



ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ
ΒΟΡΕΙΟΥ ΕΛΛΑΔΟΣ

ΑΘΗΡΟ

Ιανουάριος - Φεβρουάριος - Μάρτιος - Απρίλιος 2023

λογία

ISSN: 2241-7389

Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης Βορείου Ελλάδος
(Atherosclerosis Society of Northern Greece)

ΤΟΜΟΣ 14 • ΤΕΥΧΟΣ 50

ΕΘΝΙΚΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ ΑΘΗΡΟΛΟΓΙΑ

Το περιοδικό «**ΑΘΗΡΟΛΟΓΙΑ**», της Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης Βορείου Ελλάδος, προσετέθη από το Υπουργείο Υγείας/Τμήμα Εκπαίδευσης, στα περιοδικά με «**Εθνική Αναγνώριση**».

Αυτό σημαίνει ότι οι δημοσιευμένες σε αυτό εργασίες, αποτελούν κριτήριο συγκριτικής αξιολόγησης για την κατάληψη θέσης ΕΣΥ και άλλων κρατικών φορέων.

Η σχετική υπουργική απόφαση Γ4γΓ.Π.οικ.15600/4-3-2015 δημοσιεύθηκε στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως, ΦΕΚ 426/τ. Β'/24-03-2015.

Η απόφαση αυτή έχει αναρτηθεί και στο διαδικτυοπρόγραμμα «**Διαύγεια**» με ΑΔΑ: 6Ρ3Θ465ΦΥΟ-ΨΓΟ.

Απόστολος Ευθυμιάδης

Ομ. Καθηγητής Καρδιολογίας ΑΠΘ

Επίτιμος Πρόεδρος ΕΑΒΕ

Τσιμισκή 89 Θεσσαλονίκη 546 22

Τηλ. 2310 256 839 Fax 2310 256 839

E-mail: a_efthimiadis@hotmail.com & info@eabe.org

Site: www.eabe.org

Γραφείο της Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης Βορείου Ελλάδος

Τσιμισκή 89, 546 22, 2ος όροφος, Θεσσαλονίκη

Τηλ. & Fax 2310 256 839

E-mail: info@eabe.org, Ιστοσελίδα: www.eabe.org



Περιοδικό ΑΘΗΡΟλογία (ATHIROlogia)

Ιδιοκτησία / Εκδότης

Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης Βορείου Ελλάδος
(Atherosclerosis Society of Northern Greece)
Τσιμισκή 89, 546 22, 2ος όροφος, Θεσσαλονίκη,
Τηλ. & Fax. 2310 256 839
e-mail: info@eabe.org, Ιστοσελίδα: www.eabe.org

Διευθυντής Σύνταξης: Χριστόδουλος Παπαδόπουλος,
Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας,
Γ' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ
e-mail: chrpapado@gmail.com

Συντακτική Επιτροπή

Αρίστη Μπούλμπου

Ειδικευόμενη Καρδιολογίας
Υποψήφια Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ

Δημήτριος Σκούτας, Παθολόγος- Διαβητολόγος,
Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΔΠΘ

Ιωάννης Ευθυμιάδης, Καρδιολόγος,
Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής

Μιχαήλ Δούμας

Καθηγητής Παθολογίας,
Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ

Δημήτριος Ζιούτας

Επεμβατικός Καρδιολόγος,
Κλινική Αγ. Λουκάς Θεσσαλονίκης

Χρήστος Κάρκος

Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής,
Ε' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ

Κυριακή Παπαδοπούλου-Λεγμπέλου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-
Παιδοκαρδιολογίας ΑΠΘ

Κωνσταντίνος Μπακογιάννης

Καρδιολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Δημήτριος Μουσελίμης

Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ

Αναστάσιος-Στυλιανός Τσαρουχάς

Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ

Ποτούπη Βικτωρία

Πτυχιούχος Ιατρικής ΑΠΘ

Γραμματεία: Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης Βορείου Ελλάδος
Τηλ. & Fax. 2310 256 839, e-mail: info@eabe.org

Σύνταξη Περιοδικού: University Studio Press,
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Αρμενοπούλου 32, 546 35
ΑΘΗΝΑ: Σόλωνος 94, 106 80
Τηλ. 2310 208731, 2310 209637, Fax: 2310 216647
E-mail: info@universitystudiopress.gr
Ιστοσελίδα: www.universitystudiopress.gr

Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

- Ο ρόλος της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης: βασικές αρχές τεχνικής, βιβλιογραφική ανασκόπηση και μελλοντικές κατευθύνσεις 5
- Η υπεργλυκαιμία εισαγωγής ως προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα: μια σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας 18
- Λιποπρωτεΐνη(α) και στένωση αορτικής βαλβίδας: Περιστασιακή ή αιτιολογική σχέση; 25
- Θρόμβωση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent) 31
- Η επιγενετική στην καρδιακή ανεπάρκεια: ο ρόλος της στην παθοφυσιολογία, δυνητικοί βιοδείκτες και εξατομικευμένη θεραπεία 35

Βιβλιογραφική Ενημέρωση

- Η χρόνια φλεγμονή σε ασθενείς υπό θεραπεία με στατίνη συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο για MACE και θνησιμότητα έναντι της LDL-C 45
- Γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία μέσω εφαρμογής smartphone μειώνει την HbA1c σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 46

Οδηγίες προς τους Συγγραφείς 49

Νέο Διοικητικό Συμβούλιο

Πρόεδρος

Χριστόδουλος Παπαδόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας ΑΠΘ
e-mail: chrpapado@gmail.com

Αντιπρόεδρος

Ιωάννης Ευθυμιάδης, Καρδιολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής
e-mail: john_efthimiadis@yahoo.com

Γενικός Γραμματέας

Δημήτριος Ζιούτας, Επεμβατικός Καρδιολόγος,
Κλινική Αγ. Λουκάς Θεσσαλονίκης
e-mail: dizioutas@yahoo.gr

Ταμίας

Χρήστος Κάρκος, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής ΑΠΘ
e-mail: ckarkos@hotmail.com

Μέλη

Γεώργιος Δημητριάδης, Καρδιολόγος, Επιμελητής Καρδιολογίας
Γενικό Νοσοκομείο Κατερίνης
e-mail: dimitriadis1980@gmail.com

Κωνσταντίνος Μπαλτούμας, Καρδιολόγος
e-mail: konstantinosbaltoumas1@gmail.com

Αρίστη Μπούλμπου, Ειδικευόμενη Καρδιολογίας
Γ' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ
e-mail: aristi_bou1993@yahoo.gr

Επίτιμος Πρόεδρος

Απόστολος Ευθυμιάδης

Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας ΑΠΘ
e-mail: a_efthimiadis@hotmail.com

Αγαπητοί φίλες και φίλοι, αναγνώστες του περιοδικού,

Σας εύχομαι χρόνια πολλά και σας καλωσορίζω στο πρώτο και πλέον ανανεωμένο τεύχος της Αθηρολογίας για το 2023.

Στο παρόν τεύχος θα διαβάσετε πέντε βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, οι οποίες καλύπτουν ποικίλη θεματολογία, και τις οποίες ευχόμαστε να βρείτε ιδιαίτερες ενδιαφέρουσες. Συγκεκριμένα, αφορούν το ρόλο της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, τη σχέση μεταξύ της λιποπρωτεΐνης(α) και της στένωσης αορτικής βαλβίδας, τη συσχέτιση των υψηλών τιμών γλυκόζης με την πρόγνωση ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, τις επιγενετικές θεραπείες στην καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά και τη θρόμβωση των stent. Τέλος, στη στήλη βιβλιογραφικής ενημέρωσης παρουσιάζονται συνοπτικά δύο ενδιαφέρουσες νέες μελέτες που ανακοινώθηκαν πρόσφατα σε μεγάλα καρδιολογικά συνέδρια παγκοσμίου εμβέλειας και κίνησαν το ενδιαφέρον της Συντακτικής Επιτροπής.

Φίλες και φίλοι, δράττομαι της ευκαιρίας να σας ανακοινώσω ότι το 18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης, το συνέδριο της εταιρείας μας, θα πραγματοποιηθεί στις 5-7 Οκτωβρίου 2023, στο νησί της Ρόδου. Σας περιμένουμε όλους και προσβλέπουμε στην ενεργό σας συμμετοχή.

Με εκτίμηση,

Χριστόδουλος Ε. Παπαδόπουλος

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας ΑΠΘ

Πρόεδρος ΕΑΒΕ

Ο ρόλος της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης: βασικές αρχές τεχνικής, βιβλιογραφική ανασκόπηση και μελλοντικές κατευθύνσεις

Προσαρμογή από: Boulmprou A, Boutou AK, Pella E, Sarafidis P, Papadopoulos CE, Vassilikos V. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Technique Principles, Current Evidence, and Future Perspectives. *Cardiol Rev.* 2022 Dec 13. doi: 10.1097/CRD.0000000000000454. Epub ahead of print. PMID: 36723460.

Α. Μπούλμπου¹, Α. Γαζή¹, Δ. Κουτσαντώνης¹, Κ. Κωνσταντινίδης¹, Π. Τερζίδης¹, Κ. Τσιαρέα¹, Α. Μπούτου², Ε. Πέλλα³, Π. Σαραφίδης³, Χ. Παπαδόπουλος¹, Β. Βασιλικός¹

¹Γ' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

²Πνευμονολογική Κλινική, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

³Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

Περίληψη

Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) αποτελεί πολυπαραγοντικό κλινικό σύνδρομο με πολύπλοκη παθοφυσιολογία. Η μειωμένη ικανότητα για άσκηση είναι μείζον χαρακτηριστικό της HFpEF, ενώ η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (CPET) αποτελεί μια ιδιαίτερα χρήσιμη τεχνική για την ολοκληρωμένη αξιολόγηση των καρδιαγγειακών, αναπνευστικών και μυοσκελετικών λειτουργιών κατά τη διάρκεια της μέγιστης ή υπομέγιστης άσκησης. Το CPET θεωρείται επί του παρόντος το «gold standard» για τη διάγνωση της μειωμένης ικανότητας για άσκηση, επιτρέποντας τη διαφορική διάγνωση των υποκείμενων αιτιών. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται βασικές αρχές και μεθοδολογία του CPET, καθώς και μελέτες που χρησιμοποίησαν το CPET σε ασθενείς με HFpEF, σε μια προσπάθεια να εντοπιστούν νέες, εξατομικευμένες διαγνωστικές και θεραπευτικές μέθοδοι για αυτή την ιδιαίτερη ομάδα ασθενών.

Λέξεις-κλειδιά: καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης, CPET, καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, HFpEF, peak VO₂

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Μπούλμπου Αρίστη

Γ' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

Κωνσταντινουπόλεως 49, 54642, Θεσσαλονίκη

e-mail: aristi_bou1993@yahoo.gr

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) συνιστά ετερογενές και πολυπαραγοντικό κλινικό σύνδρομο, το οποίο συχνά διαλάθει της διάγνωσης (1). Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, η HFpEF ορίζεται ως τα σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) σε ασθενή με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) ίσο ή μεγαλύτερο του 50%, με συνοδό παρουσία διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (LV) (2). Η διάγνωση της HFpEF βασίζεται σε συνδυασμό κλινικών σημείων και συμπτωμάτων και ηχοκαρδιογραφικών ή και αιμοδυναμικών μετρήσεων, καθώς και υπολογισμού βιοδεικτών στον ορό (3). Ταυτόχρονα, η πλειοψηφία των ασθενών με HFpEF χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου και συννοσηροτήτων, όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η στεφανιαία νόσος και η χρόνια νεφρική νόσος, γεγονός που θέτει την διαστρωμάτωση κινδύνου εξαιρετικά δύσκολη (4).

Οι θεραπευτικές επιλογές που διαθέτουμε για την HFpEF είναι περιορισμένες, καθώς υπάρχουν ελάχιστοι φαρμακευτικοί παράγοντες με αποδεδειγμένο όφελος στον περιορισμό των συμπτωμάτων και στη βελτίωση της επιβίωσης σε αυτόν τον πληθυσμό (5). Λόγω της εξαιρετικής πολυπλοκότητας της παθοφυσιολογίας της HFpEF, μια σειρά κλινικών δοκιμών στόχευσαν στη διερεύνηση των υποκείμενων μηχανισμών της νόσου, ώστε να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα διαφόρων διαθέσιμων φαρμάκων και παρεμβάσεων στην HFpEF.

Η μειωμένη ικανότητα για άσκηση θεωρείται χαρακτηριστικό σύμπτωμα των ασθενών με HFpEF, και σε πολλές περιπτώσεις τίθεται η υποψία της διάγνωσης σε άτομα που παρουσιάζονται με δύσπνοια στην κόπωση (6). Παράλληλα, συχνά είναι δύσκολη η διαφοροδιάγνωση μεταξύ καρδιαγγει-

ακών, αναπνευστικών και μυοσκελετικών διαταραχών στο πλαίσιο της ανεξήγητης δύσπνοιας. Η αξιολόγηση της αντοχής στην άσκηση είναι ιδιαίτερα σημαντική στους ασθενείς με HFpEF, όχι μόνο για τη διάγνωση, αλλά και για το σχεδιασμό της θεραπείας (7).

Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (CPET) θεωρείται το «gold standard» για την αξιολόγηση της μειωμένης ικανότητας για άσκηση, επιτρέποντας τη διαφοροδιάγνωση των αιτιών της και την παροχή άμεσων πληροφοριών για την απάντηση όλων των συστημάτων του οργανισμού στο στρες (8). Αποτελεί προσιτή και καλά ανεκτή μέθοδο που επιτρέπει στον ιατρό να αξιολογήσει την καρδιοαναπνευστική ικανότητα του ασθενή με ευκολία και ασφάλεια (9). Το CPET έχει εφαρμοστεί στο παρελθόν σε ασθενείς με HFpEF σε μια προσπάθεια να αξιολογηθεί η ικανότητά τους για άσκηση, να διερευνηθεί η συσχέτιση των μετρούμενων μεταβλητών με την πρόγνωση και να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα διαφόρων θεραπειών. Παρά τα σημαντικά ευρήματα, το CPET εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ελάχιστα στην καθημερινή κλινική πράξη των καρδιολόγων. Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση περιγράφουμε βασικές αρχές μεθοδολογίας του CPET, καθώς και τις υπάρχουσες μελέτες που εφάρμοσαν το CPET σε ασθενείς με HFpEF, σε μια προσπάθεια να ρίξουμε φως σε αυτό το σημαντικό και πολλά υποσχόμενο πεδίο της καρδιολογίας.

Βασικές αρχές μεθοδολογίας της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης

Από το 1982, όταν οι Weber et al. κατηγοριοποίησαν τους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με την τιμή της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου (peak VO_2), το CPET έχει εξελιχθεί σε πολύτιμο εργαλείο της καθημερινής κλινικής πράξης

για την αξιολόγηση πληθώρας νοσημάτων (10,11). Το CPET είναι μια δυναμική, μη επεμβατική δοκιμασία κόπωσης που επιτρέπει την ταυτόχρονη αξιολόγηση της απόκρισης του καρδιαγγειακού, αναπνευστικού, αιμοποιητικού και μυοσκελετικού συστήματος στην άσκηση (12,13) παρέχει ένα αντικειμενικό μέτρο της ικανότητας για άσκηση και προσδιορίζει τους μηχανισμούς που την περιορίζουν, είναι ικανό να καθορίσει δείκτες πρόγνωσης και να παρακολουθεί την εξέλιξη της νόσου και την απόκριση στις διάφορες παρεμβάσεις (12,13). Το CPET στηρίζεται στην αρχή ότι η ανεπάρκεια ενός συστήματος τυπικά εμφανίζεται όταν το σύστημα βρίσκεται υπό συνθήκες στρες (8). Στην πράξη υπάρχει μεγάλος αριθμός παραμέτρων που μετρώνται κατά τη διάρκεια του CPET με την τεχνική breath-by-breath, αντανακλώντας τη σύζευξη του εξωτερικού (της ροής αέρα στους πνεύμονες και της ανταλλαγής αερίων μεταξύ της κυψελιδικής μεμβράνης και της κυκλοφορίας του αίματος) με το εσωτερικό (την ανταλλαγή αερίων μεταξύ της κυκλοφορίας του αίματος και των ιστών και την χρήση οξυγόνου στα κύτταρα). Στις μεταβλητές που καταγράφονται περιλαμβάνονται παράμετροι που μετρώνται διαρκώς (πχ. καρδιακή συχνότητα, αρτηριακή πίεση, έργο) και πιο εξειδικευμένες μεταβλητές (πχ. peak VO_2 , όγκος εκπνεόμενου CO_2 και δείκτες αποτελεσματικότητας αερισμού), επιτρέποντας την ολοκληρωμένη αξιολόγηση της πρόσληψης, μεταφοράς και χρήσης του οξυγόνου κατά τη διάρκεια της άσκησης (8,14). Η αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας, ο προσδιορισμός της πρόγνωσης, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας, η διαφορική διάγνωση της μειωμένης ικανότητας στην άσκηση ή της δύσπνοιας κατά την κόπωση και η συνταγογράφηση προγραμμάτων αποκατάστασης είναι μόνο μερικές από τις πιο κοινές εν-

δείξεις της CPET, σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών διαταραχών (15).

Μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης σε ασθενείς με HFpEF

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η χρήση του CPET επιτρέπει μια ολιστική αξιολόγηση της ικανότητας για άσκηση, αποτελώντας πολύτιμο εργαλείο για την αξιολόγηση και τη διαφορική διάγνωση πληθώρας καρδιαγγειακών, αναπνευστικών και μυοσκελετικών παθήσεων, ενώ αντιπροσωπεύει τη μέθοδο εκλογής για την αξιολόγηση της μειωμένης ικανότητας για άσκηση. Ως εκ τούτου, αρκετές μελέτες με διάφορα είδη σχεδιασμών έχουν εφαρμόσει το CPET σε ασθενείς με HFpEF. Παρακάτω, παρουσιάζονται τα κύρια ευρήματα των εν λόγω μελετών.

Μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης για την αξιολόγηση της επίπτωσης των συννοσηροτήτων σε ασθενείς με HFpEF

Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με HFpEF χαρακτηρίζεται από πλήθος συννοσηροτήτων, οι οποίες δυσχεραίνουν τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής. Αρκετές μελέτες χρησιμοποίησαν το CPET για να αξιολογήσουν τη συνύπαρξη της HFpEF και άλλων καταστάσεων που επηρεάζουν το καρδιαγγειακό, αναπνευστικό και μυοσκελετικό σύστημα.

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Ο επιπολασμός της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) είναι υψηλός στους ασθενείς με HFpEF (16). Η επηρεασμένη ανταλλαγή των αερίων μαζί με την μείωση του αερόβιου μεταβολι-

σμού που παρατηρούνται στη ΧΑΠ ίσως εξηγούν την μειωμένη ικανότητα για άσκηση των ασθενών με συνυπάρχουσες ΧΑΠ και καρδιακή ανεπάρκεια (17). Το CPET έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ αποσκοπώντας στην εκτίμηση αναπνευστικών και καρδιακών παραμέτρων, όπως το peak VO_2 και η απόκριση της καρδιακής συχνότητας στην άσκηση, η οποία έχει συνδεθεί με συγκεκριμένη καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με ΧΑΠ (18). Το CPET υπήρξε επίσης πολύτιμο στη διάγνωση της συγκεκριμένης καρδιακής ανεπάρκειας, σε συνδυασμό με το υπερηχοκαρδιογράφημα πριν και μετά την άσκηση, σε ασθενείς με δύσπνοια κόπωσης (19). Σε μελέτη από τους Smith et al, το CPET αποτέλεσε εύκολη και αξιόπιστη μέθοδο για τη διαφοροποίηση της ΧΑΠ από την HFpEF σε ασθενείς με δύσπνοια κόπωσης (20).

Κολπική μαρμαρυγή

Η κολπική μαρμαρυγή (KM) αποτελεί πολύ συχνή συννοσηρότητα στην HFpEF, με αυξανόμενο επιπολασμό παράλληλα με τη μείωση του LVEF (21). Οι ασθενείς με HFpEF και συνυπάρχουσα KM έχουν χειρότερη πρόγνωση, υψηλότερο ποσοστό νοσηλείων και συχνότερα θρομβωτικά επεισόδια (21). Δύο αναδρομικές μελέτες με 1.960 ασθενείς χρησιμοποίησαν το CPET για να εκτιμηθεί η επίπτωση της KM στην πρόγνωση των ασθενών με HFpEF (22,23): ασθενείς με KM πέτυχαν σημαντικά μικρότερες τιμές peak VO_2 συγκριτικά με ασθενείς σε φλεβοκομβικό ρυθμό, με σημαντικά αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας. Παρόμοια δεδομένα αναδείχθηκαν και στη μελέτη των Zakeri et al, όπου ασθενείς με KM, εκτός από μειωμένες τιμές peak VO_2 , παρουσίασαν και ελαττωμένη διάρκεια άσκησης όταν συγκρίθηκαν με ασθενείς σε φλεβοκομβικό ρυθμό (23).

Ανωμαλίες σκελετικών μυών - σαρκοπενία – σιδηροπενία

Οι ανωμαλίες των σκελετικών μυών θεωρούνται πως συμβάλλουν στη μειωμένη ανοχή στην άσκηση που σχετίζεται με την HFpEF, καθώς η επηρεασμένη μιτοχονδριακή λειτουργία στους περιφερικούς μύες και η κατά συνέπεια διαταραγμένη διάχυση του οξυγόνου έχουν προταθεί ως πιθανοί μηχανισμοί της ελαττωμένης ανοχής στην άσκηση στην HFpEF (24). Το CPET συμβάλλει στην αξιολόγηση της κατάστασης των περιφερικών μυών, με σκοπό την διερεύνηση της σχέσης μεταξύ σαρκοπενίας και της σαρκοπενικής παχυσαρκίας με την βαρύτητα της HFpEF. Σε 3 μελέτες παρατήρησης (25-27), σαρκοπενικοί ασθενείς με HFpEF παρουσίασαν χαμηλότερο peak VO_2 κατά τη διάρκεια του CPET, υποδηλώνοντας διαταραγμένο οξειδωτικό μεταβολισμό στους περιφερικούς μύες και αντανακλώντας τη βαρύτητα της νόσου. Η δυσανεξία στην άσκηση ποσοτικοποιήθηκε με τη χρήση του CPET υπολογίζοντας την αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου, έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη, συμπεραίνοντας εξωκαρδιακοί παράγοντες συνεισφέρουν στη μειωμένη ικανότητα για άσκηση (28-30), ενώ οι ανωμαλίες της συνοχής των σκελετικών μυών, όπως το αυξημένο ενδομυϊκό λίπος, είναι ανεξάρτητοι προβλεπτικοί δείκτες του μειωμένου peak VO_2 (31,32). Σε μία μελέτη από τους Heaton et al (33), ασθενείς με HFpEF επέδειξαν αργή κινητική του προσλαμβανόμενου οξυγόνου, η οποία συνδέεται με διαταραγμένη περιφερική χρήση του οξυγόνου λόγω δυσλειτουργίας των περιφερικών μυών. Τέλος, 4 μελέτες εξέτασαν τον πιθανό ρόλο μεταβαλλόμενων παραγόντων, όπως η παχυσαρκία και η σιδηροπενία, στις τιμές peak VO_2 σε ασθενείς με HFpEF (34-37): το peak VO_2 ήταν σημαντικά μειωμένο στους πα-

χύσαρκους σαρκοπενικούς ασθενείς, ενώ οι ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία και αναιμία λόγω έλλειψης σιδήρου παρουσίασαν σημαντικά μειωμένη ανοχή στην άσκηση.

Αρτηριακή σκληρία

Η αρτηριοσκλήρυνση έχει αναγνωριστεί ως πολύπλοκη παθοφυσιολογική διεργασία, που συμβαίνει φυσικά με την πρόοδο της ηλικίας και διεγείρεται από ποικίλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η δυσλιπιδαιμία, ο διαβήτης και το κάπνισμα (38). Ο ακριβής ρόλος της αρτηριακής σκληρίας στην ανάπτυξη και την πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμη, αν και μελέτες κατέδειξαν μεταβολή της ταχύτητας του αρτηριακού σφυγμικού κύματος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε σύγκριση με υγιή άτομα (39). Δύο μελέτες προσπάθησαν να αποσαφηνίσουν τον πιθανό ρόλο του CPET στην ανίχνευση της σχέσης μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας και της επαγόμενης από καρδιακή ανεπάρκεια μειωμένης ανοχής στην άσκηση (40,41). Η αρτηριακή σκληρία δείχνει σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με HFpEF και σχετίζεται με διαταραγμένες τιμές peak VO_2 , συμβάλλοντας δυνητικά στη μειωμένη ικανότητα για άσκηση.

Μελέτες που χρησιμοποιούν την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης σε συνδυασμό με το υπερηχοκαρδιογράφημα στην HFpEF

Η διάγνωση της HFpEF πολλές φορές αποτελεί πρόκληση, όταν όμως το CPET συνδυάζεται με δυναμικό υπερηχοκαρδιογράφημα, μπορεί να αποτελέσει εξαιρετικό μέσο τόσο για τη διάγνωση της νόσου, όσο και για τη διαφοροδιάγνωση της ανεξήγητης δύσπνοιας (42). Εντοπίσαμε 8 μελέτες που

συνδυάζουν το CPET με την υπερηχοκαρδιογραφία για τη διάγνωση και την αξιολόγηση της εξέλιξης της HFpEF (43-49). Η μέτρηση του λόγου E/E' και της ταχύτητας στην τριγλώχινα βαλβίδα κατά τη διάρκεια του CPET θα μπορούσε να βοηθήσει στη διάγνωση της HFpEF σε αμφιλεγόμενες περιπτώσεις, ενώ φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές διαφορές στο λόγο E/E', στο peak VO_2 , και σε άλλες μετρούμενες κατά τη CPET μεταβλητές μεταξύ ασθενών σε πρώιμα στάδια HFpEF και υγιών ατόμων. Το E' κατά τη διάρκεια της άσκησης αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα του peak VO_2 μεταξύ ασθενών με HFpEF, καταδεικνύοντας μια πιθανή σύνδεση μεταξύ της διαστολικής λειτουργίας και της μειωμένης ικανότητας για άσκηση. Τέλος, μια αναδρομική μελέτη αξιολόγησε τη σχέση του όγκου της LV μετά την άσκηση με διάφορες μεταβλητές που αξιολογούν τη μειωμένη ικανότητα για άσκηση, καθώς χαμηλότερου βαθμού διαστολική δυσλειτουργία με αυξημένο όγκο LV κατά τη διάρκεια του στρες συσχετίστηκαν με υψηλότερο peak VO_2 και βελτιωμένη καρδιοαναπνευστική ικανότητα.

Μελέτες που χρησιμοποιούν την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης για την αξιολόγηση της πρόγνωσης των ασθενών με HFpEF

Η πρόοδος στην κατανόηση της HFpEF κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών είναι μικρή και τα ακριβή δεδομένα σχετικά με τη φυσική πορεία της νόσου εξακολουθούν να παραμένουν αδιευκρίνιστα (50). Η πλειονότητα των μελετών που χρησιμοποιούν το CPET για την αξιολόγηση της πρόγνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας έχουν επικεντρωθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) και μόνο λίγες δημοσιευμένες μελέτες υπάρχουν σχετικά με τον δυνητικό προγνωστικό ρόλο της CPET στην

HFpEF. Εντοπίσαμε 3 προοπτικές (51-63) και 2 αναδρομικές μελέτες κοόρτης (54,55) που υποδηλώνουν σημαντική προγνωστική αξία του CPET σε ασθενείς με HFpEF. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν σημαντική ικανότητα του peak VO_2 και της κλίσης VE/VCO_2 στην πρόβλεψη μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων και νοσηλείων λόγω απορρύθμισης της HFpEF. Στην πλειονότητα αυτών των μελετών, τόσο το peak VO_2 και η κλίση VE/VCO_2 παρέχουν πρόσθετη αξία στην πρόγνωση της HFpEF, πέρα από τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, τις συννοσηρότητες και το LVEF.

Μελέτες που χρησιμοποιούν την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης για την αξιολόγηση της επίδρασης προγραμμάτων άσκησης στην HFpEF

Στο πλαίσιο της επηρεασμένης ικανότητας για άσκηση μεταξύ των ασθενών με HFpEF, η φυσική άσκηση θεωρείται ζωτικής σημασίας ώστε να βελτιωθεί η καρδιοαναπνευστική ικανότητα και η ποιότητα ζωής (56). Το CPET έχει βοηθήσει στην ανάδειξη της σημασίας των προγραμμάτων άσκησης και αποκατάστασης στην HFpEF, δεδομένου ότι σε 6 μελέτες εμφανίστηκε σημαντική βελτίωση του peak VO_2 και της ποιότητας ζωής μετά από τακτικά προγράμματα αερόβιας άσκησης (57-62). Ειδικότερα, η υψηλής έντασης φυσική άσκηση συσχετίζεται με υψηλότερο peak VO_2 μεταξύ ασθενών με HFpEF σε σύγκριση με μέτριας έντασης συνεχή άσκηση.

Μελέτες που χρησιμοποιούν την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης για την αξιολόγηση των επιδράσεων φαρμακευτικών θεραπειών στην HFpEF

Όπως συζητήθηκε παραπάνω, επί της παρούσης υπάρχει έλλειψη μελετών που να αξιολογούν τις

επιδράσεις πιθανών φαρμακευτικών θεραπειών στην HFpEF. Το CPET χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των πιθανών οφελών μιας σειράς φαρμακευτικών παραγόντων στην HFpEF. Μερικά από αυτά τα φάρμακα έχουν ήδη αποδειχτεί αποτελεσματικά στην HFpEF, μειώνοντας τα συμπτώματα και βελτιώνοντας την επιβίωση (63). Τρεις τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές εξέτασαν την πιθανή βελτίωση της ικανότητας για άσκηση στη HFpEF μετά από θεραπεία με σπιρονολακτόνη (64-66). Και οι 3 απέτυχαν να δείξουν σημαντική διαφορά στο peak VO_2 . Σε μελέτη από τους Kitzman et al (67), 12 μήνες θεραπείας με εναλαπρίλη δεν οδήγησαν σε σημαντικές αλλαγές στο peak VO_2 σε ηλικιωμένους ασθενείς με HFpEF, υποδηλώνοντας ελάχιστο όφελος της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης στη βελτίωση της ικανότητας για άσκηση. Παράλληλα, η ιβαμπραδίνη φαίνεται να αυξάνει την ικανότητα για άσκηση σε ασθενείς με HFpEF, παρέχοντας μια πιθανή νέα θεραπεία σε ασθενείς με μειωμένη ικανότητα για άσκηση που ανήκουν σε αυτό το συγκεκριμένο πληθυσμό (68). Οι επιδράσεις της θεραπείας με pralicipuat, διεγέρτη της γουανυλικής κυκλάσης, και με anakinra, ενός αναστολέα της ιντερλευκίνης-1, αξιολογήθηκαν με την βοήθεια του CPET σε 3 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (69-71). Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι η βραχυπρόθεσμη θεραπεία με anakinra οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση του peak VO_2 και του λόγου VE/VCO_2 . Τέλος, 12 εβδομάδες θεραπείας με pralicipuat δεν έδειξαν κάποιο ξεκάθαρο όφελος στην βελτίωση του peak VO_2 σε ασθενείς με HFpEF.

Συμπεράσματα

Λαμβάνοντας υπόψιν το σημαντικό βάρος που θέτει η HFpEF στην παγκόσμια υγεία και στη σχετι-

ζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής των ασθενών, η καθιέρωση ασφαλών, προσιτών και αξιόπιστων διαγνωστικών και θεραπευτικών αλγορίθμων είναι ύψιστης σημασίας. Η ιδανική μέθοδος για την αναγνώριση των πολύπλοκων παθοφυσιολογικών μηχανισμών της HFpEF δεν έχει ανακαλυφθεί ακόμα. Παράλληλα, ενώ η μειωμένη ικανότητα για άσκηση αποτελεί κυρίαρχο σύμπτωμα ανάμεσα σε ασθενείς με HFpEF, η CPET αποτελεί μία εύκολα προσβάσιμη, ασφαλή και καλά ανεκτή μέθοδο αξιολόγησης της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας στο πλαίσιο της ανεξήγητης δύσπνοιας, αλλά και της αξιολόγησης του αποτελέσματος φαρμακευτικών και μη φαρμακευτικών θεραπειών.

Εύκολα μπορεί κανείς να παρατηρήσει ότι η συντριπτική πλειοψηφία των υφιστάμενων μελετών επικεντρώνεται σε συγκεκριμένες παραμέτρους, και κυρίως στο peak VO_2 και στο λόγο VE/VCO_2 , ενώ πληθώρα άλλων μεταβλητών που αφορούν το αναπνευστικό, το καρδιαγγειακό και το αυτόνομο νευρικό σύστημα και μπορούν να αξιολογηθούν μέσω CPET δεν έχουν διερευνηθεί πλήρως. Χρειάζεται να γίνει περισσότερη έρευνα για να διευκρινιστεί η ακριβής διασύνδεση μεταξύ των με-

ταβλητών που μετρώνται κατά το CPET και της επιβάρυνσης της HFpEF και της πρόγνωσης της, με σκοπό να καθιερωθεί ένα χρήσιμο και προσιτό εργαλείο για την αξιολόγηση αυτού του συγκεκριμένου πληθυσμού.

Συμπερασματικά, στο πλαίσιο της ανάγκης για αποτελεσματικές, ασφαλείς και επίκαιρες θεραπείες για την HFpEF, το CPET θα μπορούσε να αποτελέσει πολύτιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της ικανότητας για άσκηση σε αυτή τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Ειδικά όταν συνδυάζεται με υπερηχοκαρδιογραφικούς και βιοχημικούς δείκτες, το CPET θα μπορούσε να βοηθήσει στην διαφορική διάγνωση της ανεξήγητης δύσπνοιας, να συνδράμει στην εξέταση της επίδρασης διάφορων φαρμακευτικών θεραπειών στην HFpEF, και να αναγνωρίσει εξωκαρδιακές ανωμαλίες, όπως αυτές του μυοσκελετικού και του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Με αυτόν τον τρόπο, με την βοήθεια του CPET, θα μπορούσαμε να κατανοήσουμε καλύτερα αυτόν τον εξαιρετικά ετερογενή πληθυσμό με σκοπό την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών στρατηγικών.

Cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction: technique principles, current evidence and future perspectives

Source: Boulmpou A, Boutou AK, Pella E, Sarafidis P, Papadopoulos CE, Vassilikos V. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Technique Principles, Current Evidence, and Future Perspectives. *Cardiol Rev.* 2022 Dec 13. doi: 10.1097/CRD.0000000000000454. Epub ahead of print. PMID: 36723460.

A. Boulmpou¹, A. Gazi¹, D. Koutsantonis¹, K. Konstantinidis¹, P. Terzidis¹, K. Tsiarea¹, A. Boutou², E. Pella³, P. Sarafidis³, C. Papadopoulos¹, V. Vassilikos¹

¹*Third Department of Cardiology ATh, Ippokratia General Hospital*

²*Department of Respiratory Medicine, Ippokratia General Hospital*

³*Department of Nephrology ATh, Ippokratia General Hospital*

Summary

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a multifactorial clinical syndrome with complex pathophysiology. Reduced exercise capacity is a major symptom in HFpEF, while cardiopulmonary exercise testing (CPET) comprises a very useful technique for the complete evaluation of cardiac, respiratory and musculoskeletal functions during exercise. CPET is considered as the “gold standard” for the diagnosis of impaired exercise capacity, allowing the differential diagnosis of underlying conditions. In the present review, we present basic technique principles, as well as studies that have been using CPET in patients with HFpEF, in an effort to locate new and effective diagnostic and therapeutic methods for this specific patient population.

Keywords: *Cardiopulmonary exercise testing, CPET, heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF, peak VO₂*

Corresponding author

Aristi Boulmpou
Third Department of Cardiology ATh
Ippokratia General Hospital
Konstantinoupoleos 49 Str., 54642, Thessaloniki, Greece
e-mail: aristi_bou1993@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

1. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, Shah SJ, Ahmed A, Bonow RO, Cleland JG, Cody RJ, Chioncel O, Collins SP, Dunmon P, Filipatos G, Lefkowitz MP, Marti CN, McMurray JJ, Misselwitz F, Nodari S, O'Connor C, Pfeffer MA, Pieske B, Pitt B, Rosano G, Sabbah HN, Senni M, Solomon SD, Stockbridge N, Teerlink JR, Georgiopoulou VV, Gheorghide M. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):97-112.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
3. Plitt GD, Spring JT, Moulton MJ, Agrawal DK. Mechanisms, diagnosis, and treatment of heart failure with preserved ejection fraction and diastolic dysfunction. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(8):579-89.
4. Oktay AA, Shah SJ. Diagnosis and management of heart failure with preserved ejection fraction: 10 key lessons. *Curr Cardiol Rev.* 2015;11(1):42-52.
5. Roh J, Houstis N, Rosenzweig A. Why Don't We Have Proven Treatments for HFpEF? *Circ Res.* 2017;120(8):1243-5.
6. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70.
7. Trankle C, Canada JM, Buckley L, Carbone S, Dixon D, Arena R, Van Tassel B, Abbate A. Impaired myocardial relaxation with exercise determines peak aerobic exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2017;4(3):351-5.
8. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J.* 2007;29(1):185-209.
9. Forman DE, Myers J, Lavie CJ, Guazzi M, Celli B, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing: relevant but underused. *Postgrad Med.* 2010;122(6):68-86.
10. Weber KT, Kinasevitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation.* 1982;65(6):1213-23.
11. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, Forman D, Franklin B, Guazzi M, Gulati M, Keteyian SJ, Lavie CJ, Macko R, Mancini D, Milani RV. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122(2):191-225.
12. Boutou AK, Zafeiridis A, Pitsiou G, Dipla K, Kioumis I, Stanopoulos I. Cardiopulmonary exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease: An update on its clinical value and applications. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2020;40(4):197-206.
13. Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration.* 2009;77(1):3-17.
1. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J.* 2007;83(985):675-82.
15. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):211-77.
16. Huang WM, Feng JY, Cheng HM, Chen SZ, Huang CJ, Guo CY, Yu WC, Chen CH, Sung SH. The role of pulmonary function in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Looking beyond chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2020;15(7):e0235152.
17. Rocha A, Arbex FF, Sperandio PA, Mancuso F, Marillier M, Bernard AC, Alencar MCN, O'Donnell DE, Neder JA. Exercise intolerance in comorbid COPD and heart failure: the role of impaired aerobic function. *Eur Respir J.* 2019;53(4).
18. Cherneva R, Denchev S, Cherneva ZV. Autonomic dysfunction, cardio-pulmonary exercise testing and masked heart failure with preserved ejection fraction in non-severe chronic obstructive pulmonary disease.

Clin Physiol Funct Imaging. 2020;40(4):224-31.

19. Cherneva R, Denchev S, Cherneva Z. The 'right way' to the left chamber in non-severe COPD: Echocardiographic predictors for stress-induced left ventricular diastolic dysfunction. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2020; 48(4):380-91.

20. Smith JR, Van Iterson EH, Johnson BD, Borlaug BA, Olson TP. Exercise ventilatory inefficiency in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cardiol.* 2019;274:232-6.

21. Zafir B, Lund LH, Laroche C, Ruschitzka F, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, Anker SD, Filippatos G, Seferovic PM, Maggioni AP, De Mora Martin M, Polonski L, Silva-Cardoso J, Amir O. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J.* 2018;39(48):4277-84.

22. Elshazly MB, Senn T, Wu Y, Lindsay B, Saliba W, Wazni O, Cho L. Impact of Atrial Fibrillation on Exercise Capacity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From Cardiopulmonary Stress Testing. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11).

23. Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, Mohammed SF, Lewis GD, Semigran MJ, Deswal A, LeWinter M, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circ Heart Fail.* 2014;7(1):123-30.

20. Kitzman DW, Haykowsky MJ, Tomczak CR. Making the Case for Skeletal Muscle Myopathy and Its Contribution to Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2017;10(7).

25. Bekfani T, Pellicori P, Morris DA, Ebner N, Valentova M, Steinbeck L, Wachter R, Elsner S, Sliziuk V, Schefold JC, Sandek A, Doehner W, Cleland JG, Lainscak M, Anker SD, von Haehling S. Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life. *Int J Cardiol.* 2016;222:41-6.

26. Dos Santos MR, Saitoh M, Ebner N, Valentova M, Konishi M, Ishida J, Emami A, Springer J, Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Sarcopenia and Endothelial Function in Patients With Chronic Heart

Failure: Results From the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(3):240-5.

27. Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, Hastings JL, Arbab-Zadeh A, Adams-Huet B, Pacini EL, Shibata S, Palmer MD, Newcomer BR, Levine BD. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(12): 1296-304.

28. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(3): 265-74.

29. Pugliese NR, Fabiani I, Santini C, Rovai I, Pedrinelli R, Natali A, Dini FL. Value of combined cardiopulmonary and echocardiography stress test to characterize the haemodynamic and metabolic responses of patients with heart failure and mid-range ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(7):828-36.

30. Shimiaie J, Sherez J, Aviram G, Megidish R, Viskin S, Halkin A, Ingbir M, Neshet N, Biner S, Keren G, Topolsky Y. Determinants of Effort Intolerance in Patients With Heart Failure: Combined Echocardiography and Cardiopulmonary Stress Protocol. *JACC Heart Fail.* 2015;3(10):803-14.

31. Haykowsky MJ, Kouba EJ, Brubaker PH, Nicklas BJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2014;113(7):1211-6.

32. Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, Lyles MF, Eggebeen J, Morgan TM, Haykowsky M. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306(9):H1364-70.

33. Hearon CM, Jr., Sarma S, Dias KA, Hieda M, Levine BD. Impaired oxygen uptake kinetics in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart.* 2019;105(20): 1552-8.

30. Jung MH, Ihm SH, Lee DH, Han S, Jung HO, Youn HJ, Ryu KH. Sex-specific associations of obesity with exercise capacity and diastolic function in Koreans. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(1):254-62.

- 35.** Jung MH, Ihm SH, Park SM, Jung HO, Hong KS, Baek SH, Youn HJ. Effects of sarcopenia, body mass indices, and sarcopenic obesity on diastolic function and exercise capacity in Koreans. *Metabolism*. 2019;97:18-24.
- 36.** Mohammed SF, Borlaug BA, McNulty S, Lewis GD, Lin G, Zakeri R, Semigran MJ, LeWinter M, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM. Resting ventricular-vascular function and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circ Heart Fail*. 2014;7(4):580-9.
- 37.** Bekfani T, Pellicori P, Morris D, Ebner N, Valentova M, Sandek A, Doehner W, Cleland JG, Lainscak M, Schulze PC, Anker SD, von Haehling S. Iron deficiency in patients with heart failure with preserved ejection fraction and its association with reduced exercise capacity, muscle strength and quality of life. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(2):203-11.
- 38.** Hamilton PK, Lockhart CJ, Quinn CE, McVeigh GE. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2007;113(4):157-70.
- 39.** Feola M, Testa M, Ferreri C, Rosso G, Rossi A, Ruocco G. The Analysis of Arterial Stiffness in Heart Failure Patients in Comparison with Healthy Subjects and Patients with Cardiovascular Risk Factors. *J Clin Med*. 2019;8(10).
- 40.** Haykowsky MJ, Herrington DM, Brubaker PH, Morgan TM, Hundley WG, Kitzman DW. Relationship of flow-mediated arterial dilation and exercise capacity in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(2):161-7.
- 41.** Kitzman DW, Herrington DM, Brubaker PH, Moore JB, Eggebeen J, Haykowsky MJ. Carotid arterial stiffness and its relationship to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Hypertension*. 2013;61(1):112-9.
- 42.** Santoro C, Sorrentino R, Esposito R, Lembo M, Capone V, Rozza F, Romano M, Trimarco B, Galderisi M. Cardiopulmonary exercise testing and echocardiographic exam: an useful interaction. *Cardiovascular Ultrasound*. 2019;17(1):29.
- 43.** Belyavskiy E, Morris DA, Url-Michitsch M, Verheyen N, Meinitzer A, Radhakrishnan AK, Kropf M, Frydas A, Ovchinnikov AG, Schmidt A, Tadic M, Genger M, Lindhorst R, Bobenko A, Tschöpe C, Edelmann F, Pieske-Kraigher E, Pieske B. Diastolic stress test echocardiography in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *ESC Heart Fail*. 2019;6(1):146-53.
- 44.** Garcia EL, Menezes MG, Stefani Cde M, Danzmann LC, Torres MA. Ergospirometry and echocardiography in early stage of heart failure with preserved ejection fraction and in healthy individuals. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(3):248-55.
- 45.** Kosmala W, Rojek A, Przewlocka-Kosmala M, Mysiak A, Karolko B, Marwick TH. Contributions of Nondiastolic Factors to Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(6):659-70.
- 46.** Nedeljkovic I, Banovic M, Stepanovic J, Giga V, Djordjevic-Dikic A, Trifunovic D, Nedeljkovic M, Petrovic M, Dobric M, Dikic N, Zlatar M, Beleslin B. The combined exercise stress echocardiography and cardiopulmonary exercise test for identification of masked heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(1):71-7.
- 47.** Pugliese NR, Mazzola M, Fabiani I, Gargani L, De Biase N, Pedrinelli R, Natali A, Dini FL. Haemodynamic and metabolic phenotyping of hypertensive patients with and without heart failure by combining cardiopulmonary and echocardiographic stress test. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):458-68.
- 48.** Pugliese NR, De Biase N, Conte L, Gargani L, Mazzola M, Fabiani I, Natali A, Dini FL, Frumento P, Rosada J, Taddei S, Borlaug BA, Masi S. Cardiac Reserve and Exercise Capacity: Insights from Combined Cardiopulmonary and Exercise Echocardiography Stress Testing. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34(1):38-50.
- 49.** Guazzi M, Labate V, Cahalin LP, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing reflects similar pathophysiology and disease severity in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(7):847-54.
- 50.** Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):18-28.
- 51.** Nadruz W, Jr., West E, Sengeløv M, Santos M, Groarke JD, Forman DE, Claggett B, Skali H, Shah AM.

Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11).

52. Palau P, Domínguez E, Núñez E, Ramón JM, López L, Melero J, Sanchis J, Bellver A, Santas E, Bayes-Genis A, Chorro FJ, Núñez J. Peak Exercise Oxygen Uptake Predicts Recurrent Admissions in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71(4):250-6.

53. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(10):1883-90.

54. Kaneko H, Koike A, Senoo K, Tanaka S, Suzuki S, Nagayama O, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Funada R, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Role of cardiopulmonary dysfunction and left atrial remodeling in development of acute decompensated heart failure in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *J Cardiol.* 2012;59(3):359-65.

55. Shafiq A, Brawner CA, Aldred HA, Lewis B, Williams CT, Tita C, Schairer JR, Ehrman JK, Velez M, Selektor Y, Lanfear DE, Keteyian SJ. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction. The Henry Ford Hospital CardioPulmonary EXercise Testing (FIT-CPX) project. *Am Heart J.* 2016;174:167-72.

56. Haykowsky M, Brubaker P, Kitzman D. Role of physical training in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2012;9(2):101-6.

57. Brubaker PH, Avis T, Rejeski WJ, Mihalko SE, Tucker WJ, Kitzman DW. Exercise Training Effects on the Relationship of Physical Function and Health-Related Quality of Life Among Older Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(6):427-33.

58. Bobenko A, Bartels I, Münch M, Trippel T, Lindhorst R, Nolte K, Herrmann-Lingen C, Halle M, Duvinage A, Düngen HD, Gelbrich G, Tschöpe C, Hasenfuss G, Wachter R, Pieske B, Edelmann F. Amount or intensity? Potential targets of exercise interventions in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2018;5(1):53-62.

59. Donelli da Silveira A, Beust de Lima J, da Silva Piardi D, Dos Santos Macedo D, Zanini M, Nery R, Laukkanen JA, Stein R. High-intensity interval training is effective and superior to moderate continuous training in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(16):1733-43.

60. Nolte K, Schwarz S, Gelbrich G, Mensching S, Siegmund F, Wachter R, Hasenfuss G, Düngen HD, Herrmann-Lingen C, Halle M, Pieske B, Edelmann F. Effects of long-term endurance and resistance training on diastolic function, exercise capacity, and quality of life in asymptomatic diastolic dysfunction vs. heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2014;1(1):59-74.

61. Palau P, Domínguez E, Núñez E, Schmid JP, Vergara P, Ramón JM, Mascarell B, Sanchis J, Chorro FJ, Núñez J. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(12):1465-73.

62. Palau P, Domínguez E, Ramón JM, López L, Briatore AE, Tormo JP, Ventura B, Chorro FJ, Núñez J. Home-based inspiratory muscle training for management of older patients with heart failure with preserved ejection fraction: does baseline inspiratory muscle pressure matter? *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2019;18(7):621-7.

63. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.

64. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, Duvinage A, Stahrenberg R, Durstewitz K, Löffler M, Düngen HD, Tschöpe C, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Gelbrich G, Pieske B. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure

with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *Jama*. 2013;309(8):781-91.

65. Shantsila E, Shahid F, Sun Y, Deeks J, Calvert M, Fisher JP, Kirchhof P, Gill PS, Lip GYH. Spironolactone in Atrial Fibrillation With Preserved Cardiac Fraction: The IMPRESS-AF Trial. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(18):e016239.

66. Upadhyaya B, Hundley WG, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Kitzman DW. Effect of Spironolactone on Exercise Tolerance and Arterial Function in Older Adults with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(11):2374-82.

67. Kitzman DW, Hundley WG, Brubaker PH, Morgan TM, Moore JB, Stewart KP, Little WC. A randomized double-blind trial of enalapril in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: effects on exercise tolerance and arterial distensibility. *Circ Heart Fail*. 2010;3(4):477-85.

68. Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, Wright L, Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a ran-

domized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1330-8.

69. Udelson JE, Lewis GD, Shah SJ, Zile MR, Redfield MM, Burnett J, Jr., Parker J, Seferovic JP, Wilson P, Mittelman RS, Profy AT, Konstam MA. Effect of Praliquat on Peak Rate of Oxygen Consumption in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The CAPACITY HFpEF Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(15):1522-31.

70. Van Tassell BW, Arena R, Biondi-Zoccai G, Canada JM, Oddi C, Abouzaki NA, Jahangiri A, Falcao RA, Kontos MC, Shah KB, Voelkel NF, Dinarello CA, Abbate A. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *Am J Cardiol*. 2014;113(2):321-7.

71. Van Tassell BW, Trankle CR, Canada JM, Carbone S, Buckley L, Kadariya D, Del Buono MG, Billingsley H, Wohlford G, Viscusi M, Oddi-Erdle C, Abouzaki NA, Dixon D, Biondi-Zoccai G, Arena R, Abbate A. IL-1 Blockade in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2018;11(8):e005036.

Η υπεργλυκαιμία εισαγωγής ως προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα: μια σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

**Β. Ποτούπνη¹, Π. Σταχτέας², Α. Μπούλμπου¹, Γ. Ζορμπάς², Ν. Φραγκάκης²,
Χ. Παπαδόπουλος¹, Β. Βασιλικός¹**

¹ Γ' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

² Β' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

Περίληψη

Η οξεία υπεργλυκαιμία είναι ένα σύνηθες εύρημα σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) και επιβαρύνει σημαντικά την πρόγνωσή τους. Έχει παρατηρηθεί αύξηση του κινδύνου άμεσων και μακροχρόνιων επιπλοκών καθώς και αύξηση της συνολικής θνησιμότητας τόσο στους διαβητικούς όσο και στους μη διαβητικούς ασθενείς με ΟΣΣ και υπεργλυκαιμία, ενώ η ινσουλινοθεραπεία δεν φαίνεται να προσφέρει βελτίωση στην πρόγνωση των ασθενών αυτών. Μια πληθώρα μηχανισμών συμμετέχει στην πρόκληση υπεργλυκαιμίας που προάγει το οξειδωτικό στρες. Το παρόν άρθρο αποτελεί μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τους παράγοντες που συνδέονται με την πρόκληση υπεργλυκαιμίας στα ΟΣΣ, καθώς και σχετικά με το ρόλο της στην ενδονοσοκομειακή και μακροχρόνια πρόγνωση των ασθενών.

Λέξεις-κλειδιά: Υπεργλυκαιμία, οξεία στεφανιαία σύνδρομα, πρόγνωση

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Χριστόδουλος Ε. Παπαδόπουλος
Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
Γ' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ
Τηλ. 2310892344
E-mail: chrpapado@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πολλές μελέτες προτείνουν την υπεργλυκαιμία εισαγωγής ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ), τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς. Παρότι η υπεργλυκαιμία του στρες είναι ένα σύνηθες εύρημα σε αυτή την ομάδα ασθενών, δεν υπάρχει επί του παρόντος ομοφωνία ως προς το ποια επίπεδα γλυκόζης θα πρέπει να θεωρούνται υψηλού κινδύνου. Στην πρόκληση υπεργλυκαιμίας στα ΟΣΣ εμπλέκονται η υπερδραστηριότητα του αδρενεργικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, η αύξηση του γλουκαγόну και των ελεύθερων λιπαρών οξέων καθώς και η δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος (1). Η οξεία υπεργλυκαιμία προάγει το οξειδωτικό στρες, το οποίο, με τη σειρά του, προκαλεί ιστική βλάβη (1,2,3). Τα ΟΣΣ σχετίζονται με αδρανοποίηση του μονοξειδίου του αζώτου και παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου, αντίσταση στην ινσουλίνη, αγγειακή φλεγμονή και υπερπηκτικότητα (4). Αξίζει να σημειωθεί ότι η ινσουλινοθεραπεία δεν έχει συσχετιστεί με μείωση της θνησιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς (1).

Συσχέτιση της υπεργλυκαιμίας με τα χαρακτηριστικά του ασθενή

Η επίπτωση της οξείας υπεργλυκαιμίας είναι μεγαλύτερη στους διαβητικούς ασθενείς με ΟΣΣ και σχετίζεται με τη διάρκεια του διαβήτη (2,5-17). Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης είναι κατά κανόνα μεγαλύτερης ηλικίας, έχουν αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), ενώ συχνά πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση, υπερούριχαιμία και νεφρική ανεπάρκεια. Στους ασθενείς αυτούς ανευρίσκονται υψηλές συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων

στον ορό και χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά τη συσχέτιση της υπεργλυκαιμίας με το φύλο και τη καπνιστική συνήθεια (2,6,9-16,18-23). Ορισμένες μελέτες κατέγραψαν μεγαλύτερα ποσοστά ιστορικού στεφανιαίας νόσου στους ασθενείς με υπεργλυκαιμία εισαγωγής (2,14). Αντίθετα, στη μελέτη των Martins et al. ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου ήταν υψηλότερος στα κατώτερα επίπεδα γλυκόζης (20). Όσον αφορά το ρόλο των β-αναστολέων και των στατινών στην πρόκληση υπεργλυκαιμίας, τα δεδομένα παραμένουν αντικρουόμενα (11,13,14,16).

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων γλυκόζης και του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας (LVEF) (5,6,8,12-14,18-20). Οι ασθενείς με υπεργλυκαιμία κατατάσσονται κατά βάση στις κατηγορίες Killip III/IV, έχουν υψηλότερο GRACE score, εμφανίζουν συχνότερα συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF), ενώ παρουσιάζονται συχνότερα με STEMI χωρίς εμφανές κύμα Q στο ΗΚΓ και αυξημένο καρδιακό ρυθμό (HR) (2,9,12-14,16,20, 22,23). Ωστόσο, ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του τύπου του ΟΣΣ (ασταθής στηθάγχη έναντι non-STEMI ή STEMI) και των επιπέδων γλυκόζης (2,21). Τα ποσοστά μετάπτωσης σε καρδιογενές σοκ έχουν ανευρεθεί υψηλότερα σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία (9).

Υπεργλυκαιμία και πηκτικότητα

Σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΟΣΣ και υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης έχει παρατηρηθεί αυξημένη παραγωγή συμπλεγμάτων θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TATs) καθώς και αυξημένη απελευθέρωση του συνδέτη CD40 (sCD40L) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική γλυκόζη, ενώ οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν τις υψηλότερες τιμές TATs και sCD40L. Οι μη διαβητικοί ασθενείς με υπεργλυκαιμία

φαίνεται πως έχουν μεγαλύτερο χρόνο λύσης θρόμβου παρόμοιο με αυτόν των διαβητικών ατόμων (34).

Βιοδείκτες

Οι ασθενείς με ΟΣΣ και υπεργλυκαιμία έχουν υψηλότερες τιμές CK, NT-proBNP, γαλακτικών, δεικτών φλεγμονής, περισσότερο επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και υψηλότερη επίπτωση θετικότητας HOMA (5,8,12,14,18,24). Τα επίπεδα του BNP, της τροπονίνης και της νορεπινεφρίνης φαίνεται να αυξάνονται ανάλογα με τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης (2,8,18,20,24). Ο βιοδείκτης Cgr61 έχει συσχετιστεί με τα επίπεδα γλυκόζης και την επίπτωση των STEMI, ενώ προτάθηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας πρόγνωσης των επιπλοκών εντός του έτους (18).

Υπεργλυκαιμία εισαγωγής και ενδονοσοκομειακή πρόγνωση

Η διαθέσιμη βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι η υψηλή γλυκόζη εισαγωγής αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πρόγνωσης της ενδονοσοκομειακής θνητότητας, ιδιαίτερα σε μη διαβητικούς ασθενείς (5,7,9-11,13-19,23-27). Η διάρκεια της νοσηλείας σχετίζεται επίσης με τα επίπεδα γλυκόζης (15,20).

Οι ασθενείς με υπεργλυκαιμία εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MACE) και καρδιακής ανεπάρκειας (10,11,13,14,18,19,23,25,28). Επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας (VT), κολπικής μαρμαρυγής (AF) και κολποκοιλιακός (AV) αποκλεισμός παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς με οξεία υπεργλυκαιμία (6,9,14,24). Εκτός της υπεργλυκαιμίας, η ηλικία, η εθνικότητα, το φύλο, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η νεφρική ανεπάρκεια, τα υψηλά επίπεδα τροπονίνης, η τάξη Killip, η καρδιακή ανεπάρκεια, το ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης (LVEF), η στεφανιαία νόσος, η κοιλιακή ταχυκαρδία και μαρμαρυγή, το καρδιογενές

σοκ και το STEMI έναντι του NSTEMI έχουν προταθεί ως προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας κατά τη νοσηλεία (7,9,14,15,18,23,24,27). Όσον αφορά το φύλο, έχει υποστηριχθεί ότι οι άνδρες ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά MACE και θανάτων (5). Η υπεργλυκαιμία εισαγωγής έχει συσχετιστεί με περισσότερο εκτεταμένη μυοκαρδιακή βλάβη, με εγκεφαλική βλάβη, καθώς και με πνευμονικό οίδημα (9,10,15). Αντίθετα, δεν έχει παρατηρηθεί διαφορά στη συχνότητα ισχαιμικού εγκεφαλικού και αιμορραγικών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων (9).

Νόσος πολλαπλών στεφανιαίων αγγείων ανευρίσκεται συχνότερα σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία, ιδιαίτερα στους μη διαβητικούς (13,14,20,24). Οι υπεργλυκαιμικοί ασθενείς υποβάλλονται συχνότερα σε PCI, ενώ είναι πιο πιθανό να απαιτήσουν τη χρήση ενδοαορτικού ασκού (IABP) και να εμφανίσουν περιεγχειρητική υπόταση. Η προεγχειρητική υπεργλυκαιμία έχει συσχετιστεί με νεφρική βλάβη (13). Στο σύνολο των ασθενών που παρουσιάζονται σε καρδιογενή καταπληξία, όσοι διαπιστώνονται με σοβαρή υπεργλυκαιμία φέρουν συχνότερα τη διάγνωση του ΟΣΣ (12,33). Υψηλότερη θνητότητα στη ΜΕΘ παρατηρείται στους ασθενείς με υπογλυκαιμία ή σοβαρή υπεργλυκαιμία (εισαγωγής ή νοσηλείας) (12,32).

Οι Correia et al. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, παρά τη συσχέτιση της υπεργλυκαιμίας με ανεπιθύμητα συμβάματα, η προσθήκη της γλυκόζης εισαγωγής δεν βελτιώνει την ακρίβεια του GRACE score στη πρόβλεψη ενδονοσοκομειακών επιπλοκών σε ασθενείς με ΟΣΣ (28).

Υπεργλυκαιμία εισαγωγής και μακροχρόνια πρόγνωση

Η διαθέσιμη βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι, μεταξύ των ασθενών που εισάγονται λόγω ΟΣΣ, η υπεργλυκαιμία κατά την εισαγωγή, η συστολική δυσλει-

τουργία της αριστερής κοιλίας, η ηλικία, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και η κλάση Killip III/IV είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας στους 6 μήνες έως τα 3 έτη (2,11,13,14,16,20,22, 29). Το ποσοστό των MACE κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σχετίζεται επίσης με τα επίπεδα γλυκόζης, καθώς και με την ηλικία και το ελαττωμένο LVEF (11,19). Η συχνότητα των OEM μεταξύ των MACE στους 6 μήνες βρέθηκε να είναι υψηλότερη σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία εισαγωγής (6). Σε ασθενείς με σύνδρομο Takotsubo, η υπεργλυκαιμία εισαγωγής, τα επίπεδα του TNF-α και της νορεπινεφρίνης προτάθηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας στους 24 μήνες. Αντίθετα, μόνο η υπεργλυκαιμία εισαγωγής αποδείχθηκε σημαντικός παράγοντας πρόγνωσης των θανάτων από οποιαδήποτε αιτία (8).

Τρίτη ηλικία

Δύο μελέτες παρακολούθησαν ηλικιωμένους ασθενείς με ΟΣΣ (30,31). Μεγαλύτερο ανευρέθηκε το ποσοστό των γυναικών μεταξύ των ασθενών που παρουσιάστηκαν με υπεργλυκαιμία. Οι ασθενείς αυτοί ήταν στο μεγαλύτερο μέρος τους διαβητικοί, μη καπνιστές, τάξης Killip III/IV, ενώ είχαν ελαττωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR), δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, υψηλό GRACE score και χαμηλές συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης (30,31). Χρειάστηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό υποστήριξη με μηχανικό αερισμό και χορήγηση αγγειοδραστικών φαρμάκων. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη διάγνωση εξόδου (STEMI ή NSTEMI) μεταξύ των ομάδων (30). Στο 1 έτος παρακολούθησης, η θνησιμότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με οξεία υπεργλυκαιμία, ΣΔ ή και τα δύο. Ούτε ο ΣΔ αλλά ούτε και η υπεργλυκαιμία (ακόμα και σε συνδυασμό) αποδείχτηκαν προγνωστικοί παράγοντες καρδιακών συμβαμάτων στο 1 έτος (31).

Ο ρόλος της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη και της επίμονης υπεργλυκαιμίας

Οι Chattopadhyay et al. παρατήρησαν ότι το 93-96% των περιπτώσεων διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη και το 64-75% του ΣΔ σε ασθενείς με OEM παραμένει αδιάγνωστο. Στη μελέτη αυτή η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης δύο ώρες μετά την δοκιμασία ανοχής (2h-PG) ήταν προβλεπτικός παράγοντας για MACE, καρδιαγγειακό θάνατο, θνητότητα από κάθε αιτία και μη θανατηφόρο OEM. Αντιθέτως, η γλυκόζη εισαγωγής δεν φάνηκε να συνεισφέρει στην πρόγνωση (3). Οι Zaheer et al. πρότειναν ότι μόνο η επίμονη υπεργλυκαιμία κατά τη νοσηλεία έχει προγνωστική αξία σε ασθενείς με ΟΣΣ (35).

Συμπεράσματα

Οι ασθενείς που παρουσιάζονται με ΟΣΣ και υπεργλυκαιμία αντιπροσωπεύουν έναν πληθυσμό υψηλού κινδύνου. Η πρωτοεμφανιζόμενη υπεργλυκαιμία αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου κατά τη νοσηλεία και επιβαρύνει τη μακροχρόνια πρόγνωση (36). Η υπεργλυκαιμία στα ΟΣΣ σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή θρομβίνης και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, καθώς και με δυσμενώς τροποποιημένα χαρακτηριστικά του θρόμβου σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό διαβήτη. Η διαθέσιμη βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι, τόσο τα υψηλά όσο και τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα (16). Έχει προταθεί ότι η υπεργλυκαιμία προσφέρει μια επιπρόσθετη προγνωστική αξία όταν προστεθεί στο GRACE score, αν και μετρίου βαθμού, πιθανώς λόγω της ήδη υψηλής προγνωστικής αξίας του ίδιου (22). Η αξία της υπεργλυκαιμίας ως προγνωστικού παράγοντα φαίνεται πως είναι μεγαλύτερη σε μη διαβητικούς ασθενείς (2).

Admission hyperglycemia as a predictor factor for patients with acute coronary syndromes - A brief review of the literature

V. Potoupni¹, P. Stachteas², A. Boulmpou¹, G. Zormpas², N. Fragakis²,
CE. Papadopoulos¹, V. Vassilikos¹

¹Third Department of Cardiology AUTH, Ippokratio General Hospital of Thessaloniki

²Second Department of Cardiology AUTH, Ippokratio General Hospital of Thessaloniki

Summary

Stress hyperglycemia is common in patients with acute coronary syndromes (ACS) and is associated with poor outcomes. An increase in the risk of in-hospital and long-term complications as well as in overall mortality has been observed in both diabetic and non-diabetic patients with ACS and hyperglycemia, while insulin treatment does not improve the prognosis of these patients. Multiple mechanisms are involved in the cause of hyperglycemia that promotes oxidative stress. This article is a review of the literature on the factors associated with the induction of hyperglycemia in ACS, as well as its role in the short- and long-term prognosis of these patients.

Keywords: *Hyperglycemia, acute coronary syndromes, prognosis*

Corresponding author

Christodoulos E. Papadopoulos
Associate Professor of Cardiology
Third Department of Cardiology AUTH
Tel.: 2310892344
E-mail: chrpapado@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Bellis A, Mauro C, Barbato ., et al., Stress-Induced Hyperglycaemia in Non-Diabetic Patients with Acute Coronary Syndrome: From Molecular Mechanisms to New Therapeutic Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(2):775.
2. Bhadriraju S, Ray KK, DeFranco AC, et al. Association between blood glucose and long-term mortality in patients with acute coronary syndromes in the OPUS-TIMI 16 trial. *Am J Cardiol.* 2006;97(11):1573-7.
3. Chattopadhyay S, Anish George A, John J, et al. Two hour post challenge glucose is a better predictor of adverse outcome after myocardial infarction than fasting or admission glucose in patients without diabetes. *Acta Diabetol.* 2018;55(5):449-458.
4. Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C, et al. Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from mechanisms to prognostic implications. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2015;9(6):412-24.
5. Müdespacher D, Radovanovic D, Camenzind E, et al., Admission glycaemia and outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diab Vasc Dis Res.* 2007;4(4): 346-52.
6. Ayhan H, Durmaz T, Keleş T, et al., The relationship between acute coronary syndrome and stress hyperglycemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014;122(4):222-6.
7. Yao H, Ekou A, Niamkey T, et al., Prognostic value of admission hyperglycaemia in black Africans with acute coronary syndromes: a cross-sectional study. *Cardiovasc J Afr.* 2020;31(6):319-324.
8. Paolisso P, Bergamaschi L, Rambaldi P, et al., Impact of Admission Hyperglycemia on Heart Failure Events and Mortality in Patients With Takotsubo Syndrome at Long-term Follow-up: Data From HIGH-GLUCOTAKO Investigators. *Diabetes Care.* 2021;44(9):2158-2161.
9. Dziewierz A, Giszterowicz D, Siudak Z, et al., Admission glucose level and in-hospital outcomes in diabetic and non-diabetic patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2010;99(11):715-21.
10. Foo K, Cooper J, Deaner A, et al., A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart.* 2003;89(5):512-6.
11. Kolman L, Hu YC, Montgomery DG, et al., Prognostic value of admission fasting glucose levels in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2009; 104(4):470-4.
12. Lazzeri C, Valente S, Chiostrri M, et al., Admission Glycaemia and Acute Insulin Resistance in Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndrome. *Heart Lung Circ.* 2015;24(11):1074-80.
13. Lin KY, Shang XL, Guo YS, et al., Association of Pre-procedural Hyperglycemia With Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Poor Outcomes After Emergency Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology.* 2018;69(9):770-778.
14. Monteiro S, Monteiro P, Gonçalves F, et al., Hyperglycaemia at admission in acute coronary syndrome patients: prognostic value in diabetics and non-diabetics. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(2):155-9.
15. Scott AR, Cheng A, Greenacre M, et al., Implications of hyperglycaemia and ethnicity in patients with acute coronary syndromes in New Zealand. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(1):121-6.
16. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, et al., Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J.* 2005;26(13):1255-61.
17. Vavlukis M, Zafirovska B, Antova E, et al., The Impact of Glyco-Metabolic Status in Patients Treated for Acute Coronary Syndrome. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2018;39(1):37-50.
18. Winzap P, Davies A, Klingenberg R, et al., Diabetes and baseline glucose are associated with inflammation, left ventricular function and short- and long-term outcome in acute coronary syndromes: role of the novel biomarker Cyr 61. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):142.
19. Eskandari R, Matini P, Emami S, et al., Association between admission blood glucose and prognosis in non-diabetic patients with first-ever acute myocardial infarction. *Rom J Intern Med.* 2022;60(1):34-41.
20. Martins H, Monteiro S, Gonçalves F, et al., Blood glucose in acute coronary syndromes. How low should you go? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(1):25-30.
21. Pinheiro CP, Oliveira MD, de Almeida Faro GB, et al., Prognostic value of stress hyperglycemia for in-hos-

pital outcome in acute coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(2):127-34.

22. Timóteo AT, Pupo AL, Rio P, et al., Prognostic impact of admission blood glucose for all-cause mortality in patients with acute coronary syndromes: added value on top of GRACE risk score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2014;3(3):257-63.

23. Ye N, Yang L, Wang G, et al., Admission fasting plasma glucose is associated with in-hospital outcomes in patients with acute coronary syndrome and diabetes: findings from the improving Care for Cardiovascular Disease in China - Acute Coronary Syndrome (CCC-ACS) project. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):380.

24. Liu W, Li Z, Xing S, et al., Effect of Admission Hyperglycemia on Short-Term Prognosis of Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome without Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2021;2021:1321289.

25. Avanzini F, Mafrici A, Riva E, et al., A multicenter observational study on the management of hyperglycemia in patients with acute coronary syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(10):916-23.

26. Karetnikova V, Gruzdeva O, Uchasova E, et al., Glucose levels as a prognostic marker in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a case-control study. *BMC Endocr Disord.* 2016;16(1):31.

27. Timmer JR, Ottervanger JP, Bilo HJB, et al., Prognostic value of admission glucose and glycosylated haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *QJM.* 2006;99(4):237-43.

28. Correia LCL, Rocha MS, Bittencourt AP, et al., Does acute hyperglycemia add prognostic value to the GRACE score in individuals with non-ST elevation acute coronary syndromes? *Clin Chim Acta.* 2009;410(1-2):74-8.

29. Monteiro S, António N, Gonçalves F, et al., Glycemia

at admission: the metabolic echocardiography in acute coronary syndrome patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(2):164-8.

30. Sanz-Girgas E, Peiró OM, Bonet G, et al., A simple combination of biomarkers for risk stratification in octogenarians with acute myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(4):1711-1720.

31. Savonitto S, Morici N, Cavallini C, et al., One-year mortality in elderly adults with non-ST-elevation acute coronary syndrome: effect of diabetic status and admission hyperglycemia. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(7):1297-303.

32. Lipton JA, Barendse RJ, Van Domburg RT, et al., Hyperglycemia at admission and during hospital stay are independent risk factors for mortality in high risk cardiac patients admitted to an intensive cardiac care unit. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2013;2(4):306-13.

33. Kataja A, Tarvasmäki T, Lassus J, et al., The association of admission blood glucose level with the clinical picture and prognosis in cardiogenic shock - Results from the CardShock Study. *Int J Cardiol.* 2017;226:48-52.

34. Undas A, Wiek I, Stépien E, et al., Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation, and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1590-5.

35. Zaheer MS, Ashraf MU, Rabbani MU, et al., Prognostic importance of admission versus persistent glycemia in acute coronary syndrome. *Diabetes Metab Syndr.* 2013;7(1):42-7.

36. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, et al., New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev.* 2010;6(2):102-10.

Λιποπρωτεΐνη (α) και στένωση αορτικής βαλβίδας: Περιστασιακή ή αιτιολογική σχέση;

Προσαρμογή από: Santangelo G, Faggiano A, Bernardi N, Carugo S, Giammanco A, Faggiano P. Lipoprotein(a) and aortic valve stenosis: A casual or causal association? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(2):309-317. doi:10.1016/j.numecd.2021.10.015.

**Π. Σταχτέας¹, Γ. Ζορμπάς¹, Α. Μπούλμπου², Β. Ποτούπνη², Ν. Φραγκάκης¹,
Χ. Παπαδόπουλος²**

¹ Β' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

² Γ' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

Περίληψη

Η ασβεστοποίηση της αορτικής βαλβίδας αντιπροσωπεύει μία από τις πιο διαδεδομένες βαλβιδοπάθειες στις δυτικές κοινωνίες. Παρόλα αυτά, μέχρι σήμερα δεν έχουν βρεθεί αποτελεσματικές φαρμακευτικές θεραπείες που να συμβάλλουν τόσο στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, όσο και στη μείωση της εξέλιξης της νόσου. Επομένως, η χειρουργική ή η διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας παραμένουν οι μόνες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της λιποπρωτεΐνης (α) στο αίμα συνδέονται στενά με την εκφυλιστική στένωση της αορτικής βαλβίδας. Αυτή η σχέση παρατηρήθηκε αρχικά σε μεγάλες προοπτικές μελέτες παρατήρησης και επιβεβαιώθηκε η αιτιολογική τους συσχέτιση σε γενετικές μελέτες. Συμπερασματικά, αν και έχουν εντοπιστεί νέοι θεραπευτικοί στόχοι και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν νέες τεχνικές απεικόνισης για να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα των νέων παραγόντων και να διευκρινιστεί περαιτέρω η παθοφυσιολογία της ασβέστωσης και της στένωσης της αορτικής βαλβίδας, επί του παρόντος, καμία θεραπεία που μειώνει ειδικά τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (α) δεν έχει εγκριθεί για κλινική χρήση.

Λέξεις-κλειδιά: Λιποπρωτεΐνη(α), ασβέστωση αορτικής βαλβίδας, στένωση αορτικής βαλβίδας

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Χριστόδουλος Ε. Παπαδόπουλος
Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
Γ' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ
Τηλ. 2310892344
E-mail: chrpapado@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ασβεστοποίηση της αορτικής βαλβίδας, η οποία χαρακτηρίζεται από πάχυνση και εναπόθεση ασβεστίου στις αορτικές πτυχές, είναι ο κύριος προδιαθεσικός παράγοντας της στένωσης της αορτικής βαλβίδας (ΣΑΒ). Η ΣΑΒ αντιπροσωπεύει την πιο κοινή βαλβιδοπάθεια στις δυτικές κοινωνίες και επηρεάζει το 2%-7% του πληθυσμού άνω των 65 ετών. Ο επιπολασμός της ασβεστοποίησης της αορτικής βαλβίδας στον ηλικιωμένο πληθυσμό πλησιάζει το 50%, εκ των οποίων τουλάχιστον το 25% αναπτύσσουν ΣΑΒ κατά την παρακολούθηση.

Οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις έχουν αποτύχει να αλλάξουν ουσιαστικά τη φυσική ιστορία της ΣΑΒ, επομένως, έως σήμερα, η μόνη διαθέσιμη αποτελεσματική θεραπεία είναι η χειρουργική ή διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Ο λόγος για τον οποίο, παρά την συνεχώς αυξανόμενη γνώση, εμπειρία και πρόοδο όσον αφορά στις τεχνολογικές εξελίξεις, δεν έχει καταστεί ακόμη δυνατός ο εντοπισμός ενός φαρμάκου ικανού να αποτρέψει ή/και να επιβραδύνει την εξέλιξη της ΣΑΒ, φαίνεται να αποδίδεται στο γεγονός ότι η παθογένεση της ΣΑΒ είναι αρκετά πολύπλοκη και δεν αντικατοπτρίζει ακριβώς αυτή της αθηροσκλήρωσης. Πράγματι, η ασβεστοποίηση της αορτικής βαλβίδας εμφανίζεται σχετικά νωρίς στην κλινική πορεία της νόσου, σε σύγκριση με την ασβεστοποίηση της αθηρωματικής πλάκας. Αυτές οι παθοφυσιολογικές διαφορές μπορούν να αποδοθούν, τουλάχιστον εν μέρει, στο ρόλο της λιποπρωτεΐνης (α) στην παθογένεση της νόσου.

Η συγκέντρωση της λιποπρωτεΐνης (α) [Lp(a)] κυμαίνεται μεταξύ <0,1 mg/dL και >300 mg/dL (<0,2–750 nmol/L) και καθορίζεται κυρίως (>90%) από τη γενετική μεταβλητότητα στον τόπο LPA.

Μέχρι την ηλικία των 2 ετών, το γονίδιο LPA εκφράζεται πλήρως. Τα επίπεδα Lp(a) ενηλίκων επιτυγχάνονται συνήθως στα 5 έτη, αλλά μπορεί να αυξάνονται μέχρι την ενηλικίωση. Ο επαναλαμβανόμενος πολυμορφισμός Kringle-IV (K-IV) εξηγεί περίπου το 30-70% της μεταβλητότητας στη συγκέντρωση της Lp(a). Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο κίνδυνος για ανάπτυξη αθηροσκληρυντικής νόσου αυξάνεται συνεχώς με την αύξηση της συγκέντρωσης της Lp(a). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι άτομα με πολύ υψηλά επίπεδα Lp(a) (>180 mg/dL ή >430 nmol/L) έχουν κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκληρυντικής νόσου στη διάρκεια της ζωής τους ισοδύναμο με μη θεραπευόμενη ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Συσχέτιση μεταξύ Lp(a) και ΣΑΒ

Η πιθανή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της Lp(a) και της ΣΑΒ περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1995 από τους Gotoh και συν. Έκτοτε αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα Lp(a) συνδέονται με ταχύτερη αιμοδυναμική εξέλιξη της ΣΑΒ και ανάγκη για αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Μια σημαντική μελέτη γονιδιώματος που δημοσιεύθηκε το 2013 έδειξε ότι μια γενετική παραλλαγή στον τόπο LPA (rs10455872), που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα Lp(a), συσχετίστηκε με ασβεστοποίηση της αορτικής βαλβίδας σε πολλαπλές εθνικότητες και με αυξημένη επίπτωση σοβαρής ΣΑΒ με ανάγκη χειρουργικής ή διακαθετηριακής αντιμετώπισης. Μάλιστα, σε μία πρόσφατη μελέτη των Zheng και συν, φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΣΑΒ και αυξημένα επίπεδα Lp(a) χαρακτηρίζονται από αυξημένη δραστηριότητα ασβεστοποίησης των βαλβίδων, όπως μετρήθηκε με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων 18F-φθορίου νατρίου (18FNaF) (PET), αυξημένη ασβε-

στοποίηση της αορτικής βαλβίδας στην υπολογιστική τομογραφία (CT), ταχύτερη εξέλιξη της ΣΑΒ σε υπερηχοκαρδιογραφία Doppler και αυξημένη επίπτωση αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας και θανάτου. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, τα άτομα με αυξημένα επίπεδα Lp(a) στο πλάσμα έχουν σημαντικά αυξημένο επιπολασμό ασβέστωσης της αορτικής βαλβίδας, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τον δείκτη μάζας σώματος, το κάπνισμα, τη χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων, το συνολικό αθηροσκληρωτικό φορτίο (εκτιμώμενο από το σκορ ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών) και τα επίπεδα LDL ορού. Ο Πίνακας 1 δείχνει τις μελέτες-ορόσημο, που έχουν επισημάνει τη συσχέτιση μεταξύ Lp(a) και ΣΑΒ.

Παθοφυσιολογικός ρόλος της Lp(a) στην ανάπτυξη της ΣΑΒ

Μελέτες απεικόνισης αποκάλυψαν ότι η Lp(a) προκαλεί φλεγμονή στο αρτηριακό τοίχωμα και σε προχωρημένη στεφανιαία νόσο, τα υψηλά επίπεδα Lp(a) συσχετίστηκαν με επιταχυνόμενη εξέλιξη της ασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών και του όγκου του νεκρωτικού πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας. Ομοίως στη ΣΑΒ, τα υψηλά επίπεδα Lp(a) επάγουν την έκφραση φλεγμονωδών και ασβεστοποιών γονιδίων σε βαλβιδικά διάμεσα κύτταρα αυξάνοντας την επίπτωση και την εξέλιξη της ΣΑΒ. Τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια (OxPLs), που μεταφέρονται κατά προτίμηση από την Lp(a)

Πίνακας 1.

Συγγραφείς - έτος	Κύρια ευρήματα μελετών
Gotoh et al., 1995	Συσχέτιση των υψηλών συγκεντρώσεων Lp(a) με σκλήρυνση της αορτικής βαλβίδας
Stewart et al., 1997	Ισχυρή συσχέτιση των επιπέδων της Lp(a) με υπερηχογραφική εικόνα αορτικής στένωσης
Thanassoulis et al., 2013	Μια γενετική παραλλαγή στο γονίδιο της Lp(a), που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα αυτής, συνδέεται με επασβέστωση και στένωση της αορτικής βαλβίδας, καθώς και με ανάγκη αντικατάστασης αυτής
Arsenault et al., 2014	Ασθενείς με υψηλές συγκεντρώσεις Lp(a), που μπορεί να οφείλονται στην παραλλαγή rs10455872, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αορτικής στένωσης
Kamstrup et al., 2014	Τα υψηλά επίπεδα Lp(a) και οι σχετικοί γονότυποι συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αορτικής στένωσης - επίπεδα Lp(a) > 90 mg/dL τριπλασιάζουν τον κίνδυνο
Vongpromek et al., 2014	Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, ετεροζυγώτες για οικογενή υπερχοληστερολαιμία που λαμβάνουν στατίνες, τα επίπεδα της Lp(a) αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για επασβέστωση της αορτικής βαλβίδας
Capoulade et al., 2015	Αυξημένες συγκεντρώσεις Lp(a) συνδέονται με ταχύτερη πρόοδο των αιμοδυναμικών μεταβολών στην αορτική στένωση και ανάγκη αντικατάστασης της βαλβίδας σε ασθενείς με ήπιο προς μέτριο βαθμό στένωση
Zheng et al., 2019	Η υψηλή Lp(a) (> 50 mg/dL) παρέμεινε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αορτική στένωση μετά από προσαρμογή στην ηλικία, το φύλο, την LDL και την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου
Zheng et al., 2019	Ασθενείς με στένωση αορτικής και υψηλές συγκεντρώσεις Lp(a) εμφανίζουν αυξημένη ταχύτητα βαλβιδικής επασβέστωσης και υψηλά ποσοστά επασβέστωσης της αορτικής, ταχύτερη ηπερηχοκαρδιογραφική εξέλιξη, αυξημένη συχνότητα αντικατάστασης της αορτικής και αυξημένη θνητότητα

στο πλάσμα, έχουν προταθεί ως κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην προφλεγμονώδη και προασβεστοποιοί επίδραση της Lp(a). Η αυτοταξίνη που υπάρχει στην Lp(a), δρα απευθείας στα βαλβιδικά κύτταρα ευνοώντας τη διαφοροποίησή τους σε κύτταρα που μοιάζουν με οστεοβλάστες παράγοντας τους κύριους οστεοβλαστικούς μεταγραφικούς παράγοντες RUNX2, BMP2 και τον βασικό φλεγμονώδη μεσολαβητή IL6. Αυτή η οστεοβλαστική διαφοροποίηση των βαλβιδικών κυττάρων στην πραγματικότητα αντιπροσωπεύει τον κεντρικό μηχανισμό, με τον οποίο εμπλέκεται η Lp(a) στην βαλβιδική ασβεστοποίηση και στην ανάπτυξη της ΣΑΒ.

Φαρμακευτική προσέγγιση για τη μείωση των επιπέδων της Lp(a) και την αντιμετώπιση της ΣΑΒ

Η μόνη διαθέσιμη επιλογή που συνιστάται για τη θεραπεία της σοβαρής συμπτωματικής ΣΑΒ είναι η διαδερμική ή η χειρουργική παρέμβαση. Από την πλευρά της φαρμακευτικής θεραπείας, οι οδηγίες συνιστούν τον έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας, σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές σε ασθενείς σε κίνδυνο ανάπτυξης ή με διάγνωση ήπιας έως μέτριας ΣΑΒ. Η υπέρταση αυξάνει το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας και σε συνδυασμό με τη ΣΑΒ έχει συσχετιστεί με 2 φορές υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Ωστόσο, η φαρμακευτική θεραπεία της υπέρτασης δεν έχει φανεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της ΣΑΒ.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι στατίνες παρά την αποτελεσματική μείωση της LDL χοληστερόλης, δεν επιβραδύνουν την εξέλιξη της ΣΑΒ, ούτε μειώνουν τα σκληρά καταληκτικά σημεία του καρδιακού θανάτου και της αντικατάστασης της

αορτικής βαλβίδας. Λαμβάνοντας αυτό υπόψη, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας επισημαίνουν ότι η θεραπεία με στατίνες δεν ενδείκνυται για την πρόληψη της αιμοδυναμικής εξέλιξης της ΣΑΒ. Μάλιστα έχει φανεί ότι οι στατίνες αυξάνουν λίγο τα επίπεδα της Lp(a). Παρόλα αυτά, η διαχείριση της LDL-C θα πρέπει να είναι σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες και η θεραπεία με στατίνες δεν πρέπει να διακόπτεται, καθώς τα καρδιαγγειακά οφέλη σε ασθενείς με υψηλή Lp(a) υπερτερούν κατά πολύ κάθε πιθανού κινδύνου που σχετίζεται με μέτριες αυξήσεις στα επίπεδα Lp(a).

Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι στατίνες έχουν αποτύχει, το επίκεντρο της επιστημονικής έρευνας έχει μετατοπιστεί σε άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες. Πρόσφατα δημοσιευμένα στοιχεία υποστηρίζουν ότι οι αναστολείς της PCSK9, μίας πρωτεΐνης τύπου σερίνης που προάγει την αποικοδόμηση του LDL υποδοχέα, μειώνουν επίσης τα επίπεδα Lp(a) κατά περίπου 20-30% με μηχανισμό που δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός. Για να διερευνηθεί περαιτέρω το πιθανό όφελος αυτών των νέων παραγόντων, μια φάσης II κλινική δοκιμή με PCSK9i βρίσκεται σε εξέλιξη η οποία αξιολογεί την αναστολή της μικροασβεστοποίησης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΣΑΒ. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα νέα στοιχεία, νέοι φαρμακευτικοί παράγοντες μελετήθηκαν για να επιτευχθεί μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της Lp(a). Το πιο πολλά υποσχόμενο από αυτά τα φάρμακα είναι το TQJ230 (Pelacarsen), ένα ολιγονουκλεοτίδιο που στοχεύει ειδικά το mRNA του γονιδίου LPA και μειώνει τα επίπεδα της Lp(a) έως και 80%. Μια κλινική δοκιμή αυτή τη στιγμή βρίσκεται σε εξέλιξη για την αξιολόγηση του αντίκτυπου του TQJ230 σε μείζονα ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάντα, αν και δεν υπάρχουν τελικά σημεία σχετικά με την ΣΑΒ.

Λόγω απουσίας εγκεκριμένων ειδικών φαρμάκων που μειώνουν τα επίπεδα της Lp(a), η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία συνιστά έγκαιρη, εντατική διαχείριση των υπολοίπων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου για τα άτομα με αυξημένα επίπεδα Lp(a), σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές. Εξατομικευμένη διαχείριση της LDL-C, της αρτηριακής πίεσης, της γλυκόζης

ορού και του τρόπου ζωής, λαμβάνοντας υπόψη τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο και τα επίπεδα Lp(a), που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, συνιστάται ώστε να μειωθεί ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης αθηροσκληρυντικής καρδιαγγειακής νόσου και στένωσης της αορτικής βαλβίδας επαρκώς για να μετριαστεί ο επιπλέον κίνδυνος που προκαλείται από τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a).

Lipoprotein(a) and aortic valve stenosis: A casual or causal association?

Source: Santangelo G, Faggiano A, Bernardi N, Carugo S, Giammanco A, Faggiano P. Lipoprotein(a) and aortic valve stenosis: A casual or causal association? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(2):309-317.

doi:10.1016/j.numecd.2021.10.015

**P. Stachteas¹, G. Zormpas¹, A. Boulmpou², V. Potoupni², N. Fragakis¹,
C. Papadopoulos²**

¹Second Department of Cardiology AUTH, Ippokratio General Hospital of Thessaloniki

²Third Department of Cardiology AUTH, Ippokratio General Hospital of Thessaloniki

Summary

Aortic valve calcification represents one of the most prevalent valvular diseases in Western societies. Despite this, to date no effective pharmaceutical treatments have been found to contribute both to the relief of symptoms and to the reduction of the progression of the disease. Therefore, surgery or transcatheter aortic valve replacement remains the only available treatment option. Elevated concentrations of lipoprotein(a) in the blood are closely associated with degenerative aortic valve stenosis. This relationship was first observed in large prospective observational studies and their causal association was confirmed in genetic studies. In conclusion, although new therapeutic targets have been identified and new imaging techniques could be used to test the efficacy of new agents and further elucidate the pathophysiology of aortic valve calcification and stenosis, at present, no treatment that specifically reduces lipoprotein(a) levels has been approved for clinical use.

Keywords: *Lipoprotein(a), Aortic valve stenosis, Aortic valve calcification*

Corresponding author

Christodoulos E. Papadopoulos
Associate Professor of Cardiology
Third Department of Cardiology AUTH
Tel.: 2310892344
E-mail: chrpapado@gmail.com

Θρόμβωση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent)

Ε. Καμπανιέρης

Καρδιολογική κλινική, ΠΑΓΝΗ

Περίληψη

Η θρόμβωση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent) είναι μια σπάνια επιπλοκή της διαδερμικής αγγειοπλαστικής αλλά έχει μεγάλη θνησιμότητα. Στο παρόν άρθρο ανασκόπησης παρουσιάζονται επιδημιολογικά δεδομένα, ορισμοί, αιτιολογικοί παράγοντες και η αντιμετώπιση αυτού του φαινομένου.

Λέξεις-κλειδιά: Θρόμβωση, ενδοστεφανιαία πρόθεση, stent

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Εμμανουήλ Καμπανιέρης

Ειδικευόμενος Καρδιολογίας

Καρδιολογική κλινική ΠΑΓΝΗ

Τηλ: 6945058229

Email: manoskampanieris.94@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρήση των επικαλυπτόμενων με φαρμακευτική ουσία stent (DES) έχει σημαντικά μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης επαναστένωσης του stent που παρατηρούνταν συχνά στο παρελθόν με τη χρήση των απλών μεταλλικών stents (BMS). Για πολλά χρόνια το πρόβλημα της επαναστένωσης μείωνε τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα των stents έως την ανακάλυψη και την ευρεία χρήση των επικαλυπτόμενων με φαρμακευτική ουσία stent (DES)

και ειδικότερα των τελευταίων γενεών που έλυσε αυτό το ζήτημα.

Με την αντικατάσταση των BMS με τα DES παρατηρήθηκε μείωση του φαινομένου της επαναστένωσης του stent, αλλά παρατηρήθηκε αύξηση της θρόμβωσης του stent.

Η επίπτωση της θρόμβωσης του stent σύμφωνα με πολλές μελέτες υπολογίζεται 0,5-2%. Παρόλο που είναι ένα σχετικά σπάνιο φαινόμενο είναι μια πολύ σοβαρή επιπλοκή της διαδερμικής τοποθέτησης ενδοστεφανιαίας πρόθεσης έχοντας μια

θνησιμότητα κοντά στο 45%.

Η πιο συχνή εκδήλωση της θρόμβωσης του stent είναι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ ή πιο θανατηφόρα ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος.

Ορισμοί

Η θρόμβωση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης μπορεί να οριστεί ως προς τον βαθμό τεκμηρίωσής της ως επιβαιωμένη, πιθανή ή δυνατή ενώ ως προς την χρονική στιγμή που συμβαίνει ως οξεία, υποξεία, καθυστερημένη και πολύ καθυστερημένη.

Επιβεβαιωμένη, όταν υπάρχει παθολογοανατομική επιβεβαίωση της θρόμβωσης του stent ή αγγειογραφική επιβεβαίωση σε συνδυασμό με τουλάχιστον ένα κλινικοεργαστηριακό κριτήριο ενδεικτικό ισχαιμίας μυοκαρδίου εντός χρονικού διαστήματος 48h από την τοποθέτηση του stent.

Πιθανή, όταν μετά από τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης παρουσιάζεται ανεξήγητος θάνατος εντός 30 ημερών ή έμφραγμα του μυοκαρδίου, με κατανομή ισχαιμίας στην περιοχή τοποθέτησης του stent, χωρίς αγγειογραφική επιβεβαίωση της θρόμβωσης του stent και αποκλεισμού άλλης προφανής αιτίας, ανεξαρτήτου χρονικού διαστήματος από την επέμβαση.

Δυνατή, για κάθε ανεξήγητο θάνατο 30 ημέρες έπειτα από τη τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης.

Οξεία, όταν συμβαίνει εντός 24h από την τοποθέτηση του stent, υποξεία όταν συμβαίνει έπειτα από 24h έως και 30 ημέρες από την τοποθέτηση του stent, καθυστερημένη όταν συμβαίνει έπειτα από 30 ημέρες έως και ένα έτος από την τοποθέτηση του stent, ενώ πολύ καθυστερημένη όταν συμβαίνει έπειτα από ένα έτος από την τοποθέτηση του stent.

Αίτια

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που σχετίζονται με θρόμβωση του stent και αφορούν τόσο τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενή όσο και τη διαδικασία της επέμβασης και το σημείο που υπάρχει η βλάβη.

Οι πιο συχνές αιτίες έχουν να κάνουν κυρίως με τη μη ικανοποιητική συμμόρφωση του ασθενή όπως η πρόωμη διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και η συνέχιση του καπνίσματος.

Άλλα σημαντικά αίτια είναι η χαμηλή λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, ο σακχαρώδης διαβήτης, η νεφρική ανεπάρκεια, η παρουσίαση του ασθενή με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, υψηλή υπολειπόμενη αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων, αγγειογραφική βλάβη σε διχασμό, βλάβη με υψηλό φορτίο θρόμβου, πολυαγγειακή νόσος, μικρή διάμετρος στεφανιαίου αγγείου, επιμήκεις βλάβες, διαχωρισμός στεφανιαίου αγγείου, χρήση πολλών stent και μη ικανοποιητική έκπτυξη ή τοποθέτηση του stent.

Αντιμετώπιση

Καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις η θρόμβωση του stent εκδηλώνεται ως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η ενδεδειγμένη αντιμετώπισή της είναι η επείγουσα διαδερμική τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης, περιλαμβάνοντας τη δυνατότητα αναρρόφησης θρόμβου, με αποκατάσταση της ροής του αγγείου.

Συνιστάται επίσης η διενέργεια ενδοστεφανιαίας απεικόνισης είτε με ενδοαγγειακό υπέρηχο (IVUS) ή με οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) για εκτίμηση των χαρακτηριστικών του stent και παραγόντων θρόμβωσης αυτού και για καθοδήγηση επαναγγείωσης.

Επιπλέον, συνιστάται η χορήγηση πιο ισχυρού αναστολέα P2Y12 όπως τικαγρελόρης ή πρασου-

γρέλης, ειδικά όταν η θρόμβωση του stent συνέβη σε ασθενή που λάμβανε κλοπιδογρέλη.

Συμπεράσματα

Η θρόμβωση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης είναι μια σπάνια αλλά καταστροφική συνέπεια της

διαδερμικής τοποθέτησης stent. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που συντελούν στη δημιουργία της με σημαντικότερη αυτών τη μη συμμόρφωση του ασθενούς στη λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Η πιο συχνή εκδήλωσή της είναι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που χρήζει άμεσης επαναγγείωσης.

Intracoronary stent thrombosis

E. Kampanieris

Department of cardiology, PAGNI

Summary

Intracoronary stent thrombosis is a rare complication of percutaneous stent placement, but it has a high mortality. In the present review article, epidemiologic data, definitions, etiological factors and management of this phenomenon are presented.

Keywords: *Thrombosis, intracoronary stent, stent*

Corresponding author

Emmanouil Kampanieris
Cardiology resident doctor
Cardiology Department, PAGNI, Heraklion, Crete
Tel : 6945058229
Email: manoskampanieris.94@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R et al. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007 May 1;115(17):2344-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313. PMID: 17470709.
2. Dr. Erik C. L Grove, Prof. Steen Dalby Kristensen , FESC Stent thrombosis: definitions, mechanisms and prevention An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice Vol. 5, N° 32-08 May 2007.
3. Jochem van Werkum, Thea Godschalk, Tom Oirbans et al Coronary stent thrombosis: incidence, predictors and triggering mechanisms Review Article-Interventional Cardiology (2011) Vol 3, Issue 5.
4. Claessen B, Henriques J, Jaffer F, et al. Stent Thrombosis. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2014 Oct, 7 (10) 1081-1092. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.05.016>
5. DONALD E. CUTLIP, MD Stent Thrombosis Management How to predict and manage stent thrombosis and the effect of newer-generation DES. *Cardiac Interventions TODAY* (2015)
6. Emrah Erdogan, Retesh Bajaj, Alexandra Lansky, et al. Intravascular Imaging for Guiding In Stent Restenosis and Stent Thrombosis Therapy. *Journal of the American Heart Association Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, November 2022 doi: 10.1161/JAHA.122.026492

Η επιγενετική στην καρδιακή ανεπάρκεια: ο ρόλος της στην παθοφυσιολογία, δυναμικοί βιοδείκτες και εξατομικευμένη θεραπεία

**Β. Ποτούπνη¹, Α. Γαζή¹, Δ. Κουτσαντώνης¹, Κ. Κωνσταντινίδης¹, Π. Τερζίδης¹,
Κ. Τσιarella¹, Α. Βασιλικού¹, Μ. Πετρίδου¹, Φ. Σίσκος², Χ. Παπαδόπουλος¹, Β. Βασιλικός¹**

¹ Γ' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

² Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

Περίληψη

Η επιγενετική μελετά τις μεταβολές που προκαλούνται στο γενετικό υλικό λόγω της επίδρασης ατομικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων και είναι αναστρέψιμες. Τα τελευταία χρόνια, η έρευνα έχει επικεντρωθεί στην επιγονιδιωματική και τη συσχέτισή της με διάφορες παθήσεις, ιδιαίτερα κακοήθειες, αλλά και με μεταβολικά, νευρικά και καρδιαγγειακά νοσήματα. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα χρόνιο σύνδρομο που μαστίζει το πληθυσμό και είναι υπεύθυνη για ένα σημαντικό αριθμό θανάτων παγκοσμίως. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα νεότερα δεδομένα στον τομέα της επιγενετικής στην καρδιακή ανεπάρκεια, και συγκεκριμένα για το ρόλο της στην παθοφυσιολογία της νόσου, πιθανούς βιοδείκτες για τη διάγνωση και την πρόγνωση, καθώς και εξατομικευμένες θεραπείες, προσαρμοσμένες στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς.

Λέξεις-κλειδιά: *Επιγενετική, επιγονιδιωματική, καρδιακή ανεπάρκεια*

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Χριστόδουλος Ε. Παπαδόπουλος
Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
Γ' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ
Τηλ. 2310892344
E-mail: chrparado@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «επιγενετική» αναφέρεται σε κληρονομήσιμες τροποποιήσεις του γονιδιώματος, οι οποίες επηρεάζουν τη γονιδιακή έκφραση αλλά όχι την αλληλουχία του γονιδιωματικού DNA. Οι τροποποιήσεις αυτές συνήθως κληρονομούνται μέσω της μίτωσης, συχνά και μέσω της μείωσης. Παρόλο που είναι κληρονομήσιμες, δεν είναι μόνιμες και είναι δυνατό να αναστραφούν. Οι επιγενετικές τροποποιήσεις μπορούν να προκύψουν ως αποτέλεσμα των ακόλουθων μηχανισμών:

(i) μεθυλίωση του γονιδιωματικού DNA: καταλύεται από τις μεθυλοτρανσφεράσες του DNA (DNMTs), και μπορεί να αναστραφεί με τη βοήθεια της 5-υδροξυμεθυλοκυτοσίνης (5hmc)³

(ii) τροποποίηση των πρωτεϊνών που αλληλοεπιδρούν με το DNA (ιστονών και μη ιστονικών πρωτεϊνών): εδώ υπάγονται οι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις των ιστονών, όπως μεθυλίωση, ακετυλίωση, φωσφορυλίωση κλπ και τέλος

(iii) μέσω των μη κωδικών μορίων RNA (ncRNAs), κυρίως των microRNAs (miRNAs): μπορούν να ρυθμίζουν γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες και την έκφρασή τους σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο (1,2,4).

Η καρδιακή ανεπάρκεια (KA) είναι ένα κλινικό σύνδρομο που προκαλείται από μια λειτουργική ή δομική καρδιακή βλάβη η οποία επηρεάζει την κοιλιακή πλήρωση ή την εξώθηση του αίματος στη συστηματική κυκλοφορία. Προσβάλλει τουλάχιστον 23 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως (3). Η παθοφυσιολογία της KA περιλαμβάνει φλεγμονή, απόπτωση, νέκρωση, πολλαπλασιασμό των μυοϊνοβλαστών, ίνωση, και αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας (LV). Η διάμεση ίνωση του μυοκαρδίου συμβάλλει στη δυσλειτουργία της LV που οδηγεί στην ανάπτυξη KA (2). Σύμφωνα με τις τε-

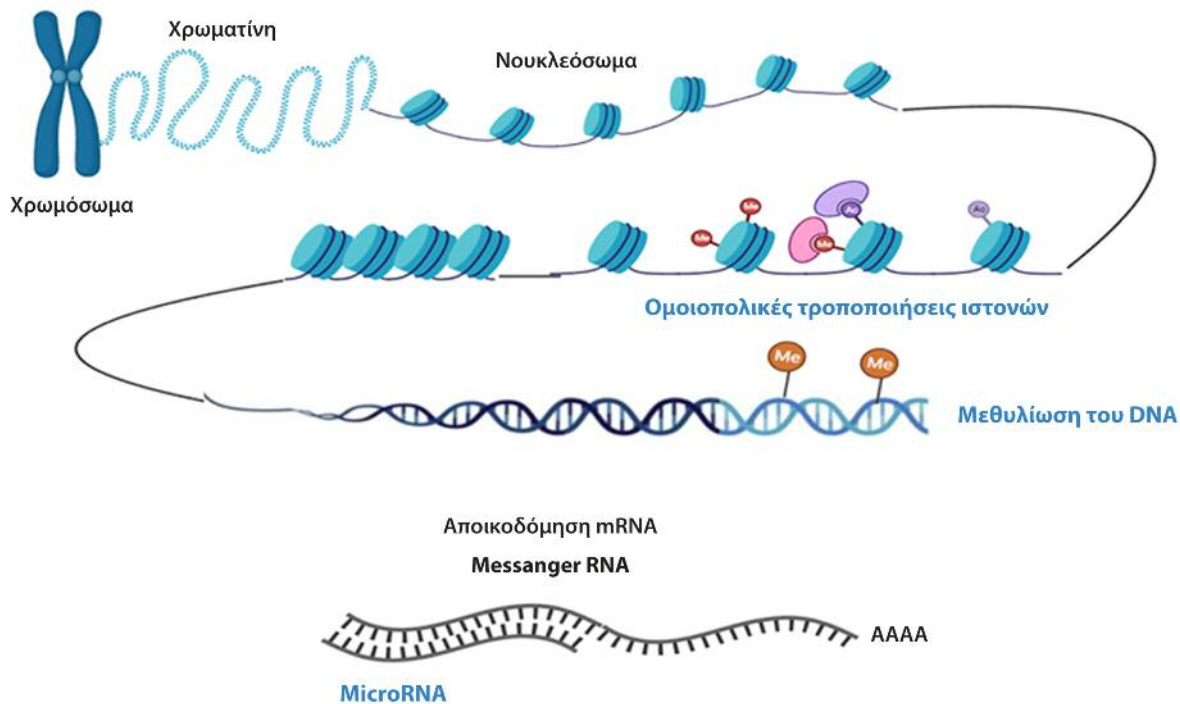
λευταίες οδηγίες που δημοσιεύθηκαν από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, διακρίνονται 3 τύποι KA: (i) με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF), EF \geq 50%, (ii) με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), EF <40%, και (iii) η ενδιάμεση μορφή, EF 40-49%.

Τα επιγενετικά φάρμακα στοχεύουν σε επιγενετικά σήματα και μπορούν να παρέχουν εξατομικευμένη διαχείριση της KA. Μπορούν να ταξινομηθούν ως: i) άμεσα δρώντα, όπως η οικογένεια των πρωτεϊνών BET, ii) επιγενετικά φάρμακα με έμμεση καρδιοπροστατευτική δράση, όπως η μετφορμίνη, οι στατίνες και οι SGLT2 αναστολείς (SGLT2i), και iii) διατροφικές ενώσεις, όπως τα PUFAs (5).

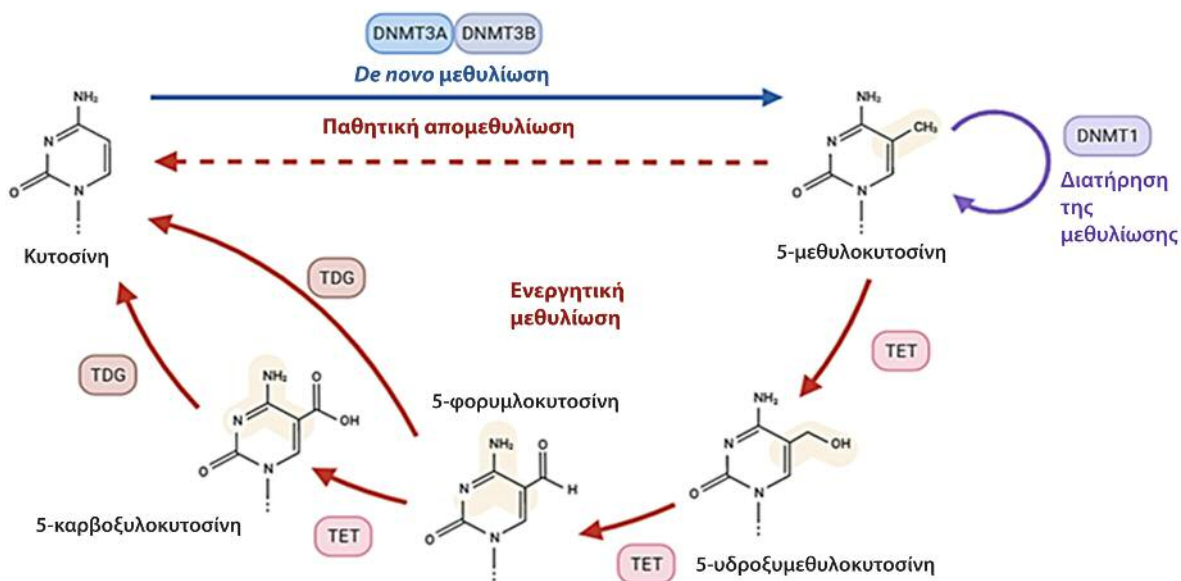
Μυοκαρδιακή ίνωση

Η μυοκαρδιακή ίνωση (MI) είναι αποτέλεσμα πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών και υπερβολικής εναπόθεσης εξωκυττάριων πρωτεϊνών. Η μεθυλίωση του DNA είναι ελαττωμένη στους υποκινητές γονιδίων, η αύξηση της έκφρασης των οποίων έχει σημαντικό ρόλο στην ίνωση του μυοκαρδίου (AMOTL2, ARHGAP24, PECAM1) (1). Η καταστολή της MeCP2 (methyl-CpG binding protein 2) σε καρδιακούς ινοβλάστες αναστέλλει τον επαγόμενο από τον TGF- β 1 κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την έκφραση των γονιδίων του κολλαγόνου I (COL1) και της α -ακτίνης (α -SMA)(6). Η υπερέκφραση του MeCP2 προάγει την υπερτροφία του μυοκαρδίου και την ίνωση (3).

Οι ακετυλοτρανσφεράσες (HATs) και οι αποακετυλάσες (HDACs) των ιστονών διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων της ίνωσης. Οι HATs είναι ένζυμα που μεταφέρουν ομάδες ακετυλίου σε ουρές ιστονών, αυξάνοντας την προσβασιμότητα των γονιδίων



Μεθυλίωση του DNA



Προσαρμογή μέσω Biorender.com

στα στοιχεία πρόσδεσης του DNA. Οι HDACs δρουν με αντίθετο τρόπο, μειώνοντας την τοπική προσβασιμότητα (3). Η χορήγηση ενός HDAC αναστολέα (HDACi) τάξης I έχει αποδειχθεί ότι αναστρέφει την ίνωση, βελτιώνοντας την καρδιακή λειτουργία (6).

Τα miRNAs διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην ίνωση και την αναδιαμόρφωση που σχετίζονται με την ΚΑ. Η υπερέκφραση του miR-208a προάγει τη μυοκαρδιακή ίνωση και υπερτροφία στοχεύοντας τον συνυποδοχέα TGFβ-ενδογλίνη και τη βάλυσο της μυοσίνης (bMHC). Στην ίδια κατεύθυνση, το miR-503 αυξάνει την παραγωγή κολλαγόνου, ενώ το miR-130a αυξάνει την έκφραση της α-SMA και προάγει την ίνωση του κολλαγόνου (1,3). Από την άλλη πλευρά, τα microRNAs-15a/b, miR-19b και miR-133a αναστέλλουν την MI στοχεύοντας τον αυξητικό παράγοντα του συνδετικού ιστού (CTGF). Τα miR-15a/b ασκούν επίσης αρνητική ρύθμιση στη γηράσκουσα πρωτεΐνη p53 (3).

Υπερτροφική αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου

Η παθολογική υπερτροφία προκαλείται από τη μεταβολή της γονιδιακής έκφρασης στο επίπεδο των καρδιομυοκυττάρων. Πολλαπλά γονίδια εμπλέκονται στη διαδικασία αυτή, όπως τα NPPA, NPPB, LY75, MYH6/7, ACTA1 και τα γονίδια πρωτεϊνών σηματοδότησης ασβεστίου. Η τροποποίηση της γονιδιακής έκφρασης είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης πολλών παραγόντων, όπως η αγγειοτενσίνη II (Ang II), η ενδοθηλίνη-1 (ET-1) και διάφορες κατεχολαμίνες (6).

Το οξειδωτικό στρες έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι επηρεάζει τη δραστηριότητα της μιτοχονδριακής DNMT1, προωθώντας τη μεθυλίωση του μιτοχονδριακού DNA και οδηγώντας σε μεταγραφικ-

κές μεταβολές που εμπλέκονται στην υπερτροφική αναδιαμόρφωση (1).

Όσον αφορά το ρόλο των HDACs, οι τάξης II ασκούν αντιυπερτροφική δράση, ενώ αυτές της τάξης I μεσολαβούν στην υπερτροφική απόκριση (1). Η αντιυπερτροφική δράση των HDACs τάξης II βασίζεται στην ικανότητά τους να δεσμεύουν και να καταστέλλουν τον μεταγραφικό παράγοντα των μυοκυττάρων (MEF2) (6).

Αρκετά miRNAs έχει βρεθεί ότι εμπλέκονται στην υπερτροφική διαμόρφωση. Η μειωμένη έκφραση του miR-1 οδηγεί σε καρδιακή υπερτροφία και ανάπτυξη ΚΑ. Η υπερέκφραση του miR-22 συμμετέχει επίσης στην καρδιακή υπερτροφία και η αναστολή του αποτρέπει τόσο την επαγόμενη από Ang II όσο και από την ισοπροτερενόλη καρδιακή υπερτροφία in vitro και in vivo (6).

Μεταξύ των long non coding RNAs (lncRNAs), αξίζει να αναφερθεί το H19, το οποίο υποεκφράζεται σε ασθενείς με ΚΑ. Η γονιδιακή θεραπεία με το H19 σε πειραματικά μοντέλα είχε ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην πρόληψη και θεραπεία της ΚΑ. Δρα ως αντι-υπερτροφικός παράγοντας, αποτελώντας έτσι έναν πολλά υποσχόμενο θεραπευτικό στόχο για την καταπολέμηση της παθολογικής μυοκαρδιακής αναδιαμόρφωσης (6).

Αγγειακές διαταραχές και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Αρκετές συννοσηρότητες που σχετίζονται με την ΚΑ (παχυσαρκία, ΣΔ τύπου 2 και υπέρταση) εμπλέκονται σε επιγενετικές τροποποιήσεις στο αγγειακό σύστημα. Σε διαβητικούς ασθενείς, η μειωμένη μεθυλίωση του DNA στον υποκινητή της p66Shc προάγει το οξειδωτικό στρες. Μειωμένη μεθυλίωση του DNA και αύξηση της επιγενετικής τροποποίησης H3K4me3 βρέθηκαν στον υποκι-

νητή του TNF- α που εμπλέκεται στην εμφάνιση παχυσαρκίας και στη μικροαγγειακή δυσλειτουργία. Στην ίδια κατεύθυνση, η εξαρτώμενη από την ηλικία υπομεθυλίωση του DNA ρυθμίζει την έκφραση της IL-1b, η οποία πρόσφατα συσχετίστηκε με αυξημένο αγγειακό κίνδυνο και ΚΑ. Η υπομεθυλίωση του DNA του υποκινητή της ET-1 έχει επίσης συνδεθεί με αγγειακή δυσλειτουργία (13).

Οι μεταβολές της ακετυλίωσης των ιστονών συμμετέχουν στις μικροαγγειακές επιπλοκές που σχετίζονται με την ΚΑ. Ο παράγοντας PCAF αποδείχθηκε ότι ρυθμίζει επιγενετικά τον προφλεγμονώδη μεταγραφικό παράγοντα NF- κ B καθώς και τα γονίδια CCL2, IL-6 και TNF- α στο αγγειακό σύστημα. Αυξημένη ακετυλίωση στον υποκινητή φλεγμονωδών γονιδίων έχει αναφερθεί σε διαβητικούς ασθενείς. Η επαγόμενη από την HDAC6 αποακετυλίωση των ιστονών προστατεύει από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, που επάγεται από το οξειδωτικό στρες. Οι σιρτουίνες, μια κατηγορία αποακετυλασών, διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην επιγενετική αναδιαμόρφωση και τη μικροαγγειακή δυσλειτουργία. Συγκεκριμένα, η SIRT1 επάγει μεταβολές στην έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην απελευθέρωση NO, τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, την αυτοφαγία και την αγγειακή γήρανση. Στο ενδοθήλιο, η ελαττωμένη έκφραση της SIRT1 σχετίζεται με μειωμένη έκφραση αντιοξειδωτικών γονιδίων, προάγοντας έτσι την ενδοθηλιακή βλάβη (1).

Τα miR-26a, miR-92, miR-126, miR-155 και miR-195 εμπλέκονται επίσης σε μεγάλο βαθμό στη μικροαγγειακή δυσλειτουργία στοχεύοντας σε διάφορες οδούς (π.χ. eNOS, RhoA, SMAD1, SIRT1, Bcl-2). Η απορρύθμιση των miR-29 και miR-34 πυροδοτεί την ενδοθηλιακή βλάβη διαταράσσοντας τα σηματοδοτικά μονοπάτια του NO και της SIRT1, αντίστοιχα (1).

Δυνητικοί βιοδείκτες στην καρδιακή ανεπάρκεια

Ως επιγενετικοί βιοδείκτες θα μπορούσαν να λειτουργήσουν διάφοροι γονιδιακοί στόχοι που κωδικοποιούν πρωτεΐνες και ανιχνεύονται στο αίμα, όπως τα LY75, PTGES, CTNNAL1, TNFSF14, MRPL16 και KIF17. Η μειωμένη μεθυλίωση του CTGF και της MMP2 είναι μεταξύ των σημαντικότερων επιγενετικών τροποποιήσεων (1). Πρόσθετοι επιγενετικοί βιοδείκτες που σχετίζονται με τη μεθυλίωση των CpG νησίδων και ανιχνεύονται στο λιπώδη ιστό είναι τα γονίδια: COL9A1, IFG2BP1, GATA4, TET1. Εμπλέκονται στη συστηματική φλεγμονή που σχετίζεται με την ΚΑ. Βέβαια, η προσέγγιση αυτών των στόχων είναι δυσχερής καθώς απαιτούνται βιοψίες (1).

Η μετα-μεταφραστική τροποποίηση (PTM) των ιστονών είναι ένα κρίσιμο βήμα στην επιγενετική ρύθμιση των γονιδίων. Οι ν-ουρές των ιστονών είναι οι πιο προσβάσιμες περιοχές, καθώς προέχουν από το νουκλεόσωμα. Προς αυτή την κατεύθυνση, πιθανοί επιγενετικοί στόχοι θα μπορούσαν να είναι οι H3K4me3, H3K9me3, H3K27me3, H3K27ac και H3K36me3. Αυτοί οι δείκτες μπορούν να ανιχνευθούν μέσω βιοψιών του μυοκαρδίου, σε μονοπύρνα του περιφερικού αίματος (PBMC) και σε κυκλοφορούντα νουκλεοσώματα. Σχετίζονται με υπερτροφία και αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας στην καρδιακή ανεπάρκεια (1).

Τα miRNAs είναι επίσης πιθανοί επιγενετικοί βιοδείκτες στην ΚΑ. Μπορούν να ανιχνευθούν στο πλάσμα. Ορισμένα παραδείγματα είναι το miR-190a, το οποίο είναι χρήσιμο για την ανίχνευση της ΚΑ και επίσης για τη διάκριση της HFpEF από την HFrEF, τα miR-183-3p, -193b-5p, -494-3p, -454, -500, -3135b, -3908, τα οποία υποεκφράζονται στην ΚΑ, τα miR-30c, -146a, -221, -328, -375, τα

οποίοι είναι χρήσιμα για τη διαφοροδιάγνωση της HFpEF από την HFrEF, τα miR-545-5p, -671-5p, -1233, -1246, τα οποία υπερεκφράζονται σε ασθενείς με HFpEF, ενώ το miR-558 υποεκφράζεται, και τα miR-120, miR-125a, miR-520d-5p, miR-550a-5p, miR-638 που υπερεκφράζονται σε HFrEF (1,2).

Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ρύθμισης των miR-423-5p, miR-320a, miR-22 και miR-92b και της πρόγνωσης της ΚΑ. Τα χαμηλά επίπεδα του miR-30d φαίνεται να αποτελούν προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας στους ασθενείς. Οι συγκεντρώσεις του miR-210 στο πλάσμα έχουν βρεθεί αυξημένες σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ. Τα miRNAs θα μπορούσαν επίσης να αποτελέσουν χρήσιμο εργαλείο για τη διάκριση ασθενών με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια (ICM) (1,2). Σε βιοψίες ασθενών με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια που έλαβαν θεραπεία με β-αναστολείς, διαπιστώθηκε ελαττωμένη έκφραση των miR-208a-3p, -208b-3p, 21-5p και 199a-5p (2).

Cell-free DNA

Το CfDNA (cell-free DNA) απελευθερώνεται στην κυκλοφορία κατά την οξεία κυτταρική βλάβη και απόπτωση. Μικρές ποσότητες cfDNA ανιχνεύονται φυσιολογικά στον ορό. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις σχετίζονται με κυτταρική βλάβη σε ασθενείς με ΚΑ. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με λεβοσιμεντάνη μείωσε τα επίπεδα cfDNA σε ασθενείς με ισχαιμική ΚΑ. Επιπλέον, το αυξημένα επίπεδα cell-free mitochondrial DNA έχουν συσχετιστεί με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας σε ασθενείς με σοβαρή ΚΑ (2).

Επιγενετικά φάρμακα

Φάρμακα που στοχεύουν στη μεθυλίωση του DNA

Το φυλλικό οξύ αποκαθιστά τη μεθυλίωση των CpG νησιδίων στην ΚΑ, βελτιώνοντας τη μικροαγγειακή λειτουργία και τη φλεγμονή, προλαμβάνει τη μυοκαρδιακή ίνωση και έχει επίσης θετική επίδραση σε συννοσηρότητες, όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση και ο διαβήτης. Πιο συγκεκριμένα, τα φυλλικό οξύ ρυθμίζει επιγενετικά τη μεταγραφή του μιτοχονδριακού προσαρμογέα p66S_{ch} που έχει σημαντικό ρόλο στο οξειδωτικό στρες (1,3). Άλλοι σχετικοί παράγοντες, όπως η αζακιτιδίνη (5-Aza) και η 5-aza-2'-δεοξυκιτιδίνη, ένας αναστολέας των DNMTs, περιορίζουν την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και τη φλεγμονή μέσω υπομεθυλίωσης του υποκινητή και αποκατάστασης της μεταγραφής του eNOS (1,3).

Διατροφικές ενώσεις και τροποποιητές του μικροβιώματος

Η σουλφοραφάνη, ένας αναστολέας των HDACs των ιστονών, διαθέτει αντιφλεγμονώδεις δράσεις, μέσω αναστολής της οδού Nrf2. Καταστέλλει επίσης τις ICAM-1, E-selectin, VCAM-1 και ET-1 και έχει αποδειχθεί ευεργετική στη ρύθμιση της γλυκόζης. Η τροποποίηση του μικροβιώματος θα μπορούσε επίσης να είναι χρήσιμη ως επιγενετική τροποποίηση για το περιορισμό της φλεγμονής (1).

Πρόσφατα στοιχεία έχουν δείξει ότι τα PUFAs μπορούν να μειώσουν τη θνησιμότητα και τη συχνότητα νοσηλείας σε ασθενείς με ΚΑ (5,8). Η μελέτη OMEGA-REMODEL έδειξε ότι υψηλή δόση PUFAs μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου περιορίζει την ίνωση και βελτιώνει τη συστολική λειτουργία (9). Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα εικοσι-

πενταενοϊκού οξέος σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο σε HFpEF και HFrEF (10).

Αναστολείς HDACs, σιρτουίνες και αναστολείς πρωτεϊνών BET

Οι αναστολείς HDACs μπορούν να χωριστούν σε 5 κατηγορίες. Έχει βρεθεί ότι οι HDACi των κατηγοριών I και II μειώνουν την ίνωση του μυοκαρδίου. Η SK-7041 είναι ένας HDACi της τάξης I που μπορεί να μειώσει τη διάμεση ίνωση που προκαλείται από την Ang-II περιορίζοντας την έκφραση του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου, της α-τουμπουλίνης και των βαρέων αλυσίδων της β-μυοσίνης (1,3,6,7). Η αναστολή των SIRT1, 3 και 6 με τη χρήση ρεσβερατρόλης προλαμβάνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και το αγγειακό οξειδωτικό στρες και βελτιώνει τη διαστολική λειτουργία και την ικανότητα άσκησης στην ΚΑ (3).

Οι αναστολείς BET (BETi) θα μπορούσαν επίσης να είναι χρήσιμοι ως επιγενετικά φάρμακα. Πρόκειται για τους αναγνώστες των σημάτων ακετυλίωσης και διευκολύνουν το σχηματισμό πρωτεϊνικών συμπλόκων που απαιτούνται για την κατάλληλη γονιδιακή ρύθμιση (4). Έχει φανεί ότι οι BET συμμετέχουν στη ρύθμιση των κυττάρων του αγγειακού συστήματος, των μυοκαρδιοκυττάρων και των φλεγμονωδών κυττάρων. Έτσι, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο του μεταβολισμού των λιπιδίων και της αθηρογένεσης (4).

Η RVX-208 (arabetaalone) είναι η πιο προηγμένη BETi και έχει εισέλθει σε κλινικές δοκιμές φάσης III. Χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της αθηροσκλήρωσης, του διαβήτη τύπου II, της πνευμονικής υπέρτασης και της αγγειακής φλεγμονής σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα (3). Η arabetaalone εμποδίζει την αλληλεπίδραση των ακετυλιωμένων ιστονών με το DNA και εμπλέκεται στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων, το

οξειδωτικό στρες και την αγγειακή φλεγμονή (1). Η σύνδεση της arabetaalone με το BRD4 μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα χοληστερόλης. Διεγείρει την έκφραση του γονιδίου ApoA-I και αυξάνει την HDL χοληστερόλη. Έτσι, μπορεί να αποτρέψει την εξέλιξη της καρδιακής υπερτροφίας και ίνωσης, καθιστώντας την σημαντικό παράγοντα στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας (5). Η μελέτη BETonMACE έδειξε ότι η arabetaalone μείωσε τη συχνότητα νοσηλείας λόγω ΚΑ και τον καρδιαγγειακό θάνατο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Επιπλέον, η arabetaalone πέτυχε σημαντική αύξηση των επιπέδων της HDL και μείωση των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης (11).

Επιγενετικά φάρμακα σχετιζόμενα με τα microRNAs

Τα anti-miRs στοχεύουν miRNAs που σχετίζονται με τη νόσο, ενώ τα μιμητικά miRNA ενισχύουν την κατασταλτική λειτουργία των miRNAs στους στόχους τους με αποτέλεσμα την μειωμένη έκφραση των πρωτεϊνών (2). Ένα μιμητικό miR-29, το MRG201, έχει φανεί να προσφέρει αντιινωτική δράση και δοκιμάζεται σε κλινική δοκιμή φάσης 1. Οι anti-miR-21, anti-miR-155 και anti-miR-33 μελετώνται ως πιθανές θεραπευτικές επιλογές σε ινωτικές και φλεγμονώδεις νόσους (1). Ο CDR132L, ένας συνθετικός αναστολέας του miR-132, αποδείχθηκε ασφαλής σε ασθενείς με ΚΑ και πέτυχε βελτίωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας (1).

Ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα δρώντα σε επιγενετικούς μηχανισμούς

Ορισμένα ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα δρουν στοχεύοντας σε επιγενετικά μονοπάτια. Η υδραλαζίνη μπορεί να περιορίσει τη μεθυλίωση

του DNA (5). Έτσι, θα μπορούσε να αποτελέσει μια πιθανή θεραπεία για την ίνωση του μυοκαρδίου (3). Ωστόσο, μια πρόσφατη κλινική δοκιμή έδειξε ότι δεν είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με HFpEF, αν όχι επιβλαβής (12).

Όσον αφορά τις στατίνες, η δράση τους στην ενδοθηλιακή λειτουργία ασκείται μέσω επιγενετικών μηχανισμών που βελτιώνουν την αιματική ροή, περιορίζουν την οξειδωση της LDL, σταθεροποιούν την αθηρωματική πλάκα και ελαττώνουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων (5). Η χρήση των στατινών συσχετίστηκε με βελτίωση της κλινικής εικόνας σε ασθενείς με HFpEF (13).

Η μετοφορμίνη ενεργοποιεί την AMP-κινάση (AMPK), η οποία αναστέλλει επιγενετικά ένζυμα όπως οι HATs, οι HDACs τάξης II και οι DNMTs (5). Όπως και η υδραλαζίνη, μπορεί να περιορίσει την ίνωση του μυοκαρδίου (5). Η μετοφορμίνη έχει συσχετιστεί με μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα. Μακροχρόνια θεραπεία με μετοφορμίνη μπορεί να βελτιώσει τη διαστολική λειτουργία και την υπερτροφία της LV, να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης ΚΑ και να καθυστερήσει την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση (14).

Στο ίδιο πνεύμα, οι SGLT2i έχει βρεθεί ότι βελτιώνουν τις αιμοδυναμικές παραμέτρους στην ΚΑ. Ειδικότερα, η εμπαγλιφοζίνη προλαμβάνει τη φλεγμονή και τη γλυκοτοξικότητα (σηματοδότηση AGE/RAGE) (5). Σε ασθενείς με διατηρημένο ή

ελαττωμένο κλάσμα, η θεραπεία με SGLT2i συσχετίστηκε με μειωμένο ποσοστό μείζονων καρδιακών συμβαμάτων, καρδιαγγειακού θανάτου και συνολικής θνησιμότητας (15,16). Μια πρόιμη ρύθμιση της γλυκόζης μπορεί να ανακόψει τις επιγενετικές διεργασίες που προκαλούνται από την υπεργλυκαιμία και σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες (5).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση όλα τα παραπάνω, είναι πλέον εμφανές ότι απαιτείται περισσότερο εξειδικευμένη θεραπεία με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς. Οι βιοδείκτες που αναλύθηκαν θα συμβάλουν στη διάγνωση, την πρόγνωση και την θεραπεία ασθενών που πάσχουν από ΚΑ. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα σχετικά με το ποιοι δείκτες θα πρέπει να ερευνώνται σε κάθε περίπτωση.

Τα επιγενετικά φάρμακα θα μπορούσαν να προσφέρουν εξατομικευμένη θεραπεία σε ασθενείς που πάσχουν από ΚΑ ή άλλη καρδιαγγειακή νόσο. Ωστόσο, ορισμένα από αυτά που έχουν δοκιμαστεί, όπως οι παράγοντες υπομεθυλίωσης του DNA και οι αναστολείς των HDACs, έχουν συσχετιστεί με πολλαπλές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ναυτία, έμετο, ανορεξία, κόπωση καθώς και με μυελοκαταστολή και κυτταροπενίες (17). Ένας συνδυασμός δύο ή περισσότερων ειδικών αναστολέων ή φαρμάκων ικανών να δράσουν σε αρκετούς επιγενετικούς στόχους που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία θα ήταν κρίσιμος.

Epigenetics in heart failure: its role in pathophysiology, potential biomarkers, and personalized treatment

V. Potoupni¹, A. Gazi¹, D. Koutsantonis¹, K. Konstantinidis¹, P. Terzidis¹, K. Tsiarea¹, A. Vassilikou¹, M. Petridou¹, F. Siskos², CE Papadopoulos¹, V. Vassilikos¹

¹Third Department of Cardiology AUTH, Ippokratio General Hospital of Thessaloniki

²Second Propedeutic Department of Internal Medicine, Ippokratio General Hospital of Thessaloniki

Summary

Epigenetics is the field of genetic research that deals with the changes occurring in genetic material due to the influence of the individual or environmental factors and are reversible. In recent years, research has focused on epigenomics and its association with various diseases, in particular malignancies, but also metabolic, nervous, and cardiovascular diseases. Heart failure is a major health problem that plagues the population worldwide and causes a significant number of deaths. The purpose of this review is to summarize the latest research discoveries in the field of epigenetics in heart failure, and specifically its role in the pathophysiology of the disease, potential biomarkers for the diagnosis and prognosis, as well as to discover specialized treatments targeted at the characteristics of each patient.

Keywords: *Epigenetics, epigenomics, heart failure*

Corresponding author

Christodoulos E. Papadopoulos
Associate Professor of Cardiology
Third Department of Cardiology AUTH
Tel.: 2310892344
E-mail: chrpapado@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Hamdani N, Costantino S, Mügge A, et al. Leveraging clinical epigenetics in heart failure with preserved ejection fraction: a call for individualized therapies. *Eur Heart J*. 2021 May 21; 42(20): 1940-1958.
2. Mansueto G, Benincasa G, Della Mura N, et al. Epigenetic-sensitive liquid biomarkers and personalised therapy in advanced heart failure: a focus on cell-free DNA and microRNAs. *J Clin Pathol*. 2020 Sep; 73(9): 535-543.
3. Li X, Yang Y, Chen S, et al. Epigenetics-based therapeutics for myocardial fibrosis. *Life Sci*. 2021 Apr 15; 271: 119186.
4. Ameer SS, Hossain MB, Knöll R. Epigenetics and Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 27; 21(23): 9010.
5. Napoli C, Bontempo P, Palmieri V, et al. Epigenetic Therapies for Heart Failure: Current Insights and Future Potential. *Vasc Health Risk Manag*. 2021 May 24; 17: 247-254.
6. Papait R, Serio S, Condorelli G. Role of the Epigenome in Heart Failure. *Physiol Rev*. 2020 Oct 1; 100(4): 1753-1777.
7. Ambrosini S, Gorica E, Mohammed SA, et al. Epigenetic remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Opin Cardiol*. 2022 May 1; 37(3): 219-226.
8. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Oct 4; 372(9645): 1223-30.
9. Heydari B, Abdullah S, Pottala JV, et al. Effect of Omega-3 Acid Ethyl Esters on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction: The OMEGA-REMODEL Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2016 Aug 2; 134(5): 378-91.
10. Block RC, Liu L, Herrington DM, et al. Predicting Risk for Incident Heart Failure With Omega-3 Fatty Acids: From MESA. *JACC Heart Fail*. 2019 Aug; 7(8): 651-661.
11. Nicholls SJ, Schwartz GG, Buhr KA, et al. Apabetalone and hospitalization for heart failure in patients following an acute coronary syndrome: a pre-specified analysis of the BETonMACE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Jan 7; 20(1): 13.
12. Zamani P, Akers S, Soto-Calderon H, et al. Isosorbide Dinitrate, With or Without Hydralazine, Does Not Reduce Wave Reflections, Left Ventricular Hypertrophy, or Myocardial Fibrosis in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017 Feb 20; 6(2): e004262.
13. Lee MS, Duan L, Clare R, et al. Comparison of Effects of Statin Use on Mortality in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2018 Aug 1; 122(3): 405-412.
14. Gu J, Yin ZF, Zhang JF, Wang CQ. Association between long-term prescription of metformin and the progression of heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Int J Cardiol*. 2020 May 1; 306: 140-145.
15. Lam CSP, Chandramouli C, Ahooja V, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *J Am Heart Assoc*. 2019 Oct 15; 8(20): e013389.
16. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020 Sep 19; 396(10254): 819-829.
17. S.M. Langevin, K.T. Kelsey, Clinical Epigenetics of Lung Cancer, Translating Epigenetics to the Clinic; Chapter 5; Pages 97-133, Academic Press, Editor(s): Jeffrey Laurence, Mary Van Beusekom, 2017.

Βιβλιογραφική ενημέρωση

Υπεύθυνοι στήλης:

Κωνσταντίνος Μπακογιάννης

Ειδικός Καρδιολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Αναστάσιος-Στυλιανός Τσαρουχάς

Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ

Δημήτριος Μουσελίμης

Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ

Η χρόνια φλεγμονή σε ασθενείς υπό θεραπεία με στατίνη συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο για MACE και θνησιμότητα έναντι της LDL-C

ΤΟ υπολειπόμενος κίνδυνος συνεπεία χρόνιας φλεγμονής (hsCRP) ήταν σημαντικά ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακών συμβάντων και καρδιαγγειακής και συνολικής θνησιμότητας από τον υπολειπόμενο κίνδυνο από τα επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) μεταξύ περισσότερων από 31.000 ασθενών που είτε είχαν διαγνωσμένη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο ή βρίσκονταν σε υψηλό κίνδυνο για αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο και λάμβαναν σύγχρονη θεραπεία με στατίνη.

Τα ευρήματα, τα οποία παρουσιάστηκαν στην Ετήσια Επιστημονική Σύνοδο του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας (ACC) 2023 και δημοσιεύθηκαν ταυτόχρονα στο The Lancet, προέρχονται από μια μετα-ανάλυση που διεξήχθη από ερευνητές του Νοσοκομείου Brigham and Women's (BWH), από 3 βασικές πολυεθνικές μελέτες - PROMINENT, REDUCE-IT και STRENGTH.

Μεταξύ των συγκεκριμένων αποτελεσμάτων, στα 3 έως 5 έτη μετά την έναρξη θεραπείας με στατίνη, η θνησιμότητα ήταν περισσότερο από 2 φορές υψηλότερη μεταξύ των συμμετεχόντων στο

υψηλότερο τεταρτημόριο του δείκτη φλεγμονής υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP) σε σύγκριση με εκείνους με τα υψηλότερα επίπεδα LDL-C.

Στα άτομα που δεν λαμβάνουν θεραπεία, η αγγειακή φλεγμονή και η υπερλιπιδαιμία συμβάλλουν εξίσου στον αθηροθρομβωτικό κίνδυνο, γράφουν οι συγγραφείς στο The Lancet. Οι περισσότεροι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αθηροσκλήρωσης που αντιμετωπίζονται με βάση τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες λαμβάνουν θεραπεία με στατίνες, προσθέτουν, και έτσι η σχετική συμβολή των 2 βιοδεικτών στον καθορισμό του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου μπορεί να έχει μετατοπιστεί.

Οι συμπληρωματικές θεραπείες πέραν της στατίνης (π.χ. αναστολείς PCSK9, εζετιμίμπη, inclisiran και βεμπεδοϊκό οξύ) μειώνουν αποτελεσματικά τον σχετικό κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με στατίνη και οι στοχευμένοι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες έχουν επίσης αποδειχθεί ευεργετικοί, με πιο πρόσφατη τη γενόσημη κολχικίνη, η οποία έδειξε σημαντική μείωση του κινδύνου με χαμηλό κόστος. Το αβέβαιο -και επίσης αμφιλεγόμενο- ερώτημα που παραμένει ακόμη ανοικτό, σύμφωνα με τους εν λόγω ερευνητές, είναι εάν είναι σκόπιμη η προσθήκη μιας δεύτερης θεραπείας μείωσης των λιπιδίων ή η συνταγογράφηση ενός αντιφλεγμονώδους παράγοντα. Σκοπός της ανάλυσής τους ήταν να αξιολογήσουν τη σχετική σημασία του υπολειπόμενου κινδύνου φλεγμονώδους καταγωγής (hsCRP) και του υπολειπόμενου κινδύνου συνεπεία των επιπέδων χοληστερόλης ως καθοριστικών παραγόντων για τα μείζονα δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE), την καρδιαγγειακή και την ολική θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν στατίνες.

Τα δεδομένα για τη συνεργατική ανάλυση

αντλήθηκαν από τις πολυεθνικές δοκιμές PROMINENT (n=9988), REDUCE-IT (n=8179) και STRENGTH (n=13 078) που αξιολογούν τα κλινικά αποτελέσματα της θεραπείας μείωσης των τριγλυκεριδίων σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία με στατίνες. Οι ερευνητές αξιολόγησαν τα τεταρτημόρια αύξησης της hsCRP και της LDLC αρχικής τιμής ως προγνωστικούς παράγοντες μελλοντικών μείζονων δυσμενών καρδιαγγειακών συμβάντων, καρδιαγγειακού θανάτου και θανάτου από όλες τις αιτίες. Οι αναλύσεις προσαρμόστηκαν για την ηλικία, το φύλο, τον ΔΜΣ, την κατάσταση καπνίσματος, την αρτηριακή πίεση, το προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και την αρχική τυχαιοποιημένη ανάθεση ομάδας θεραπείας.

Το συνολικό δείγμα αριθμούσε 31.245 άτομα, είχε μέση ηλικία 64 ετών, με αντιπροσώπευση του γυναικείου φύλου στο 30%. Κατά την αρχική συμμετοχή στην εκάστοτε μελέτη, το μέσο επίπεδο της LDL-C ήταν 76 mg/dL και το επίπεδο των τριγλυκεριδίων 240 mg/dL. Η διάμεση τιμή της hsCRP ήταν περίπου 2,1 mg/L.

Περίπου το ήμισυ της συνολικής κοόρτης λάμβανε θεραπεία με στατίνη κατά την έναρξη της μελέτης και περίπου τα δύο τρίτα χαρακτηρίστηκαν ως συμμετέχοντες δευτερογενούς πρόληψης. Η πλειονότητα των κλινικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων στις 3 δοκιμές ήταν παρόμοια, αναφέρουν οι συγγραφείς.

Η ομάδα των ερευνητών διαπίστωσε ότι τα εύρη για την αρχική τιμή της hsCRP και της LDL-C ήταν σχεδόν πανομοιότυπα στις 3 δοκιμές. Ομοίως, οι σχέσεις κάθε βιοδείκτη με τα επακόλουθα ποσοστά καρδιαγγειακών συμβάντων ήταν σχεδόν ίδιες. Τα ποσοστά καρδιαγγειακών συμβάντων στις 3 δοκιμές προσέγγισαν το 10% στα 5 έτη.

Οι ερευνητές αναφέρουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του υπολειπόμενου φλεγμονώδους κινδύ-

νου και του περιστατικού MACE (υψηλότερο έναντι του χαμηλότερου τεταρτημορίου hsCRP, προσαρμοσμένη HR [aHR] 1,31, 95% CI 1,20-1,43; P<.001), της ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ θνησιμότητας (aHR 2,68, 95% CI 2,22-3,23; P<.001) και της συνολικής θνησιμότητας (aHR 2,42, 95% CI 2,12-2,77; P<.001).

Σε σημαντική αντίθεση με αυτά τα ευρήματα, η ερευνητική ομάδα διαπίστωσε ότι η σχέση του υπολειπόμενου κινδύνου χοληστερόλης ήταν ουδέτερη ως προς το MACE (υψηλότερο έναντι του χαμηλότερου τεταρτημορίου LDL-C, aHR 1,07, 95% CI 0,98-1,17; P=,11) και ήπια σημαντική για το θάνατο από καρδιαγγειακά νοσήματα (aHR 1,27, 1,07-1,50; P=,0086) και το θάνατο από όλα τα αίτια (aHR 1,16, 1,03-1,32; P=,025). Δεν αναφέρουν σημαντική ετερογένεια μεταξύ των δοκιμών.

“Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι όσο χαμηλότερη τόσο καλύτερη η LDL-χοληστερόλη και πρέπει να μειώνουμε επιθετικά τη χοληστερόλη όποτε είναι δυνατόν”, δήλωσε ο αντίστοιχος συγγραφέας και προληπτικός καρδιολόγος του Paul Ridker, MD. “Αλλά αν οι καρδιολόγοι θέλουν να εξαλείψουν την καρδιαγγειακή νόσο, πρέπει σαφώς να στοχεύσουν και στη φλεγμονή”.

Γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία μέσω εφαρμογής smartphone μειώνει την HbA1c σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

ΣΗ γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία (CBT) μέσω μιας ψηφιακής εφαρμογής για κινητά τηλέφωνα μείωσε σημαντικά την HbA1c και την ανάγκη εντατικοποίησης της θεραπείας σε σύγκριση με τη χρήση μιας εφαρμογής ελέγχου μεταξύ ασθενών με διαβήτη τύπου 2, σύμφωνα με μια νέα μελέτη.

Παρατηρήθηκε σαφές dose effect, με τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν περισσότερα μαθήματα CBT να βλέπουν τα μεγαλύτερα οφέλη, έδει-

ξαν τα ευρήματα που παρουσιάστηκαν στην 72η Ετήσια Επιστημονική Σύνοδο του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας (ACC) μαζί με το Παγκόσμιο Συνέδριο Καρδιολογίας, που πραγματοποιείται φέτος στη Νέα Ορλεάνη.

“Όταν μελετήθηκε σε μια μεγάλη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, η εξατομικευμένη ψηφιακή CBT μείωσε τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα, ενώ παράλληλα μείωσε την ανάγκη για εντατικοποιημένη χρήση φαρμάκων και βελτίωσε την αρτηριακή πίεση και το σωματικό βάρος”, δήλωσε ο κύριος ερευνητής και εισηγητής Marc P. Bonaca, MD, MPH, καθηγητής ιατρικής και διευθυντής αγγειακής έρευνας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Κολοράντο στην Ορόρα του Κολοράντο.

Επίσης, η ψηφιακή CBT είχε θετική επίδραση στα patient-reported outcomes, συμπεριλαμβανομένων των καταληκτικών σημείων κατάθλιψης και ποιότητας ζωής σε διάστημα 6 μηνών, πρόσθεσε ο Bonaca. Η εφαρμογή CBT, που ονομάζεται BT-001, είναι μία από τις πρώτες ψηφιακές θεραπευτικές παρεμβάσεις που αποδεικνύουν αποτελεσματικότητα για τη μείωση του σακχάρου στο αίμα σε μια αυστηρή τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή και θα μπορούσε να γίνει μία από τις πρώτες συνταγογραφούμενες ψηφιακές θεραπευτικές παρεμβάσεις για τον διαβήτη, εξήγησε ο Bonaca.

Η τροποποίηση του τρόπου ζωής είναι απαραίτητη για τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα τους και των μακροπρόθεσμων συνεπειών του αυξημένου σακχάρου στο αίμα, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, της καρδιαγγειακής νόσου και του εγκεφαλικού επεισοδίου. Ωστόσο, μπορεί να είναι δύσκολο για τους κλινικούς γιατρούς να βοηθήσουν τους ασθενείς να επιτύχουν αποτελεσματική αλλαγή του τρόπου ζωής, δήλω-

σε ο Bonaca. Για παράδειγμα, η παραδοσιακή ατομική CBT που παρέχεται στο γραφείο ενός θεραπευτή έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική, αλλά είναι ακριβή και μπορεί να μην καλύπτεται από την ασφάλιση υγείας. Επιπλέον, η πρόσβαση στη CBT περιορίζεται από τη διαθεσιμότητα των θεραπειών και την ανάγκη μετακίνησης στο γραφείο του θεραπευτή.

“Για αυτή τη δοκιμή, θέλαμε να μάθουμε αν ένα πρόγραμμα CBT για τον διαβήτη που είναι αυτοματοποιημένο και εξατομικευμένο θα ήταν αποτελεσματικό”, δήλωσε ο Bonaca. “Θέλαμε κάτι στο οποίο οι χρήστες θα μπορούσαν να έχουν πρόσβαση από ένα smartphone, το οποίο θα παρείχε όφελος μέσω μαθημάτων και δεξιοτήτων και το οποίο θα ήταν εξατομικευμένο μέσω μιας διαδικασίας ερωτήσεων”.

Ο Bonaca και οι συνεργάτες του συμπεριέλαβαν 668 ενήλικες με HbA1c <7%, των οποίων η μέση ηλικία κατά την έναρξη ήταν 58 έτη, ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 35 kg/m² και η διάμεση τιμή της HbA1c ήταν 8,1%. Ο διάμεσος αριθμός αντιυπεργλυκαιμικών φαρμάκων ανά ασθενή κατά την εγγραφή στη μελέτη ήταν 2.

Οι ερευνητές μέτρησαν τα επίπεδα HbA1c των συμμετεχόντων στις 90 και 180 ημέρες και οι μισοί από τους συμμετέχοντες έλαβαν τυχαία την εφαρμογή BT-001 ή μια εφαρμογή ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν απεριόριστη ιατρική θεραπεία καθοδηγούμενη από κατευθυντήριες γραμμές.

Οι ενήλικες στην ομάδα BT-001 κλήθηκαν να ολοκληρώσουν 1 μάθημα την εβδομάδα με στόχο την ανάπτυξη δεξιοτήτων και την αλλαγή συμπεριφοράς, αλλά μπορούσαν να ολοκληρώσουν περισσότερα μαθήματα εάν το επιθυμούσαν. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή των επιπέδων HbA1c στις 90 και 180 ημέρες. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν

αλλαγές σε τυποποιημένες κλίμακες μέτρησης των αποτελεσμάτων που ανέφεραν οι ασθενείς, όπως η κατάθλιψη και η ποιότητα ζωής. Οι αλλαγές στη χρήση αντιυπεργλυκαιμικών φαρμάκων ήταν ένα προκαθορισμένο διερευνητικό αποτέλεσμα, σύμφωνα με την περίληψη.

Αποτελέσματα

Στις 90 ημέρες, η HbA1c μεταξύ των συμμετεχόντων που χρησιμοποιούσαν το BT-001 μειώθηκε κατά 0,4% ($p < 0.001$) σε σύγκριση με εκείνους που χρησιμοποιούσαν την εφαρμογή ελέγχου. Όσοι χρησιμοποίησαν το BT-001 διατήρησαν μείωση της HbA1c κατά 0,3% ($p < 0.01$) στις 180 ημέρες. Στο τέλος της μελέτης, το 24% των συμμετεχόντων στην ομάδα ελέγχου είχε αύξηση της φαρμακευτικής θεραπείας σε σύγκριση με το 14,4% στην ομάδα BT-001. Επίσης, ενώ περισσότεροι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου ξεκίνησαν ινσουλίνη ή αύξησαν τη δόση τους, περισσότεροι συμμετέ-

χοντες στην ομάδα BT-001 διέκοψαν την ινσουλίνη ή μπόρεσαν να μειώσουν τη δόση τους.

“Είδαμε μια σαφή επίδραση της δόσης με την ψηφιακή CBT”, δήλωσε ο Bonaca. “Δηλαδή, το αντιυπεργλυκαιμικό αποτέλεσμα αυξήθηκε σε άμεση αναλογία με τον αριθμό των μαθημάτων που ολοκλήρωσαν οι συμμετέχοντες. Όσο περισσότερα μαθήματα έκαναν, τόσο μεγαλύτερες ήταν οι μειώσεις της HbA1c που πέτυχαν. Οι συμμετέχοντες ηλικίας άνω των 75 ετών τα πήγαν εξίσου καλά με τους νεότερους ασθενείς, αν ολοκλήρωσαν τον ίδιο αριθμό μαθημάτων”.

Το BT-001 δεν ήταν χρονοβόρο, πρόσθεσε ο Bonaca, με τους χρήστες να αφιερώνουν συνήθως λιγότερο από 6 λεπτά την ημέρα στη χρήση του. Ο Bonaca και οι συνεργάτες του, καθώς και άλλες ερευνητικές ομάδες, διεξάγουν μελέτες παρακολούθησης για να μάθουν περισσότερα σχετικά με τις επιπτώσεις της ψηφιακής CBT σε διαφορετικά μοντέλα παροχής και για μεγαλύτερη έκθεση.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Το περιοδικό “**Αθηρολογία**” είναι επίσημο τριμηνιαίο περιοδικό της **Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης Βορείου Ελλάδος** και σκοπό έχει την καταγραφή της επιστημονικής δραστηριότητας τόσο των μελών της όσο και των λοιπών ιατρών που οι δραστηριότητες τους έχουν σχέση με το αντικείμενο της Εταιρείας καθώς και την συνεχή ενημέρωση και επιμόρφωση αυτών. Δημοσιεύει πρωτότυπες κλινικές και πειραματικές εργασίες, ενδιαφέρουσες περιπτώσεις και ανασκοπήσεις που άπτονται του αντικειμένου της Εταιρείας. Επίσης κάθε έκδοση περιλαμβάνει ένα άρθρο που αναφέρεται σε μια προσωπικότητα της ιατρικής επιστήμης καθώς και βιβλιογραφική ενημέρωση.

Ειδικές οδηγίες προς τους συγγραφείς

1. Τα κείμενα που αποστέλλονται προς δημοσίευση πρέπει να ακολουθούν το σύστημα σύνταξης Vancouver
 2. Η συντακτική επιτροπή κάνει γνωστό ότι κείμενα που δεν έχουν γραφεί σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές, δεν γίνονται δεκτά και επιστρέφονται στους συγγραφείς.
 3. Κάθε άρθρο που υποβάλλεται στο περιοδικό συνοδεύεται απαραίτητα από επιστολή η οποία πρέπει να αναφέρει: 1) την κατηγορία της εργασίας, 2) ότι η εργασία δεν έχει δημοσιευθεί (εν μέρει ή εξ ολοκλήρου) σε άλλο ελληνικό ή ξένο περιοδικό, 3) ότι η εργασία εγκρίθηκε από όλους τους συγγραφείς οι οποίοι πρέπει να συνυπογράψουν την επιστολή.
 4. Όλα τα άρθρα υποβάλλονται στην Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης Βορείου Ελλάδος ή στον διευθυντή σύνταξης του περιοδικού.
 5. Επειδή το περιοδικό εκδίδεται εξ ολοκλήρου με ηλεκτρονικά μέσα, μαζί με το κείμενο απαραίτητη είναι η αποστολή ενός e-mail που θα περιέχει το πλήρες κείμενο της εργασίας, τους πίνακες κλπ. Στο e-mail θα πρέπει να αναγράφεται το όνομα του συγγραφέα, ο τίτλος του άρθρου, καθώς και το ακριβές όνομα και η έκδοση του προγράμματος επεξεργασίας του κειμένου που χρησιμοποιήθηκε. Εάν οι κριτές υποδείξουν διορθώσεις, τότε το τελικό κείμενο αποστέλλεται ηλεκτρονικά στην Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης Βορείου Ελλάδος ή στον διευθυντή σύνταξης του περιοδικού.
 6. Μετά τον έλεγχο και εφόσον η εργασία εκπληρώνει τις οδηγίες για τους συγγραφείς, στέλνεται για διπλή κρίση και στη συνέχεια διορθώνεται από τους συγγραφείς σύμφωνα με τις υποδείξεις των κριτών.
 7. Οι εργασίες που δημοσιεύονται αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Αναδημοσίευση (ολική ή μερική) επιτρέπεται μόνον ύστερα από έγγραφη άδεια του περιοδικού. Η δημοσίευση μιας εργασίας δεν συνεπάγεται αποδοχή των απόψεων των συγγραφέων από μέρος του περιοδικού.
- Η τήρηση των παραπάνω οδηγιών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη δημοσίευση μιας εργασίας. Βασικά κριτήρια αποδοχής μιας εργασίας είναι η πρωτοτυπία αυτής, η σαφής σύνταξη, η ύπαρξη κατάλληλης μεθοδολογίας, η επάρκεια των δεδομένων, η σημαντικότητα των πληροφοριών και το θέμα να έχει γενικό ιατρικό ενδιαφέρον.

Σύνταξη των χειρογράφων

1. Απαραίτητη είναι η γλωσσική ομοιομορφία.
2. Ολόκληρο το χειρόγραφο (και η βιβλιογραφία) θα δακτυλογραφείται σε διπλό διάστημα. Να μη στοιχίζετε το κείμενο δεξιά. Κάθε στοιχείο του χειρογράφου θα πρέπει να αρχίζει σε καινούργια σελίδα με την εξής σειρά: σελίδα με τον τίτλο, περίληψη (ελληνική και αγγλική) και πρόσθετοι όροι ευρετηρίου (λέξεις κλειδιά), κείμενο, ευχαριστίες, βιβλιογραφικές παραπομπές, πίνακες, εικόνες, λεζάντες των εικόνων. Οι σελίδες θα αριθμούνται διαδοχικά, αρχίζοντας με τη σελίδα του τίτλου.
3. Ανώτερο όριο κειμένου είναι οι 3000 λέξεις.

Ειδικότερα

Α. Σελίδα του τίτλου. Στη σελίδα αυτή αναγράφονται: 1) ο τίτλος του άρθρου, ο οποίος πρέπει να είναι σύντομος (όχι περισσότερες από 12 λέξεις). Συντμήσεις δεν επιτρέπονται στον τίτλο, 2) ένας συντομότερος τίτλος ή υπότιτλος με λιγότερα από 40 γράμματα, αν είναι αναγκαίος, 3) το όνομα και το επίθετο κάθε συγγραφέα και οι υψηλότεροι ακαδημαϊκοί τίτλοι, 4) το ίδρυμα, κλινική, εργαστήριο, κλπ. από το οποίο προέρχεται η εργασία, 5) το όνομα, η διεύθυνση και τα τηλέφωνα, fax, e-mail του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία (στα ελληνικά και αγγλικά).

Β. Περίληψη στην ελληνική γλώσσα. Η περίληψη θα έχει μέχρι 200 λέξεις και θα αναφέρει το σκοπό της εργασίας, τη βασική μεθοδολογία, τα κύρια ευρήματα και τα κύρια αποτελέσματα και συμπεράσματα. Περίληψη δεν απαιτείται για τα άρθρα σύνταξης, τα σχόλια, τα γενικά θέματα και τα ειδικά άρθρα. Κάτω από την περίληψη θα σημειώνονται 3-5 πρόσθετοι όροι ευρετηρίου (λέξεις κλειδιά).

Γ. Περίληψη στην αγγλική γλώσσα. Περιλαμβάνει τα ονόματα των συγγραφέων, τον τίτλο της εργασίας και το κέντρο από το οποίο προέρχεται αυτή. Το περιεχόμενο της είναι παρόμοιο της ελληνικής και είναι το ίδιο δομημένη. Σημειώνονται και οι λέξεις ευρετηρίου (key words) στην αγγλική γλώσσα.

Δ. Κείμενο των κλινικών και πειραματικών εργασιών. Διαιρείται σε τμήματα με τις επικεφαλίδες εισαγωγή, μέθοδοι, αποτελέσματα, συζήτηση.

Εισαγωγή. Καθορίζεται ο σκοπός της εργασίας, παρατίθενται οι αυστηρώς απαραίτητες βιβλιογραφίες και δεν ανασκοπείτε το θέμα εκτενώς.

Μέθοδοι. Περιγράφεται με σαφήνεια ο τρόπος επιλογής του υλικού μελέτης. Περιγράφονται επίσης η μέθοδος, οι συσκευές και οι τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν με αρκετές λεπτομέρειες ώστε να επιτρέπεται σε άλλους συγγραφείς να αναπαράγουν τα αποτελέσματα. Για καθιερωμένες μεθόδους, απλώς αναφέρονται και δίδεται η σχετική βιβλιογραφία.

Στην περίπτωση ερευνών που αφορούν ανθρώπους τονίστε ιδιαίτερα ότι η έρευνα πραγματοποιήθηκε με βάση την υπουργική απόφαση Α6/10983/1 (ΦΕΚ 886/Β20, 13,84) για τη "Διεξαγωγή κλινικών δοκιμών φαρμάκων και την προστασία του ανθρώπου".

Οι στατιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν να περιγράφονται ικανοποιητικά και κατανοητά.

Αποτελέσματα. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ολοκληρωμένα αλλά σύντομα. Να μην επαναλαμβάν-

νονται στο κείμενο τα στοιχεία που περιλαμβάνονται στους πίνακες ή τα σχεδιαγράμματα.

Συζήτηση. Να τονίζονται οι νέες και σημαντικές απόψεις που υποστηρίζει η μελέτη και τα συμπεράσματα που προκύπτουν. Να μην επαναλαμβάνονται λεπτομερώς τα δεδομένα που περιγράφονται στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων. Να γίνεται αναφορά στη σημασία που έχουν τα ευρήματα και να συσχετίζονται με παρατηρήσεις που αναφέρονται σε άλλες ανάλογες μελέτες. Τα συμπεράσματα να συνδέονται με τους στόχους της μελέτης.

Ευχαριστίες. Απευθύνονται μόνο στα πρόσωπα τα οποία έχουν ουσιαστική συμβολή στη μελέτη.

Βιβλιογραφίες. Οι βιβλιογραφικές παραπομπές αριθμούνται διαδοχικά και με τη σειρά με την οποία αναφέρονται στο κείμενο. Για τη βιβλιογραφία χρησιμοποιείται, όπως ήδη αναφέρθηκε, το σύστημα Vancouver. Η χρήση περιλήψεων ως βιβλιογραφικών παραπομπών πρέπει να αποφεύγεται. Επίσης οι "αδημοσίευτες παρατηρήσεις" και η "προσωπική επικοινωνία". Εργασίες που έχουν γίνει δεκτές για δημοσίευση, χωρίς όμως να έχουν δημοσιευθεί ακόμη, μπορεί να αναφερθούν στη βιβλιογραφία, οπότε μετά το περιοδικό σημειώνεται η φράση "δεκτή για δημοσίευση".

* Τα φάρμακα θα αναφέρονται με τη βραχεία επίσημη ονομασία και όχι με το όνομα του σκευάσματος.

Παραδείγματα γραφής βιβλιογραφιών

Σε γενικές γραμμές προηγούνται τα ονόματα των συγγραφέων (μετά το επώνυμο και το αρχικό του ονόματος "χωρίς τελείες" ακολουθεί κόμμα και το επώνυμο του επόμενου συγγραφέα), και ακολουθεί ο τίτλος της εργασίας, το περιοδικό σε συντομογραφία, (με βάση το Index Medicus) το έτος, ο τόμος του περιοδικού, άνω και κάτω τελείες και οι σελίδες του άρθρου (πρώτη και τελευταία). Οι συγγραφείς είναι υπεύθυνοι για την ακρίβεια των βιβλιογραφιών και την ορθή αναγραφή τους.

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο αριθμούνται με αύξοντα αριθμό (1,2,3 κ.ο.κ.) ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται και γράφονται μέσα σε παρένθεση. Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές και μόνον αυτές πρέπει να υπάρχουν με την ίδια σειρά στον κατάλογο της βιβλιογραφίας.

Παραδείγματα για τον κατάλογο βιβλιογραφίας

1. Από περιοδικό

Αναγράφονται μέχρι και οι τρεις πρώτοι συγγραφείς. Στις περιπτώσεις που είναι περισσότεροι προστίθενται οι λέξεις et al):

Khovidhunkit W, Shigenaga J, Moser A, et al.: Cholesterol efflux by acute-phase high density lipoprotein. Role of lecithin-cholesterol acyltransferase. *J. Lipid. Res.* 2001,42:967-975

2. Από κεφάλαιο σε βιβλίο:

Fulginiti VA. Immunologic responses to infection. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. Textbook of pediatric infectious diseases, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1987: 28-40.

3. Από δημοσίευση σε τόμο πρακτικών:

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC

compatible donor. In: White HJ, Smith R, eds. Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Hematology. Houston: International Society for Experimental Hematology, 1974: 44-6.

4. Από διδακτορική διατριβή

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen. Berkeley. California: University of California. 1965: 156 Thesis.

5. Από περίληψη πρακτικών

Bermuder LE, Petrofsky M, Young LS. Azithromycin for prophylaxis of disseminated *M. avium* complex infection in mice (abstract 1617). In: Program and Abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1992 Aug 8-13, (Orlando, FL USA). Washington DC: American Society for Microbiology; 1992: 388.

Οδηγίες για πίνακες και εικόνες

Πίνακες. Δακτυλογραφείται κάθε πίνακας σε χωριστό φύλο με διπλό διάστημα. Αριθμούνται διαδοχικά οι πίνακες με αραβικούς αριθμούς και σημειώνεται ένας βραχύς τίτλος για τον καθένα.

Εικόνες. Τα σχήματα, και οι φωτογραφίες συνυποβάλλονται με την εργασία σε ηλεκτρονική μορφή. Εφόσον χρησιμοποιούνται φωτογραφίες ασθενών, το πρόσωπό τους δεν πρέπει να αναγνωρίζεται. Στην αντίθετη περίπτωση επιβάλλεται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς ή των γονέων του για τη δημοσίευση της φωτογραφίας. Όλες οι εικόνες αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

Υπότιτλοι. Δακτυλογραφούνται σε διπλό διάστημα, χωριστή σελίδα και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς. Οποιοδήποτε σύμβολο χρησιμοποιείται για τις εικόνες, πρέπει να εξηγείται στους υπότιτλους με ακρίβεια.

ΑΘΗΡΟ *δοχία*



ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ
ΒΟΡΕΙΟΥ ΕΛΛΑΔΟΣ

Τσιμισκή 89,
546 22 Θεσσαλονίκη

T: 2310256839
F: 2310256839

info@eabe.org

www.eabe.org