε αντιστοιχία με τον καρδιακό κύκλο. Η μέση ΑΠ στην καρωτίδα ορίζεται ίση με τη μέση ΑΠ στην βραχιόνια. Η πίεση σφυγμού στην καρωτίδα υπολογίζεται έπειτα από τη διαστολική ΑΠ και τη θέση της μέσης ΑΠ στο σφυγμικό κύμα της καρωτίδας. Η καρωτιδική ΣΑΠ υπολογίζεται με την προσθήκη της πίεσης σφυγμού στην διαστολική ΑΠ (εικόνα 8).^{146,184,200,202,225}

Ο κεντρικός ΑΙχ και η κεντρική πίεση σφυγμού έχουν αποδειχθεί ανεξάρτητοι δείκτες κινδύνου για αυξημένη θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου,^{225,226} και για καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική (PCI)²²⁸, καθώς και σε υπερτασικούς ασθενείς της μελέτης CAFÉ.²²⁹



Εικόνα 8. Μέθοδος βαθμονόμησης για τον υπολογισμό της κεντρικής πίεσης σφυγμού. *Eur Heart J* 2006; doi:10,1093

3.5.2.2. Ανάλυση σφυγμικών κυμάτων σε περιφερικά σημεία

Άλλες τεχνικές προήλθαν από την ανάλυση των κυματομορφών σφυγμικών κυμάτων στην περιφέρεια. Ο προσδιορισμός της αναλογίας εύρους του δευτέρου παραγώγου της κυματομορφής της πίεσης σφυγμού, που προσδιορίζεται από φωτοπληθυσμογραφία δακτύλου (Fukuda Electric Co, Tokyo) χρησιμοποιήθηκε για την μελέτη των αποτελεσμάτων της γήρανσης καθώς και αγγειοδραστικών παραγόντων. Από το δεύτερο παράγωγο του πληθυσμογραφήματος, υπολογίζεται η γωνία κλίσης στο σημείο της δεύτερης (b) και της πρώτης καμπής (a) προκειμένου να υπολογιστεί ο λόγος τους (b/a). Αυτός ο λόγος έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με την αρτηριακή διατασιμότητα και το βαθμό της αθηροσκλήρωσης.²³⁰ Ένα πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι ο σφυγμός στο δάκτυλο μπορεί να καταγραφεί εύκολα, γεγονός που κάνει τη συσκευή αυτή χρήσιμη για επιδημιολογικές μελέτες. Μια ανάλογη συσκευή που έχει αναπτυχθεί με βάση την πληθυσμογραφία δακτύλου (Pulse Trace®, Micro Medical, Rochester, UK), έχει εγκριθεί για διαφορετικές εφαρμογές και νόσους.^{189,231}

3.5.3. Κεντρική και περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) και πίεση σφυγμού (ΠΣ)

Η περιφερική συστολική ΑΠ καθώς και η αντίστοιχη πίεση σφυγμού συχνότερα μετρώνται στη βραχιόνια αρτηρία και δεν πρέπει να συγχέονται με τις κεντρικές συστολική ΑΠ και πίεση σφυγμού που μετρώνται στην καρωτίδα αρτηρία. Όπως περιγράφηκε νωρίτερα, στις περιφερικές αρτηρίες, τα σημεία αντανάκλασης είναι εγγύτερα, και τα ανακλώμενα κύματα ταξιδεύουν γρηγορότερα απ' ό,τι στις κεντρικές αρτηρίες που είναι λιγότερο σκληρές σε νέα άτομα. Κατά συνέπεια, στα άτομα αυτά, σύμφωνα με «φαινόμενο ενίσχυσης», το εύρος του σφυγμικού κύματος είναι υψηλότερο στις περιφερικές αρτηρίες σε σχέση με τις κεντρικές, και η βραχιόνια συστολική ΑΠ και πίεση σφυγμού υπερεκτιμούν τις αντίστοιχες κεντρικές.²³²

3.5.3.1. Κεντρική πίεση σφυγμού, ΑΙx, και αρτηριακή σκλήρυνση

Επειδή η κεντρική ΣΑΠ και ΠΣ, ο ΑΙx και η PWV αυξάνονται με την ηλικία, στην υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη, και την υπερχοληστερολαιμία και συνδέονται με βλάβη οργάνων στόχων [υπερτροφία αριστεράς κοιλίας (LVH), μικροαλβουμινουρία, πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων (IMT), και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία] και σχετίζονται με την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεως, συχνά χρησιμοποιούνται αντί δεικτών αρτηριακής σκλήρυνσης. Αυτό είναι μια υπεραπλούστευση και δεν πρέπει να συμβαίνει για διάφορους λόγους.

Κατ' αρχήν, εξαρτώνται από διαφορετικούς παράγοντες. Η κεντρική ΣΑΠ και ΠΣ καθώς και ο ΑΙx εξαρτώνται από την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, το εύρος των ανακλώμενων κυμάτων, το σημείο αντανάκλασης, καθώς και τη διάρκεια αλλά και τη μορφή της κοιλιακής συστολής (καρδιακός ρυθμός και συστολή κοιλίας),²²³ ενώ η αορτική PWV, η οποία είναι η ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος, αντιπροσωπεύει πραγματικά την αρτηριακή σκλήρυνση, σύμφωνα με την εξίσωση Bramwell-Hill (εικόνα 5). Δεύτερον, διάφορες παθοφυσιολογικές καταστάσεις και φάρμακα μπορούν να αλλάξουν την κεντρική ΠΣ και τον ΑΙx χωρίς να επηρεάσουν την αορτική PWV.^{215,233} Τρίτον, ο ΑΙx είναι πιο ευαίσθητος σε αλλαγές του καρδιακού ρυθμού απ' ότι η αορτική PWV.^{224,234–236} Τέταρτον, στον φυσιολογικό πληθυσμό της Anglo Cardiff Collaborative Study²³⁷ η επίδραση της ηλικίας είναι υψηλότερη στον ΑΙx απ' ότι στην αορτική PWV, πριν τα 50 έτη. Το αντίστροφο ισχύει μετά τα 50 έτη.

Διάφορες μέθοδοι για τον προσδιορισμό της αρτηριακής σκλήρυνσης για κλινικές εφαρμογές αλλά ερευνητικούς σκοπούς προτείνονται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6: Μέθοδοι μέτρησης της αρτηριακής σκλήρυνσης σε κλινικές μελέτες (<i>Eur Heart J</i> 2006; doi:10,1093)			
Παράμετρος	Χαρακτηριστικά	Περιορισμοί	Προγν. Αξία
Καρωτιδο-μηνιαία PWV	1)Η καλύτερη μέθοδος προσδιορισμού αρτηριακής σκλήρυνσης. 2)Ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος κατά	1)Εξάρτηση από ΑΠ 2)Ανακριβείς μετρήσεις μήκους	+++

	μήκος μιας αρτηρίας (L/Δt σε m/s)		
Ανάλυση κεντρικών σφυγμικών κυμάτων	1)Κεντρική Πίεση Σφυγμού 2)Κεντρική ΣΑΠ 3)Κεντρική πίεση ενίσχυσης 4)Κεντρικός Aix (Aix = AP/PP)	Έμμεση μέτρηση	++
Σκλήρυνση τοπικών αρτηριών	1)Διατασιμότητα καρωτίδων 2)Ενδοτικότητα καρωτίδων 3)Καρωτιδικός συντελεστής Young 4)Λαμβάνει υπ' όψιν τα επίπεδα της ΑΠ	1)Απαιτεί συστήματα echotracking 2)Απαιτεί μέτρηση της τοπικής ΑΠ	+

3.6. Κλινικές εφαρμογές

Η αρτηριακή σκλήρυνση και τα ανακλώμενα κύματα έχουν γίνει αποδεκτά ως οι σημαντικότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την αύξηση της ΣΑΠ και της ΠΣ σε ηλικιωμένους συντελώντας σημαντικά στην εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και εμφραγμάτων του μυοκαρδίου. Στη συνέχεια συνοψίζονται οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η αύξηση στην αρτηριακή σκλήρυνση και τα ανακλώμενα κύματα προκαλούν καρδιαγγειακές επιπλοκές. Αφετέρου, γίνεται ανασκόπηση στις τρεις βασικές κλινικές εφαρμογές της αρτηριακής σκλήρυνσης και των ανακλώμενων κυμάτων: παθοφυσιολογικές μελέτες, καθημερινή κλινική χρήση, και μελέτες παρέμβασης.

3.6.1. Παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών επιπλοκών

Μια γενικά αποδεκτή μηχανιστική άποψη είναι ότι η αύξηση στην αρτηριακή σκλήρυνση προκαλεί πρόωρη επιστροφή των ανακλώμενων κυμάτων σε φάση πρώιμης συστολής, αυξάνοντας την κεντρική ΠΣ, και κατά συνέπεια τη ΣΑΠ. Η αυξημένη ΣΑΠ αυξάνει το προφορτίο της αριστεράς κοιλίας, και των απαιτήσεων σε οξυγόνο του μυοκαρδίου. Επιπλέον, η αρτηριακή σκλήρυνση σχετίζεται με

υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας^{223,238-240} ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία συμβάματα, σε νορμοτασικούς και υπερτασικούς ασθενείς.^{147,148,193,239} Η αύξηση της κεντρικής ΠΣ και η μείωση της διαστολικής ΑΠ, μπορεί να προκαλέσει υπενδοκάρδια ισχαιμία. Η μέτρηση της αορτικής σκλήρυνσης, η οποία αντικατοπτρίζει τις αλλαγές που έχει υποστεί το αρτηριακό τοίχωμα, μας δίνει εικόνα για την κατάσταση των στεφανιαίων αγγείων. Πράγματι, η αορτική σκλήρυνση που συνοδεύει την αύξηση της ηλικίας και την παρουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, προκαλείται από διάφορα φαινόμενα όπως το σπάσιμο των ινών ελαστίνης, την αυξημένη παραγωγή κολλαγόνου, την ανάπτυξη ινώδους ιστού, την παρουσία φλεγμονής, τη νέκρωση των λείων μυϊκών ινών, την δημιουργία αποτιτανώσεων, και τη διάχυση μακρομορίων μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα.^{163,204,241} Όλα αυτά τα φαινόμενα είναι γνωστό ότι συμβαίνουν και στα στεφανιαία αγγεία παράλληλα με την αορτή.²⁴²

Η αύξηση της αρτηριακής σκλήρυνσης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων μέσω διάφορων μηχανισμών, όπως η αύξηση της κεντρικής ΠΣ, που επιδρά στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του τοιχώματος τόσο των ενδοκρανιακών, όσο και των εξωκρανιακών αρτηριών, αυξάνει το πάχος του τοιχώματος των καρωτίδων και την δημιουργία στένωσης και αθηρωματικών πλακών,^{195,243,244} την πιθανότητα ρήξης τους,²⁴⁵ και την εγκατάσταση αλλά και βαρύτητα βλαβών στην εγκεφαλική λευκή ουσία.²⁴⁶ Η μέτρηση της αορτικής σκλήρυνσης, η οποία ενσωματώνει τις αλλαγές που έχει υποστεί το αρτηριακό τοίχωμα, μπορεί να μας δώσει εικόνα για την κατάσταση των αγγείων του εγκεφάλου. Μια άλλη εξήγηση δίνεται από τη μεγαλύτερη αντίσταση εισόδου του αίματος στον εγκέφαλο έναντι άλλων οργάνων.²⁴⁷ Η αυξημένη ροή αίματος σε συνδυασμό με τις χαμηλές αντιστάσεις σε αυτά τα όργανα εκθέτουν τις μικρές αρτηρίες του εγκεφάλου στις υψηλές διακυμάνσεις της πίεσης, η οποίες υπάρχουν στις καρωτίδες και τις σπονδυλικές αρτηρίες.²⁴⁷ Τέλος, η στεφανιαία νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίες επάγονται από την υψηλή ΠΣ και την αρτηριακή σκλήρυνση, αποτελούν επίσης παράγοντες κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

3.6.2. Κλινική εφαρμογή: παθοφυσιολογικές μελέτες

Η αρτηριακή σκλήρυνση και τα ανακλώμενα κύματα χρησιμοποιούνται ευρέως σε μελέτες παρατήρησης για την ανάλυση των αιμοδυναμικών αλλαγών που παρατηρούνται σε διάφορες κλινικές καταστάσεις με στόχο την κατανόηση της παθογένεσης των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Επί πρόσθετα οι γενετικές και μοριακές ανωμαλίες των αρτηριακών νόσων έχουν αλλάξει το πρίσμα μέσα από το οποίο μελετώνται οι μοριακοί και κυτταρικοί παράγοντες που καθορίζουν την αρτηριακή σκλήρυνση. Αυτές οι προσεγγίσεις έχουν οδηγήσει στη διατύπωση νέων υποθέσεων σχετικά με τις φαρμακολογικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις για την πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Οι μοριακοί και κυτταρικοί παράγοντες που καθορίζουν την αρτηριακή σκλήρυνση έχουν ανασκοπηθεί σε πολλές δημοσιεύσεις.^{163,241,248} Η σκλήρυνση του αγγειακού τοιχώματος εξαρτάται από την αναλογία των δύο κυρίαρχων δομικών πρωτεϊνών του: το κολλαγόνο και την ελαστίνη. Υπερπαραγωγή κολλαγόνου και μειωμένες ποσότητες ελαστίνης συμβάλλουν

στην αρτηριακή σκλήρυνση. Πρόσφατες ανοσοϊστοχημικές μελέτες απέδειξαν ότι η αρτηριακή σκλήρυνση επηρεάζεται όχι μόνο από την ποσότητα και την πυκνότητα των δομικών αυτών υλικών αλλά και από την χωροδιάταξή τους.¹⁶³

Μεγάλος αριθμός δημοσιεύσεων και πολλές ανασκοπήσεις^{141,142,248} αναφέρουν τις διάφορες παθοφυσιολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με αρτηριακή σκλήρυνση και αυξημένα ανακλώμενα κύματα (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένη αρτηριακή σκλήρυνση και / ή ανακλώμενα κύματα (<i>Eur Heart J</i> 2006; doi:10,1093)		
Γήρανση	Παράγοντες καρδιαγ. κινδύνου:	Καρδιαγγειακές νόσοι:
Φυσιολογικές καταστάσεις: <ul style="list-style-type: none">- Χαμηλό βάρος γέννησης- Εμμηνόπαυση- Έλλειψη σωματικής δραστηριότητας	<ul style="list-style-type: none">- παχυσαρκία- κάπνισμα- υπέρταση- υπερχοληστερολαιμία- διαταραχή μεταβ γλυκόζης	<ul style="list-style-type: none">- στεφανιαία νόσος- συμφορητική καρδ ανεπάρκεια- ΑΕΕ

<p>Γενετικοί παράγοντες:</p> <ul style="list-style-type: none"> - οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης - οικογενειακό ιστορικό διαβήτη - οικογενειακό ιστορικό εμφράγματος - γενετικοί πολυμορφισμοί 	<ul style="list-style-type: none"> - μεταβολικό σύνδρομο - ΣΔτ1 - ΣΔτ2 - Υπερομοκουστεϊναιμία - Υψηλή CRP 	<p>Μη καρδιαγγειακές παθήσεις:</p> <ul style="list-style-type: none"> - νεφρική νόσος τελικού - μέσης βαρύτητας νεφρική νόσος - Ρευμ Αρθρίτιδα - Αγγειίτιδα - ΣΕΛ
---	--	--

Εκτός από την κυρίαρχη επίδραση της γήρανσης,^{145,237} στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονται (i) φυσιολογικές καταστάσεις, όπως το χαμηλό βάρος γέννησης,²⁴⁹ η φάση του κύκλου,²⁵⁰ η εμμηνόπαυση,²⁵¹ η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας,²⁵² (ii) το γενετικό υπόβαθρο όπως οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης,²⁵³ σακχαρώδη διαβήτη²⁵⁴ ή εμφράγματος του μυοκαρδίου,²⁵⁴ και γενετικοί πολυμορφισμοί,^{255,256} (iii) παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου όπως η παχυσαρκία,²⁵⁷ το κάπνισμα,²⁵⁸ η υπέρταση,^{148,259} η υπερχοληστερολαιμία,^{257,260,261} η διαταραχή ανοχής γλυκόζης,^{262,263} το μεταβολικό σύνδρομο,^{257,263} ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 και 2,^{263,264} η υπερομοκουστεϊναιμία,²⁶⁵ και τα υψηλά επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης,^{266,267} (iv) καρδιαγγειακές παθήσεις όπως η στεφανιαία νόσος,¹⁷² η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια,¹⁵³ και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο¹⁷⁵ και (v) μη καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου,^{171,226} η μέσης βαρύτητας χρόνια νεφρική βλάβη,²⁶⁸ η ρευματοειδής αρθρίτιδα,^{269,270} η αγγειίτιδα,²⁶⁶ και ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος.²⁷¹

Η συμβολή αυτών των διαφορετικών παραγόντων στην αρτηριακή σκλήρυνση και τα ανακλώμενα κύματα έχει αποδειχθεί μέσα από πολυπαραγοντικές αναλύσεις. Οι σημαντικότερες παράμετροι που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη κατά την αξιολόγηση του βαθμού αρτηριακής σκλήρυνσης, είναι η ηλικία και η αρτηριακή πίεση και, σε μικρότερο βαθμό, το φύλο και οι κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

3.6.3. Κλινική εφαρμογή: αρτηριακή σκλήρυνση στην καθημερινή κλινική πράξη

Ένας σημαντικός λόγος για τον προσδιορισμό της αρτηριακής σκλήρυνσης και των ανακλώμενων κυμάτων στην καθημερινή κλινική πράξη προέρχεται από το γεγονός ότι η αρτηριακή σκλήρυνση έχει ανεξάρτητη προγνωστική αξία για τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Κατωτέρω θα ανασκοπηθεί η προγνωστική αξία της ΑΣ ως προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Προγνωστική αξία της αρτηριακής σκλήρυνσης και των ανακλώμενων κυμάτων για καρδιαγγειακά συμβάματα

Έμμεσα στοιχεία για την επίδραση της αρτηριακής σκλήρυνσης στα καρδιαγγειακά συμβάματα προέρχονται από μελέτες συγχρονικές (cross-sectional) που δείχνουν ότι η αρτηριακή σκλήρυνση, από τη μια πλευρά, και οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα απ' την άλλη, συσχετίζονται (Πίνακας 7). Ένας σημαντικός περιορισμός αυτών των μελετών είναι ο συγχρονικός σχεδιασμός τους. Πράγματι, αν και αυτές οι μελέτες αποδεικνύουν σαφή συσχέτιση μεταξύ της αορτικής σκλήρυνσης και των άλλων δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου ή αθηροσκλήρωσης, δεν είναι δυνατό να συμπεράνουμε την προγνωστική αξία της αρτηριακής σκλήρυνσης για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων επειδή οι ασθενείς δεν παρακολουθήθηκαν. Με άλλα λόγια, αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι η αρτηριακή σκλήρυνση ήταν ένας δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου, αλλά δεν αποδείχθηκε η προγνωστική της αξία ως ενδιάμεσο «καταληκτικό σημείο».

Προγνωστική αξία ως ενδιάμεσο «καταληκτικό σημείο»

Οι πίνακες 5 και 8 συνοψίζουν τις επιδημιολογικές μελέτες που έχουν καταδείξει την ανεξάρτητη προγνωστική αξία της αρτηριακής σκλήρυνσης, της καρωτιδικής πίεσης σφυγμού, και του Aix, για καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι περισσότερες αποδείξεις αφορούν την αορτική σκλήρυνση όπως αυτή υπολογίζεται από τη μέτρηση της καρωτιδο-μηριαίας PWV. Η αορτική σκλήρυνση έχει ανεξάρτητη προγνωστική αξία για θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία και καρδιαγγειακή θνησιμότητα, θανατηφόρα και μη στεφανιαία επεισόδια, και θανατηφόρα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε ασθενείς με ανεπίπλεκη υπέρταση,^{172,174,175} σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2,¹⁷³ νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου,^{171,178} ηλικιωμένα

άτομα,^{177,180} και σε γενικό πληθυσμό.^{176,179,181} Είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο ότι η αορτική σκλήρυνση αποτελεί ενδιάμεσο «καταληκτικό σημείο» για καρδιαγγειακά συμβάματα.

Η ανεξάρτητη προγνωστική αξία της αορτικής σκλήρυνσης έχει καταδειχθεί μετά προσαρμογή προς τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της βραχιόνιας πίεσης σφυγμού. Αυτό δείχνει ότι η αορτική σκλήρυνση έχει καλύτερη προγνωστική αξία από κάθε έναν από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον, η αορτική σκλήρυνση διατηρεί την προγνωστική της αξία του για στεφανιαία επεισόδια μετά από προσαρμογή για το Framingham risk score, προτείνοντας ότι η αορτική σκλήρυνση έχει επιπλέον αξία σε συνδυασμό με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.¹⁷² Ένας λόγος μπορεί να είναι ότι η αορτική σκλήρυνση περιγράφει τη βλάβη που προκαλεί η δράση για μεγάλο χρονικό διάστημα όλων των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στο αορτικό τοίχωμα, ενώ οι τιμές της αρτηριακής πίεσης, της γλυκόζης, και των λιπιδίων μπορούν να κυμανθούν κατά την πάροδο του χρόνου και οι τιμές τους, που καταγράφονται σε κάποιο χρονικό διάστημα μπορεί να μην αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα της βλάβης στο αρτηριακό τοίχωμα.

Πίνακας 8: Μελέτες που απέδειξαν την προγνωστική αξία της κεντρικής πίεσης σφυγμού και του Aix (<i>Eur Heart J</i> 2006; doi:10,1093)			
Μέθοδος	Βιβλ. αναφορά	Καταληκτικό σημείο	Χαρακτηριστικά πληθυσμού
Κεντρική πίεση σφυγμού	237	Ολική θνησιμότητα	ESRD
	239	Καρδιαγγειακά συμβάματα	Υπέρταση
Καρωτιδικός Aix	236	Ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα	ESRD
	238	Βαρύτητα στεφανιαίων επεισοδίων	Αγγειοπλαστική
	239	Καρδιαγγειακά συμβάματα	Υπέρταση
ESRD: Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου			

Τα στοιχεία είναι ισχυρά όσο αφορά την αρτηριακή σκλήρυνση σε άλλα σημεία. Η καρωτιδική σκλήρυνση είχε αξία για την πρόγνωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε μικρό αριθμό ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου²⁷² ή μετά από μεταμόσχευση νεφρού,²⁷³ αλλά δεν αποδείχθηκε ανεξάρτητη αξία σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με γνωστή αρτηριακή νόσο.²⁷⁴ Περιοχές των άνω και κάτω άκρων, λόγω της ιδιαίτερης παθοφυσιολογίας τους,^{147,162,166,168,192} μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές για το βαθμό βλάβης που έχουν υποστεί η αορτή, οι εγκεφαλικές, και οι στεφανιαίες αρτηρίες. Πράγματι, σε αντίθεση με την καρωτιδομηριαία PWV, ούτε η βραχιόνια PWV ούτε η μηριαιο-ιγνυακή PWV δεν μπόρεσαν να προβλέψουν την καρδιαγγειακή έκβαση σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.¹⁸²

Τέλος, ο κεντρικός ΑΙx και η πίεση σφυγμού, άμεσα μετρημένα με καρωτιδικά τονόμετρα^{226,227} ή υπολογισμένα από μετρήσεις στην κερκιδική αρτηρία,^{228,229} αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου^{226,227} και καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική²²⁸ και τους υπερτασικούς ασθενείς της μελέτης CAFÉ,²²⁹ μια υπομελέτη της ASCOT²⁷⁵ (πίνακας 8). Εντούτοις, τα δεδομένα σχετικά με την προγνωστική αξία και των δύο αυτών των παραμέτρων σε άλλες ομάδες των ασθενών και το γενικό πληθυσμό είναι λιγοστά. Σε ηλικιωμένες υπερτασικές γυναίκες, μελέτη ANBP2, δεν φάνηκε να υπερτερεί σε προγνωστική αξία η χρήση καρωτιδικού τονομέτρου (ΑΙx ή ολική αρτηριακή ενδοτικότητα) σε σύγκριση με τη χρήση βραχιόνιου πιεσόμετρου.²¹⁰ Η μέθοδος ανάλυσης των δεδομένων σε αυτή τη μελέτη έχει αμφισβητηθεί.²⁷⁶

Προγνωστική αξία για τη μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων

Αν και η μέτρηση της σκλήρυνσης παρέχει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, η αξία της αρτηριακής σκλήρυνσης στη μείωση τους με τη χορήγηση κατάλληλης αγωγής δεν έχει ακόμα αποδειχθεί κατηγορηματικά. Σημαντικές πληροφορίες θα προσφέρει η διερεύνηση σχετικά με το αν η μείωση της PWV συνδέεται με ανάλογη μείωση αυτών των συμβαμάτων, ανεξάρτητα από τη ρύθμιση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η μείωση της αρτηριακής σκλήρυνσης μπορεί να απεικονίζει την αποκατάσταση της βλάβης του αρτηριακού τοιχώματος, ενώ η ΑΠ, η γλυκαιμία και τα λιπίδια μπορούν να βελτιωθούν σε μερικές εβδομάδες με τη χρήση κατάλληλης αγωγής, χωρίς όμως αποκατάσταση των βλαβών των αγγείων ή μείωση της αρτηριακής σκλήρυνσης, η οποία απαιτεί μακροχρόνια ρύθμιση των παραπάνω παραγόντων.

Άμεση απάντηση στο θέμα της προγνωστικής αξίας της μείωσης της αορτικής σκλήρυνσης στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων δε έχει ακόμα δοθεί στον γενικό πληθυσμό. Οι Guerin και συν.²⁷⁷ παρείχαν την πρώτη σαφή ένδειξη σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, που δείχνει ότι η μη ανταπόκριση της ΡWV στη μείωση της ΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα θνησιμότητας. Η επίδραση της ελάττωσης της αορτικής σκλήρυνσης στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα, τα στεφανιαία συμβάματα, και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια μένει να αποδειχθεί και σε άλλους πληθυσμούς, ειδικά σε εκείνους με χαμηλότερο αλλά ακόμα υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, δηλ. υπέρτασικούς, δυσλιπιδαιμικούς, διαβητικούς, και ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια.

Εάν η μείωση της κεντρικής ΠΣ συνδέεται με συνακόλουθη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ανεξάρτητα από τη ρύθμιση των κλασσικών παραγόντων κινδύνου, παραμένει αναπόδεικτο. Υπάρχουν έμμεσες αποδείξεις. Στη μελέτη REASON,^{278,279} μόνο ο συνδυασμός περινδοπρίλης / ινδαπαμίδης μείωσε σημαντικά τα ανακλώμενα κύματα στις καρωτίδες, με συνέπεια μείωση της κεντρικής ΣΑΠ και ΠΣ, οδηγώντας σε μια σχετική ελάττωση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας²⁷⁹ σε αντίθεση με τη μη ανταπόκριση της αντίστοιχης ΠΣ και υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με ατενολόλη. Η CAFFE²²⁹ μια υπομελέτη της ASCOT,²⁷⁵ έδειξε ότι ο κεντρικός ΑΙx και η αντίστοιχη πίεση σφυγμού αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υπέρτασικούς ασθενείς και ότι η μείωση της κεντρικής ΣΑΠ και της ΠΣ ήταν υψηλότερη στην ομάδα αμλοδιπίνη + περινδοπρίλη απ' ότι στην ομάδα ατενολόλη + θειαζίδη, παρά την παρόμοια μείωση της ΣΑΠ και ΠΣ στη βραχιόνια αρτηρία.

Φυσιολογικές τιμές σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες

Για να κατανοήσουμε καλύτερα την προγνωστική αξία των δεικτών αρτηριακής σκλήρυνσης σε κάθε ασθενή ξεχωριστά, απαιτείται να ορίσουμε το εύρος των φυσιολογικών τιμών σε κάθε πληθυσμό. Αυτό απαιτεί και συγχρονική και μακροχρόνια (longitudinal) προσέγγιση προκειμένου να εξουδετερωθούν τυχόν σφάλματα σχεδιασμού και να παρασχεθούν μεγαλύτερης αξίας αποδείξεις για την προγνωστική αξία και την αιτιότητα. Ενδεχόμενες διαφορές ανάμεσα στις φυσιολογικές τιμές μεταξύ διαφόρων πληθυσμών (πχ. διαφορετικές φυλές) πρέπει να διερευνηθούν, καθώς ενδέχεται να συμβάλουν στην ερμηνεία της διαφοράς που υπάρχει στον καρδιαγγειακό κίνδυνο από περιοχή σε περιοχή και από πληθυσμιακή ομάδα σε άλλη.²³⁷

3.6.4. Κλινική εφαρμογή: αρτηριακή σκλήρυνση σε παρεμβατικές μελέτες

Ένας μεγάλος αριθμός δημοσιεύσεων και πολλών ανασκοπήσεων^{1,3,31} αποδεικνύει τις αλλαγές στην αρτηριακή σκλήρυνση και τα ανακλώμενα κύματα μετά από διάφορες παρεμβάσεις, φαρμακευτικές ή μη (πίνακας 9). Στις μη-φαρμακευτικές παρεμβάσεις περιλαμβάνονται η σωματική άσκηση²⁵², η δίαιτα [που περιλαμβάνει: απώλεια βάρους,²⁸⁰ περιορισμός προσλαμβανόμενου άλατος,²⁸¹ μέτρια κατανάλωση οينوπνεύματος,²⁸² σκόρδο,²⁸³ άλφα-λινολεϊκό οξύ,²⁸⁴ και λάδι ψαριών²⁸⁵], καθώς και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.²⁸⁶

Στους φαρμακευτικούς παράγοντες που μπορούν να μειώσουν την αρτηριακή σκλήρυνση περιλαμβάνονται (i) τα αντιϋπερτασικά: διουρητικά,^{198,287} βήτα-αποκλειστές,²⁸⁷ αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης,^{198,288,289} αποκλειστές υποδοχέων 1 αγγειοτασίνης,²⁹⁰ και αναστολείς διαύλων ασβεστίου,²⁹¹ (ii) τα φάρμακα που χορηγούνται σε καρδιακή ανεπάρκεια: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης,¹⁵³ νιτρώδη,^{292,293} και ανταγωνιστές της αλδοστερόνης,²⁹⁴ (iii) τα υπολιπιδαιμικά: στατίνες²⁹⁵ (iv) τα αντιδιαβητικά: θειαζολιδινεδιόνες²⁹⁶ (v) η σιλδεναφίλη²⁹⁷ και (vi) φάρμακα που διασπούν τα προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης, όπως το alagebrium (ALT- 711).²⁹⁸

Διάφορα ερωτήματα παραμένουν να απαντηθούν. Κατ' αρχήν, η προγνωστική αξία της μείωσης της αρτηριακής σκλήρυνσης και των ανακλώμενων κυμάτων για τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, πρέπει να αξιολογηθούν με μακροπρόθεσμες, μεγάλης κλίμακας θεραπευτικές μελέτες. Όπως ήδη έχει σημειωθεί, πρέπει να διεξαχθούν κλινικές δοκιμές που θα καθορίζουν αν η μείωση της αρτηριακής σκλήρυνσης αποτελεί θεραπευτικό στόχο από την άποψη της βελτίωσης παραμέτρων όπως η νοσηρότητα και η θνησιμότητα. Όσο είναι γνωστό, αυτό έχει πραγματοποιηθεί, σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου,²⁶⁷ και όχι σε υπερτασικούς ή ασθενείς με χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Είναι ανάγκη, επίσης, να αποδειχθεί ότι μια θεραπευτική στρατηγική που να αποσκοπεί στη μείωση του αρτηριακής σκλήρυνσης και των ανακλώμενων κυμάτων είναι αποτελεσματικότερη από την αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου μεμονωμένα.

Πίνακας 9: Μη φαρμακευτικές και φαρμακευτικές παρεμβάσεις που συμβάλλουν στην μείωση της αρτηριακής σκλήρυνσης (<i>Eur Heart J</i> 2006; doi:10,1093)	
Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις	Φαρμακευτικές παρεμβάσεις
<p>Άσκηση</p> <p>Διαιτητικές:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Απώλεια βάρους - Μειωμένη πρόσληψη άλατος - Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ - Σκόρδο - Α – λινολεϊκό οξύ - Έλαιο ιχθύων <p>Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης</p>	<p>Αντιϋπερτασική αγωγή:</p> <ul style="list-style-type: none"> - διουρητικά - β – αποκλειστές - ΑΜΕΑ - ΑΤ1 αποκλειστές - Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου <p>Αγωγή για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ΑΜΕΑ - Νιτρώδη <p>Υπολιπιδαιμικοί παράγοντες – στατίνες</p> <p>Αντιδιαβητικοί παράγοντες - TZDs</p> <p>Φάρμακα που διασπούν τα προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης – Alagebrium (ALT – 711)</p>

3.6.5. Αναζήτηση βλάβης οργάνων στόχων: μέτρηση αρτηριακής σκλήρυνσης και ανακλώμενων κυμάτων

Νωρίτερα, τονίσθηκε η αξία της αρτηριακής σκλήρυνσης και των ανακλώμενων κυμάτων, όχι μόνο στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά και την πρόγνωση της καρδιαγγειακής έκβασης. Επίσης, η αρτηριακή σκλήρυνση παρέχει άμεση απόδειξη της βλάβης οργάνων στόχων, η οποία είναι ουσιώδης στον καθορισμό του γενικού καρδιαγγειακού κινδύνου σε υπέρτασικούς ασθενείς. Πράγματι, η μέτρηση της αρτηριακής σκλήρυνσης και των ανακλώμενων κυμάτων μπορεί να μας αποτρέψει από το να χαρακτηρίσουμε λανθασμένα ασθενείς υψηλού κινδύνου (αν έχουν αυξημένη αρτηριακή σκλήρυνση ή ΠΣ) ως χαμηλού ή μετρίου κινδύνου. Παραδείγματος χάριν, η προγνωστική αξία της αορτικής PWV για εμφάνιση στεφανιαίων επεισοδίων σε υπέρτασικούς ασθενείς, οι οποίοι χαρακτηρίστηκαν ως χαμηλού ή μέσου κινδύνου με βάση τη βαθμολογία κατά Framingham, ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι για τους ασθενείς που χαρακτηρίστηκαν ως υψηλού κινδύνου.¹⁷²

Οι τρέχουσες ευρωπαϊκές οδηγίες για την υπέρταση²⁹⁹ περιλαμβάνουν την αυξημένη καρωτιδο-μηριαία PWV, μαζί με την υπερωπία της αριστεράς κοιλίας,³⁰⁰ και τη λευκωματουρία,³⁰¹ ως ένδειξη βλάβης οργάνων στόχων, προτείνοντας επιθετικότερη αντιμετώπιση της υπέρτασης σε αυτές τις περιπτώσεις, στοιχείο που καταδειχνει, την ολοένα αυξανόμενη κλινική χρησιμότητα της μέτρησης της αρτηριακής σκλήρυνσης και των ανακλώμενων κυμάτων.

3.7 Πρόβλεψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων και της ολικής θνησιμότητας με τον προσδιορισμό της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας μετάδοσης σφυγμικού κύματος

Η αρτηριακή σκλήρυνση αποτελεί ένα όλο και περισσότερο χρησιμοποιούμενο καταληκτικό σημείο στις μελέτες καρδιαγγειακής νόσου. Εκτός από τις επεμβατικές μεθόδους, μπορεί να προσδιοριστεί με μη επεμβατικές αναπαραγωγήμες και σχετικά οικονομικές μεθόδους, συνεπώς ικανές να χρησιμοποιηθούν σε ευρείας κλίμακας μελέτες. Η αρτηριακή σκλήρυνση (ΑΣ) σχετίζεται με την παρουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και αθηρωματικής νόσου. Σημαντικός αριθμός μελετών έχει εξετάσει την ικανότητα της ΑΣ να προβλέψει

μελλοντικά θανατηφόρα ή μη καρδιαγγειακά επεισόδια (εμφράγματα του μυοκαρδίου, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, επεμβάσεις επαναγγείωσης) και τη συνολική θνησιμότητα. Οι ελαστικές ιδιότητες των αγγείων βρίσκουν αυξανόμενη χρήση στην εκτίμηση του κινδύνου διαφόρων πληθυσμών, ενώ πρόσφατα στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης / Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας προτείνεται η μέτρηση της ταχύτητας μετάδοσης σφυγμικού κύματος κατά μήκος της αορτής, η οποία θεωρείται η απολύτως ενδεδειγμένη μέθοδος για μέτρηση της σκληρίας της αορτής, ως εργαλείο αξιολόγησης της υποκλινικής βλάβης οργάνου στόχου.

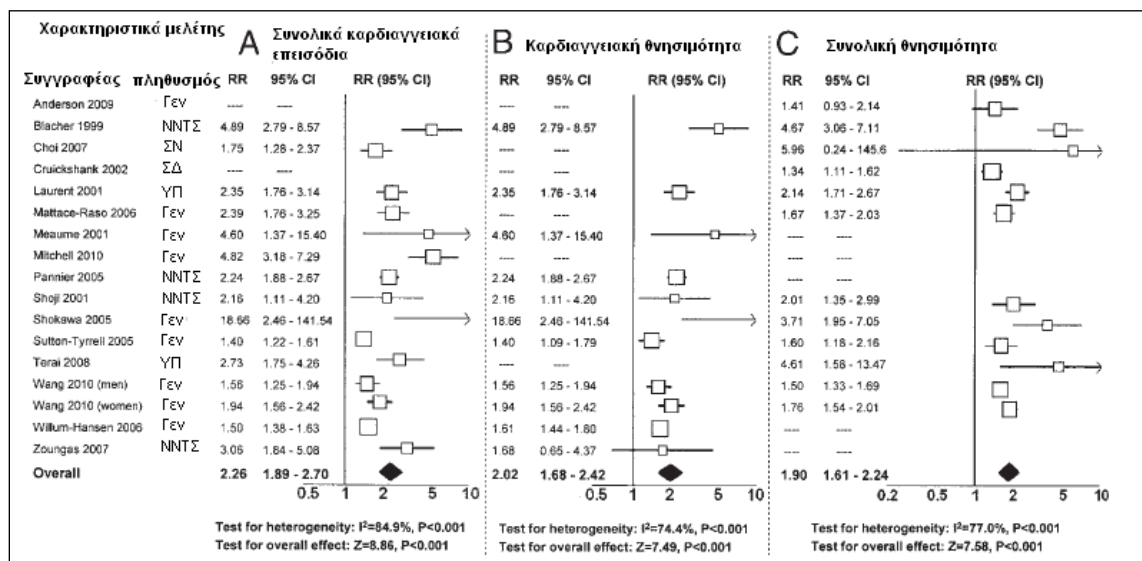
Μολονότι υπάρχει η γενική εντύπωση ότι η ΑΣ διαδραματίζει σημαντικό προγνωστικό ρόλο όπως αποδεικνύεται από τα αποτελέσματα μελετών, δεν υπάρχει συνολική ποσοτική αποτίμηση αυτού του ρόλου της. Επιπλέον οι μελέτες που απέδειξαν αυτό το ρόλο, διεξήχθησαν σε διαφορετικούς πληθυσμούς ενώ και το μέγεθος του δείγματος διέφερε σημαντικά από μελέτη σε μελέτη γεγονός που οδήγησε σε προσδιορισμό σχετικού κινδύνου ανόμοιου από μελέτη σε μελέτη. Να μην παραλείψουμε να αναφερθούμε στην πιθανότητα συστηματικού σφάλματος καθώς συνήθως τα θετικά αποτελέσματα δημοσιεύονται παρά τα αρνητικά. Τέλος, σημαντικό ζήτημα αποτελεί και το αν η προγνωστική ικανότητα της ΑΣ επεκτείνεται και πέρα από τα καρδιαγγειακά επεισόδια.

Για τη διερεύνηση της παραπάνω υπόθεσης διεξήχθη το 2010 μια μεγάλη μετα-ανάλυση που στόχο είχε να αποτιμήσει συνολικά τις προηγούμενες μελέτες που διερευνούσαν την προγνωστική αξία της ΑΣ, με μέτρηση της ταχύτητας μετάδοσης σφυγμικού κύματος (PWV) κατά μήκος της αορτής, για διαφορετικά καταληκτικά σημεία όπως συνολικά καρδιαγγειακά επεισόδια (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, επαναγγείωση, αορτικά σύνδρομα), καρδιαγγειακή και ολική θνησιμότητα³⁰³. Για το σκοπό αυτό εξετάστηκαν 17 σχετικές μελέτες που αφορούσαν 15877 ασθενείς με μέσο όρο παρακολούθησης 7,7 έτη.

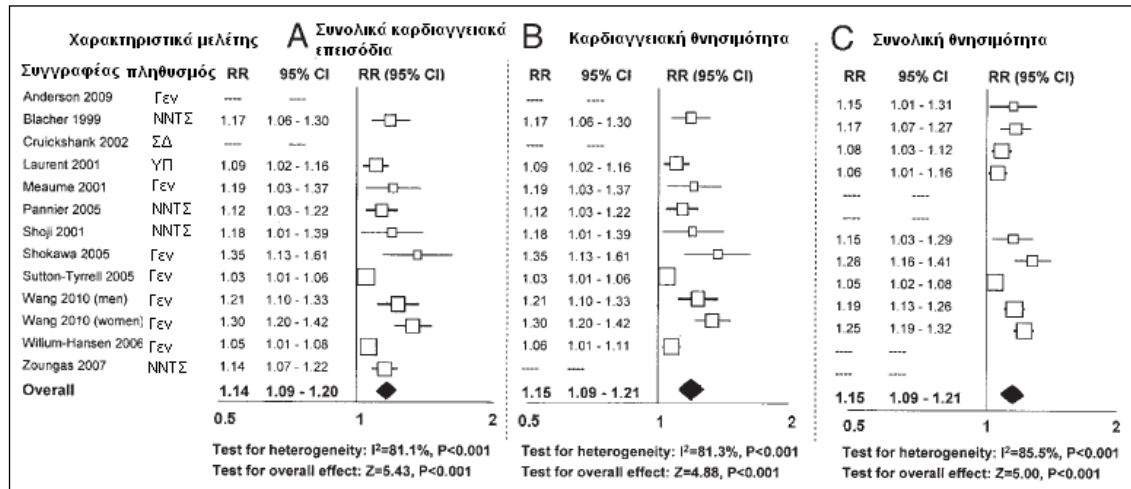
Τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης ανέδειξαν ότι ο υπολογιζόμενος σχετικός κίνδυνος (RR) εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων παρουσιάζει αύξηση κατά βήματα (η οποία όμως είναι σχεδόν γραμμική) ανάμεσα στο πρώτο και το τρίτο τριτημόριο της αορτικής PWV. Ο υπολογιζόμενος RR των συνολικών καρδιαγγειακών επεισοδίων, καρδιαγγειακής και συνολικής θνησιμότητας ήταν 2,26 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 1,89 – 2,70, 14 μελέτες), 2,02 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 1,68 – 2,42, 10 μελέτες) και 1,90 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 1,61 – 2,24, 11

μελέτες) αντίστοιχα για τις υψηλές έναντι των χαμηλών τιμών της PWV της αορτής. Για τα συνολικά καρδιαγγειακά επεισόδια και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, ο RR ήταν σημαντικά υψηλότερος σε ομάδες αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου (στεφανιαία νόσος, νεφρική ανεπάρκεια, υπέρταση) σε σχέση με ομάδες χαμηλότερου κινδύνου όπως ο γενικός πληθυσμός. Αποδείχθηκε ότι αύξηση στην τιμή της PWV της αορτής κατά 1 m/s αντιστοιχούσε σε αύξηση του κινδύνου κατά 14% στα συνολικά καρδιαγγειακά επεισόδια, 15% στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα και 15% στην ολική θνησιμότητα μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο και τους λοιπούς παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον αποδείχθηκε ότι αύξηση της τιμής της PWV της αορτής κατά 1 σταθερά απόκλισης (SD) σχετιζόταν με αντίστοιχες αυξήσεις 47%, 47% και 42%

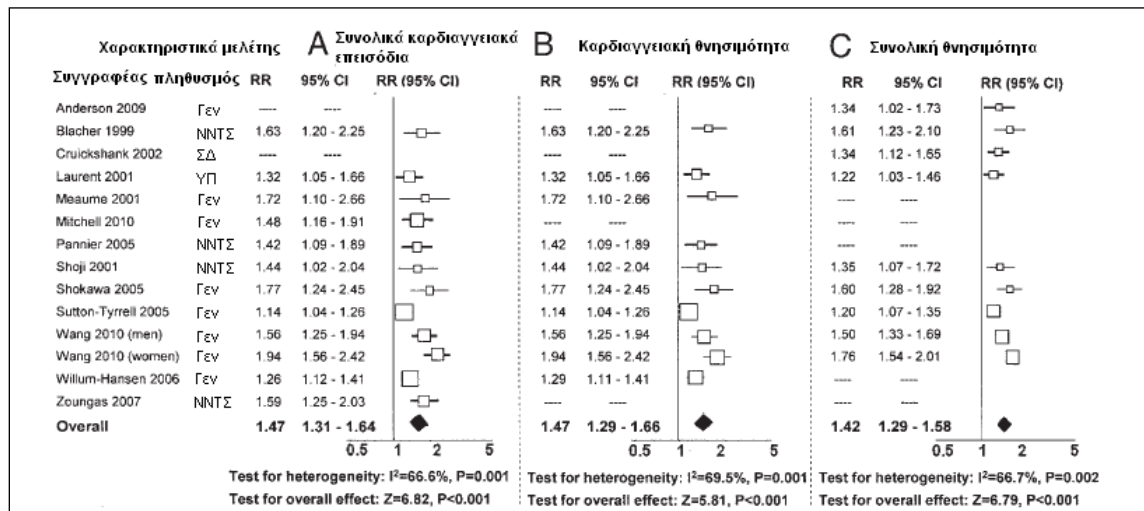
Πίνακας 10: Σχετικός κίνδυνος και διάστημα εμπιστοσύνης 95% για αυξημένη ταχύτητα μετάδοσης σε διάφορες κλινικές εκδηλώσεις. Επεξηγήσεις: Γεν – Γενικός πληθυσμός, NNTΣ – Νεφρική νόσος τελικού σταδίου, ΣΝ – Στεφανιαία νόσος, ΣΔ – Σακχαρώδης διαβήτης, ΥΠ – Υπέρταση



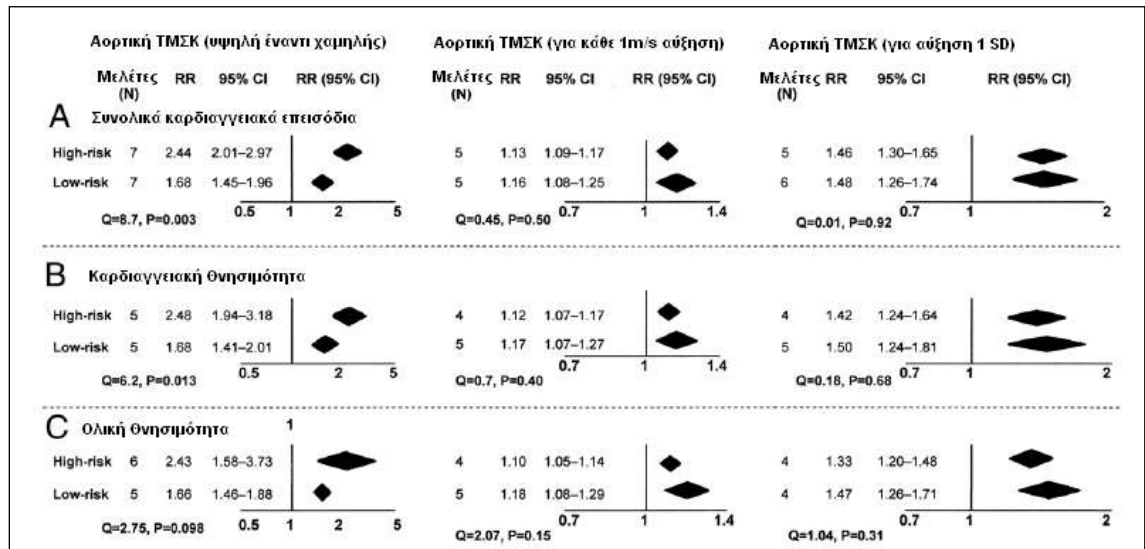
Πίνακας 11: Σχετικός κίνδυνος και διάστημα εμπιστοσύνης 95% για αύξηση της ταχύτητας μετάδοσης κατά 1 m/s σε διάφορες κλινικές εκδηλώσεις. Επεξηγήσεις: Γεν – Γενικός πληθυσμός, NNTΣ – Νεφρική νόσος τελικού σταδίου, ΣΝ – Στεφανιαία νόσος, ΣΔ – Σακχαρώδης διαβήτης, ΥΠ – Υπέρταση



Πίνακας 12: Σχετικός κίνδυνος και διάστημα εμπιστοσύνης 95% για αύξηση της ταχύτητας μετάδοσης κατά 1 σταθερά απόκλισης (SD) σε διάφορες κλινικές εκδηλώσεις. Επεξηγήσεις: Γεν – Γενικός πληθυσμός, NNTΣ – Νεφρική νόσος τελικού σταδίου, ΣΝ – Στεφανιαία νόσος, ΣΔ – Σακχαρώδης διαβήτης, ΥΠ – Υπέρταση



Πίνακας 13: Υπολογιζόμενος σχετικός κίνδυνος και διάστημα εμπιστοσύνης 95% για την ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος (ΤΜΣΚ) και τις κλινικές εκδηλώσεις, σε σύγκριση με τον σχετικό κίνδυνο του γενικού πληθυσμού.



Τελικά, σύμφωνα με τους συγγραφείς της μελέτης αποδείχθηκε ότι η αρτηριακή σκλήρυνση προσδιοριζόμενη ως ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος κατά μήκος της αορτής αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη εκδήλωσης μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων και ολικής θνησιμότητας. Συνεχίζοντας αναφέρουν ότι η προγνωστική ικανότητα της αρτηριακής σκλήρυνσης είναι υψηλότερη σε άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η αρτηριακή σκλήρυνση ως προγνωστικός δείκτης κινδύνου για υποτροπή καρδιαγγειακού επεισοδίου μετά οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

1.1. Εισαγωγή

Είναι αποδεκτό ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ). Μια μετα-ανάλυση 33 προοπτικών μελετών που διεξήχθησαν μεταξύ 1966 και 2005 έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση ΚΑΝ στις γυναίκες και τους άνδρες με ΣΔ2, μετά την προσαρμογή ως προς την ηλικία και τους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, είναι 3,12 και 1,99 φορές μεγαλύτερος, αντίστοιχα, σε σχέση με μη διαβητικούς¹³. Επίσης, η ΚΑΝ αποτελεί τη βασική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας των ατόμων με ΣΔ2 καθώς αποτελεί αιτία για το 80% των θανάτων και το 75% των περιστατικών νοσηλείας τους. Προσεγγιστικά το 50% των ασθενών με ΣΔ2 πάσχουν από ΚΑΝ κατά τη διάγνωση³⁰⁴.

Η αρτηριακή σκλήρυνση (ΑΣ) αποτελεί δείκτη αυξημένου κινδύνου νοσηρότητας και θνητότητας από ΚΑΝ, ειδικότερα από στεφανιαία νόσο (ΣΝ)^{272,175,179}. Η μέτρηση της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (κμ-ΤΜΣΚ) αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο προσδιορισμού της ΑΣ³⁰⁵. Η ΑΣ έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα επανεμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων σε μη διαβητικούς ασθενείς με ιστορικό ΣΝ³⁰⁶, ωστόσο η προγνωστική αξία της μεθόδου σε διαβητικούς ασθενείς δεν έχει αποσαφηνιστεί.

Στόχο της μελέτης αποτέλεσε η διερεύνηση της υπόθεσης ότι ο προσδιορισμός της ΑΣ, με τη μέτρηση της κμ-ΤΜΣΚ μπορεί να συνδράμει στην πρόγνωση των υποτροπών της ΣΝ.

1.2. Ασθενείς – μέθοδος

Για τη διερεύνηση της παραπάνω υπόθεσης σχεδιάστηκε και διεξήχθη μεταξύ Μαΐου 2006 και Φεβρουαρίου 2010 μια προοπτική μελέτη παρατήρησης. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 119 ασθενείς με διαγνωσμένο ΣΔ2 και χωρίς ιστορικό ΚΑΝ, που εισήχθησαν στην καρδιολογική κλινική ενός μεγάλου γενικού νοσοκομείου στην

περιοχή του Πειραιά, με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρσταση του ST διαστήματος. Το διάστημα ένταξης των ασθενών διήρκησε 1 έτος και η διάρκεια παρακολούθησης ορίστηκε στα 3 έτη. Κριτήρια επιλογής αποτέλεσαν: 1) συνεχές οπισθοστερνικό άλγος με διάρκεια μεγαλύτερη των 30 λεπτών και ανταποκρινόμενο στα νιτρώδη κατά τη μεταφορά τους στο νοσοκομείο, 2) ανάρσταση του ST-διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ≥ 2 χιλιοστά σε ≥ 2 συνεχείς προκάρδιες απαγωγές ή ≥ 1 χιλιοστό σε ≥ 2 συνεχείς απαγωγές των άκρων, 3) προσκομιδή του ασθενή εντός 12 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων και 4) τυπική αύξηση των καρδιακών ενζύμων. Όλα τα ηλεκτροκαρδιογραφήματα εκτιμήθηκαν από 2 ανεξάρτητους ειδικούς καρδιολόγους. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν: η ανάγκη για επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, το ιστορικό αυτοάνοσης φλεγμονώδους νόσου, οι κακοήθειες, η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 χιλιοστόλιτρα/λεπτό), η βαριά ηπατική ανεπάρκεια (στάδιο C κατά Child-Pough), ενεργός λοίμωξη, ή πρόσφατη σοβαρή χειρουργική επέμβαση. Η μελέτη έλαβε την έγκριση του επιστημονικού συμβουλίου του νοσοκομείου στα οποία διεξήχθη, ενώ όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν σχετική φόρμα συγκατάθεσης.

Όλοι οι συμμετέχοντες εισήχθησαν στην μονάδα εμφραγμάτων του Νοσοκομείου και αντιμετωπίστηκαν σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρσταση ST³⁰⁷. Κατά την έξοδο από το νοσοκομείο όλοι έλαβαν οδηγίες για διακοπή του καπνίσματος, απώλεια βάρους αν ήταν απαραίτητο και έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων σακχάρου και λιπιδίων αίματος. Τέλος δόθηκαν διατροφικές οδηγίες βασιζόμενες στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ομάδας μελέτης Διαβήτη και Διατροφή (Nutrition Study Group) της Ευρωπαϊκής Διαβητολογικής εταιρείας (European Association for the Study of Diabetes)³⁰⁸.

Η διάγνωση του διαβήτη τέθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικάνικης διαβητολογικής εταιρείας³⁰⁹. Για τους σκοπούς της μελέτης ως καπνιστές ορίστηκαν οι ενεργοί καπνιστές, καθώς και όσοι διέκοψαν το κάπνισμα αλλά δεν είχε παρέλθει διάστημα μεγαλύτερο των 5 ετών από τη διακοπή. Για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός του National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII)¹¹⁰.

Από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία και το ιατρικό ιστορικό. Ανθρωπομετρικές παράμετροι όπως η περίμετρος μέσης και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και η συστολική και διαστολική αρτηριακή

πίεση καταγράφηκαν σε όλους τους ασθενείς κατά την ένταξη στη μελέτη. Δείγματα φλεβικού αίματος για ανάλυση πάρθηκαν κατά την εισαγωγή και μετά 24 ώρες.

Τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης μετρήθηκαν με υψηλής απόδοσης υγρή χρωματογραφία, ενώ τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος με τη μέθοδο οξειδάσης της γλυκόζης. Τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης (TC), της χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL-C) και των τριγλυκεριδίων (TG) προσδιορίστηκαν με συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις (Dade Behring analyzer, Newark, USA). Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλη (LDL-C) υπολογίστηκε από την εξίσωση του Friedwald. Τέλος τα επίπεδα της τροπονίνης I στον ορό (TnI) μετρήθηκαν με ανοσοενζυμική μέθοδο (Abbot Diagnostics, Illinois, USA).

Ο υπολογισμός του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας έγινε με τον κανόνα του Simpson. Όλες οι υπερηχογραφικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο εξεταστή και σύμφωνα με τις συστάσεις της American Society of Echocardiography χρησιμοποιώντας συσκευή General Electric Vivid 7 device (General Electric, Connecticut, USA)³¹⁰.

Η μέτρηση της ΑΣ διενεργήθηκε στην πρώτη επίσκεψη επανεκτίμησης, 4 εβδομάδες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, στο τακτικό ιατρείο στεφανιαίας νόσου³¹¹. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μέτρηση κμ-ΤΜΣΚ με τον αναλυτή κυματομορφών Complior® (Colson, Les Lilas, France). Οι κυματομορφές της πίεσης καταγράφονταν χρησιμοποιώντας αισθητήρες τάσεως στην δεξιά καρωτίδα και τη δεξιά μηριαία αρτηρία. Ο υπολογισμός της ταχύτητας μετάδοσης του σφυγμικού κύματος λαμβάνει υπόψη το χρόνο που μεσολαβεί για τη μετάδοση του σφυγμού κατά μήκος του δεδομένου αρτηριακού τμήματος. Για τη μέτρηση του μήκους του τμήματος αυτού χρησιμοποιήθηκε μια απλή μετρική ταινία. Οι μετρήσεις της κμ-ΤΜΣΚ έγιναν σε ύπτια θέση μετά 5λέπτη ανάπαυση. Σε όλους τους ασθενείς είχαν δοθεί οδηγίες για αποχή από κάπνισμα και φαγητό τουλάχιστον 3 ώρες και από αλκοόλ περισσότερο από 10 ώρες πριν τις μετρήσεις σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες προτυποποίησης των συνθηκών μέτρησης¹⁷⁰.

Η συλλογή των δεδομένων παρακολούθησης έγινε σε προσχεδιασμένη φόρμα κατά την παρακολούθηση των ασθενών σε προκαθορισμένες επισκέψεις στο τακτικό ιατρείο στεφανιαίας νόσου. Σε περίπτωση που κάποια επίσκεψη χάνονταν, τα δεδομένα συλλέγονταν με τηλεφωνική συνέντευξη. Ως καταληκτικά σημεία ορίστηκαν ο θάνατος από καρδιαγγειακό επεισόδιο, η εμφάνιση οξέως στεφανιαίου επεισοδίου,

η νοσηλεία για επαναγγείωση και η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Ως θάνατος από καρδιαγγειακό επεισόδιο ορίστηκε: 1) ξαφνικός ανεξήγητος θάνατος, 2) θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, 3) θάνατος από οξεία καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή ισχαιμία, και 4) θάνατος από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή περιφερική αγγειοπάθεια³¹². Οι ασθενείς που εμφάνιζαν καταληκτικό σημείο εξαιρούνταν από τη συνέχεια της παρακολούθησης. Όσοι ασθενείς δεν έφτασαν σε καταληκτικό σημείο παρακολούθηθηκαν για 3 έτη συνολικά.

Για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες με βάση την κμ-ΤΜΣΚ χρησιμοποιώντας ως σημείο την αποδεκτή από τη διεθνή βιβλιογραφία τιμή των 12 μέτρων/δευτερόλεπτο (μ/δ)²⁹⁹. Οι ασθενείς με κμ-ΤΜΣΚ > 12 μ/δ ορίστηκαν ως ομάδα Α και αυτοί με κμ-ΤΜΣΚ ≤ 12 μ/δ ως ομάδα Β. Το t-test και το χ^2 test χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση παραμετρικών και μη παραμετρικών μεταβλητών αντίστοιχα μεταξύ των ομάδων Α και Β καθώς και αυτών που έφτασαν σε καταληκτικό σημείο κατά τη διάρκεια τη παρακολούθησης των 36 μηνών, και αυτών που δεν έφτασαν. Για τον υπολογισμό των διαφορών ανάμεσα στις ομάδες στο χρόνο μέχρι το καταληκτικό σημείο, χρησιμοποιήθηκαν οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier. Τα αναλογικά μοντέλα κινδύνου Cox χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του κινδύνου (hazard ratio) της κμ-ΤΜΣΚ και μιας σειράς άλλων παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καταληκτικού σημείου. Οι παράμετροι που διέφεραν σημαντικά στην μονοπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν στην πολυπαραγοντική ανάλυση Cox regression. Η τιμή p για τη στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο επίπεδο του 5%. Η ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS 15.0 (SPSS inc, Chicago, USA).

1.3. Αποτελέσματα

Συνολικά 119 ασθενείς εισήχθησαν στη μελέτη. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης χάθηκαν 13 ασθενείς από τους οποίους 9 (7.5% του αρχικού πληθυσμού) δεν είχαν καθόλου δεδομένα παρακολούθησης. Στους υπόλοιπους 4 η τελευταία ημερομηνία που είχαμε δεδομένα παρακολούθησης χρησιμοποιήθηκε ως χρόνος εμφάνισης καταληκτικού σημείου και με αυτό το δεδομένο εισήχθησαν στην ανάλυση Kaplan-Meier. Συνολικά 106 ασθενείς παρακολούθηθηκαν μέχρι την εμφάνιση καταληκτικού σημείου ή για συνολικό διάστημα 3 ετών. Από αυτούς 78 ήταν άνδρες (73.6%) και 28 γυναίκες (26.4%). Η μέση ηλικία του πληθυσμού ήταν 63.14±9.94 έτη. Συνολικά 34 ασθενείς υποτροπίασαν εμφανίζοντας κάποιο

καρδιαγγειακό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης: 8 ασθενείς απεβίωσαν, 13 εμφάνισαν οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, 9 υποβλήθηκαν σε επείγουσα επαναγγείωση ενώ 5 νοσηλεύθηκαν για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Ο μέσος χρόνος για την εμφάνιση καταληκτικού σημείου ήταν 394.11 ± 253.60 ημέρες. Τα δεδομένα των ασθενών κατά την ένταξη στη μελέτη παραθέτονται στον πίνακα 14.

Πίνακας 14. Ασθενείς της μελέτης και βασικά χαρακτηριστικά τους	
Ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη	119
Ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη	106
Ασθενείς που χάθηκαν στην πορεία της μελέτης	13
Ασθενείς που εμφάνισαν καταληκτικό σημείο	34
- Θάνατοι από καρδιαγγειακά αίτια	9
- Οξεία στεφανιαία επεισόδια	13
- Επείγουσες επεμβάσεις επαναγγείωσης	7
- Νοσηλείες για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια	5
Φύλο - Άνδρες (%)	73.6
Κάπνισμα (%)	36.7
Υπέρταση (%)	58.8
Υπερλιπιδαιμία (%)	44.4
Μεταβολικό σύνδρομο- NCEP ATP III(%)	72.0
Μέση ηλικία (έτη)	63.14±9.94
Μέση διάρκεια σακχαρώδη διαβήτη (έτη)	11.93±9.64
Μέση τιμή A1c γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (%)	7.97±1.62
Μέση τιμή γλυκόζης νηστείας (mmol/L)	9.18±2.86
Μέση τιμή δείκτη μάζας σώματος (kg/m ²)	28.42±4.65
Μέση τιμή περιμέτρου μέσης (cm)	106.35±12.1
Μέση τιμή Ολικής χοληστερόλης (mmol/L)	5.19±1.41
Μέση τιμή Τριγλυκεριδίων (mmol/L)	2.06±1.39
Μέση τιμή χοληστερόλης Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης - HDL-C (mmol/L)	1.01±0.28
Μέση τιμή χοληστερόλη Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης - LDL-C (mmol/L)	2.32±1.76
Μέση τιμή Πακέτων – έτη καπνίσματος	48.73±51.22
Μέση τιμή Ουρικού οξέως (mmol/L)	3.60±1.06

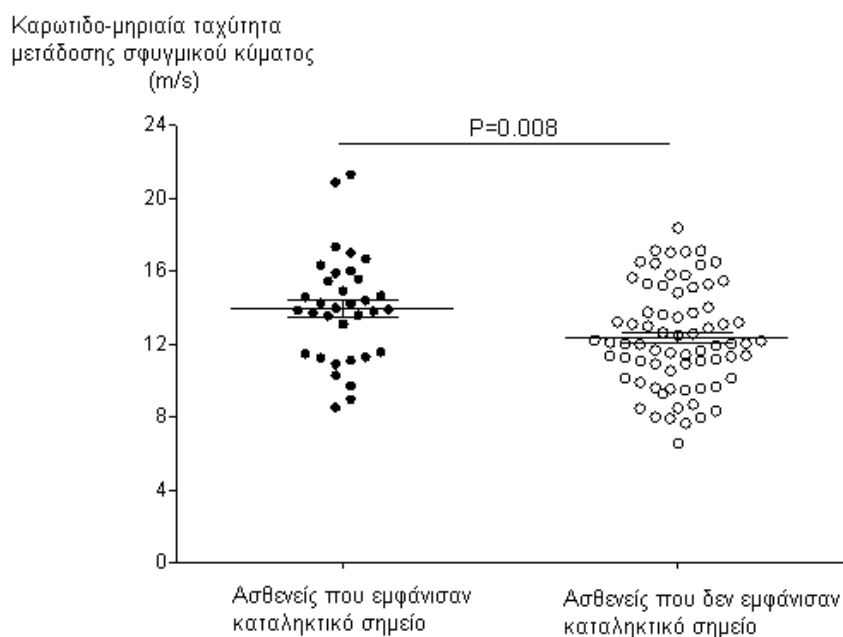
Μέση τιμή Συστολικής αρτηριακής πίεση (mmHg)	131.36±18.57
Μέση τιμή Διαστολικής αρτηριακή πίεση (mmHg)	76.83±12.43
Μέση τιμή Καρδιακός ρυθμός (χτύποι το λεπτό)	70.62±14.23
Μέση τιμή Καρωτιδο – μηριαίας ταχύτητας μετάδοσης σφυγμικού κύματος (m/s)	12.86±2.9
Μέση τιμή Κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (%)	45.64±8.57
Μέση τιμή Επιπέδων Τροπονίνης I κατά την εισαγωγή (IU/ml)	12.33±33.59
Μέση τιμή Μέγιστων επιπέδων Τροπονίνης I (IU/ml)	41.94±69.24
Μέση τιμή Ημερών νοσηλείας	6.7±1.76
Μέσος Χρόνος για την εμφάνιση καταληκτικού σημείου (ημέρες)	397.82±268.15

Οι ασθενείς που εμφάνισαν καταληκτικό σημείο σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνισαν ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, είχαν μικρότερο κλάσμα εξώθησης και αυξημένη κμ-ΤΜΣΚ (πίνακας 15, εικόνα 9). Δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες σε ότι αφορά το φύλο, το κάπνισμα, τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό, τον δείκτη μάζας σώματος, την περίμετρο μέσης, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, τα επίπεδα των λιπιδίων καθώς και της τροπονίνης I τόσο της εισαγωγής, όσο και των μέγιστων τιμών.

	Εμφάνιση καταληκτικού σημείου	Μη Εμφάνιση καταληκτικού σημείου	p
Ασθενείς	34	72	
Ηλικία (έτη)	66.53±6.87	61.54±10.77	0.015
ΚΕΑΚ (%)	41.66±8.21	47.58±8.11	0.001
κμ-ΤΜΣΚ (m/s)	13.94±2.91	12.35±2.77	0.008
ΣΑΠ (mmHg)	135.74±16.34	129.31±19.29	0.096
ΔΑΠ (mmHg)	78.68±15.68	75.96±10.60	0.296

ΚΡ (χτύποι/min)	70.93±15.26	69.97±11.95	0.748
ΔΜΣ (Κgr/m²)	28.92±4.69	27.39±4.55	0.164
ΠΜ (cm)	108.06±13.87	105.54±11.18	0.320
Τρι(εισ) (IU/ml)	4.20±8.77	22.73±48.12	0.193
Τρι(max) (IU/ml)	29.52±41.44	44.36±76.53	0.330
Φύλο (άνδρες)	70.6%	75%	0.631
Κάπνισμα (%)	76.5	72.2	0.643
ΟΧ (mmol/L)	4.80±1.45	5.33±1.38	0.151
HDL-C (mmol/L)	1.02±0.31	1.01±0.28	0.899
LDL-C (mmol/L)	1.81±1.82	2.56±1.70	0.040
TP (mmol/L)	1.54±0.48	2.25±1.56	0.052
HBA1c (%)	8.16±1.09	7.9±1.77	0.518

κμ-ΤΜΣΚ: καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος, ΚΕΑΚ: κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΚΡ: καρδιακός ρυθμός, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΠΜ: περίμετρος μέσης, Τρι(εισ): Επίπεδα τροπονίνης I κατά την εισαγωγή, Τρι(max): Μέγιστα επίπεδα τροπονίνης I, ΟΧ: ολική χοληστερόλη, HDL-C: Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλη, LDL-C: Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλη, TP: Τριγλυκερίδια, HBA1c: A1c γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη



Εικόνα 9: Διάγραμμα κατανομής ασθενών στις δύο ομάδες

Στο μοντέλο της γραμμικής παλινδρόμησης συμπεριλήφθηκαν η ηλικία, η συστολική αρτηριακή πίεση, ο καρδιακός ρυθμός, το κλάσμα εξώθησης, η ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος, το φύλο, η LDL χοληστερόλη και τα μέγιστα επίπεδα τροπονίνης I και εξετάστηκαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές σε σχέση με την εμφάνιση καταληκτικού σημείου κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Τα αποτελέσματα της γραμμικής παλινδρόμησης παρουσιάζονται στον πίνακα 16. Η τιμή Βήτα (beta) για κάθε ανεξάρτητη μεταβλητή υποδεικνύει την αναμενόμενη αύξηση ή μείωση της εξαρτώμενης μεταβλητής σε μονάδες σταθεράς απόκλισης (SD), όταν όλες οι άλλες ανεξάρτητες μεταβλητές παραμένουν σταθερές. Μόνο η ηλικία και το κλάσμα εξώθησης συσχετίστηκαν σημαντικά με την εμφάνιση καταληκτικού σημείου

Πίνακας 16. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης των παραγόντων που επηρέασαν το χρόνο έως την εμφάνιση καταληκτικού σημείου κατά τη διάρκεια της περιόδου των 3 ετών παρακολούθησης.			
Παράμετροι	beta	t	p-value
Ηλικία (έτη)	-0.77	-3.88	0.002
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	0.40	2.17	0.048
Καρδιακός ρυθμός (χτύποι ανά λεπτό)	0.54	2.07	0.058
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (%)	-0.46	-2.88	0.012
Καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος (m/s)	-0.45	-2.15	0.050
Φύλο (άνδρες)	0.31	1,48	0.16
Μέγιστα επίπεδα Τροπονίνης I (IU/ml)	0.04	0.21	0.83

Συσχετίσεις

Ο χρόνος έως την εμφάνιση καταληκτικού σημείου, ως συνεχής μεταβλητή, παρουσίασε αντίστροφη συσχέτιση με τον καρδιακό ρυθμό, την ΑΣ, την ηλικία, της ημέρες νοσηλείας και τα επίπεδα τροπονίνης I κατά την εισαγωγή (πίνακας 17).

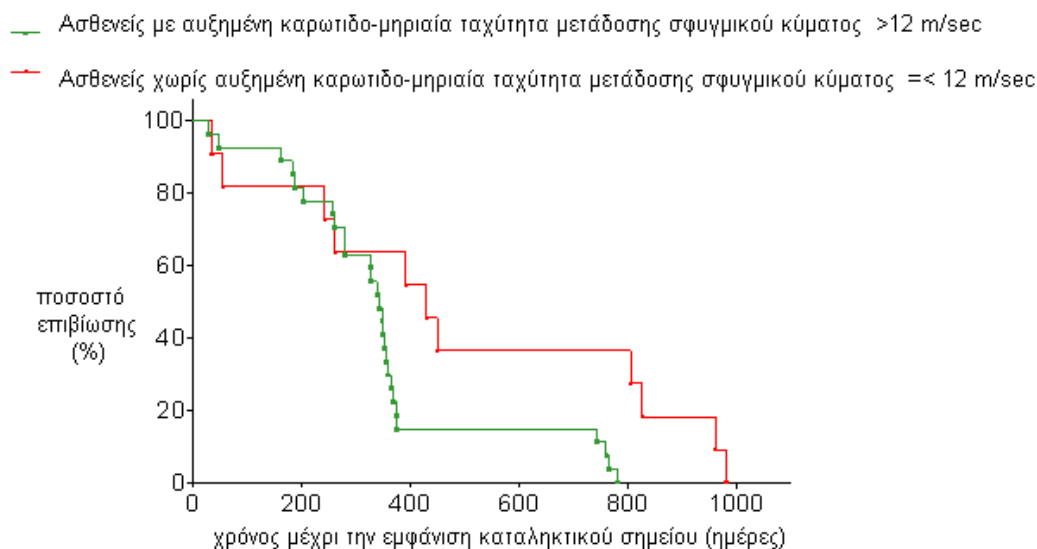
Η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος, ως συνεχής μεταβλητή, συσχετίσθηκε θετικά με την ηλικία, τη συστολική αρτηριακή πίεση, τη διαστολική

αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό και το χρόνο έως την εμφάνιση καταληκτικού σημείου (πίνακας 17).

Πίνακας 17. Συσχετίσεις διαφόρων παραμέτρων		
	r	p value
Συσχετίσεις του «χρόνου έως την εμφάνιση καταληκτικού σημείου» (συνεχής μεταβλητή)		
Καρδιακός ρυθμός (χτύποι ανά λεπτό)	-0.572	0.004
κμ-ΤΜΣΚ (m/s)	-0.388	0.023
Ηλικία (έτη)	-0.588	0.023
Ημέρες νοσηλείας	-0.479	0.021
Τρι(εισ) (IU/ml)	-0.648	0.009
Συσχετίσεις της κμ-ΤΜΣΚ (συνεχής μεταβλητή)		
Ηλικία (έτη)	0.639	<0.001
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	0.284	0.003
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	0.233	0.016
Καρδιακός ρυθμός (χτύποι ανά λεπτό)	0.280	0.004
r: συντελεστής συσχέτισης Pearson's, κμ-ΤΜΣΚ: καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος, Τρι (εισ): Επίπεδα τροπονίνης I εισαγωγής		

Ανάλυση επιβίωσης

Ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση καταληκτικού σημείου διέφερε στατιστικώς σημαντικά ανάμεσα στις ομάδες Α και Β. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με μεγαλύτερη ΑΣ (ομάδα Α) είχαν μέσο χρόνο μέχρι την εμφάνιση καταληκτικού (\pm SD) 353.07 ± 197.98 ημέρες σε σύγκριση με τις 494.82 ± 346.90 ημέρες για τους ασθενείς με μικρότερη ΑΣ (ομάδα Β), $\log \text{rank} = 0.0160$ (εικόνα 10).



Εικόνα 10. Καμπύλες επιβίωσης Kaplan – Meier που απεικονίζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς που βρίσκονται πάνω και κάτω από την τιμή ουδού της ταχύτητας μετάδοσης σφυγμικού κύματος (log rank=0.0160). Η τιμή ουδού ορίστηκε στα 12 m/sec.

Στην ανάλυση Cox – regression διερευνήθηκαν πιθανές συσχετίσεις του χρόνου μέχρι την εμφάνιση καταληκτικού σημείου με την ηλικία, το φύλο, τη συστολική αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό, την LDL χοληστερόλη, την αρτηριακή σκληρία και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Μόνο η ηλικία ($p=0.001$), το κλάσμα εξώθησης ($p=0.007$) και η σκληρία ($p=0.017$) σχετίστηκαν στατιστικώς σημαντικά και ανεξάρτητα με τον κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής καρδιαγγειακού επεισοδίου κατά τη διάρκεια των 3 ετών παρακολούθησης (πίνακας 18).

Πίνακας 18. Ανάλυση Cox-regression των παραγόντων που συσχετίστηκαν με το χρόνο έως την εμφάνιση καταληκτικού σημείου

Μεταβλητές	B	SE	wald	p-value	expB	95,0% CI για Exp(B)	
						Χαμηλότερο	Υψηλότερο
Ηλικία (έτη)	0.15	0.04	12.05	<0.01	1.16	1.07	1.26
Συστολική ΑΠ (mmHg)	0.01	0.02	0.37	0.54	1.01	0.98	1.04
Καρδιακός ρυθμός	-0.06	0.03	3.07	0.08	0.95	0.89	1.01

(Χτύποι/λεπτό)							
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (%)	0.09	0.03	7.22	0.01	1.09	1.02	1.16
Καρωτιδο – μηριαία ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος (m/s)	-1.84	0.77	5.70	0.02	0.16	0.04	0.72
Φύλο (άνδρες)	-0.16	0.75	0.04	0.83	0.85	0.20	3.72
Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλη (mmol/dl)	0.01	0.01	2.25	0.13	1.01	1.00	0.72

1.4. Σχολιασμός – Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της μελέτης αποδεικνύουν ότι η αρτηριακή σκλήρυνση, προσδιοριζόμενη με την μέτρηση της καρωτιδο – μηριαίας ταχύτητας μετάδοσης του σφυγμικού κύματος, αποτελεί αξιόπιστο δείκτη κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακού επεισοδίου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που έχουν υποστεί στεφανιαίο επεισόδιο.

Είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο ότι η αυξημένη κμ-ΤΜΣΚ συσχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε μελέτες γενικού πληθυσμού^{179,176}, σε άτομα μεγάλης ηλικίας^{177,180,181}, και σε ασθενείς με τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας^{272,178}. Επιπλέον, η αυξημένη κμ-ΤΜΣΚ έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και οξέως στεφανιαίου συνδρόμου σε υπέρτασικούς ασθενείς^{175,172}, και μεγαλύτερη ολική θνησιμότητα σε ασθενείς με διαταραχή ανοχής της γλυκόζης και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2¹⁷³.

Η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που αποδεικνύει την προγνωστική αξία της μέτρησης της ΑΣ για την εμφάνιση υποτροπής σε ασθενείς με ΣΔ2 μετά το πρώτο στεφανιαίο επεισόδιο. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται μία μόνο μελέτη, που διεξήχθη σε μη διαβητικούς ασθενείς, η οποία απέδειξε την προγνωστική αξία της μέτρησης της αορτικής ταχύτητας μετάδοσης σφυγμικού κύματος στην εμφάνιση υποτροπιάζοντος οξέως στεφανιαίου συνδρόμου. Στην προαναφερόμενη μελέτη η ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος είχε προσδιοριστεί επεμβατικά και μη

επεμβατικά, ενώ οι ασθενείς στο άνω τεταρτημόριο της ταχύτητας μετάδοσης σφυγμικού κύματος είχαν δυσμενέστερη πρόγνωση συγκριτικά με αυτούς στο κατώτερο τεταρτημόριο³⁰⁶.

Σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ως τιμή ουδού για την κμ-ΤΜΣΚ τα 12 m/s. Τιμές πάνω από αυτό το όριο αποδείχθηκε ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής καρδιαγγειακού επεισοδίου σε ασθενείς με ΣΔ2 που υπέστησαν το πρώτο τους οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Αυτή η τιμή είναι σύμφωνη με τα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών^{175,173}, προτείνεται δε και από τις Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης / Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία στις κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσε το 2007, ως όριο όπου τιμές μεγαλύτερες αξιολογούνται ως βλάβη οργάνου στόχου²⁹⁹. Το όριο αυτό είναι επίσης σύμφωνο με τις πρόσφατα δημοσιευμένες τιμές αναφοράς για την ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος³¹³.

Η συσχέτιση της αρτηριακής σκλήρυνσης με τη στεφανιαία νόσο είναι λογική υπόθεση καθώς οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου που δρουν στην αορτή και τα στεφανιαία αγγεία μοιράζονται τα ίδια παθοφυσιολογικά μονοπάτια και τους ίδιους μηχανισμούς αθηρωμάτωσης²⁴². Επιπλέον, η μειωμένη αορτική διαστασιμότητα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, καθώς η αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση αυξάνει το προφόρτιο της αριστερής κοιλίας και των απαιτήσεων σε οξυγόνο, επιτείνοντας την ισχαιμία του μυοκαρδίου^{242,238,239,240}.

Η μελέτη αυτή υπόκεινται σε πιθανούς περιορισμούς. Ο πρώτος είναι το γεγονός ότι στη μελέτη εισηχθησαν κατά πλειονότητα άτομα μέσου και χαμηλού μορφωτικού και οικονομικού επιπέδου κυρίως λόγω της περιοχής που εδράζεται το νοσοκομείο που διεξήχθη. Ο δεύτερος πιθανός περιορισμός είναι το χαμηλό ποσοστό γυναικών στον πληθυσμό της μελέτης. Ωστόσο οι άνδρες είναι πιο εκτεθειμένοι στο κάπνισμα και στους άλλους παράγοντες κινδύνου, γεγονός που τους καθιστά ιδανικό πληθυσμό για τη μελέτη διαφορών στη αρτηριακή σκλήρυνση. Επίσης, οι άνδρες συμμορφώνονται σε λιγότερο βαθμό στις ιατρικές οδηγίες. Άλλοι πιθανοί περιορισμοί είναι η απουσία εργαστηριακών εξετάσεων κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και ο αποκλεισμός από την ανάλυση της θεραπευτικής αντιμετώπισης που έλαβαν οι ασθενείς κατά το πρώτο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Παρόλα αυτά, αυτό δεν αναμένεται να επηρεάσει τα αποτελέσματα καθώς η επιλογή θεραπείας δεν εξαρτάται από την αορτική σκλήρυνση ή τους άλλους παράγοντες

καρδιαγγειακού αλλά από τη βαρύτητα του επεισοδίου και τη δυνατότητα ή μη διενέργειας αγγειοπλαστικής. Περιορισμό αποτελεί επίσης και το ότι κάποιοι ασθενείς χάθηκαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε σφάλμα κατά την ανάλυση επιβίωσης. Ωστόσο, το 7.5% του αρχικού πληθυσμού που αποκλείστηκε δεν είναι πιθανό να επηρεάσει σημαντικά τα τελικά αποτελέσματα. Τέλος, η επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής που έλαβαν οι ασθενείς δεν αναμένεται να επηρεάσει τα αποτελέσματα, καθώς καθορίστηκε με βάση θεραπευτικά πρωτόκολλα και έτσι δεν διαφέρει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή.

Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας συνδέεται με την πιθανότητα υποτροπής, καθώς η καρδιακή παροχή θεωρείται αποδεδειγμένος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιακή νόσου²⁴². Η παρακολούθηση της αρτηριακής σκλήρυνσης σε στεφανιαίους ασθενείς με διαβήτη μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστο δείκτη επιβίωσης σε βαθμό τέτοιο όσο και ο προσδιορισμός του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

Ο βαθμός ΑΣ θα μπορούσε να υποδείξει τους ασθενείς που χρειάζονται εντατικότερη θεραπευτική παρέμβαση και στενότερη παρακολούθηση. Επιπρόσθετα με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης, ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού μαζί με την αντιμετώπιση της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην δευτερογενή πρόληψη τέτοιων ασθενών. Θα ήταν ίσως αρκετά τολμηρό να υποστηριχθεί ότι η ΑΣ αποτελεί ένα δείκτη που ενσωματώνει την αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό, τον βαθμό παχυσαρκίας και τη λειτουργικότητα της καρδιακής αντλίας.

Συμπερασματικά, ο προσδιορισμός της καρωτιδο – μηριαίας ταχύτητας μετάδοσης του σφυγμικού κύματος σε ασθενείς με ΣΔ2 που νοσηλεύθηκαν για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο συνέβαλε στην αναγνώριση ασθενών με υψηλότερο κίνδυνο για υποτροπή της καρδιαγγειακής νόσου κατά τη διάρκεια των 3 ετών παρακολούθησης και θα μπορούσε να αποτελέσει πολύτιμο εργαλείο στον εντοπισμό ασθενών που είναι πιθανότερο να ωφεληθούν από εντατικότερη θεραπευτική παρέμβαση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. King H, Albert RE, Herman WH: Global burden of diabetes 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
2. Α Μελιδώνης: Η στεφανιαία νόσος στον ΣΔ τύπου ΙΙ. «Καρδιομεταβολικός Κίνδυνος» Α. Μελιδώνης σελ 535-557. Εκδόσεις "Γιάννη Παρισιάνου" 2007.
3. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281: 1291-1297.
4. Scognamiglio R, Negut C, et al. Postprandial Myocardial Perfusion in Healthy Subjects and in Type 2 Diabetic Patients *Circulation*. *Diabetes* 2005;112:179-184
5. Resnick HE, Sllorr RI, Kuller L, et al. Prevalence and clinical implications of American Diabetes Association-defined diabetes and other categories of glucose dysregulation in other adults. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 869-876.
6. *Lancet* 2006;368:29
7. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
8. Beckman JA, Geagel MA, Libby D. Diabetes and Atherosclerosis. *JAMA* 2002; 287: 2570-2581.
9. Norhamar A, Tenerz A, Nilsson G et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and on previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359: 2140-2144.
10. Bartnic M et al. Euro Heart Survey. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1880-1890.
11. Μελιδώνης Α. Διαβήτης και Καρδιά. Εκδ. Medical Graphic Center 1999: σ. 155.
12. Melidonis A, Dimopoulos V, Lempidakis C, Foussas S. Angiographic study of CAD in diabetic patients in comparison with non-diabetics. *Angiology* 1999;50: 997-1006.
13. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332:73-78.
14. Homma Y. Predictors of atherosclerosis. *J Atheroscl. Thromb*. 2004; 11: 265-270
15. Toutouzas K, Markou V, Drakopoulou M, et al. Increased heat generation from atherosclerosis plaques in patients with type 2 diabetes: an increased local inflammatory activation. *Diabetes Care*. 2005; 28(7):1656-61
16. Yong Z, Ming XF. Recent advances in Understanding Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Clinical Medicine & Research* 2006;4:1:53-65
17. Norhamar A. et al. *European Heart Journal* 2003;24:838-844
18. Norhamar A et al. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:585-591
19. Colwell JA, Jokl R. Vascular thrombosis in diabetes. In: Porte D, Sherwin R, Rifkin H, editors. *Diabetes Mellitus: theory and practise*. 6th ed. Norwalk (CT): Appleton & Lange, 1996: 207-16
20. Browlee M. "The pathobiology of Diabetic Complications". *Diabetes* 2005;54:1615-1624
21. Moreno P, Fuster V: New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *JACC* 2004;44:2293-300
22. Mehta JL, Rasouli N, Sinha AK, et al. Oxidative stress in diabetes: a mechanistic overview of its effects on atherogenesis and myocardial dysfunction. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(5-6):794-803
23. Schranwen P, Hesselik M: Oxidative capacity lipotoxicity and mitochondrial damage in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1412-1417
24. Insulin Resistance and Cardiovascular disease. *JCEM* 2001;86:713-718
25. American Diabetes Association. Position statement: Standards of medical care for patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25 suppl: S33-50.
26. Malmberg K for the DIGAMI Group. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on longterm survival after AMI in diabetic patients. *BMJ* 1997; 314:1512-1515.
27. Melidonis A, Stefanidis A, Tournis S, Foussas S. The role of strict metabolic control

- by insulin infusion on fibrinolytic profile during an coronary event in diabetic patients. *Clinical Cardiology* 2000; 23: 160-165.
28. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACCI AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American college of cardiology/ American heart association task force on practice guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970-1062.
 29. Malmberg K, Rydén L., Wedel H., et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur. Heart J.*, April 2005; 26: 650 – 661.
 30. ADA recommendations: Diabetes Care in hospital. *Diabetes Care* 2006; 29: 529 – 534.
 31. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators: Vitamin E Supplementation and Cardiovascular Events in high-risk patients. *NEJM* 2000; 342: 154-160.
 32. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
 33. Ramanathan AV, Miller DP, Kleiman NS. Effect of GP II_B/III_A antagonists in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999; 100: 1-640.
 34. Chen J, Marciniak TA, Radford MJ, et al. Beta-blocker therapy [or secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1388-1394.
 35. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein II_B/III_A inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767-2771.
 36. BARI investigators: the effect of previous coronary artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes with acute myocardial infarction. *NEJM* 2000; 342:989-997.
 37. Soares P, Hueb W. A., Lemos Pedro A. et al. Coronary Revascularization (Surgical or Percutaneous) decreases Mortality After the First Year in Diabetic Subjects but not in Nondiabetic Subjects with Multivessel Disease: An Analysis From the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation* 2006; 114: I-420 - I-424.
 38. Marso SP, Lincoff A., Ellis S.G., et al. Optimising the Percutaneous Interventional Outcomes for Patients With Diabetes Mellitus : Results of the EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial) Diabetic Substudy. *Circulation*, 1999; 100: 2477 – 2484.
 39. Legrand M.G ., Serruys P.W, Unger F, et al. Three-Year Outcome After Coronary Stenting Versus Bypass Surgery for the Treatment of Multivessel Disease. *Circulation*, 2004; 109: 1114 - 1120.
 40. Serruys P. W., Kutryk M. J.B., Ong A. T.L. Drug Therapy: Coronary-Artery Stents . *NEJM* 2006; Volume 354:483-495.
 41. Moussa I, Leon Martin B, Baim D.S., et al. Impact of Sirolimus-Eluting Stents on Outcome in Diabetic Patients: A SIRIUS (sirolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) Substudy. *Circulation*, 2004; 109: 2273 - 2278.
 42. Stone G.W., Ellis S.G., Cox D.A., et al. One-Year Clinical Results With the Slow-Release, Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting TAXUS Stent: The TAXUS-IV Trial. *Circulation*, 2004; 109: 1942 - 1947.

43. Stancovic G, Cosgrave J, Chrelfo A, et al. Impact of sirolimus –eluting and paclitaxel –eluting stents on outcome in patients with diabetes mellitus and stenting in more than one coronary stery. *Am. J Cardiol.* 2006; 98: 362 -6.
44. Wang G, Wei J, Guan Y, et al . Peroxisome proliferator–activated receptor- γ agonist rosiglitazone reduces clinical inflammatory responses in type 2 diabetes with coronary artery disease after coronary angioplasty . *Metabolism* 2005; 54: 590 -7.
45. Πίτσαβος Χρ, Ξενάκης Κ, Βαβουρανάκης Εμμ, Τεντολούρης Κ, Τούτουζας Π. «Σακχαρώδης Διαβήτης και Στεφανιαία Νόσος». *Ελλ. Καρδ. Επιθ.* 2001;42:302-326
46. Kannel WB, Mc Gee DL.: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *J Am Med Assoc* 1979;214:2035-8
47. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D: The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(suppl A):6-13
48. The CONSENSUS trial study group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35
49. Schindler DM, Kostis JM, Yusuf S for the SOLVD investigators: Diabetes Mellitus: a predictor of morbidity and mortality in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials and registry. *Am J Card* 1996;77:1017-20
50. Valsartan Heart Failure Trial Investigators: “A randomised trial of the angiotensin – receptor blocker valsartan in chronic heart failure”. *NEJM* 2001; 345: 1667-75.
51. Ryden L, Armstrong P, Cleland JGF, et al. for the ATLAS investigators.: High –dose ACE –inhibitor strategy is more effective than low-dose in diabetic patients with congestive heart failure (Merit –HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
52. Mc Kelvie RS, Yusuf S, Peridac D et al: Comparison of candesartan, enalapril and their combination in congestive heart failure. Randomized evaluation of strategies foe left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999, 100: 1056-1064.
53. Melchior T, Rask- Madsen C, Topp –Pedersen C et al: The impact of heart failure on prognosis of diabetic and non diabetic patients with myocardial infarction – a 15-year FU. *Eur J. Heart Fail.* 2001; 3: 83-90.
54. Chae CU, Glynn RJ, Manson JE, Guralnik JM, Taylor JO, Pfeffer MA. Diabetes predicts congestive heart failure risk in the elderly. *Circulation* 1998; 98 (Suppl I):721
55. Iribarren, C, Karter, AJ, Go, AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103:2668
56. Ryden L. : Diabetes mellitus, and congestive heart failure. *Eur Heart Journal* 1999; 20:789-795.
57. Laakso M: Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*1999; 48: 937-42.
58. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide – mediated vasodilation in patients with non- insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 567-74.
59. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Vitamin C improves endothelium –dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695-701.
60. Bell D: Diabetic cardiomyopathy *Diab.Care* 1995; 18: 708-714.
61. Hardin N. The myocardial and vascular pathology of diabetic cardiomyopathy. *Coron Art Disease* 1996; 7:99-108.
62. Τουρνής Σ, Μελιδώνης Α: Ο ρόλος της ινσουλινοαντίστασης στην παθογένεια του ΣΔ τύπου ΙΙ. Από Α.Μελιδώνης: Η πρόληψη του ΣΔ και των επιπλοκών του. Αθήνα 2001: 75-95.
63. Ferranini F, Santoro D, Banadonna R: Metabolic and haemodynamic effects of insulin on human hearts. *Am. J. Phys.* 1993; 237: E214-223.
64. Quinones –Galvan A, Ferranini F. Metabolic effects of glucose insulin infusions: myocardium and whole body. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2001; 4: 157-163.
65. McNulty PH. Comparison of local and systetic effects of insulin on myocardial glucose extraction in ischemic heart disease. *Am. J. Physiol. Heart Cir. Physiol.* 2000; 278: 1741-7.

66. Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR et al: Prognostic importance of insulin mediated glucose uptake in aged patients with CHF secondary to mitral and/or aortic valve disease. *Am. Journ. of Cardiol* 1999; 83: 1338-1344.
67. Bell DSH: Diabetic cardiomyopathy: a unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care* 1995; 18:708-14
68. Di Bonito P, Cuomo S, Moio N et al. Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration. *Diabet Med* 1996;13:321-4
69. Nicolino A, Longobardi G, Furgi G et al. Left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without hypertension. *Am J Hypertens* 1995;8:382-389
70. Redfield MM, Jacobsen SJ, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community. *JAMA* 2003;289:194-202
71. Poirier P, Bogaty P, et al. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001;24:5-10
72. Bertoni AG, et al. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care* 2003;26:2791-95
73. Liu JE, Robbins DC, et al. Liu JE, Robbins DC, et al. Association of albuminuria with systolic and diastolic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes. The Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2022-28
74. Arnold JM, Yusuf S, Young J, et al. HOPE investigators: prevention of heart failure in patients in the Heart outcome prevention evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2003; 107: 1284-90
75. Nuttall P, Hallsten K, Kirsti A, et al. Rosiglitazone but not metformin enhances insulin stimulated glucose uptake in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51 (suppl 2): A142
76. Bell DSH: Use of beta blockers in patients with diabetes. *Endocrinologist* 2003; 13: 116-123
77. Bell DSH: Treatment of heart failure in patients with diabetes: clinical update. *Ethn dis* 2002; 12: S1-8
78. Malmberg K for the DIGAMI study group: Glycometabolic state at admission: Important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 98: 2227-2234
79. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of Macrovascular and Microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-13
80. Μελιδώνης Α: Η στεφανιαία νόσος στον ΣΔ. Πρωτογενείς και δευτερογενείς προληπτικές παρεμβάσεις: Από Α. Μελιδώνης : Η πρόληψη του ΣΔ και των επιπλοκών του. Αθήνα 2001; 215-221
81. Maggioni AP, Zuanetti G: What is the most effective management of heart failure in diabetic patients? *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 2005 (1): 30-34
82. Pitt B, Poole-Wilson PA, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-Losartan heart failure survival study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7
83. Iribarren C, Karter AJ, et al. Glycemic control and heart failure among patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103: 2668
84. Nesto RW, Bel D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 108: 2941
85. Aronson D, Rayfield EJ, Chesbro JH: Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 296-306
86. Διδάγγελος Τ., Καραμήτσος Δ.: Διαβητική νευροπάθεια σε: Καραμήτσος Δ. «Διαβητολογία», Θεσσαλονίκη, Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, 2000: 255-307
87. Maser RE, Mitchell BD, et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1895-1901

88. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: Prognosis, Diabetes and Treatment. *Diab/Metabol Reviews* 1994; 10: 339-383
89. Mensink GBM, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate and all cause cardiovascular and cancer mortality. *European Heart Journal* 1997; 18: 1404-1410
90. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, et al. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. *Circulation* 1991; 86: 1443-1452
91. Rana JS, Mukamal KJ, et al. *Diabetes* 2003 ; 52 : 1464-1468
92. Goldberger AL, Rigney DR, et al. Chaos and fractals in human physiology. *Scientific American* 1990; 262(2): 35-41
93. Stevens MJ, raffle DM, et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes : implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998; 98: 961-968
94. Sivieri R, Veglio M, et al. Prevalence of QT prolongation in a type I diabetic population and its association with autonomic neuropathy. *Diabetic Med.* 1993;10: 920-924
95. Schwartz PJ and Stone HL. The role of the autonomic nervous system in sudden coronary death. *An NY Acad Sci* 1982; 162-180
96. Bauters C, Lamblin N, et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovascular Diabetology* 2003; 2: 211-215
97. Didangelos TP, Arsos GA, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type I diabetic patients with or without autonomic neuropathy. A radionuclide ventriculography study. *Diabetes Care* 2003; 26 (7): 1995-1960
98. Ewing DJ, Martyn CN, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in Diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-498
99. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. *Diabetes Care* 1996; 19(Suppl 1): S67-S92
100. Ziegler D, Gries FA, et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group: The epidemiology of diabetic neuropathy. *J DiabetesComplications.* 1992; 6: 49-57
101. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of clinical measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065
102. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998; 41: 416-423
103. Shichiri M, Kishikawa H, et al. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 (S2): B21-B29
104. Kontopoulos A, Athyros V, et al. Effect of chronic Quinapril administration on heart rate variability in patients with Diabetic autonomic neyropathy. *Diabetes Care* 1997; 20: 355-361
105. Giugliano D, Acampora R, et al. Tolrestat in the primary prevention of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995; 18: 536-541
106. Giugliano D, Marfella R, et al. Tolrestat for mild autonomic neuropathy. A 52-week randomized placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;118: 7-11
107. Fuster V, Falk E. Atherogenesis and its determinants in 'The Heart' Medical Publishing Division. 10th edition 2001; p 1065-1094.
108. Sary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions. An update. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1177-78
109. Davies M. Pathology of coronary atherosclerosis in 'The Heart' Medical Publishing Division. 10th edition 2001; p 1095-1109.
110. Summary of the 3rd report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on detection, evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), American Heart Association. *JAMA* 2001 May 16
111. Fruchart JC, Nieman M, Stroes E, Kastelein J, Duriez P. New Risk Factors in Atherosclerosis and Patient Risk Assessment. *Circulation* 2004;109:15-19

112. Homma Y. Predictors of atherosclerosis. *J Atheroscl. Thromb.* 2004;11:265-270
113. Aikawa M, Voglic SJ, Sugiyama S, et al. Dietary lipid lowering reduces tissue factor expression in rabbit atheroma. *Circulation* 1999;100:1215-1222.
114. Jawien J, Nastalek P, Korbut R Mouse models of experimental atherosclerosis *J. Physiol. Pharmacol.* 2004;55:3:503-517
115. Lusis AJ: Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233-241.
116. Daugherty A, Rateri DL. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 2006; 1:95-97
117. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *NEJM* 1999;340:115-26
118. Yong Z, Ming XF. Recent Advances in Understanding Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Clinical Medicine & Research* 2006;4:1:53-65
119. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:27-32
120. Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1813-22
121. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic Lipoprotein Particles in Atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:2-7
122. Kovanen P, Pentikainen M. Circulating lipoproteins as proinflammatory and anti-inflammatory particles in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:411-419.
123. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96: 4218-25.
124. Moore KJ, Freeman MW. Scavenger receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;8:1702-11
125. Li A, Glass C. PPAR and LXR-dependent pathways controlling lipid metabolism and the development of atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2004;45:2161-2173
126. Paoletti R, Gotto A, Hajjar D. Inflammation in Atherosclerosis and Implications for Therapy. *Circulation* 2004;109:20-26
127. Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RV: Disorders of lipid metabolism in Williams Textbook of Endocrinology 9th edition. Wilson, Foster, Kronenberg and Larsen editors. Saunders, Philadelphia, PA 1998; pp 1099-1153.
128. Assmann G, Gotto A. HDL Cholesterol and Protective Factors in Atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:8-14
129. Van Eck M, Pennings M, Hoekstra M, Out R, Van Berkel TJ. Scavenger receptor BI and ATP-binding cassette transporter A1 in reverse cholesterol transport and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16(3):307-15
130. Jessup W, Gelissen IC, Gaus K, Kritharides L. Roles of ATP-binding cassette transporter A1 and G1, Scavenger receptor BI and membrane lipid. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17(3):247-57
131. Brewer HB. Increasing HDL cholesterol levels. *NEJM* 2004;350(15):1491-94
132. Steinberg D. An interpretive history of the cholesterol controversy: part II: the early evidence linking hypercholesterolemia to coronary disease in humans. *J Lipid Res* 2005;46:179-90
133. Miller M, Vogel RA. Pathobiology of coronary artery disease in 'The practice of coronary disease prevention'. Retford D editor. Williams and Wilkins Baltimore Maryland 1996; p8-23
134. Zalewski A, Macphee C. Role of Lipoprotein –Associated Phospholipase A2 in Atherosclerosis: Biology, Epidemiology, and Possible Therapeutic Target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:923-31
135. Mach F, Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling in vascular cells. A key role in atherosclerosis? *Atherosclerosis* 1998; 137:s89-95
136. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999; 138s: 419-20.
137. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1859-65.
138. Maseri A, Fuster V. Is there a vulnerable plaque? *Circulation* 2003;107: 2068-71.

139. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis in 'The Heart Disease' Harcourt International Edition W.B. Saunders Company, 6th edition 2001; p 995-1010.
140. Laurent S, Kingwell B, Bank A, Weber M, Struijker-Boudier H. Clinical applications of arterial stiffness: therapeutics and pharmacology. *Am J Hypertens* 2002; 15: 453 – 458.
141. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM* 2002; 95: 67–74.
142. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 554–566.
143. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness: definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002; 15: 426–444.
144. Pannier B, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens* 2002;15:743–753.
145. Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: Recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2000;18:1527–1535.
146. Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension* 2001;38: 914–921.
147. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th ed. Oxford University Press; 2005. p624.
148. O'Rourke MF. Arterial Function in Health and Disease. Edinburgh: Churchill; 1982.
149. Safar ME, O'Rourke MF. Handbook of Hypertension, Volume 23: Arterial Stiffness in Hypertension. Elsevier; 2006. p598.
150. Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Med Biol Eng* 1972;10: 327–335.
151. Boutouyrie P, Lacolley P, Girerd X, Beck L, Safar M, Laurent S. Sympathetic activation decreases radial artery compliance in humans. *Am J Physiol* 1994; 267: H1368–H1376.
152. Giannattasio C, Failla M, Lucchina S, Zazzeron C, Scotti V, Capra A, Viscardi L, Bianchi F, Vitale G, Lanzetta M, Mancia G. Arterial stiffening influence of sympathetic nerve activity: evidence from hand transplantation in humans. *Hypertension* 2005;45:608–611.
153. Giannattasio C, Failla M, Stella ML, Mangoni AA, Turrini D, Carugo S, Pozzi M, Grassi G, Mancia G. Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Hypertension* 1995;26:491–496.
154. Franck O. Die Elasticitat des Blutegefasse. *Z Biol* 1920;46:255–272.
155. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc Soc Lond (Biol)* 1922;93:298–306.
156. Taylor MG. Wave travel in arteries and the design of the cardiovascular system. In: Attinger EO, ed. *Pulsatile Blood Flow*. New York, NY, USA: McGraw Hill; 1964. p343–347.
157. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier H. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001;104: 735–740.
158. Safar ME, Van Bortel LMAB, Struijker Boudier HAJ. Resistance and conduit arteries following converting enzyme inhibition in hypertension. *J Vasc Res* 1997;34:67–81.
159. Struijker Boudier HA, Cohuet GM, Baumann M, Safar ME. The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. *J Hypertens Suppl* 2003;2:S19–S23.
160. Bezie Y, Lamaziere JM, Laurent S, Challande P, Cunha RS, Bonnet J, Lacolley P. Fibronectin expression and aortic wall elastic modulus in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1027–1034.
161. Fischer GM, Llaurodo JG. Collagen and elastin content in canine arteries selected from functionally different vascular beds. *Circ Res* 1966;19:394–399.
162. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, Rubal BJ, Reuderink P, Murgu JP. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985; 72:1257–1269.

163. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005;45:1050–1055.
164. Isnard RN, Pannier BM, Laurent S, London GM, Diebold B, Safar ME. Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension: a noninvasive study. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:399–405.
165. Laurent S, Caviezel B, Beck L, Girerd X, Billaud E, Boutouyrie P, Hoeks A, Safar M. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension* 1994;23:878–883.
166. Laurent S, Hayoz D, Trazzi S, Boutouyrie P, Waeber B, Omboni S, Brunner H, Mancia G, Safar M. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1993;11:89–98.
167. Learoyd BM, Taylor MG. Alterations with age in the viscoelastic properties of human arterial walls. *Circ Res* 1966;18:278–292.
168. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with ageing and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 1993;13:90–97.
169. Boutouyrie P, Laurent S, Benetos A, Girerd X, Hoeks A, Safar M. Opposite effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives. *J Hypertens* 1992;10(Suppl. 6):S87–S92.
170. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, Kaiser DR, Thuillez C. Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002;15:445–452.
171. Blacher J, Guern AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434–2439.
172. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10–15.
173. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085–2090.
174. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236–1241.
175. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203–1206.
176. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657–663.
177. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects .70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2046–2050.
178. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2117–2124.
179. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, Yamane K, Kohno N. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J* 2005;69:259–264.
180. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A, Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005;111:3384–3390.

181. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113:664–670.
182. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London G. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45:592–596.
183. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy B. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485–490.
184. Van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, Van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000;35:637–642.
185. Chiu YC, Arand PW, Shroff SG, Feldman T, Carroll JD. Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms. *Am Heart J* 1991;121:1460–1470.
186. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Anton MA, Tanaka H. Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? *J Hum Hypertens* 2005;19:401–406.
187. Matsuo O, Otsuka K, Murakami S, Hotta N, Yamanaka G, Kubo Y, Yamanaka T, Shinagawa M, Nunoda S, Nishimura Y, Shibata K, Saitoh H, Nishinaga M, Ishine M, Wada T, Okumiya K, Matsubayashi K, Yano S, Ichihara K, Cornelissen G, Halberg F, Ozawa T. Arterial stiffness independently predicts cardiovascular events in an elderly community— Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study. *Biomed Pharmacother* 2005;59(Suppl. 1):S40–S44.
188. Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, Shiina K, Motobe K, Yamada J, Shido N, Tanaka N, Chikamori T, Yamashina A. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2005;69:815–822.
189. Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, Prasad K, Cockcroft JR, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension* 2000; 36:952–956.
190. Gosse P, Lasserre R, Minifie C, Lemetayer P, Clementy J. Arterial stiffness evaluated by measurement of the QKD interval is an independent predictor of cardiovascular events. *Am J Hypertens* 2005;18:470–476.
191. Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S. Intrinsic stiffness of the carotid artery wall material in essential hypertensives. *Hypertension* 2000;35:1049–1054.
192. Hayoz D, Rutschmann B, Perret F, Niederberger M, Tardy Y, Mooser V, Nussberger J, Waeber B, Brunner HR. Conduit artery compliance and distensibility are not necessarily reduced in hypertension. *Hypertension* 1992;20:1–6.
193. Roman MJ, Saba PS, Pini R, Spitzer M, Pickering TG, Rosen S, Alderman M, Devereux R. Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. *Circulation* 1992;86:1909–1918.
194. Laurent S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1995;26:355–362.
195. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, Brunner H, Laurent S. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000;101:2601–2606.
196. Hoeks AP, Brands PJ, Smeets FA, Reneman RS. Assessment of the distensibility of superficial arteries. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:121–128.
197. Tardy Y, Meister JJ, Perret F, Brunner HR, Arditi M. Non-invasive estimate of the mechanical properties of peripheral arteries from ultrasonic and photoplethysmographic measurements. *Clin Phys Physiol Meas* 1991;12:39–54.
198. Girerd X, Giannattasio C, Moulin C, Safar M, Mancia G, Laurent S. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long term antihypertensive treatment: the Pericles study. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1064–1073.

199. Meinders JM, Kornet L, Brands PJ, Hoeks AP. Assessment of local pulse wave velocity in arteries using 2D distension waveforms. *Ultrason Imaging* 2001;23:199–215.
200. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke MF. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80:1652–1659.
201. Van Bortel L, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek JJ, Vanmolkot FH, Staessen JA, Kragten JA, Vredeveld JW, Safar M, Stuijker-Boudier HA, Hoeks A. Non-invasive assessment of local arterial pulse pressure: comparison of applanation tonometry and echo-tracking. *J Hypertens* 2001;19:1037–1044.
202. Kelly R, Fitchett D. Noninvasive determination of aortic input impedance and external left ventricular power output: a validation and repeatability study of a new technique. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:952–963.
203. Verbeke F, Segers P, Heireman S, Vanholder R, Verdonck, Van Bortel L. Noninvasive assessment of local pulse pressure. Importance of brachial-to radial pressure amplification. *Hypertension* 2005; 46: 244–248.
204. Dobrin P. Vascular mechanics. In: Shepherd JT, Abboud FM, ed. *Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System, Volume III: Peripheral Circulation and Organ Blood Flow*. Baltimore, MD, USA: American Physiology Society; 1983. p65–102.
205. Paini A, Boutouyrie P, Calvet D, Tropeano AI, Laloux B, Laurent S. Carotid and aortic stiffness: determinants of discrepancies. *Hypertension* 2006;47:371–376.
206. Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, Morgan D, LeMay L, Robinson J, Mock J. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1995;26:503–508.
207. Finkelstein SM, Collins VR, Cohn JN. Vascular compliance response to vasodilators by Fourier and pulse contour analysis. *Hypertension* 1988;12:380–387.
208. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, Cohn JN. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension* 1999;33:1392–1398.
209. McVeigh GE. Pulse waveform analysis and arterial wall properties. *Hypertension* 2003;41:1010–1011.
210. Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, Willson K, Cameron JD, Liang YL, Berry KL, Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Morgan TO, West MJ. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives. *Hypertension* 2006;47:785–790.
211. Liu Z, Brin KP, Yin FC. Estimation of total arterial compliance: an improved method and evaluation of current methods. *Am J Physiol* 1986;251:H588–H600.
212. de Simone G, Roman MJ, Koren MJ, Mensah GA, Ganau A, Devereux RB. Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension* 1999;33:800–805.
213. Davies JI, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens* 2003;21:463–472.
214. London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992;2:10–19.
215. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, Ciarka A, Leeman M, Degaute JP, van de Borne Ph, Van Bortel L. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens* 2004;22:511–517.
216. Chen C-H, Ting C-T, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, Wang S-P, Chang M-S, Yin FCP. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996;27:168–175.
217. Chen C-H, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maugham WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95:1827–1836.

218. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38:932–937.
219. Adji A, O'Rourke MF. Determination of central aortic systolic and pulse pressure from the radial artery pressure waveform. *Blood Press Monit* 2004;9:115–121.
220. Fetis B, Nevo E, Chen CH, Kass DA. Parametric model derivation of transfer function for noninvasive estimation of aortic pressure by radial tonometry. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999;46:698–706.
221. Karamanoglu M, Gallagher DE, Avolio AP, O'Rourke MF. Pressure wave propagation in a multibranched model of the human upper limb. *Am J Physiol* 1995;269:H1363–H1369.
222. Millasseau SC, Patel SJ, Redwood SR, Ritter JM, Chowienczyk. Pressure wave reflection assessed from the peripheral pulse. Is a transfer function necessary? *Hypertension* 2003;41:1016–1020.
223. O'Rourke MF, Nichols WW, Safar ME. Pulse waveform analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism. *J Hypertens* 2004;22:1633–1634.
224. Yasmin, Brown MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *Q J Med* 1999;92:595–600.
225. Kelly R, Daley J, Avolio A, O'Rourke M. Arterial dilation and reduced wave reflection: benefit of diltiazem in hypertension. *Hypertension* 1989;14:14–21.
226. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434–438.
227. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin A, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002;39:735–738.
228. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, Stark N, Rammer M, Eber B. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005;26:2657–2663.
229. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M, CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee Writing Committee. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213–1225.
230. Takazawa K, Tanaka N, Fujita M, Matsuoka O, Saiki T, Aikawa M, Tamura S, Ibukiyama C. Assessment of vasoactive agents and vascular ageing by the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Hypertension* 1998; 32:365–370.
231. Chowienczyk PJ, Kelly RP, MacCallum H, Millasseau SC, Andersson TL, Gosling RG, Ritter JM, Anggard EE. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2007–2014.
232. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension* 2001;38:1461–1466.
233. Wilkinson IB, MacCallum H, Hupperetz PC, van Thoor CJ, Cockcroft JR, Webb DJ. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. *J Physiol* 2001;530:541–550.
234. Albaladejo P, Copie X, Boutouyrie P, Laloux B, Declere AD, Smulyan H, Benetos A. Heart rate, arterial stiffness, and wave reflections in paced patients. *Hypertension* 2001;38:949–952.
235. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension* 2002;39:1083–1087.
236. Wilkinson IB, Mohamad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, Levy T, Cockcroft JR. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2002;15:24–30.

237. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1753–1760.
238. Asmar RG, Pannier B, Santoni JPh, Laurent S, London GM, Levy BI, Safar ME. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988;78:941–950.
239. Boutouyrie P, Laurent S, Girerd X, Beck L, Abergel E, Safar M. Common carotid artery distensibility and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:651–659.
240. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994;90: 2786–2796.
241. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac ageing: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: ageing arteries: a 'set up' for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139–146.
242. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993;88:993–1003.
243. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med* 1991;229:225–231.
244. Zureik M, Ducimetiere P, Touboul PJ, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C, Magne C. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques longitudinal results from the ageing vascular study (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 1622–1629.
245. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993;87:1179–1187.
246. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole J, Bryan N, Burke G, Shahar E, Nieto J, Mosley T, Heiss G. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC Study. *Neuroepidemiology* 1997; 16:149–162.
247. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney. Cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005;46:200–204.
248. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:932–943.
249. Lurbe E, Torro MI, Carvajal E, Alvarez V, Redo'n J. Birth weight impacts on wave reflections in children and adolescents. *Hypertension* 2003;41:646–650.
250. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Stella ML, Del Bo A, Colombo M, Mancia G. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1925–1929.
251. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:127–132.
252. Kingwell BA, Berry KL, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *Am J Physiol* 1997;273:H2186–H2191.
253. Meaney E, Samaniego V, Alva F, Valdovinos RA, Marrufo R, Vela A, Allen T, Misra A, Madsen R. Increased arterial stiffness in children with a parental history of hypertension. *Pediatr Cardiol* 1999;20:203–205.
254. Riley WA, Freedman DS, Higgs NA, Barnes RW, Zinkgraf SA, Berenson GS. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study. *Arteriosclerosis* 1986;6: 378–386.
255. Benetos A, Topouchian J, Ricard S, Gautier S, Bonnardeaux A, Asmar R, Poirier O, Soubrier F, Safar M, Cambien F. Influence of angiotensin II Type 1 receptor

- polymorphism on aortic stiffness in never-treated hypertensive patients. *Hypertension* 1995;26:44–47.
256. Wojciechowska W, Staessen J, Stolarz K, Nawrot T, Filipovsky J, Ticha M, Bianchi G, Brand E, Cwynar M, Grodzicki T, Kuznetsova T, Struijker-Boudier HA, Svobodova V, Thijs L, Van Bortel L, Kawecka-Jaszcz K, European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Association of peripheral and central arterial wave reflections with the CYP11B2-344C allele and sodium excretion. *J Hypertens* 2004;22:2311–2319.
257. Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD, Amsterdam Growth, Health Longitudinal Study. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med* 2005;165:875–882.
258. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker-Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1881–1886.
259. Simon AC, Levenson J, Bouthier J, Safar ME, Avolio AP. Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension. *Hypertension* 1985;7:675–680.
260. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet J, Brucker E, Polak M, Safar ME, Levy BI. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 2070–2075.
261. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, Frenneaux MP, Cockcroft JR. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1005–1011.
262. Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Kamp O, Westerhof N, Bouter LM, Stehouwer CD, Hoorn Study. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation* 2003;107:2089–2095.
263. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Westerhof N, Stehouwer CD. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension* 2004;43:176–181.
264. Schram MT, Schalwijk CG, Bootsma AH, Fuller JH, Chaturvedi N, Stehouwer CDA. Advanced glycation end products are associated with pulse pressure in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Hypertension* 2005;46:232–237.
265. Bortolotto LA, Safar ME, Billaud E, Lacroix C, Asmar R, London GM, Blacher J. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;34:837–842.
266. Booth AD, Wallace S, McEniery CM, Yasmin, Brown J, Jayne DR, Wilkinson IB. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum* 2004;50:581–588.
267. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:969–974.
268. Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, Jacquot C, Froissart M, Houillier P, Boutouyrie P. Arterial stiffness and enlargement in mild to moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;96:350–357.
269. Klocke R, Cockcroft J, Taylor GJ, Hall IR, Blake DR. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:414–418.
270. Turesson C, Jacobsson L, Ryden Ahlgren A, Sturfelt G, Wollmer P, Lanne T. Increased stiffness of the abdominal aorta in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44:896–901.

271. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. - Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001;37:1075–1082.
272. B, Guerin A, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998;32:570–574.
273. Barenbrock M, Kosch M, Joster E, Kisters K, Rahn K, Hausberg M. Reduced arterial distensibility is a predictor of cardiovascular disease in patients after renal transplantation. *J Hypertens* 2002;20:79–84.
274. Dijk JM, Algra A, van der Graff Y, Grobbee DE, Bots ML, SMART study group. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study. *Eur Heart J* 2005;26:1213–1220.
275. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
276. O'Rourke MF, Nichols WW, Safar ME. Brachial and central arterial pressure. *Hypertension* 2006;48:e1.
277. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in endstage renal failure. *Circulation* 2001;103:987–992.
278. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME, REASON Project Coordinators, Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001;38:922–926.
279. De Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004;22:1623–1630.
280. Balkestein EJ, Van Aggel-Leijssen DP, Van Baak MA, Struijker Boudier HA, Van Bortel LM. The effects of weight loss with or without exercise training on large artery compliance in healthy obese men. *J Hypertens* 1999;17:1831–1835.
281. Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, Cooke HM, Ho KK, O'Rourke MF. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis* 1986;6:166–169.
282. Sierksma A, Lebrun CE, van der schouw YT, Grobbee DE, Lamberts SW, Hendriks HF, Bots ML. Alcohol consumption in relation to aortic stiffness and aortic wave reflections: a cross-sectional study in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:342–348.
283. Breithaupt-Grogler K, Ling M, Boudoulas H, Belz GG. Protective effects of chronic garlic intake on elastic properties of aorta in the elderly. *Circulation* 1997;96:2649–2655.
284. Nestel PJ, Pomeroy SE, Sasahara T, Yamashita T, Liang YL, Dart AM, Jennings GL, Abbey M, Cameron JD. Arterial compliance in obese subjects is improved with dietary plant n-3 fatty acid from flaxseed oil despite increased LDL oxidizability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1163–1170.
285. McVeigh GE, Brennan GM, Cohn JN, Finkelstein SM, Hayes RJ, Johnston GD. Fish oil improves arterial compliance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1425–1429.
286. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, Waddell T, Mehra R, Christophidis N, Komerasoff PA, McGrath B, Jennings GL, Sudhir K, Dart AM. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:350–356.

287. Simon AC, Levenson J, Bouthier JD, Safar ME. Effects of chronic administration of enalapril and propranolol on the large arteries in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7:856–891.
288. Kool MJ, Lustermaans FA, Breed JG, Struyker-Boudier HA, Hoeks AP, Reneman RS, Van Bortel LM. The influence of perindopril and the diuretic combination amiloride ω hydrochlorothiazide on the vessel wall properties of large arteries in hypertensive patients. *J Hypertens* 1995;13:839–848.
289. Ting CT, Chen CH, Chang MS, Yin FCP. Short- and long-term effects of antihypertensive drugs on arterial reflections, compliance and impedance. *Hypertension* 1995;26:524–530.
290. Mahmud A, Feely J. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition. *Am J Hypertens* 2002;15:321–325.
291. Topouchian J, Asmar R, Sayegh F, Rudnicki A, Benetos A, Bacri AM, Safar ME. Changes in arterial structure and function under trandolapril-verapamil combination in hypertension. *Stroke* 1999;30:1056–1064.
292. Laurent S, Arcaro G, Benetos A, Lafleche A, Hoeks A, Safar M, O'Rourke M. Mechanism of nitrate-induced improvement on arterial compliance depends on vascular territory. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19:641–649.
293. Cohn JN. Nitrates versus angiotensin converting enzyme inhibitors for congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993;72:21C–24C.
294. White WB, Duprez D, St Hilaire R, Krause S, Roniker B, Hamilton JK, Weber MA. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003;42:1021–1026.
295. Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, Stella ML, Carugo S, Bombelli M, Sega R, Mancina G. Combined effects of hypertension and hypercholesterolemia on radial artery function. *Hypertension* 1997;29: 583–586.
296. Nakamura T, Matsuda T, Kawagoe Y, Ogawa H, Takahashi Y, Sekizuka K, Koide H. Effect of pioglitazone on carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 2 diabetic nephropathy patients. *Metabolism* 2004;53:1382–1386.
297. Vlachopoulos C, Hirata K, O'Rourke MF. Effect of sildenafil on arterial stiffness and wave reflection. *Vasc Med* 2003;8:243–248.
298. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, Capriotti AR, Scuteri A, deGroot RC, Lakatta EG. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation* 2001;104:1464–1470.
299. 2007 guidelines for the management of hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25(6):1105-87.
300. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlöf B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350–2356.
301. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921–927.
302. Stefanadis C, Dernellis J, Tsiamis E, Stratos C, Diamantopoulos L, Michaelides A, Toutouzas P. Arterial stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 2000;21:390–396.
303. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis Charalambos Vlachopoulos, MD, Konstantinos Aznaouridis, MD, Christodoulos Stefanadis, MD. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–27
304. Bloomgarden ZT. Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: hypertension, cardiovascular disease, and treatment approaches. *Diabetes Care.* 2005;28(8):2073-80.
305. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-605.

306. Stefanadis C, Dernellis J, Tsiamis E, Stratos C, Diamantopoulos L, Michaelides A et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 2000; 21:390-6.
307. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, Bailey SR et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2205-41.
308. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Kalstrom B, Katsilambros N, et al. Evidence – based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14: 373-393
309. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34:supplement 1.
310. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Garneau C, Fortin C, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in type 2 diabetes men without hypertension or coronary artery disease: Importance of the valsava maneuver in screening patients. *Diabetes care* 2001; 24:5-10
311. Evans MM J, Wang J, Morris D A. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002; 324: 939-942
312. Koutsovasilis A, Protopsaltis J, Triposkiadis F, Kokkoris S, Milionis HJ, Zairis MN, et al. Comparative performance of three metabolic syndrome definitions in the prediction of acute coronary syndrome. *Intern Med*. 2009;48(4):179-87
313. 313. The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur. Heart J*. 2010;31: 2338–2350