



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ  
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

### **"ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ INTIMA-MEDIA THICKNESS ΣΤΗ ΜΗΡΙΑΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ"**

υπό

**ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΑΘ. ΓΚΟΥΖΗ**

Στρατιωτικού Ιατρού - Καρδιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διακρατικού Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση  
των αγγειακών παθήσεων»*

Λάρισα, 2019

[1]

## **ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ**

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΑΡΔΟΥΛΑΣ** M.Sc, Ph.D

Μηχανικός Βιοϊατρικής Τεχνολογίας - Διδάκτωρ Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

1. **Δημήτριος Καρδούλας**, Μηχανικός Βιοϊατρικής Τεχνολογίας - Διδάκτωρ Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης (*Επιβλέπων*),
2. **Αθανάσιος Γιαννούκας**, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. **Χρήστος Καραθάνος**, Επικουρικός Επιμελητής Αγγειοχειρουργικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας

## **ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ:**

"Correlation of intima-media thickness in femoral artery and the cardiovascular disease"

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Στην οικογένειά μου, που μου συμπαραστέκεται και υπομένει - επιμένει  
στην επιτυχία!

Νικόλαος Αθ. Γκουζής

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η αθηρωμάτωση των αρτηριών είναι μία πολυπαραγοντική φυσική διεργασία, η οποία ξεκινά σε όλους τους ανθρώπους από την παιδική ηλικία. Η εξέλιξη της καθώς και η ταχύτητα ανάπτυξής της εξαρτάται από τους τροποποιήσιμους και μη παράγοντες κινδύνου, άλλοι από τους οποίους είναι γενετικοί, οι περισσότεροι όμως σχετίζονται με τις καθημερινές συνήθειες στον αναπτυγμένο κόσμο.

Με δεδομένα ότι ποτέ δεν πάσχει μόνο μία αρτηρία, αλλά και ότι στο μεγαλύτερο χρονικά διάστημα της πορείας της η αθηρωμάτωση διαδράμει μία υποκλινική, ασυμπτωματική πορεία, τότε καθίσταται αναγκαία η ανεύρεση αξιόπιστων και εύκολα προσβάσιμων μεθόδων κατηγοριοποίησης και ανακάλυψης ανθρώπων που είναι σε κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων.

Η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα, αλλά κυρίως η ανεύρεση αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες αρτηρίες είναι μία μέθοδος που έχει ευρέως μελετηθεί και έχει δείξει ότι συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού και εγκεφαλικού επεισοδίου, με αποτέλεσμα να προτείνεται ως εξέταση ρουτίνας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου και αυτούς που πάσχουν από Αρτηριακή Υπέρταση.

Τα τελευταία χρόνια αντίστοιχη θεωρία αναπτύσσεται και όσον αφορά την μέτρηση του IMT στην μηριαία αρτηρία έχοντας τουλάχιστον την ίδια διαγνωστική αξία με το IMT στις καρωτίδες, αλλά και ορισμένα πλεονεκτήματα ως μέθοδος (λ.χ. μετρήσεις ανεξάρτητες του καρδιακού κύκλου).

Όσες μελέτες έχουν προηγηθεί, είναι όμως μικρές σε ισχύ και ίσως θα πρέπει να σχεδιαστούν μεγάλες πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες παρατήρησης κυρίως όσον αφορά την ανεύρεση, καταγραφή προόδου αύξησης, τυχόν ελάττωση του IMT με θεραπεία - ρύθμιση παραγόντων κινδύνου, αλλά και τον συσχετισμό αυτών με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάντων.

## **ABSTRACT**

Atherosclerosis is a multifactorial, natural process of ageing of the arteries. It begins in all humans beings since childhood. The evolution and the progression rate depend on several modifiable and non-modifiable risk factors of cardiovascular disease, which some of them are genetic, but most of them are associate to the "modern" style of life.

Because of the theory that atherosclerosis never affects a single artery and also it has a very large in time subclinical course, it is mandatory to institute trustworthy, easy-

accessible methods in discovering subjects who are in risk of developing cardiovascular disease in the future.

The measurement of carotid intima-media thickness, but mostly the detection of carotid plaques are methods that have been widely studied in the past and are associated with risk of cardiovascular disease and stroke. As a result it is recommended as a routine check in asymptomatic subjects with intermediate risk of cardiovascular disease (Risk Score 1-5%) and in hypertensive subjects too.

The following years there is a growing theory of measurement intima-media thickness in femoral artery as an "equal" method to carotid intima-media thickness, which it has some advantages also (i.e. it is independent to cardiac cycle).

So far, the studies lack in power and maybe some polycentric, prospective, observational studies should be designed targeting the measurement, the progression rate or the reversion of femoral intima-media thickness in association with cardiovascular risk factors, its regulation and the development of cardiovascular disease.

## **ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ**

Περίληψη .....	4
Abstract .....	4
1. Εισαγωγή .....	8
1.1 Μικροσκοπική Ανατομία Αρτηριών .....	8
1.2 Στεφανιαία Νόσος.....	8
Υλικό & Μέθοδος .....	9
Αποτελέσματα .....	10
2. Αθηρωμάτωση .....	10
2.1 Είδη Αθηρωματικών Βλαβών .....	10
2.2 Εξέλιξη Αθηρωματικών Βλαβών .....	11
2.3 Παθογένεση της Αθηρωμάτωσης .....	11
3. Στεφανιαία Νόσος .....	13
3.1 Χρόνια Στεφανιαία Νόσος .....	13
3.2 Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα .....	14
4. Περιφερική Αρτηριακή Νόσος .....	15
4.1 Παθολογική Ανατομική και Φυσιολογία .....	16
4.2 Κλινικά και Εργαστηριακά Ευρήματα .....	16
4.3 Φυσική Πορεία και Πρόγνωση .....	16
5. Έσω-Μέσω Χιτώνας .....	17
5.1 Πάχος έσω-μέσω χιτώνα (IMT) στις καρωτίδες. Προγνωστικός δείκτης και δείκτης αξιολόγησης .....	17
5.2 Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες .....	20
5.3 Περιορισμοί της μεθόδου .....	20
5.4 IMT στην μηριαία αρτηρία .....	20
Συζήτηση .....	25
Βιβλιογραφία .....	28



# 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## 1.1 Μικροσκοπική Ανατομία Αρτηριών

Το περίβλημα των αρτηριών αποτελείται από τρεις (3) χιτώνες: **α) τον έσω χιτώνα (tunica intima)**, με κύρια συστατικά το ενδοθήλιο και την βασική μεμβράνη, **β) τον μέσο χιτώνα (tunica media)**, που αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες και θεμέλια ουσία και **γ) τον έξω χιτώνα (tunica adventitia)**, ο οποίος αποτελείται από ινοβλάστες, κολλαγόνο και ελάχιστες σε αριθμό λείες μυϊκές ίνες.

Ο έσω χιτώνας αφορίζεται από τον μέσο χιτώνα από το έσω ελαστικό πέταλο<sup>1</sup>, ενώ το ενδοθήλιο, η στοιβάδα δηλαδή που εσωκλείει όλες τις αρτηρίες κατέχει σημαντικό ρόλο και έχει σπουδαία δραστηριότητα, η οποία διακρίνεται στις εξής λειτουργίες:

α) Να διατηρεί τον τόνο και τη δομή των αγγείων, β) Να ρυθμίζει την ανάπτυξη των κυττάρων των αρτηριών, γ) Να διατηρεί την ισορροπία μεταξύ των παραγόντων που ελέγχουν την πήξη και εκείνων που ελέγχουν την ινωδόλυση, δ) Να προάγει και να επάγει την έκφραση των φλεγμονωδών και ανοσιακών μηχανισμών, ε) Να ρυθμίζει την προσκόλληση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων στην επιφάνειά του, στ) Να ρυθμίζει την οξειδωση των λιπών (μεταβολική δραστηριότητα) και τελικά ζ) Να ρυθμίζει την διαπερατότητα του αγγειακού τοιχώματος.

Το έξω ελαστικό πέταλο διακρίνει τον μέσο από τον έξω χιτώνα, ενώ η θεμέλιος ουσία του μέσου χιτώνα αποτελείται κυρίως από ελασίνη και κολλαγόνο. Με βάση τη σύσταση του μέσου χιτώνα οι αρτηρίες διακρίνονται σε μυϊκές (αυξημένη παρουσία λείων μυϊκών ινών), όπως είναι λόγω χάρη οι στεφανιαίες και σε ελαστικές όπως η αορτή (με βασικό συστατικό του μέσου χιτώνα, αλλά και γενικά όλου του αρτηριακού τοιχώματος είναι η ελασίνη της θεμέλιας ουσίας - το επονομαζόμενο matrix).

Στον έξω χιτώνα ανευρίσκονται τα αγγεία των αγγείων (vasa vasorum) και νεύρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τα οποία ελέγχουν τον αρτηριακό τόνο.

## 1.2 Στεφανιαία Νόσος

Η Στεφανιαία Νόσος ανάλογα με τις κλινικές εκδηλώσεις της διακρίνεται στην Χρόνια Στεφανιαία, η οποία μπορεί να είναι ασυμπτωματική (υποκλινική) ή συμπτωματική και στα Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα.

Η ασυμπτωματική Στεφανιαία Νόσος συνήθως οφείλεται σε παρουσία αθηρωματικών βλαβών που δεν περιορίζουν τη ροή του αίματος στις στεφανιαίες αρτηρίες και δεν δημιουργούν συμπτώματα και πιο σπάνια σε αποφρακτική νόσο που δεν εκδηλώνεται με συμπτώματα (σιωπηρή ισχαιμία)<sup>2</sup>. Σε αυτό το σημείο, να σχολιάσουμε ότι είναι σημαντική η διάγνωση και η έγκαιρη αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής Στεφανιαίας Νόσου, καθώς σύμφωνα με την μελέτη Framingham σε ποσοστό 25% η πρώτη



εκδήλωση της νόσου είναι ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, γεγονός που έχει σημαντικές κοινωνικο-οικονομικές συνέπειες<sup>3</sup>.

Η πιο συχνή εκδήλωση της Χρόνιας συμπτωματικής Στεφανιαίας Νόσου είναι η στηθάγχη προσπαθείας, η οποία είναι μία κλινική εκδήλωση της διαταραχής του φαινομένου προσφοράς και ζήτησης ενέργειας στο μυοκάρδιο. Εμφανίζεται όταν οι ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο αυξάνονται (π.χ άσκηση) και υφίεται με την ανάπαυση ή την χορήγηση νιτροδών<sup>4</sup>.

Τα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα χαρακτηρίζονται κυρίως από την αιφνιδίως διαταρασόμενη προσφορά οξυγόνου στο μυοκάρδιο, με συνέπεια να μην καλύπτονται οι ανάγκες αυτού για κατανάλωση και τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

Διακρίνονται σε : **α) Ασταθής στηθάγχη, β) Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος, γ) Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με εμμένουσα ανάσπαση του ST διαστήματος, δ) Αιφνίδιος θάνατος<sup>5</sup>.**

## **ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΣ**

Για την συγγραφή της εργασίας χρησιμοποιήθηκε ως πηγή πληροφοριών η βάση δεδομένων Medline/PubMed. Κατά την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν όροι ή συνδυασμοί όρων, όπως "Angina pectoris", "Arteries", "Atherosclerosis", "Cardiac cycle", "Cardiovascular disease", "Carotid intima-media thickness", "Carotid stenosis", "Femoral intima-media thickness", "Ischaemic heart disease", "Peripheral Artery Disease", "Plaque echostructure", "Risk factors", "Ultrasound", "Vascular remodeling".

Οι δημοσιεύσεις που περιελήφθησαν ήταν προοπτικές και αναδρομικές, μη τυχαιοποιημένες και ορισμένες τυχαιοποιημένες έρευνες, καθώς και ορισμένες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις. Δεν περιελήφθησαν αναφορές περιπτώσεων (case reports). Οι δημοσιεύσεις που χρησιμοποιήθηκαν ως πηγές είναι κυρίως στην Αγγλική γλώσσα.

# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

## 2. ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ

### 2.1 Είδη αθηρωματικών βλαβών

Η Αθηρωμάτωση είναι μία φυσιολογική διεργασία και στην ουσία αποτελεί την φυσιολογική "γήρανση" - εκφύλιση των αρτηριών και κυρίως των χιτώνων που τις περιβάλλουν. Ξεκινά σε όλους του ανθρώπους από την παιδική ηλικία, η οποία αρχικά εμφανίζεται ως διαταραχή της ροής του αίματος λόγω αλλαγών στην λειτουργία του ενδοθηλίου.

Το ανωτέρω που περιγράφεται ως φυσιολογική διεργασία επιταχύνεται αναλόγως με την ύπαρξη ορισμένων παραγόντων, κάποιιοι από τους οποίους δύνανται να ελεγχθούν και ονομάζονται τροποποιήσιμοι, ενώ υπάρχουν εκείνοι που η ιατρική επιστήμη (ακόμα) δεν δύναται να τους ελέγξει (**Πίν. 1**).

- Προχωρημένη ηλικία: άνδρες >45 ετών, γυναίκες >55 ετών
- Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου: εμφάνιση νόσου σε πατέρα ή αδερφό <55 ετών ή σε μητέρα ή αδερφή <65 ετών
- Φυλή: Μεταξύ των ασθενών με στεφανιαία νόσο, η θνητότητα είναι πολύ μεγάλη στους Αφροαμερικανούς, ενώ στους Ασιάτες παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης που σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση στεφανιαίας νόσου

Μη τροποποιήσιμοι

- Υψηλά επίπεδα χοληστερόλης και ιδιαίτερα LDL χοληστερόλης
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Κάπνισμα
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Καθιστική ζωή
- Παχυσαρκία (ιδιαίτερα η κεντρική)
- Άγχος-Κατάθλιψη

Τροποποιήσιμοι

**Πίνακας 1.** Goff DC Jr, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S49-S73

Η διαπερατότητα του ενδοθηλίου αυξάνεται, επιτρέποντας την είσοδο στις εν τω βάθει στοιβάδες λευκών αιμοσφαιρίων και λιπιδών κυττάρων. Μορφολογικά, οι εν λόγω βλάβες κατηγοριοποιούνται σε<sup>6-9</sup>:

**2.1.1 Βλάβες τύπου I.** Λιπίδια εναποτίθενται στον έσω χιτώνα με αποτέλεσμα να συσσωρεύονται αντιδραστικά μακροφάγα και αφρώδη κύτταρα. Οι συγκεκριμένες βλάβες δεν προκαλούν στενώσεις στον αυλό των αρτηριών και δεν είναι μακροσκοπικά ορατές - είναι δυνατή η ανίχνευσή τους μόνο μικροσκοπικά ή με διάφορες χημικές μεθόδους. Κυρίως παρατηρούνται στην παιδική ηλικία, αλλά μπορούν να τις παρατηρήσουμε και σε ενήλικες.

**2.1.2 Βλάβες τύπου II.** Διαφορετικά ονομάζονται *λιπόδεις γραμμώσεις* και φαίνονται μακροσκοπικά ως κιτρινωπές λωρίδες, ταινίες ή κηλίδες στην έσω επιφάνεια των αρτηριών. Πρόκειται για εστιακές παχύνσεις του έσω χιτώνα και αποτελούνται από T λεμφοκύτταρα και αφρώδη κύτταρα.

**2.1.3. Βλάβες τύπου III.** Αποτελούν το μεταβατικό στάδιο μεταξύ των βλαβών τύπου II και των αθηρωμάτων (βλαβών τύπου IV) γι' αυτό και ονομάζονται και *ενδιάμεσες βλάβες* ή *προαθηρώματα*. Παρατηρούνται σε ηλικίες έπειτα από την εφηβεία, προκαλούν στενώσεις του αυλού, ενώ ιστολογικά χαρακτηρίζονται από την παρουσία εξωκυττάρων σταγονιδίων λίπους.

**2.1.4. Βλάβες τύπου IV.** Αλλιώς ονομάζονται και *αθηρώματα*. Κύριο χαρακτηριστικό τους είναι ο λιπώδης πυρήνας, ο οποίος είναι ορατός μακροσκοπικά, προκαλεί πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος, χωρίς όμως, στένωση του αυλού. Αυτή η μεγάλη ποσότητα χοληστερόλης και εστέρων της αφορίζεται σαφώς από τον έσω χιτώνα, έχει μεγάλη έκταση, ενώ στην επιφάνειά της δύναται να εμφανιστούν μικρές διαβρώσεις ή ρήξεις που οδηγούν στο σχηματισμό θρόμβων. Αυτός ο μηχανισμός συντελεί στην αύξηση του μεγέθους της βλάβης, αλλά και εν μέρει ή ολική απόφραξη του αυλού της αρτηρίας.

**2.1.5. Βλάβες τύπου V.** Ινώδης ιστός και κυρίως κολλαγόνο αναπτύσσεται στον έσω χιτώνα που παρεμβάλλεται μεταξύ του λιπώδους πυρήνα και του αυλού της αρτηρίας. Με αυτό τον τρόπο σχηματίζεται η ινώδης κάψα και χαρακτηρίζεται ως *τύπου Va* ή *ινοαθήρωμα*, ενώ όταν συνυπάρχει ασβέστωση του λιπώδους πυρήνα ή άλλων περιοχών χαρακτηρίζεται ως *ασβεστωμένη βλάβη* ή *τύπου Vb*. Στην περίπτωση που δεν υπάρχει λιπώδης πυρήνας τότε οι βλάβες ονομάζονται *τύπου Vc* ή *ινώδεις*. Οι βλάβες τύπου V συνήθως προκαλούν στένωση του αυλού.

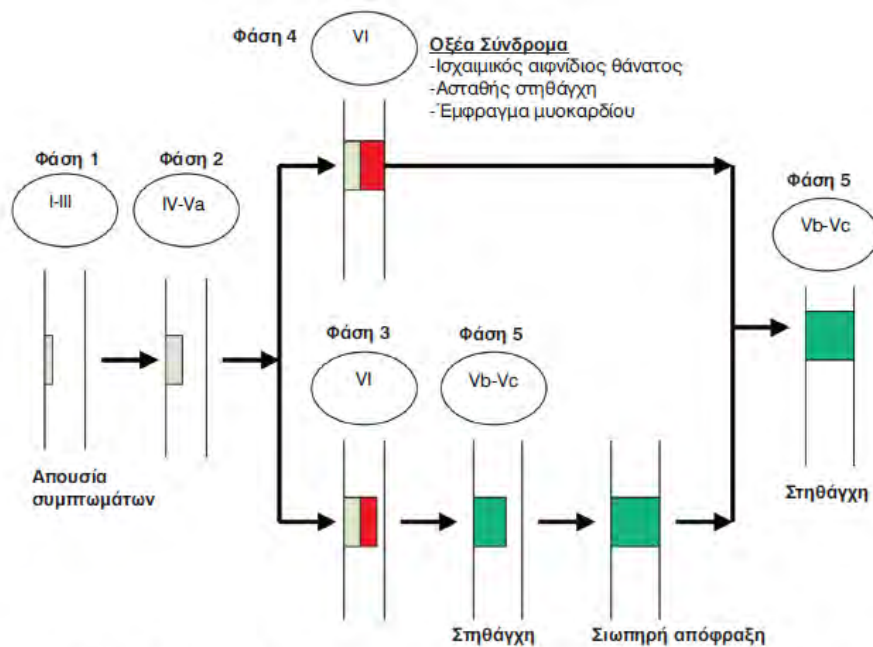
**2.1.6. Βλάβες τύπου VI.** Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν βλάβες τύπου IV ή V, οι οποίες μπορεί να εμφανίσουν α) επιφανειακές διαβρώσεις ή εξελκώσεις, β) ενδοτοιχωματική αιμορραγία, και γ) επιφανειακή θρόμβωση. Αλλιώς ονομάζονται *επιπλεγμένες* και υπάρχει η πιθανότητα της οξείας απόφραξης του αυλού της αρτηρίας.

## 2.2 Εξέλιξη αθηρωματικών βλαβών

Η αθηρωμάτωση είναι μία αργή εξελικτικά διαδικασία κατά την οποία προοδευτικά συσσωρεύονται στοιχεία μέσα στην αθηρωματική βλάβη και μπορεί να διακοπεί από επιφανειακή ρήξη της κάψας ή/και μικροθρόμβωση που να οδηγήσει στην απότομη αύξηση του μεγέθους της βλάβης - αύξηση του βαθμού της στένωσης, μερική ή και πλήρη απόφραξη του αυλού. Τα ανωτέρω δύνανται να είναι και ασυμπτωματικά και περιγράφονται στην **Εικόνα 1**:

## 2.3 Παθογένεση της Αθηρωμάτωσης

Η παθογένεση της Αθηρωμάτωσης δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί κι επομένως υπάρχουν αρκετές θεωρίες στην προσπάθεια να ερμηνευτεί, με επικρατέστερη εκείνης της "φλεγμονώδους αντίδραση στον τραυματισμό" σύμφωνα με την οποία ο τραυματισμός των ενδοθηλιακών κυττάρων αποτελεί το εναρκτήριο λάκτισμα για την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και την φλεγμονώδη αντίδραση του αρτηριακού τοιχώματος<sup>10-11</sup>. Τα στάδια δημιουργίας μιας αθηρωματικής βλάβης περιγράφονται ως εξής:



Εικόνα 7. Φάσεις εξέλιξης στεφανιαίας αθηρωμάτωσης με βάση τα μακροσκοπικά παθολογοανατομικά ευρήματα και τις αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις. Από: Fuster V, et al. *Lancet* 1999;353 (suppl II): 5-9, με άδεια.

Εικόνα 1. Φίλιππος Τρυποσκιάδης, Καρδιολογία 2η Έκδοση, *Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός* 2016.

**2.3.1. Τραυματισμός ενδοθηλίου.** Η αυξημένη LDL και η οξείδωση της, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ως συνέπεια του καπνίσματος και του οξειδωτικού stress, η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, γενετικοί παράγοντες, όπως και αυτοάνοσοι μηχανισμοί<sup>12</sup> διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον τραυματισμό του ενδοθηλίου.

**2.3.2 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.** Ο τραυματισμός του ενδοθηλίου έχει ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του. Συνεπώς, προάγεται η σύνθεση αγγειοσυσπαστικών ουσιών και ελαττώνεται η παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών, αυξάνεται η διαπερατότητα του ενδοθηλίου στις λιποπρωτεΐνες και σε άλλες ουσίες του πλάσματος, ελαττώνεται η θρομβοαντίσταση και προσκολλούνται μονοκύτταρα και αιμοπετάλια στην ενδοθηλιακή στοιβάδα, ενώ παράλληλα παρατηρείται και υπερπλασία των κυτταρικών στοιχείων του αρτηριακού τοιχώματος<sup>13</sup>. Ουσίες, όπως το NO, η προστακυκλίνη, ο αιμοπεταλιακός αναπτυξιακός παράγοντας, η αγγειοτασίνη II και η ενδοθηλίνη αυξάνουν τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου με αποτέλεσμα την είσοδο και την παγίδευση LDL στο αρτηριακό τοίχωμα. Οι παγιδευμένες LDL οξειδώνονται (*τροποποιημένες LDL*) και στη συνέχεια προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα με αρχικό στόχο την προστασία των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λείων μυϊκών ινών από την τοξική δράση των LDL. Η είσοδος των LDL στα μακροφάγα οδηγεί στο σχηματισμό υπεροξειδίων των λιπιδίων και διευκολύνει τη συσσώρευση εστέρων χοληστερόλης και τη μετατροπή των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα (*foam cells*).

**2.3.3 Χρόνια φλεγμονή.** Σε περιοχές όπου η ροή του αίματος είναι στροβιλώδης<sup>14</sup> και χαρακτηρίζεται από χαμηλή διατμητική τάση (*shear stress*) σε συνδυασμό με την παρουσία χημειοτακτικών μορίων, όπως οι τροποποιημένες LDL, σελεκτίνες, διακυτταρικά προσκολλητικά μόρια, μόρια προσκολλητικά των αγγειακών κυττάρων στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων επάγεται η προσκόλληση σε αυτά T λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων. Τα τελευταία διέρχονται την ενδοθηλιακή στοιβάδα, επάγουν την κυτταρική υπερπλασία με στόχο την περιχαράκωση και περιορισμό της φλεγμονώδους αντίδρασης στα σημεία των

βλαβών. Αυτό, όμως που τελικά επιτυγχάνεται είναι η συσσώρευση και προσκόλληση αιμοπεταλίων στο "τραυματισμένο" ενδοθήλιο, τα οποία μαζί με το κολλαγόνο και τα μακροφάγα να σχηματίζουν θρόμβο στην επιφάνεια του αυλού του αγγείου. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων έχουν ως αποτέλεσμα την έκκριση κυτταροκινών, την απελευθέρωση θρομβοξάνης  $A_2$  και λευκοτριενίων με αποτέλεσμα την περαιτέρω υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων, την επιπλέον συσσώρευση αιμοπεταλίων και αγγειοσύσπαση και την ενίσχυση της φλεγμονής.

**2.3.4. Ενδιάμεση αθηρωματική βλάβη.** Η συνεχιζόμενη φλεγμονώδης αντίδραση έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό της ενδιάμεσης αθηρωματικής βλάβης, η οποία προκαλεί αύξηση του πάχους του αρτηριακού τοιχώματος και οφείλεται στην α) υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών, β) την παραγωγή κολλαγόνων I και III, ελαστίνης και γλυκοπρωτεϊνών, οι οποίες αποτελούν την θεμέλιο ουσία της αθηρωματικής βλάβης<sup>15</sup> και γ) την μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων από τον μέσο στον έσω χιτώνα που φλεγμαίνει.

**2.3.5. Προχωρημένη αθηρωματική βλάβη.** Όλα τα ανωτέρω στάδια επαναλαμβάνονται τακτικά, σχηματίζοντας στην ουσία ένα φαύλο κύκλο με αποτέλεσμα τη δημιουργία ινώδους ιστού και την αύξηση του μεγέθους και μεταβολή της δομής της αθηρωματικής βλάβης<sup>16</sup>. Η αθηρωματική βλάβη αποκτά ινώδη κάψα, από τις ιδιότητες της οποίας εξαρτάται και η περαιτέρω εξέλιξη - πορεία της. Εάν είναι ισχυρή και έχει ικανοποιητικό πάχος, δεν υπάρχει σημαντικός κίνδυνος ρήξης και σχηματισμού ενδοαυλικού θρόμβου.

**2.3.6. Απόφραξη του αυλού.** Η προοδευτική αύξηση του μεγέθους της αθηρωματικής βλάβης - μία αργή εξελικτικά διαδικασία - γίνεται σταδιακά. Μπορεί, όμως να παρατηρηθεί και η απότομη απόφραξη του αυλού και αυτή παρατηρείται στα επονομαζόμενα ινοαθηρώματα λεπτής κάψας (thin-cap fibroatheromas), τα οποία χαρακτηρίζονται από την παρουσία μεγάλου νεκρωτικού πυρήνα και λεπτής ινώδους κάψας (<65 microns) διηθημένης από μεγάλο αριθμό μακροφάγων<sup>18</sup>. Η ρήξη της ινώδους κάψας οδηγεί σ' επαφή του αίματος με τον πυρήνα της αθηρωματικής βλάβης, ο οποίος είναι πλούσιος σε ιστικό παράγοντα (Tissue Factor, TF)<sup>17</sup> και προάγεται η διαδικασία συσσώρευσης αιμοπεταλίων και ο σχηματισμός θρόμβου.

## **3. ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ**

### **3.1 Χρόνια Στεφανιαία Νόσος**

Ο επιπολασμός της στηθάγχης στην Ευρώπη ανέρχεται σε 20-40/1.000 κατοίκους, είναι υψηλότερος στους άνδρες από ότι στις γυναίκες ίδιας ηλικίας και αυξάνεται κατά 10 φορές από την ηλικία των 50 έως την ηλικία των 70 ετών<sup>19</sup>. Συνολικά, η ετήσια επίπτωση της στηθάγχης με οποιοδήποτε ορισμό κυμάνθηκε από 4-7/100 κατοίκους στην ηλικιακή ομάδα των 45-54 ετών και έφθασε έως 42-45/100 κατοίκους στην ηλικιακή ομάδα των 85-89 ετών. Η ηλικία πρωτοεμφανιζόμενης στηθάγχης ήταν χαμηλότερη στους άνδρες ( $68 \pm 11$  έτη) συγκριτικά με τις γυναίκες ( $72 \pm 10$  έτη)<sup>20</sup>.

Όσον αφορά την υποκλινική Στεφανιαία Νόσο, έχουν προταθεί και χρησιμοποιηθεί διάφορες τεχνικές για τη διάγνωση της, είτε άμεσες (Agatston Score) είτε έμμεσες (μέτρηση του intima-media thickness στις καρωτίδες)<sup>21</sup>. Το μεγάλο πρόβλημα για τη

διάγνωση της υποκλινικής Στεφανιαίας Νόσου είναι ο πολύ μεγάλος αριθμός των υποψηφίων προς εξέταση ατόμων στο γενικό πληθυσμό, γεγονός που καθιστά τα σχετικά προγράμματα δυσεφάρμοστα και οικονομικά ασύμφορα.

### 3.2 Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα

Η συχνότητα των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων στο Δυτικό κόσμο έχει λάβει διαστάσεις πανδημίας.

**3.2.1 Χαρακτηριστικά των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων αποτελούν τα εξής:**

A. Εμφάνιση προκάρδιου πόνου - δυσφορίας, **μη αναμενόμενη**, που οφείλεται σε μυοκαρδιακή ισχαιμία ή νέκρωση (π.χ πρωτοεμφανιζόμενη στηθάγχη, επιδείνωση προϋπάρχουσας στηθάγχης, στηθάγχη ηρεμίας ή στην προσπάθεια, μετεμφραγματική στηθάγχη).

B. Μεγάλη **ετερογένεια** ως προς τον υποκείμενο μηχανισμό (ρήξη της κάψας της αθηρωματικής πλάκας, διάβρωση –erosion– του ενδοθηλίου, συνύπαρξη αγγειοσπαστικής και θρόμβωσης άλλοτε άλλης βαρύτητας και έκτασης), τις κλινικές εκδηλώσεις (στηθάγχη στην προσπάθεια, σε ηρεμία, νυκτερινή στηθάγχη), την αύξηση "μυοκαρδιακών ενζύμων" - βιοδεικτών νέκρωσης και φλεγμονώδους αντίδρασης (τιμές εντός φυσιολογικών ορίων έως και σημαντικά αυξημένες) και τα ευρήματα από το στεφανιογραφικό έλεγχο, ο οποίος μπορεί να δείξει από φυσιολογικές ή φαινομενικά φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες, έως σοβαρή νόσο του στελέχους ή εκτεταμένη βλάβη και των τριών στεφανιαίων αρτηριών.

Γ. **Δυναμική εξέλιξη** με μεταπτώσεις από την μία κατάσταση στην άλλη.

Δ. Μεγάλες διαφορές ως προς την **πρόγνωση** (π.χ. ευμενής στη μικροκυκλοφορική ασταθή στηθάγχη και δυσμενής στο εκτεταμένο πρόσθιο έμφραγμα με ανάσπαση του ST). Η ταχεία και ακριβής διάγνωση του κλινικού συνδρόμου που ευθύνεται για το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, η οποία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την εκτίμηση της πρόγνωσης και την ενδεδειγμένη αντιμετώπιση, δεν είναι πάντοτε ευχερής.

#### 3.2.2 Χαρακτηριστικά ασθενών

Σε μία πρόσφατη μελέτη, την Greek Study of Acute Coronary Syndromes (**GREECS**) συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που εισήχθησαν σε 6 Ελληνικά νοσοκομεία από τον Οκτώβριο του 2003 μέχρι το Σεπτέμβριο του 2004. Συνολικά εξετάστηκαν 2.172 ασθενείς, 1.649 (76%) από τους οποίους ήταν άνδρες και 523 (24%) γυναίκες. Η συνολική ετήσια επίπτωση ήταν 22,6/10.000 (σημαντικά μεγαλύτερη στους άνδρες [34/10.000] συγκριτικά με τις γυναίκες [11/10.000]), ενώ ο επιπολασμός 260/10.000.

Από τους ασθενείς που κατά την εισαγωγή στο Νοσοκομείο είχαν ανάσπαση του διαστήματος ST ( $n = 825$ ), το 88% ανέπτυξαν έμφραγμα με κύματα Q, το 18% έμφραγμα χωρίς κύματα Q και το 8% ασταθή στηθάγχη. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τους ασθενείς χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST στην εισαγωγή ( $n = 587$ ) ήταν 5%, 46% και 31%, ενώ για εκείνους με απροσδιόριστα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα ( $n = 760$ ) 7%, 36% και 61%. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με βάση τη διάγνωση κατά την έξοδο από το νοσοκομείο συνοψίζονται στον **Πίνακα 2**. Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημανθεί η συνεχής αύξηση της επίπτωσης του εμφράγματος χωρίς ανάσπαση του ST τα τελευταία χρόνια καθώς επίσης το γεγονός ότι τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα οφείλονται σε ποσοστό μεγαλύτερο από 90% σε τροποποιήσιμους παράγοντες κίνδυνου<sup>22-23</sup>.



**Πίνακας 23.** Χαρακτηριστικά των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με βάση τη διάγνωση κατά την έξοδο από το Νοσοκομείο

	Ασταθής στηθάγχη	Έμφραγμα χωρίς Q στο ΗΚΓ*	Έμφραγμα με Q στο ΗΚΓ**
<b>Άνδρες</b>			
Αριθμός	544 (33%)	523 (32%)	582 (35%)
Ηλικία (έτη)	65 ± 12	67 ± 13	63 ± 13
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 4,7	27 ± 3,5	27 ± 3,7
Παχυσαρκία (%)	116 (24%)	86 (20%)	113 (22%)
Υπέρταση (%)	257 (51%)	215 (41%)	215 (41%)
Υπερχοληστερολαιμία (%)	245 (49%)	151 (42%)	212 (46%)
Σακχαρώδης διαβήτης (%)	146 (30%)	145 (34%)	134 (27%)
Νεφρική ανεπάρκεια (%)	22 (5%)	31 (8%)	23 (6%)
Ιστορικό στεφανιαίας νόσου (%)	299 (60%)	212 (51%)	153 (29%)
<b>Γυναίκες</b>			
Αριθμός	220 (42%)	176 (34%)	127 (24%)
Ηλικία (έτη)	70 ± 10	74 ± 11	72 ± 13
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 5,1	28 ± 4,2	28 ± 4,2
Παχυσαρκία (%)	52 (26%)	27 (20%)	37 (31%)
Υπέρταση (%)	160 (76%)	106 (71%)	76 (63%)
Υπερχοληστερολαιμία (%)	105 (50%)	61 (50%)	52 (46%)
Σακχαρώδης διαβήτης (%)	80 (40%)	63 (45%)	32 (28%)
Νεφρική ανεπάρκεια (%)	13 (7%)	17 (13%)	3 (3%)
Ιστορικό στεφανιαίας νόσου (%)	115 (56%)	63 (44%)	29 (25%)

ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα. Από: Pitsavos C, et al. *BMC Public Health* 2005 Mar 16;5:23. \*: Συνήθως αποτελεί εξέλιξη εμφράγματος χωρίς ανάσπαση του ST, \*\*: συνήθως αποτελεί εξέλιξη εμφράγματος με ανάσπαση του ST.

**Πίνακας 2.** Φίλιππος Τρυποσκιάδης, Καρδιολογία 2η Έκδοση, *Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός* 2016.

## **4. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ**

Η περιφερική αρτηριακή νόσος χαρακτηρίζεται από την παρουσία αθηροσκληρυντικών (αθηρωματικών) στενώσεων των μη εγκεφαλικών και μη στεφανιαίων αρτηριών<sup>24</sup>. Ο επιπολασμός της ανέρχεται παγκόσμια σε 10% (15%-20% στα άτομα ηλικίας >70 ετών)<sup>25-26</sup> και υπάρχουν περίπου 27.000.000 πάσχοντες στην Ευρώπη και τη Β. Αμερική<sup>27</sup>.

Οι αρτηρίες των κάτω μελών προσβάλλονται πολύ συχνότερα από αθηρωμάτωση από εκείνες των άνω μελών και η αποφρακτική αθηροσκληρυντική αρτηριοπάθεια των κάτω μελών αποτελεί τη συχνότερη περιφερική αρτηριοπάθεια.

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου είναι, όπως σε όλες τις αθηροσκληρυντικής αιτιολογίας παθήσεις, το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης και το οικογενειακό ιστορικό<sup>28</sup>. Η επίπτωση της διαλείπουσας χλωότητας αυξάνεται κατά 2,5 φορές στους άνδρες και 4 φορές στις γυναίκες όταν υπάρχει αρτηριακή πίεση >160/95 mmHg και κατά δύο φορές όταν υπάρχει υπερχοληστερολαιμία (χοληστερόλη >270 mg/dL)<sup>28</sup>. Τέλος, στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ο κίνδυνος εμφάνισης αθηροσκληρυντικής αρτηριοπάθειας των κάτω μελών αυξάνεται κατά 4 φορές<sup>29</sup>.

## 4.1 Παθολογική ανατομική και φυσιολογία

Οι συχνότερα προσβαλλόμενες αρτηρίες είναι η κοιλιακή αορτή και η κοινή λαγόνιος στην περιοχή του διχασμού τους (σύνδρομο Leriche), η κοινή μηριαία, η επιπολής μηριαία και η ιγνυακή<sup>30</sup>. Λιγότερο συχνά πάσχουν οι κνημιαίες αρτηρίες και σπανίως (κυρίως σε ηλικιωμένα ή/και διαβητικά άτομα) οι αρτηρίες περιφερικότερα. Η νόσος συχνά εντοπίζεται στα σημεία διχασμού των αρτηριών, καθώς στις θέσεις αυτές η στροβιλώδης ροή του αίματος δημιουργεί συνθήκες που ευνοούν την εμφάνιση αθηροσκληρυνσης. Η διαλείπουσα χωλότητα οφείλεται σε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της προσφοράς και της κατανάλωσης οξυγόνου στους μύες. Ωστόσο, η παρουσία και η βαρύτητά της εξαρτώνται και από άλλους παράγοντες, φυσιολογικούς (μηχανικές ιδιότητες των μυών, ενδοθηλιακή λειτουργία, παράπλευρη κυκλοφορία, απόδοση οξυγόνου, μεταφορική ικανότητα κ.λπ.) ή σχετιζόμενους με τον ασθενή (ηλικία, βάρος, φυσική κατάσταση κ.λπ.)<sup>31</sup>.

## 4.2 Κλινικά και Εργαστηριακά ευρήματα

Το 20% περίπου των ασθενών με αθηροσκληρυντική αρτηριοπάθεια των κάτω μελών είναι ασυμπτωματικοί.

Οι εργαστηριακές εξετάσεις έχουν ως σκοπό την επιβεβαίωση της διάγνωσης και τον προσδιορισμό της έκτασης της υποκείμενης νόσου.

Το υπερηχογράφημα δύο διαστάσεων σε συνδυασμό με το παλμικό, συνεχές και έγχρωμο Doppler (triplex) δίνει αναίμακτα αξιόπιστες μορφολογικές και αιμοδυναμικές πληροφορίες και επιτυγχάνει τη διάγνωση της αθηροσκληρυντικής αρτηριοπάθειας των κάτω μελών με ευαισθησία 84%-87% και ειδικότητα 92%-98% συγκριτικά με την αγγειογραφία<sup>32</sup>.

## 4.3 Φυσική πορεία και πρόγνωση

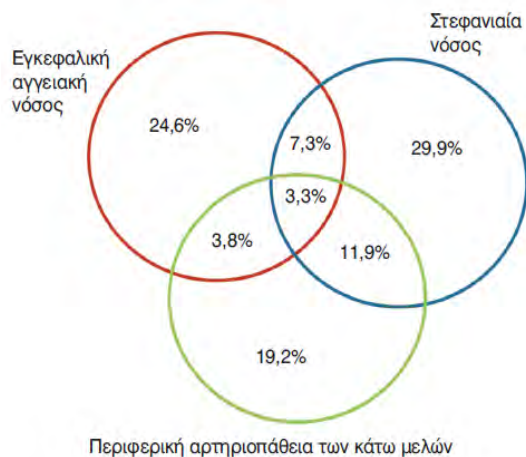
Το 7%-15% των ασθενών με αθηροσκληρυντική αρτηριοπάθεια των κάτω μελών θα εμφανίσουν διαλείπουσα χωλότητα και από αυτούς το 65%-70% θα έχουν σταθερή συμπτωματολογία για μια πενταετία, λόγω της ανάπτυξης παράπλευρης κυκλοφορίας<sup>33-34</sup>.

Περίπου 20% των ασθενών θα εμφανίσουν επιδείνωση των συμπτωμάτων, ενώ μόλις 7% θα χρειαστούν εγχείρηση ή αγγειοπλαστική και 4% ακρωτηριασμό<sup>35</sup>. Ωστόσο, οι διαβητικοί διατρέχουν αυξημένο συνολικό κίνδυνο ακρωτηριασμού που προσεγγίζει το 20%.

Η πρόγνωση των ασθενών με αθηροσκληρυντική αρτηριοπάθεια των κάτω μελών εξαρτάται ισχυρά από την εγκεφαλική αγγειακή καθώς επίσης από τη στεφανιαία νόσο, οι οποίες συχνά συνυπάρχουν (Εικ. 2).

Έτσι, το 55% των ασθενών πεθαίνουν από επιπλοκές σχετιζόμενες με τη στεφανιαία νόσο, το 10% από επιπλοκές σχετιζόμενες με την αγγειακή εγκεφαλική νόσο, το 25% από μη αγγειακά αίτια και μόλις το 10% από επιπλοκές άμεσα σχετιζόμενες με την αθηροσκληρυντική αρτηριοπάθεια των κάτω μελών<sup>35</sup>.





**Εικόνα 2.** Φίλιππος Τρυποσκιάδης, Καρδιολογία 2η Έκδοση, *Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός* 2016.

**Εικόνα 10.** Συνύπαρξη περιφερικής αρτηριοπάθειας των κάτω μελών με στεφανιαία νόσο και αγγειακή εγκεφαλική νόσο στην κλινική δοκιμή CAPRIE. Τροποποιημένο από: *CAPRIE steering Committee. Lancet. 1996;348:1329-39.*

## 5. ΕΣΩ-ΜΕΣΩ ΧΙΤΩΝΑΣ

### 5.1 Πάχος έσω-μέσω χιτώνα (IMT) στις καρωτίδες. Προγνωστικός δείκτης και δείκτης αξιολόγησης

Ως συμπέρασμα των ανωτέρω προκύπτει η ανάγκη στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης, η ανάπτυξη μιας αντικειμενικής μεθόδου ανεύρεσης των ατόμων, οι οποίοι είναι πολύ πιθανό να αναπτύξουν στεφανιαία νόσο, με στόχο την αυστηρή ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου, είτε λαμβάνοντας εξ αρχής "επιθετική" φαρμακευτική αγωγή ή είτε τροποποιώντας τις καθημερινές συνήθειές τους<sup>36</sup>. Διάφορα μοντέλα και αλγόριθμοι έχουν αναπτυχθεί όπως το Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Risk Score από την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία και το Αμερικάνικο Κολλέγιο Καρδιολογίας<sup>37</sup> και το ESC Risk SCORE από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία.

Πλέον αυτών, όμως, που στηρίζονται σε μαθηματικά μοντέλα και στην πιθανότητα ανάπτυξης Στεφανιαίας Νόσου αναλόγως με την ύπαρξη ή όχι των προαναφερόμενων παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης, έχει αποδειχτεί ότι η μέτρηση του έσω - μέσω χιτώνα (**Intima-Media Thickness - IMT**) ειδικά στις καρωτίδες μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου<sup>38</sup>.

Το IMT των αρτηριών, δηλαδή το πάχος μεταξύ του **tunica intima** και του **tunica media**, το οποίο μπορεί να μετρηθεί με το b-mode του υπερήχου, είναι αποδεδειγμένα - ειδικά στις καρωτίδες αρτηρίες, στις οποίες έχει ευρέως μελετηθεί - μία απλή, οικονομική και έγκυρη μέθοδος ανακάλυψης και ποσοτικοποίησης της υποκλινικής αγγειακής νόσου και κατά συνέπεια αξιολόγησης της καρδιαγγειακής νόσου<sup>39</sup>.

Με βάση την Αμερικάνικη Εταιρεία Υπερηχογραφίας (American Society of Echocardiography - ASE) το IMT μετράται με linear κεφαλή σε συχνότητες έως 7 MHz, βάθος 4 εκατοστών, ενώ καλύτερα είναι να αποφεύγεται η χρήση της μεγέθυνσης (zoom) με δεδομένο ότι αυτό δεν χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες που συσχετίστηκε το πάχος του έσω-μέσω χιτώνα με την καρδιαγγειακή νόσο. Προτιμάται το b-mode του υπερήχου σε σύγκριση με το m-mode, ενώ συστήνεται η

μέτρηση του IMT στο άπω τοίχωμα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας, παρά το γεγονός ότι αθηρωμάτωση, θεωρείται, ότι αυξάνεται με μεγαλύτερο βαθμό στον καρωτιδικό διχασμό και στην έσω καρωτίδα αρτηρία. Συστήνεται, βέβαια, η μελέτη και στα ανωτέρω τμήματα προς διερεύνηση υποκλινικής αγγειακής νόσου. Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζονται τα χαρακτηριστικά για την ιδανική μέτρηση του IMT.

**Table 4 Instrumentation and display**

---

State-of-the-art ultrasound system
Digital image acquisition and storage, preferably DICOM
Phantom scans every 6 months and after any system changes
Semiannual routine preventive maintenance
Transducer
Linear array
Minimal compression (<10:1)
Fundamental frequency $\geq 7$ MHz
Footprint $\geq 3$ cm
Display
Depth 4 cm
Single focal zone
Frame rate $\geq 25$ Hz
High dynamic range
Clear 3-lead electrocardiographic signal
Annotate images to describe segments, angles, and other findings
Carefully adhere to predefined scanning protocol

---

*DICOM, Digital Imaging and Communications in Medicine.*

**Πίνακας 3.** Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93–111; quiz 189–90.

Κατά την μελέτη, ο υπερηχογραφιστής θα πρέπει να απεικονίζει τα όρια του IMT τόσο στο άπω όσο και στο εγγύς τμήμα του αγγείου, ώστε να διασφαλίζει ότι απεικονίζει την πραγματική διάμετρο του αγγείου σε όλο το εύρος του (σημείο "διπλής γραμμής" - "double-line" sign), διαφορετικά υπάρχει ο κίνδυνος της υπερεκτίμησης ή υποεκτίμησης του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα (**Εικ. 3**). Επιπλέον συστήνεται η καταγραφή του μέσου μεγέθους (mean - mean) του IMT άμφω στις καρωτίδες αρτηρίες.

Έτσι, όσον αφορά το IMT στις καρωτίδες αρτηρίες στην μελέτη "Monitored Atherosclerosis Regression Study" (**MARS**) οι συγγραφείς έδειξαν ότι η ετήσια αύξηση του IMT σχετίζεται με τα επίπεδα της χοληστερόλης, του δείκτη μάζας σώματος (**BMI**) και του καπνίσματος<sup>40</sup>, ενώ στην "Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study" (**KIHD**) και στην "Insulin Resistance Atherosclerosis Study" (**IRAS**) φάνηκε ότι τόσο το αλκοόλ όσο και ο Σακχαρώδης Διαβήτης αντίστοιχα συμμετέχουν στην αύξηση του IMT<sup>41-42</sup>.

Σε μία Ιταλική μελέτη την "The Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study" (**PHYLLIS**) οι μελετητές αναδεικνύουν ότι η αυξημένη Συστολική Αρτηριακή Πίεση και η πίεση παλμού σε συνδυασμό με την ηλικία είναι οι πιο σημαντικοί παράγοντες αυξημένου IMT σε ασθενείς με ήπια υπερλιπιδαιμία<sup>43</sup>.

Παράλληλα, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η μέτρηση του IMT στις καρωτίδες δεν έχει μόνο προγνωστική αξία, αλλά ότι είναι και μία μέθοδος "αξιολόγησης" της αποτελεσματικότητας του περιορισμού των παραγόντων κινδύνου της αθηρωμάτωσης<sup>39</sup>.

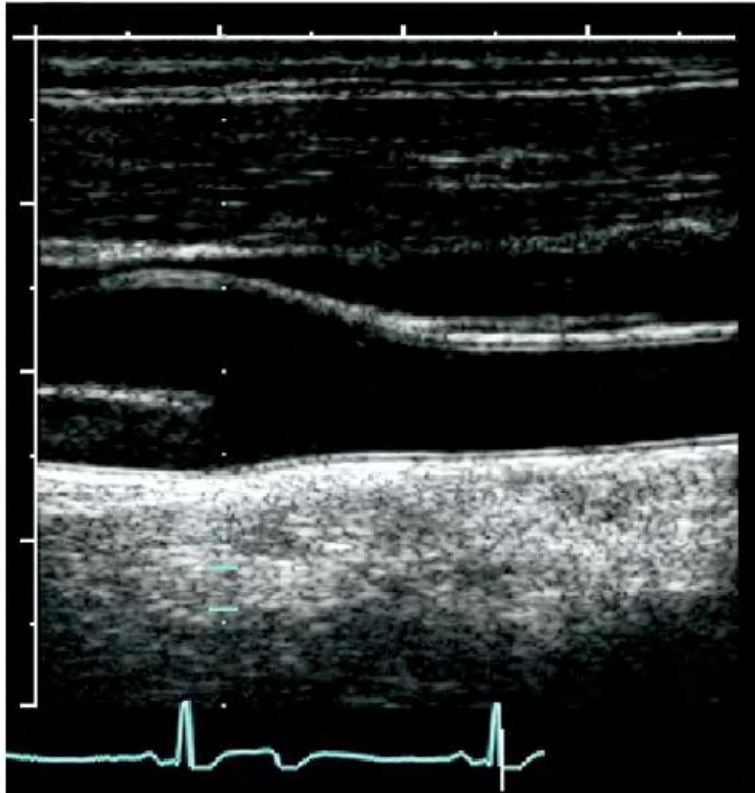


Figure 3 True longitudinal plane simultaneously demonstrating double lines on the near and far walls of the common carotid artery ("double-line" sign).

**Εικόνα 3.** Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93–111; quiz 189–90.

Στην "Regression Growth Evaluation Statin Study" (**REGRESS**) σε 255 ασθενείς με στεφανιαία νόσο η καθημερινή λήψη 40 mg πραβαστατίνης για 2 χρόνια ελάττωσε στατιστικώς σημαντικά τόσο το συνδυασμένο IMT στην καρωτίδα και την μηριαία αρτηρία ( $P < 0.0085$ ), όσο και το IMT στην μηριαία αρτηρία ( $P < 0.004$ )<sup>44</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η **ASAP** όπου η "επιθετική" αγωγή με 80 mg ατορβαστατίνης έδειξε μείωση του IMT στην καρωτίδα σε 160 ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερλιπιδαιμία (**FH**) έναντι 40 mg σιμβαστατίνης σε 165 ασθενείς με FH στο οποίο σκέλος όχι μόνο δεν ελαττώθηκε το IMT, αλλά αυξήθηκε κιάλας<sup>45</sup>.

Όσον αφορά την ρύθμιση της Αρτηριακής Πίεσης, στην "Celiprolol Intima-Media Enalapril Efficacy Study" (**CELIMENE**) και στην "Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study" (**VHAS**) βρέθηκε ότι η ρύθμιση της ΑΠ συντελεί στην ελάττωση του IMT<sup>46-47</sup>.

Συμπεραίνουμε, επομένως, ότι η μέτρηση του πάχους έσω-μέσω χιτώνα στις καρωτίδες αρτηρίες σε διάφορες θέσεις και η εξέλιξή του συσχετίζεται με τους παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης και ίσως με αυτόν τον τρόπο - εμμέσως - με την αύξηση της πιθανότητας εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου.

## 5.2 Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες

Στην Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία από το 2015 συστήνουν την μέτρηση του IMT στους ασυμπτωματικούς ενήλικες που βρίσκονται σε ενδιάμεσο καρδιαγγειακό κίνδυνο (SCORE μεταξύ 1-5%), καθώς και στους υπερτασικούς ασθενείς θεωρώντας την ανεύρεση του αυξημένου IMT ως ένδειξη για βλάβη σε όργανο-στόχος (ένδειξη Πα, Β)<sup>48-52</sup>.

## 5.3 Περιορισμοί της μεθόδου<sup>43</sup>

Το IMT μετράται όπως έχουμε αναφέρει με το b-mode του υπερήχου και ορίζεται ως δύο παράλληλες ηχογενείς γραμμές που ορίζουν τον έσω και τον μέσο χιτώνα. Υπερηχογραφικά, οι επιφάνειες αυτές αφορίζονται καλά στο άπω τμήμα της αρτηρίας. Ακόμα αν και το εγγύς τμήμα είναι καλά διακριτό, η μέτρηση του IMT σε αυτό είναι αναξιόπιστη, καθώς εξαρτάται από το gain του υπερήχου.

Επιπλέον, η μέθοδος εξαρτάται από τον εκάστοτε υπερηχογραφιστή (observer dependant), από την ανατομία της περιοχής, καθώς και από την αναλυτική ικανότητα του μηχανήματος, αν και πλέον υπάρχουν προγράμματα που δύνανται να μετρήσουν IMT με ακρίβεια 0.01 χιλιοστά.

Σε συνέχεια, δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά τη μέθοδο των μετρήσεων. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηρωσκλήρωσης (EAS) συστήνει την μέτρηση του IMT στην κοινή καρωτίδα αρτηρία δύο εκατοστά κάτω από τον διχασμό, ενώ σε διάφορες μελέτες όπως την "Rotterdam Study"<sup>58</sup> και την "Atherosclerosis Risk In Communities" (ARIC) μελέτη χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές μέθοδοι, όπως ο μέσος όρος του μεγαλύτερου IMT στην κοινή καρωτίδα, στον διχασμό και στην έσω καρωτίδα.

Όσον αφορά διαφορές ανάμεσα σε υπερηχογραφικά ευρήματα και ιστολογικά παρασκευάσματα αυτές αποδόθηκαν στην μεταθάνατο αφύγρανση των ιστών καθώς και στην συρρίκνωση αυτών κατά την παρασκευή των ιστολογικών παρασκευασμάτων.

Τέλος, διαφοροποιήσεις στις μετρήσεις του IMT στην καρωτίδα, καθώς και της διαμέτρου του αγγείου έχουν βρεθεί ανάλογα με τον καρδιακό κύκλο, γι' αυτό και συστήνεται η μέτρηση του με την ταυτόχρονη καταγραφή του ρυθμού και κυρίως κατά την συστολή (κύμα R) όπου το πάχος του τοιχώματος είναι μεγαλύτερο<sup>53</sup>.

## 5.4 IMT στην μηριαία αρτηρία

Η μηριαία αρτηρία ιστολογικά ανήκει στις μυϊκού τύπου αρτηρίες, χαρακτηρίζεται δηλαδή όπως και οι στεφανιαίες στην αυξημένη παρουσία λείων μυϊκών ινών αντί ελαστικής στον μέσω χιτώνα σε αντίθεση με τις ελαστικού τύπου αορτή και καρωτίδες.

Με αυτό το δεδομένο, επομένως, όπως επίσης και εξαιτίας α) η αθηρωμάτωση είναι μία γενικευμένη νόσος που ποτέ δεν προσβάλλει μόνο μία αρτηρία στον οργανισμό και β) συνήθως διαδράμει μία μεγάλη σε διάρκεια υποκλινική φάση κατά την οποία δεν παρατηρείται οποιαδήποτε συμπτωματολογία<sup>54</sup>, έχει ξεκινήσει η μελέτη του IMT και στην μηριαία αρτηρία είτε ως προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νόσου είτε ως μία μέθοδος αξιολόγησης και καλής ρύθμισης - "προστασίας" του ασθενή έναντι των βλαπτικών επιδράσεων των παραγόντων κινδύνου της αθηρωμάτωσης.

Ήδη από το 2003, Ολλανδοί μελετητές είχαν αποδείξει ότι η αυστηρή ρύθμιση της LDL χοληστερόλης με χορήγηση 80 mg σιμβαστατίνης καθημερινά σε ασθενείς με οικογενή υπερλιπιδαιμία για δύο χρόνια είχε στατιστικώς σημαντική μείωση του IMT τόσο στην καρωτίδα όσο και στην μηριαία αρτηρία<sup>55</sup>.

Δύο χρόνια αργότερα, Έλληνες ερευνητές προσπάθησαν να θεσπίσουν το IMT score ως προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νόσου. Μέτρησαν το IMT άμφω στις κοινές καρωτίδες και στις κοινές μηριαίες αρτηρίες, στον καρωτιδικό διχασμό και στις έσω καρωτίδες αρτηρίες σε 202 ασθενείς, οι οποίοι θα υποβάλλονταν σε εκλεκτική στεφανιογραφία. Ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή προηγούμενης παρέμβασης στις στεφανιαίες αρτηρίες (αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη) αποκλείστηκαν από την ένταξη στην μελέτη<sup>56</sup>.

Το IMT score με κλίμακα από το 0 έως το 8, δηλαδή σε πόσα σημεία μετρήθηκε παθολογικό το πάχος του έσω-μέσω χιτώνα, βρέθηκε να εξαρτάται από την ηλικία, το σάκχαρο και τα λιπίδια, ενώ η μελέτη ανέδειξε ότι οι ασθενείς, στους οποίους βρέθηκε αυξημένο (6-8), εμφάνισαν στεφανιαία νόσο σε περισσότερα από δύο αγγεία. Απέτυχε, όμως, να συσχετίσει ασθενείς με χαμηλό ή ενδιάμεσο IMT score και την έκταση της στεφανιαίας νόσου (**Εικ. 4**).

Table 4. IMT score levels and coronary vessels diseased.

IMT score	Coronary vessels diseased			
	0	1	2	3
Low risk score (0, 1, 2)	46	25	25	16
Medium risk score (3, 4, 5)	5	20	23	20
High risk score (6, 7, 8)	–	–	6	16

**Εικόνα 4.** John P. Lekakis et al. Intima-media thickness score from carotid and femoral arteries predicts the extent of coronary artery disease *The International Journal of Cardiovascular Imaging* (2005) 21: 495–501

Λίγα χρόνια αργότερα, το 2009, ο καθηγητής Γιαννούκας και η ομάδα του μελέτησαν το IMT στην κοινή μηριαία αρτηρία, τόσο μόνο του, όσο και σε συνδυασμό με το IMT στην κοινή καρωτίδα σε ασυμπτωματικούς ενήλικες με στόχο να αναδείξουν το ρόλο του ως δείκτη καρδιαγγειακής νόσου.

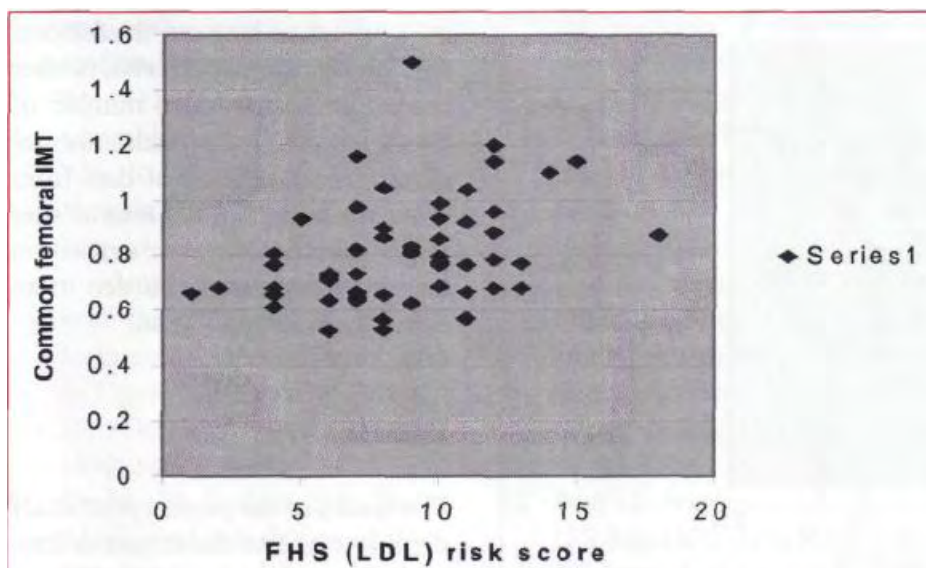
Μελέτησαν 83 ενήλικες με μέση ηλικία τα 61 έτη, που δεν είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ούτε ανέφεραν συμπτώματα αυτής και συσχέτισαν τα ευρήματα με το Framingham Heart Study (**FHS**) Risk Score, το οποίο μέχρι τότε χρησιμοποιούσε το Αμερικάνικο Κολλέγιο Καρδιολογίας (**ACC**) και η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία (**AHA**) ως προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νόσου.

Τα αποτελέσματα ανέδειξαν συσχέτιση του IMT στην κοινή καρωτίδα αρτηρία, στην κοινή μηριαία αρτηρία και ο συνδυασμός αυτών στους ασθενείς που εμφάνιζαν αυξημένο FHS ειδικότερα όταν στον τύπο χρησιμοποιούνταν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης αντί της ολικής (**Εικ. 5&6**). Βέβαια, το FHS κατατάσσει τους ασθενείς όσον αφορά την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε βάθος 10ετίας, αλλά στο σχόλιο τους οι συγγραφείς στάθηκαν στην αδυναμία πρόβλεψης ποιοι από αυτούς που άνηκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου όντως θα εκδήλωναν στεφανιαία νόσο<sup>39</sup>.

Πρόσφατα, το 2018, Ρουμάνοι ερευνητές σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης θέλησαν να συσχετίσουν το IMT στην επιπολής μηριαία αρτηρία - θεωρώντας ότι για ανατομικούς λόγους είναι ευκολότερη η μελέτη της σε σχέση με την κοινή μηριαία αρτηρία - με τους παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης, τον σφυροβραχιόνιο δείκτη (**ABI**) καθώς και με τους δείκτες φλεγμονής<sup>54</sup>.

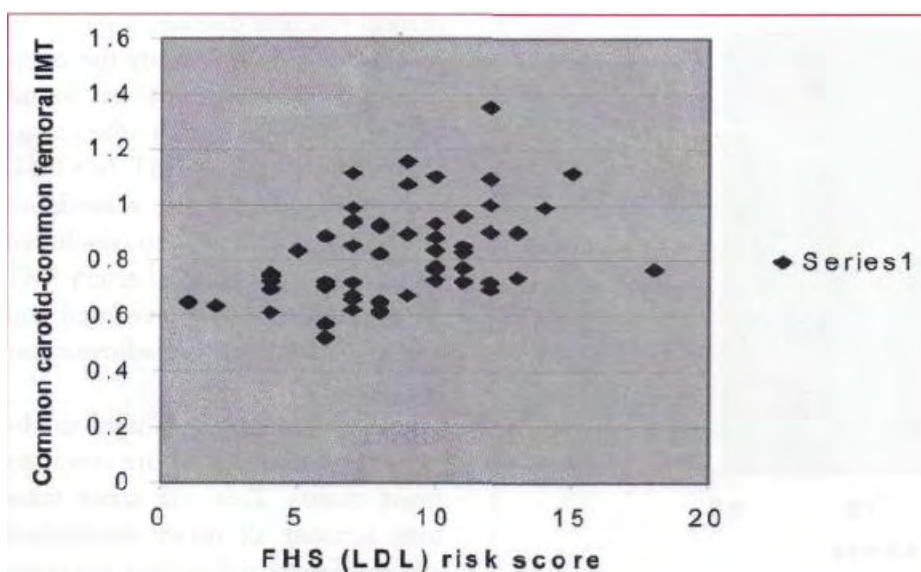


Μέτρησαν το IMT άμφω στις επιπολείς μηριαίες αρτηρίες σε 46 ενήλικες δείχνοντας ότι ασθενείς με αυξημένο (>0,75 χιλ.) πάχος έσω-μέσω χιτώνα είχαν αυξημένα σάκχαρο νηστείας, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια και CRP (Εικ. 7). Επιπλέον συσχετίστηκε η αύξηση του IMT με την ηλικία (Εικ. 8), ενώ οι συγγραφείς κατέληξαν στα συμπεράσματά τους ότι έχει αρνητική συσχέτιση με τον σφυροβραχιόνιο δείκτη, προτείνοντας το IMT ως μία νέα μέθοδο εκτίμησης της περιφερικής αγγειοπάθειας, με μεγαλύτερη ευαισθησία μάλιστα.



**Figure2b:** Correlation of common femoral IMT with the Framingham Heart Study (FHS) LDL risk score ( $r=0.43$ ,  $p=0.001$ ).

Εικόνα 5. A. D. Giannoukas et al VASA 2009; 38: 147-154. Volume 38, Issue 2, May 2009



**Figure3b:** Correlation of common carotid-common femoral IMT with the Framingham Heart Study (FHS) LDL risk score ( $r=0.46$ ,  $p=0.0001$ ).

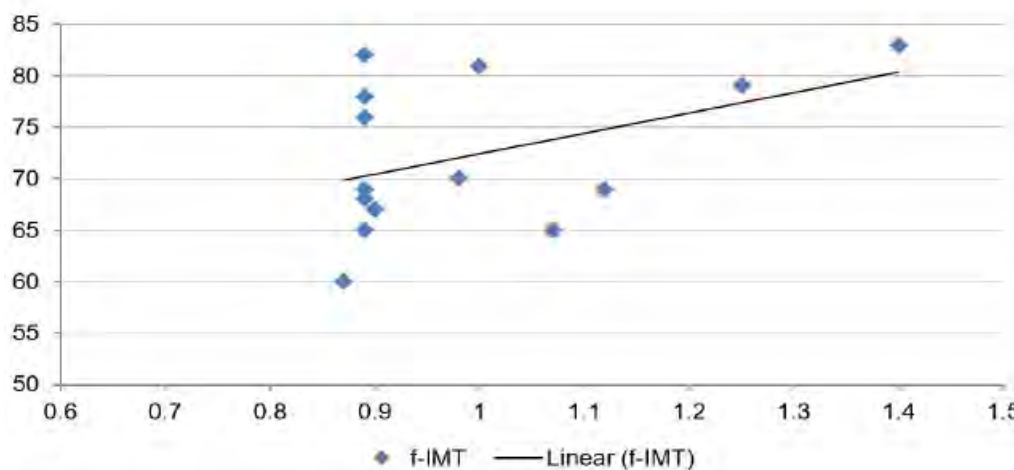
Εικόνα 6. A. D. Giannoukas et al VASA 2009; 38: 147-154. Volume 38, Issue 2, May 2009

Η ανωτέρω μελέτη είναι μικρή, θα μπορούσε, όμως, να αποτελέσει το έναυσμα σχεδιασμού μιας πιο μεγάλης και πιο ισχυρής μελέτης.

**TABLE 3.** Correlations between risk factors and f-IMT in the two groups

Parameter	f-IMT < 0.75 mm n = 18	f-IMT > 0.75 mm n = 28
Age (years)	r = 0.22, p = 0.35	r = 0.40, p = 0.03
Total cholesterol (mg/dL)	r = -0.29, p = 0.23	r = 0.42, p = 0.02
LDL-cholesterol (mg/dL)	r = 0.19, p = 0.43	r = 0.007, p = 0.69
HDL-cholesterol (mg/dL)	r = 0.31, p = 0.19	r = -0.56, p = 0.0019
Triglyceride (mg/dL)	r = -0.35, p = 0.14	r = 0.45, p = 0.01
Fasting glucose (mg/dL)	r = 0.04, p = 0.86	r = 0.40, p = 0.03
Creatinine (mg/dL)	r = 0.30, p = 0.21	r = 0.14, p = 0.46
GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	r = -0.11, p = 0.64	r = -0.31, p = 0.10
Uric acid (mg/dL)	r = -0.48, p = 0.04	r = 0.32, p = 0.09
hsCRP (mg/L)	r = -0.5316, p > 0.99	r = 0.45, p = 0.01
Right ABI	r = -0.7303, p = 0.0006	r = -0.17, p = 0.37
Left ABI	r = 0.60, p = 0.007	r = -0.71, p < 0.0001

**Εικόνα 7.** Zsuzsanna Jeremias et al. Femoral Intima-media Thickness, Risk Factors, and Markers of Inflammation in Cardiovascular Disease, *Journal of Interdisciplinary Medicine* 2018;3(3):141-151



**FIGURE 2.** Correlation between age and f-IMT in the group with high f-IMT

**Εικόνα 8.** Zsuzsanna Jeremias et al. Femoral Intima-media Thickness, Risk Factors, and Markers of Inflammation in Cardiovascular Disease, *Journal of Interdisciplinary Medicine* 2018;3(3):141-151

Καταλήγοντας, ως ένα πλεονέκτημα της συγκεκριμένης μεθόδου σε σύγκριση με την μέτρηση του IMT στις καρωτίδες καταγράφεται το γεγονός ότι το πάχος του έσω-μέσω χιτώνα στην μηριαία αρτηρία είναι ανεπηρέαστο σε σχέση με τον καρδιακό κύκλο. Το συγκεκριμένο είναι γνωστό εδώ και μερικά χρόνια και πιστοποιείται και από ερευνητές του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Πενσυλβάνια στην Φιλαδέλφεια των Η.Π.Α, όπως φαίνεται και στην **Εικόνα 9**.

Το IMT, όμως, δεν έχει μελετηθεί μόνο σε ασυμπτωματικούς ενήλικες, αλλά και σε αυτούς με σταθερή στηθάγχη. Σε μια υπομελέτη της "Angina Prognosis Study in Stockholm" (**APSIS**) σε 558 ασθενείς μελετήθηκε το IMT, η διάμετρος της αρτηρίας καθώς και η παρουσία αθηρωματικών πλακών για ένα μέσο διάστημα 3 ετών και συσχετίστηκε με τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ανάγκη για επαναιμάτωση.

Η ανεύρεση αυξημένου IMT στην μηριαία αρτηρία ασθενών σχετίστηκε με αυξημένη ανάγκη για επαναιμάτωση είτε με διαδερμική αγγειοπλαστική είτε με αορτοστεφανιαία παράκαμψη, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 4.

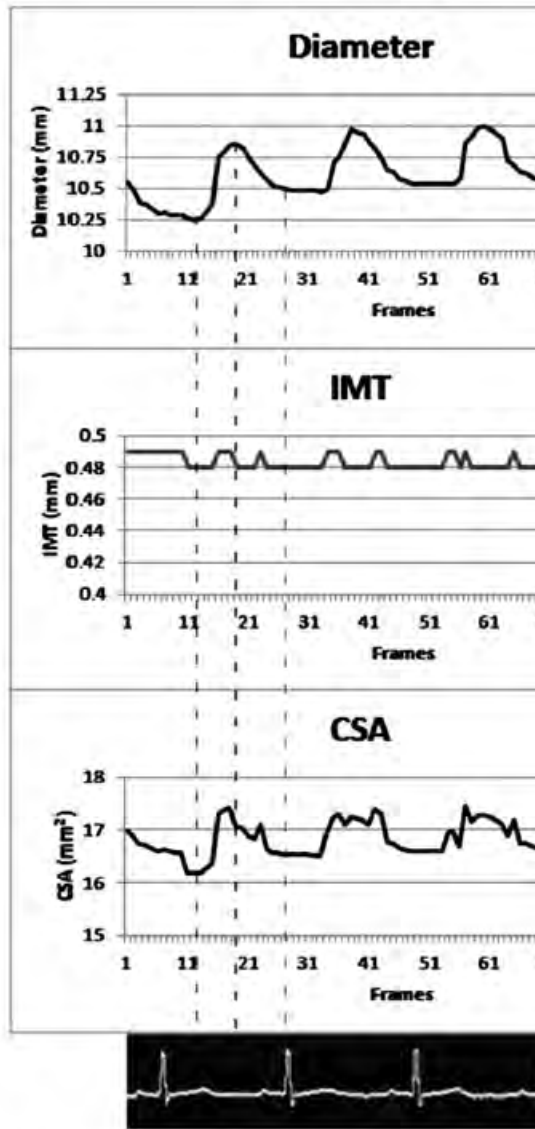


Fig. 1 – Representative data of femoral artery IMT, and IMT CSA graphed according to the Note the cyclical relationship between the c: and femoral artery diameter and CSA.

Πίνακας 4. C. Held et al. Prognostic implications in intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *European Heart Journal* (2001) 22, 62-72

Εικόνα 9. Andrew J. Layne et al. Analysis of femoral artery intima-media thickness during the cardiac cycle. *Journal of surgical research* 177 (2012) 382-386

Table 4 Intima-media thickness and lumen diameter in the carotid and femoral arteries in patients with and without cardiovascular events

Variables	Event-free	CV death or MI	CABG or PTCA
Carotid artery	n=380	n=44	n=68
Intima-media thickness, mm			
Maximal	0.93 ± 0.32	1.07 ± 0.52*	0.95 ± 0.26
Mean	0.74 ± 0.26	0.84 ± 0.40*	0.75 ± 0.22
Lumen diameter, mm			
Mean	6.35 ± 0.85	6.85 ± 0.77***	6.62 ± 0.84†
Femoral artery	n=375	n=42	n=70
Intima-media thickness, mm			
Maximal	1.37 ± 0.76	1.69 ± 0.72**	1.76 ± 0.80††
Mean	1.01 ± 0.58	1.27 ± 0.56**	1.31 ± 0.59††
Lumen diameter, mm			
Mean	9.70 ± 1.46	10.35 ± 1.56**	9.71 ± 1.30

Values are means ± SD.

CV=cardiovascular; MI=myocardial infarction; CABG=coronary artery bypass grafting; PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty.

\*P<0.05; \*\*P<0.01; \*\*\*P<0.001 for CV death or non-fatal MI vs event-free patients.

†P<0.05; ††P<0.01; †††P<0.01 for CABG or PTCA vs event-free patients.



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις όπως η Στεφανιαία Νόσος - οξεία ή χρόνια -, η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια δεν αποτελούν κλινικές εκδηλώσεις μόνο της αθηρωμάτωσης. Σαφέστατα το μερίδιο της στην κλινική εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου είναι το μεγαλύτερο. Η εμφάνισή της, όμως, είναι αποτέλεσμα της διαταραχής "προσφοράς και ζήτησης" οξυγόνου στο μυοκαρδιακό κύτταρο.

Η αύξηση του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα είναι ξεκάθαρο ότι σχετίζεται με την παρουσία παραγόντων κινδύνου που προάγουν την αθηρωμάτωση και η εξέλιξη του εξαρτάται από την καλή ρύθμιση αυτών των παραγόντων. Βέβαια, δεν συμφωνούν όλοι οι ερευνητές, ότι η αύξηση του IMT αποτελεί πρόδρομο στοιχείο της αθηρωμάτωσης. Έχουν προταθεί και άλλες αιτίες, όπως η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η διαταραχή στον μεταβολισμό του NO, η χρόνια φλεγμονή.

Η αλήθεια είναι ότι παρά τις αντικρουόμενες απόψεις όσον αφορά το **που** θα μετράται το πάχος του έσω-μέσω χιτώνα, αν αυτό θα είναι μόνο στην κοινή καρωτίδα ή θα ακολουθείται από συνδυασμό μετρήσεων στον καρωτιδικό διχασμό, την έσω καρωτίδα ή/και την μηριαία αρτηρία, έχει αποδειχτεί ότι είναι ακόμη μία μέθοδος στα χέρια του κλινικού ιατρού ώστε να εξακριβώσει ποιος ασυμπτωματικός ασθενής έχει αρχόμενες εκδηλώσεις αθηρωμάτωσης ή χρειάζεται καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, της υπερλιπιδαιμίας, ή του σακχαρώδη διαβήτη.

Επιπλέον, η ανεύρεση αυξημένου IMT συνεπάγεται την ανάγκη για αυστηρή ρύθμιση παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης, την αλλαγή του τρόπου ζωής, αλλά και την ενίσχυση - ενταντικοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. **Χρειάζεται, όμως, επανάληψη των μετρήσεων ως δείκτη επιτυχίας της θεραπείας, και αν ναι, κάθε πότε?**

Ας μην ξεχνάμε, βέβαια, ότι η ανεύρεση αυξημένου πάχους του IMT στην κοινή καρωτίδα αποτελεί για την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) βλάβη οργάνου-στόχου για τους υπερτασικούς ασθενείς και αυτόματα τους κατατάσσει στην κατηγορία έναρξης αντιυπερτασικής αγωγής.

Όπως επίσης και ότι η αύξηση του IMT στην μηριαία αρτηρία σχετίζεται αρνητικά με τον σφυροβραχιόνιο δείκτη (ABI), άρα θα μπορούσε να αποτελέσει ένα επιπλέον "όπλο" για τον κλινικό ιατρό όσον αφορά τη διάγνωση και εκτίμηση της περιφερικής αρτηριοπάθειας. **Πόσο εύκολο, όμως, είναι αυτή η μέθοδος να θεσπιστεί στην πράξη?**

Στην καθημερινή κλινική ιατρική, χρειάζονται όλο και περισσότερα αντικειμενικά προγνωστικά μοντέλα. Ειδικά όσον αφορά παθήσεις, που είναι δυνατόν να διαδράμουν μία μεγάλη, "σιωπηρή", υποκλινική, ασυμπτωματική πορεία που πιθανότατα η πρώτη εκδήλωσή τους να είναι δυσίατη, ανίατη και οικονομικά μία πληγή για κάθε κοινωνία. Με την πρόοδο της τεχνολογίας, καθώς και των ειδικών διαγνωστικών αλγορίθμων που έχουν θεσπιστεί από τις δύο μεγαλύτερες Καρδιολογικές Εταιρείες παγκοσμίως, ευτυχώς, είναι εφικτός ο προσδιορισμός -

πάντα, βέβαια, με το νόμο των πιθανοτήτων - των ασυμπτωματικών, φαινομενικά υγιών ατόμων που βρίσκονται τουλάχιστον σε ενδιάμεσο κίνδυνο.

Θα βοηθούσε η προσθήκη μίας ακόμη μεθόδου πρόγνωσης στον ανωτέρω προσδιορισμό ή θα ήταν δύσκολα εφαρμόσιμη στην καθημερινή κλινική ιατρική πράξη?

Η απάντηση, βρίσκεται κάπου στο ενδιάμεσο. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η ανεύρεση αθηρωματικής πλάκας στην καρωτίδα αρτηρία συσχετίζεται με την καρδιαγγειακή νόσο, ενώ όσες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει την αντίστοιχη μέτρηση στην μηριαία αρτηρία καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι θα ήταν ένα χρήσιμο διαγνωστικό προγνωστικό εργαλείο. Όλες, όμως, είναι μικρές σε ισχύ, κυρίως μονοκεντρικές, μελέτες παρακολούθησης.

Αν ασπαστούμε ότι ως μέθοδος έχει χαμηλή σχετικά ειδικότητα<sup>39</sup>, βρισκόμαστε σε πρώιμο στάδιο όσον αφορά την απόδειξη της αναγκαιότητας της ως προγνωστικής μεθόδου και καλό θα ήταν ο μελλοντικός σχεδιασμός προοπτικών - πολυκεντρικών μελετών παρακολούθησης.

Παράλληλα, με βάση την μελέτη Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (**COURAGE**)<sup>59</sup> η "συντηρητική" αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής Χρόνιας Στεφανιαίας Νόσου δεν έχει καμία διαφορά σε σύγκριση με την επεμβατική όσον αφορά την επιβίωση, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή τα λοιπά συμβάντα εκ του καρδιαγγειακού. Επομένως, είναι δυνατή μία αμφισβήτηση της αναγκαιότητας διερεύνησης του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα σε αυτούς τους ασθενείς.

Όσον αφορά τη χρήση των διαδοχικών μετρήσεων του IMT ως μεθόδου παρακολούθησης - ρύθμιση της θεραπείας για την αρτηριακή υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία, το σακχαρώδη διαβήτη, ποτέ δεν τέθηκε το ερώτημα ή δεν διερευνήθηκε η ρύθμιση της δοσολογίας της καθημερινής αγωγής των ασθενών με βάση το αποτέλεσμα της μέτρησης του IMT.

Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη και τις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τις δυσλιπιδαιμίες, το triplex των αρτηριών (καρωτίδων ή/και μηριαίων), αλλά κυρίως η μέτρηση του φορτίου των αθηρωματικών πλακών και όχι του IMT θα μπορούσε να αποτελέσει ένα επιπλέον διαγνωστικό εργαλείο στους ασυμπτωματικούς, χαμηλού ή μέσου κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο ενήλικες (*IIa, Level of Evidence B*)<sup>61</sup>.

Συνοψίζοντας, στην παρούσα φάση η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα δεν πληροί κριτήρια ώστε να αποτελεί προγνωστικό δείκτη στεφανιαίας νόσου. Χρήζει, επιπλέον τεκμηρίωσης όσον αφορά τη μέθοδο που θα ακολουθείται, την ανάγκη επαναληψιμότητας καθώς και την ανάδειξή του ως αξιόπιστο προγνωστικό μοντέλο ειδικά από τη στιγμή που στις μέρες μας αρκετά από αυτά έχουν καθιερωθεί στην καθημερινή ιατρική πράξη όπως είναι το ESC Risk Score, το ASCVD Risk Score και το Agatston Score<sup>60</sup>.



## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1976;295:369-377.
2. Kasparian H, Duca PR, Goodman S, et al. The diagnosis and management of obstructive coronary disease in patients with significant chronic valvular disease. *Cardiovasc Clin.* 1973;5:307-317.
3. Fox CS, Evans JC, Larson MG, et al. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;110:522-527.
4. Abrams J. Clinical practice. Chronic stable angina. *N Engl J Med.* 2005;352:2524-2533
5. Φίλιππος Τρυποσκιάδης. Καρδιολογία 2η Έκδοση, *Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός* 2016.
6. Stry HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1512-1531.
7. Stry HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92:1355-1374.
8. Stry HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994;89:2462-2478.
9. Stry HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:840-856.
10. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126.
11. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J.* 2010;74:213-22
12. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev.* 2010;9:830-834.
13. Giannotti G, Landmesser U. Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis. *Herz.* 2007;32:568-572.
14. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J.* 2010;74:213-220.
15. Pereira IA, Borba EF. The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Swiss Med Wkly.* 2008;138:534-539.

16. Papafaklis MI, Koskinas KC, Chatzizisis YS, et al. In-vivo assessment of the natural history of coronary atherosclerosis: vascular remodeling and endothelial shear stress determine the complexity of atherosclerotic disease progression. *Curr Opin Cardiol*. 2010;25:627-638.
17. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation*. 1994;90:2126-2146.
18. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, et al. Pathology of the thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque. *J Interv Cardiol*. 2003;16:267-272.
19. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation*. 2006;113:490-498
20. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, et al. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA*. 2006;295:1404-1411.
21. Simon A, Chironi G, Levenson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *Eur Heart J*. 2007;28:2967-2971.
22. Ruff CT, Braunwald E. The evolving epidemiology of acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:140-147.
23. Choi J, Daskalopoulou SS, Thanassoulis G, et al. Sex- and gender- related risk factor burden in patients with premature acute coronary syndrome. *Can J Cardiol*. 2014;30:109-117.
24. Peach G, Griffin M, Jones KG, et al. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. *BMJ*. 2012;345:e5208.
25. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326:381-386.
26. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation*. 1995;91:1472-1479.
27. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, et al. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med*. 2003;163:884-892.
28. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96:44-49.
29. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993;88:837-845.
30. Lin PH, Bechara C, Kougiaris P, et al. Assessment of aortic pathology and peripheral arterial disease using multidetector computed tomographic angiography. *Vasc Endovascular Surg*. 2008;42:583-598.
31. Tattersall MC, Johnson HM, Mason PJ. Contemporary and optimal medical management of peripheral arterial disease. *Surg Clin North Am*. 2013;93:761-778.

32. Moneta GL, Yeager RA, Antonovic R, et al. Accuracy of lower extremity arterial duplex mapping. *J Vasc Surg.* 1992;15:275-283.
33. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, et al. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1991;20:384-392.
34. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1996;25:1172-1181.
35. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic InterSociety Consensus (TASC). *J Vasc Surg.* 2000;31:S1-S296.
36. Simon A, Levenson J. May subclinical arterial disease help to better detect and treat high-risk asymptomatic individuals? *J Hypertens* 2005;23:1939–1945.
37. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437741.48606.98> *Circulation.* 2014;129:S49–S73
38. A. D. Giannoukas et al. *VASA* 2009; 38: 357–364, Volume 38, Issue 4, November 2009.
39. A. D. Giannoukas et al *VASA* 2009; 38: 147-154. Volume 38, Issue 2, May 2009.
40. Markus RA, Mack WJ, Azen SP, Hodis HN. Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness *Am J Clin Nutr* 1997;65:1000–1004.
41. Kauhanen J, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen R, Salonen JT. Pattern of alcohol drinking and progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:3001–3006.
42. Wagenknecht LE, D’Agostino Jr. RB, Haffner SM, Savage PJ, Rewers M. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1998;21:1812–1818.
43. K.-S. Cheng et al. / *Cardiovascular Research* 54 (2002) 528 –538
44. de Groot E, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD et al. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1561–1567.
45. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577–581.
46. Boutouyrie P, Bussy C, Tropeano AI et al. [Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during antihypertensive treatment. CELIMENE study. The Celiprolol Intima-Media Enalapril Efficacy study]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93:911–915
47. Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palu C et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998;16:1667–1676.

- 48.** Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M., Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal* (2012) 33, 1635–1701
- 49.** Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2013 34;2159–2219
- 50.** Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010;31:883-891.
- 51.** Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600-1607.
- 52.** Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012; 98:177-184.
- 53.** Andrew J. Layne et al. Analysis of femoral artery intima-media thickness during the cardiac cycle. *Journal of surgical research* 177 (2012) 382-386.
- 54.** Zsuzsanna Jeremiás et al. Femoral Intima-media Thickness, Risk Factors, and Markers of Inflammation in Cardiovascular Disease, *Journal of Interdisciplinary Medicine* 2018;3(3):141-151
- 55.** Pernette R. W. de Sauvage Nolting et al, Regression of Carotid and Femoral Artery Intima-Media Thickness in Familial Hypercholesterolaemia. *Arch. Intern Med* 2003;163:1837-1841.
- 56.** John P. Lekakis et al. Intima–media thickness score from carotid and femoral arteries predicts the extent of coronary artery disease *The International Journal of Cardiovascular Imaging* (2005) 21: 495–501.
- 57.** C. Held et al. Prognostic implications in intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *European Heart Journal* (2001) 22, 62-72
- 58.** Van der Meer I, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation* 2004;109:1089-94.
- 59.** William E. Boden, M.D., Robert A. O'Rourke, M.D., Koon K. Teo, M.B., B.Ch., Ph.D., Pamela M. Hartigan, Ph.D., David J. Maron, M.D., William J. Kostuk, M.D., Merrill Knudtson, M.D., Marcin Dada, M.D., Paul Casperson, Ph.D., Crystal L. Harris, Pharm.D.,

Bernard R. Chaitman, M.D., Leslee Shaw, Ph.D., et al., for the COURAGE Trial Research Group. *N Engl J Med* 2007; 356:1503-1516.

**60.** Neves PO et al. / Coronary artery calcium score *Radiol Bras.* 2017 Mai/Jun;50(3):182–189

**61.** 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk, *European Heart Journal* (2019) 00, 178