



Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας

Χημική και Βιομοριακή Ανάλυση

Διπλωματική Εργασία

Βιοδείκτες Καρδιαγγειακών Νοσημάτων: Σύγχρονη εργαστηριακή  
διερεύνηση και κλινική αξία για τους ασθενείς.

Ελένη-Μαρία Ρεμούνδου

Χημικός

Επιβλέπων καθηγητής: Μαργαρίτης Αυγέρης

Πάτρα, Ιούνιος 2023

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία της φοιτήτριας Ελένη-Μαρία Ρεμούνδου που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.



Βιοδείκτες Καρδιαγγειακών Νοσημάτων: Σύγχρονη εργαστηριακή  
διερεύνηση και κλινική αξία για τους ασθενείς.

Ελένη-Μαρία Ρεμούνδου

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:

**Μαργαρίτης Αυγέρης**  
Αναπληρωτής Καθηγητής Κλινική Χημείας  
Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Συν-Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

**Αικατερίνη Κωνσταντίνου**  
BSc, MSc, PhD,  
ΣΕΠ Εργαστηρίων Βιολογίας ΕΑΠ

Πάτρα, Ιούνιος 2023

*Ελένη-Μαρία Ρεμούνδου, Βιοδείκτες Καρδιαγγειακών  
Νοσημάτων: Σύγχρονη εργαστηριακή διερεύνηση και κλινική αξία  
για τους ασθενείς.*

*Αφιερώνω αυτή την εργασία στο σύζυγο μου, Παναγιώτη  
και στο παιδάκι μας, Δημήτρη*

## Περίληψη

Η καρδιά είναι το κέντρο της κυκλοφορίας του αίματος. Αποτελείται από μια κεντρική αντλία που διοχετεύει αίμα σε όλα τα σημεία του σώματος και από κοιλότητες οι οποίες υποδέχονται από τις φλέβες το αίμα που έχει χρησιμοποιηθεί και το προωθούν στους πνεύμονες, όπου επανοξυγονώνεται για να φτάσει ξανά στην κεντρική αντλία.

Όταν τα μυοκύτταρα γίνεται νεκρωτικά, χάνουν την ακεραιότητα της μεμβράνης τους και ενδοκυτταρικά μακρομόρια διαχέονται στο καρδιακό διάμεσο υλικό και έπειτα στα καρδιακά μικροαγγεία και λεμφαγγεία. Τα μακρομόρια εκείνα είναι ανιχνεύσιμα στη περιφερειακή κυκλοφορία και ονομάζονται βιοδείκτες ή μοριακοί δείκτες καρδιακής λειτουργίας.

Οι σπουδαιότεροι βιοδείκτες είναι: τα νατριοδιουρητικά πεπτίδια, οι τροπονίνες, η κρεατινοφωσφοκινάση MB, η CRP, τα λιπίδια, η μυοσφαιρίνη, οι αμινοτρανσφεράσες, το ινωδογόνο, η ωμοκυστεΐνη καθώς και το ένζυμο φωσφολιπάση A2 με τον παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων.

Στην παρούσα εργασία αναπτύσσονται, πέραν των βιοδεικτών, οι αρχές κάποιων βασικών μεθόδων προσδιορισμού των βιοδεικτών. Τέλος, παρουσιάζονται οι παράγοντες πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων και οι συστάσεις που δίνονται από την ιατρική και επιστημονική κοινότητα παγκοσμίως.

## Λέξεις – Κλειδιά

Βιοδείκτης, Καρδιαγγειακά νοσήματα, Καρδιά, Πρόληψη

## Cardiovascular Disease Biomarkers: Modern Laboratory Investigation and Clinical Value for Patients

Eleni Maria Remoundou

### **Abstract**

The heart is the center of blood circulation. It consists of a central pump that circulates blood to all parts of the body and cavities that receive used blood from the veins and push it to the lungs, where it is reoxygenated to reach the central pump again.

When myocytes become necrotic, they lose their membrane integrity and intracellular macromolecules diffuse into the cardiac interstitium and then into the cardiac microvessels and lymphatics. These macromolecules are detectable in the peripheral circulation and are called biomarkers or molecular markers of cardiac function.

The most important biomarkers are: natriuretic peptides, troponins, creatine phosphokinase MB, CRP, lipids, myoglobin, aminotransferases, fibrinogen, homocysteine and the enzyme phospholipase A2 with platelet activating factor.

In this thesis, in addition to the biomarker, the principles of some basic methods for the determination of biomarkers are developed. Finally, the prevention factors of cardiovascular diseases and the recommendations given by the medical and scientific community worldwide are presented.

### **Keywords**

Biomarker, Cardiovascular disease, Heart, Prevention

## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	v
Abstract .....	vi
Περιεχόμενα .....	vii
Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων .....	ix
Κατάλογος Πινάκων.....	x
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια.....	xii
1. Περιγραφή του καρδιαγγειακού συστήματος.....	1
1.1 Η καρδιά .....	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.
1.2 Περιφερικό αγγειακό σύστημα.....	5
1.2.1 Δομή αρτηρίας.....	8
2. Καρδιαγγειακά νοσήματα.....	10
2.1 Κατηγορίες καρδιαγγειακών νοσημάτων .....	12
2.1.1 Στεφανιαία νόσος.....	13
2.1.2 Εξελικτική πορεία της αθηροσκλήρωσης.....	15
2.2 Έμφραγμα του μυοκαρδίου.....	18
2.3 Εγκεφαλοαγγειακή νόσος .....	22
3. Βιοδείκτες .....	24
3.1 Παράγοντες κινδύνου της αθηροσκλήρωσης.....	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.25
3.2 Αξιολόγηση των βιοδεικτών .....	26
3.3 Υπεριλιπιδαιμία .....	28
3.4 Κρεατινική κινάση - Ισοένζυμα.....	30
3.5 Καρδιακές τροπονίνες.....	32
3.6 Μυοσφαιρίνη.....	33
3.7 Αμινοτρανσφεράσες.....	34
3.8 Νατριουρητικό πεπτίδιο του εγκεφάλου .....	34
3.9 C – αντιδρώσα πρωτεΐνη .....	35
3.10 Ινωδογόνο .....	37
3.11 Ωμοκυστεΐνη .....	39
3.12 Φωσφολιπάση A <sub>2</sub> – Παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων ακετυλουδρολάση.....	42
4. Αρχές μεθόδου προσδιορισμού.....	45
4.1 Μέθοδος προσδιορισμού δυσλιπιδαιμίας .....	45
4.2 Μέθοδοι προσδιορισμού πρωτεϊνών .....	46
4.2.1 Νεφελομετρία και θολερομετρία.....	46
4.2.2 Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης ανάστροφης φάσης.....	46
4.2.3 ELISA.....	48
4.2.4 Φασματομετρία μάζας .....	49
4.3 Μέθοδος προσδιορισμού γενετικών βιοδεικτών.....	50
4.3.1 Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης PCR .....	50
4.3.2 PCR σε πραγματικό χρόνο.....	51
4.4 Μέθοδος προσδιορισμού αλληλουχίας νουκλεϊκών οξέων .....	53
4.4.1 Μέθοδος πυροφωσφορικού (Pyrosequencing) .....	53
4.4.1 Αλληλούχιση Sanger .....	54

4.4.1 Αλληλούχιση Επόμενης γενιάς (NGS) .....	55
5. Σύγχρονη κλινική πράξη.....	57
5.1 Ασθενείς με συμπτώματα εμφράγματος του μυοκαρδίου.....	57
5.2 Ασθενείς που παρακολουθούνται για καρδιακά νοσήματα.....	60
6. Παράγοντες πρόληψης.....	61
6.1 Πρωτογενής και πρωταρχική πρόληψη .....	62
6.1.1 Μεσογειακή διατροφή .....	64
6.2 Δευτερογενής πρόληψη και φαρμακευτικές θεραπείες.....	65
6.2.1 Συστάσεις NICE .....	65
6.2.2 Συστάσεις ATP III .....	68
6.2.3 Συστάσεις ACC/AHA .....	69
7. Συζήτηση-Συμπέρασμα .....	71
Βιβλιογραφία .....	75



## Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1.....	2
Εικόνα 2.....	3
Εικόνα 3 .....	4
Εικόνα 4.....	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.
Εικόνα 5.....	8
Εικόνα 6.....	10
Εικόνα 7.....	11
Εικόνα 8.....	14
Εικόνα 9.....	17
Εικόνα 10.....	18
Εικόνα 11.....	24
Εικόνα 12.....	29
Εικόνα 13.....	29
Εικόνα 14.....	31
Εικόνα 15.....	33
Εικόνα 16.....	36
Εικόνα 17.....	42
Εικόνα 18.....	47
Εικόνα 19.....	48
Εικόνα 20.....	49
Εικόνα 21.....	50
Εικόνα 22.....	52
Εικόνα 23.....	53
Εικόνα 24.....	54
Εικόνα 25.....	55
Εικόνα 26.....	56
Εικόνα 27.....	58
Εικόνα 28.....	61
Εικόνα 29.....	65
Εικόνα 30.....	72

## Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1 .....	58
Πίνακας 2 .....	58
Πίνακας 3 .....	59
Πίνακας 4 .....	60

## **Συντομογραφίες & Ακρωνύμια**

<b>CVD</b>	<b>Καρδιαγγειακή νόσος</b>
<b>EM</b>	<b>Έμφραγμα του μυοκαρδίου</b>
<b>ΗΚΓ</b>	<b>Ηλεκτροκαρδιογράφημα</b>
<b>LDL</b>	<b>Low Density Lipoprotein</b>
<b>HDL</b>	<b>High Density Lipoprotein</b>
<b>CDC</b>	<b>Center for Disease Control and Prevention</b>
<b>LoD</b>	<b>Limit of Detection</b>
<b>LoQ</b>	<b>Limit of Quantitation</b>
<b>CK</b>	<b>Creatine Kinase</b>
<b>CRP</b>	<b>C Reactive Protein</b>
<b>BNP</b>	<b>Brain Natriuretic Peptide</b>
<b>ELISA</b>	<b>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</b>
<b>NGS</b>	<b>Next Generation Sequencing</b>
<b>MD</b>	<b>Mediterranean Diet</b>

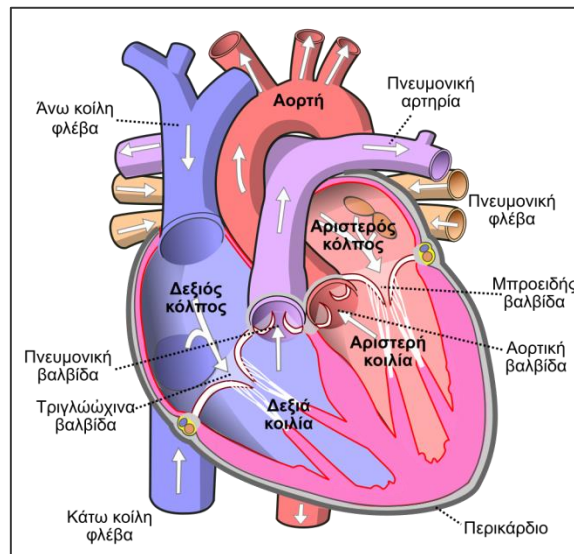
## **1. Περιγραφή του καρδιαγγειακού συστήματος**

Το κυκλοφορικό σύστημα είναι ένα κλειστό σύστημα σωλήνων μέσα στους οποίους κυκλοφορεί – με τη βοήθεια μιας κεντρικής αντλίας, που είναι η καρδιά – το αίμα. Το κυκλοφορικό σύστημα υποδιαιρείται σε δύο τμήματα: το καρδιαγγειακό σύστημα και το λεμφικό.

Στη δομή του καρδιαγγειακού συστήματος περιλαμβάνονται οι ιδιότητες που παρουσιάζουν τα αγγεία, που συμμετέχουν κατά την κυκλοφορία του αίματος, αλλά και της καρδιάς, καθώς είναι το όργανο που αντλεί το αίμα μέσα σε αυτά. Επίσης, η φυσιολογία του καρδιακού ιστού εξαρτάται τόσο από τις ηλεκτρικές και μηχανικές ιδιότητες των καρδιακών κυττάρων, όσο και από την ενσωματωμένη δραστηριότητα τους στην άθικτη καρδιά. Η δραστηριότητα αυτή βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο τόσο ενδογενών, που αφορούν την ίδια την καρδιά, όσο και εξωγενών μηχανισμών (νευρική λειτουργία και ορμόνες). Αποτέλεσμα των μηχανισμών αυτών είναι η δυνατότητα της καρδιάς να ρυθμίζει την ποσότητα του εξερχόμενου απ' αυτή αίματος ανάλογα με τις συνεχώς μεταβαλλόμενες απαιτήσεις των ιστών. Η «διαδρομή» που ακολουθεί το αίμα στα αγγεία έχει πλήρη συσχέτιση με την πίεση που παρουσιάζουν οι αρτηρίες και οφείλεται στην καρδιά και στην τοπική αντίσταση των αγγείων. (McGeown, 2002)

### **1.1 Η καρδιά**

Η καρδιά είναι ένα κοίλο μυώδες όργανο. Βρίσκεται στο πρόσθιο μεσαύλιο, ανάμεσα στους δύο πνεύμονες, πίσω από το στήρνο και τους πλευρικούς χόνδρους της 3<sup>ης</sup>-6<sup>ης</sup> πλευράς και πάνω από το κεντρικό τμήμα του διαφράγματος. Η καρδιά έχει σχήμα τρίπλευρης πυραμίδας με τη βάση προς τα δεξιά-πάνω και την κορυφή προς τα αριστερά-κάτω. Έχει το μέγεθος γροθιάς περίπου, με επιμήκη διάμετρο 12-15 εκ. και μεγαλύτερη εγκάρσια διάμετρο 11-14 εκ.



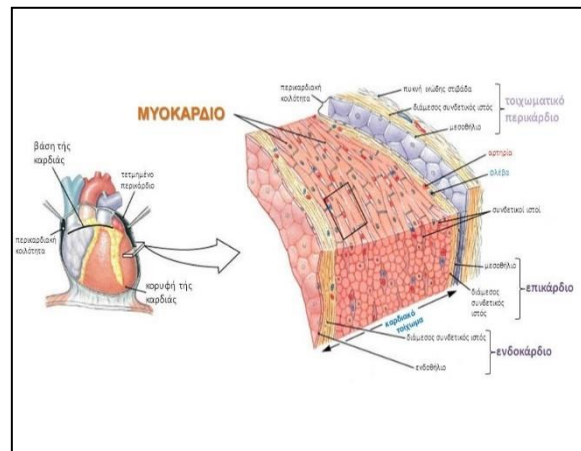
**Εικόνα 1 : Τα κύρια μέρη της ανθρώπινης καρδιάς**

Το εσωτερικό της καρδιάς χωρίζεται σε τέσσερα διαμερίσματα:

- Δεξιός και αριστερός κόλπος
- Δεξιά και αριστερή κοιλία

Οι δύο κόλποι χωρίζονται μεταξύ τους με το μεσοκολπικό διάφραγμα, ενώ μεταξύ των δύο κοιλιών παρεμβάλλεται το μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Κάθε κόλπος επικοινωνεί με τη σύστοιχη κοιλία με ένα στόμιο, που ονομάζεται κολποκοιλιακό στόμιο και κλείνει με μια βαλβίδα ειδικής κατασκευής. Στο δεξιό κολποκοιλιακό στόμιο βρίσκεται η τριγλώχιν βαλβίδα, ενώ στο αριστερό η διγλώχιν ή μιτροειδής βαλβίδα. Οι βαλβίδες αυτές είναι μονής κατεύθυνσης, είναι δηλαδή κατασκευασμένες έτσι, ώστε να επιτρέπουν τη ροή του αίματος μόνο από τους κόλπους προς τις κοιλίες και όχι αντίστροφα.

Από τις κοιλίες ξεκινούν οι αρτηρίες, που μεταφέρουν το αίμα προς την περιφέρεια, ενώ στους κόλπους καταλήγουν οι φλέβες, με τις οποίες το αίμα επιστρέφει στην καρδιά. Ειδικότερα, από την αριστερή κοιλία ξεκινά η αορτή και από τη δεξιά κοιλία η πνευμονική αρτηρία, ενώ στο δεξιό κόλπο χύνονται οι δύο κοίλες φλέβες (άνω και κάτω) και στον αριστερό κόλπο οι τέσσερις πνευμονικές φλέβες. Τα στόμια της αορτής και της πνευμονικής αρτηρίας κλείνουν με την αορτική και την πνευμονική βαλβίδα, που είναι και αυτές βαλβίδες μιας κατεύθυνσης, επιτρέπουν δηλαδή τη ροή του αίματος μόνο από την καρδιά προς την περιφέρεια.

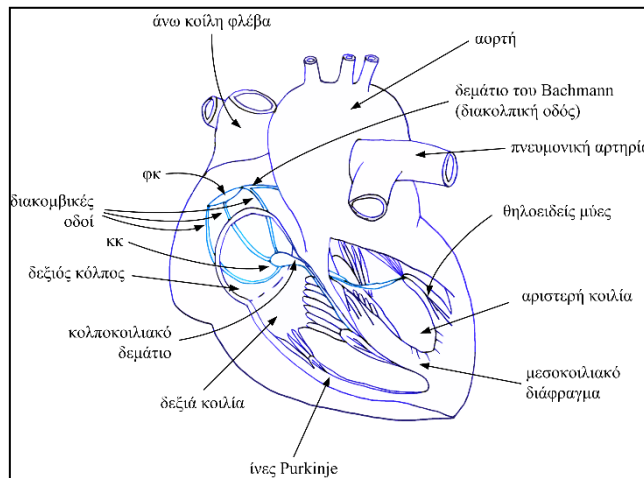


### Εικόνα 2 : Κατασκευή καρδιακού τοιχώματος

Η καρδιά βρίσκεται μέσα σε ένα λεπτό ινώδη σάκκο, και ονομάζεται περικάρδιο. Το διάκενο μεταξύ του περικαρδίου και εξωτερικά της μεμβράνης της καρδιάς χαρακτηρίζεται περικαρδιακή κοιλότητα και περιέχει μικρή ποσότητα ορώδους υγρού (περικαρδιακό υγρό).

Το τοίχωμα της καρδιάς αποτελείται από τρία στρώματα, που από έξω προς τα μέσα είναι: το επικάρδιο, το μυοκάρδιο και το ενδοκάρδιο. Το επικάρδιο είναι ένας ορογόνος υμένας, που επαλείφει την εξωτερική επιφάνεια της καρδιάς. Το μυοκάρδιο αποτελείται από ένα παχύ στρώμα γραμμωτών μυικών ινών ειδικής κατασκευής, οι οποίες διαπλέκονται μεταξύ τους και σχηματίζουν ένα δικτυωτό πλέγμα (σαν καλάθι), που είναι ισχυρότερο στις κοιλίες και ιδιαίτερα στην αριστερή. Κύριο γνώρισμα των καρδιακών ινών είναι ότι παρόλο που είναι γραμμωτές βρίσκονται ορισμένες εξειδικευμένες μυικές ίνες, που ονομάζονται ερεθισματογωγές ίνες του Purkinje και έχουν την ικανότητα να μεταφέρουν νευρικές διεγέρσεις. Το ενδοκάρδιο είναι ένας λεπτός υμένας, που επαλείφει το εσωτερικό των καρδιακών κοιλοτήτων.

Η καρδιά δεν χρησιμοποιεί για τη διατροφή της το αίμα που κυκλοφορεί στο εσωτερικό της, αλλά παίρνει αίμα από ιδιαίτερα αγγεία. Τα αγγεία αυτά είναι δύο αρτηρίες, η δεξιά και η αριστερή στεφανιαία αρτηρία, που εκφύονται από την αρχή της αορτής. Σπασμός ή μερική απόφραξη ενός κλάδου μιας στεφανιαίας αρτηρίας προκαλεί τη στηθάγχη, ενώ πλήρης απόφραξη στεφανιαία κλάδου προκαλεί το έμφραγμα του μυοκαρδίου.



**Εικόνα 3 : Σύστημα αγωγής διεγέρσεων της καρδιάς**

Η λειτουργία της καρδιάς ρυθμίζεται με ειδικό σύστημα αγωγής νευρικών διεγέρσεων, που ελέγχεται από το φυτικό νευρικό σύστημα. Το σύστημα αυτό συγκροτείται από νευρικά κύτταρα, νευρικές ίνες και τις μυικές ίνες του Purkinje και αποτελείται από τρία μέρη: φλεβώδης κόμβος, κολποκοιλιακός κόμβος και κολποκοιλιακό δερμάτιο του His.

Ο φλεβώδης κόμβος (φλεβοκόμβος ή κόμβος των Keith-Flack) είναι ένα άθροισμα νευρικών κυττάρων, που βρίσκονται στο πάνω μέρος του τοιχώματος του δεξιού κόλπου. Ο κόμβος αυτός αποτελεί το πρωτεύον (κύριο) κέντρο παραγωγής των νευρικών διεγέρσεων που ρυθμίζουν την καρδιακή λειτουργία, αποτελεί δηλαδή το βηματοδότη της καρδιάς.

Ο κολποκοιλιακός κόμβος (κόμβος των Aschoff-Tawara) είναι επίσης ένα άθροισμα νευρικών κυττάρων, που βρίσκονται στο κατώτερο μέρος του μεσοκοιλιακού διασφράγματος και αποτελεί το δευτερεύον λειτουργικό νευρικό κέντρο της καρδιάς.

Το δερμάτιο του His είναι μια δέσμη νευρικών ινών, που ξεκινά από τον κολποκοιλιακό κόμβο, πορεύεται μέσα στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα και διχάζεται σε δύο κλάδους (ένα για κάθε κοιλία), που καταλήγουν μέσα στο μυοκάρδιο στις μυικές ίνες του Purkinje.

Στο φλεβόκομβο απολήγουν νευρικές ίνες του φυτικού συστήματος, που επηρεάζουν τη λειτουργία της καρδιάς. Το συμπαθητικό σύστημα αυξάνει την

κινητικότητα του μυοκάρδιου και διευρύνει τα στεφανιαία αγγεία, ενώ το παρασυμπαθητικό έχει αντίθετη δράση. Οι διεγέρσεις που εκπορεύονται από το φλεβοκόμβο διαχέονται αρχικά στο μυοκάρδιο των κόλπων και προκαλούν τη συστολή τους. Στη συνέχεια οι διεγέρσεις φθάνουν στο κολποκοιλιακό κόμβο, ο οποίος με τη σειρά του τις μεταδίδει στο δεμάτιο του His, με το οποίο φθάνουν στο μυοκάρδιο των κοιλιών, προκαλώντας τη σε δεύτερο χρόνο συστολή τους, όταν πλέον έχει αρχίσει η διαστολή των κόλπων. (Τουσίμη, 1996) (M.K. Pugsley, 2000)

## **1.2 Περιφερικό αγγειακό σύστημα**

Τα αιμοφόρα αγγεία χωρίζονται σε τρεις τύπους:

- αρτηρίες,
- φλέβες
- τριχοειδή

Οι αρτηρίες χρησιμεύουν για τη μεταφορά του αίματος από το κέντρο (κάρδια) προς την περιφέρεια (ιστοί και όργανα). Το τοίχωμα τους παρουσιάζει μεγάλη ελαστικότητα και αποτελείται από τρία στρώματα (χιτώνες). Ο εξώ χιτώνας αποτελείται από συνδετικές και ελαστικές ίνες. Ο μέσος χιτώνας αποτελείται κυρίως από λείες μυικές ίνες, περιέχει όμως και πολλές ελαστικές ίνες. Ο έσω χιτώνας αποτελείται από ένα στρώμα επιθηλιακών κυττάρων, που ονομάζεται ενδοθήλιο.

Οι φλέβες χρησιμεύουν για την επιστροφή του αίματος από την περιφέρεια προς την καρδιά. Το τοίχωμα τους έχει την ίδια σε γενικές γραμμές κατασκευή με το αρτηριακό τοίχωμα, είναι όμως λεπτότερο και περιέχει λιγότερες μυικές ίνες. Επιπλέον, στον αυλό πολλών φλεβών (ιδιαίτερα στις φλέβες των κάτω άκρων) υπάρχουν τη ροή του αίματος από την περιφέρεια προς την καρδιά.

Τα αιμοφόρα τριχοειδή σχηματίζουν ένα πλούσιο δίκτυο αγγείων, που παρεμβάλλονται μεταξύ των αρτηριών και των φλεβών και χρησιμεύουν για την ανταλλαγή των αερίων και την ανταλλαγή της ύλης γενικά μεταξύ αίματος και ιστών. Το τοίχωμα τους αποτελείται από ένα λεπτό πέταλο συνδετικού ιστού, που επενδύεται από ενδοθήλιο και είναι διαβατό, επιτρέπει δηλαδή τη δίοδο αερίων και υγρών ουσιών από τον αυλό προς τα έξω και αντίστροφα.

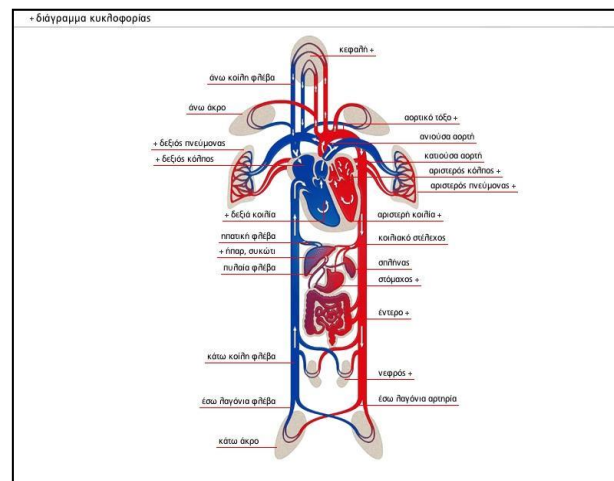
Τα αιμοφόρα αγγεία νευρούνται από το φυτικό νευρικό σύστημα, που δρά κυρίως πάνω στις αρτηρίες. Το συμπαθητικό σύστημα προκαλεί αγγειοσυσπασση, ενώ το



παρασυμπαθητικό αγγειοδιαστολή. Αρτηρίες και φλέβες πορεύονται συνήθως παράλληλα, μεταφέροντας το αίμα κατά την αντίστροφη κατεύθυνση, και ως επι το πλείστον χαρακτηρίζονται με το ίδιο όνομα (π.χ. μηριαία αρτηρία-μηριαία φλέβα).

### Μικρή και μεγάλη κυκλοφορία

Τα αιμοφόρα αγγεία σχηματίζουν δυο ανεξάρτητα κυκλώματα κυκλοφορίας του αίματος, που είναι: η μεγάλη ή συστηματική κυκλοφορία και η μικρή ή πνευμονική κυκλοφορία. (Τουσίμη, 1996)



**Εικόνα 4 : Η μεγάλη και μικρή κυκλοφορία**

Η μεγάλη κυκλοφορία αρχίζει από την αριστερή κοιλία με την αορτή που με τους κλάδους της μοιράζει οξυγονωμένο αίμα σε όλους ανεξαιρέτως τους ιστούς του σώματος, και τελειώνει στο δεξιό κόλπο με τις δυο (άνω και κάτω) κοίλες φλέβες, οι οποίες συγκεντρώνουν από ολόκληρο το σώμα το αίμα που περιέχει διοξείδιο του άνθρακα.

Η μικρή κυκλοφορία αρχίζει από τη δεξιά κοιλία με την πνευμονική αρτηρία, που διχάζεται σε δύο κλάδους και μεταφέρει το ακάθαρτο αίμα στα τριχοειδή των πνευμονικών κυψελίδων, από όπου (μετά την αποβολή του διοξειδίου του άνθρακα και την πρόσληψη οξυγόνου) το αίμα επιστρέφει καθαρό (οξυγονωμένο) στον αριστερό κόλπο της καρδιάς με τις τέσσερις πνευμονικές φλέβες. (Τουσίμη, 1996) (M.K. Pugsley, 2000)

## Κυριότερα αγγεία της μεγάλης κυκλοφορίας

### 1. Αορτή και κλάδοι της

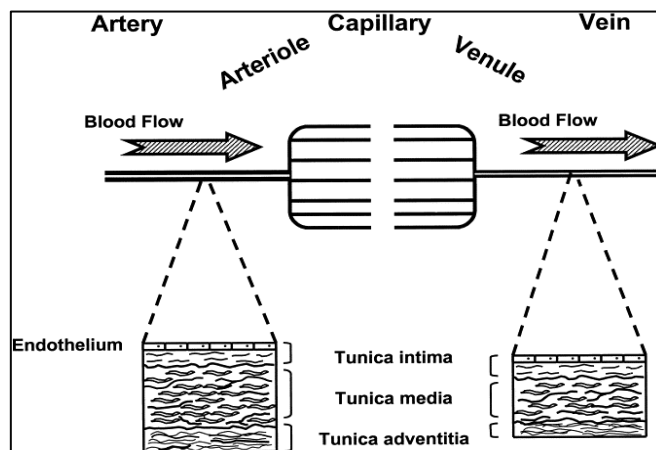
Η αορτή, είναι η μεγαλύτερη αρτηρία του σώματος. Εκφύεται από την αριστερή κοιλία της καρδιάς και μετά από μια σύντομη διαδρομή προς τα πάνω (ανιούσα αορτή) κάμπτεται τοξοειδώς προς τα πίσω και αριστερά (αορτικό τόξο) και συνεχίζει την πορεία της προς τα κάτω μπροστά από την σπονδυλική στήλη, περνά από το αορτικό τμήμα του διαφράγματος και φθάνει μπροστά από τον 4<sup>ο</sup> οσφυϊκό σπόνδυλο (κατιούσα αορτή), όπου διχάζεται στις δυο κοινές λαγόνιες αρτηρίες. Το τμήμα της κατιούσας αορτής πάνω από το διάφραγμα ονομάζεται θωρακική αορτή, ενώ το τμήμα κάτω από το διάφραγμα αποτελεί την κοιλιακή αορτή.

Στη διαδρομή της στο θώρακα και την κοιλία η αορτή δίνει διάφορους παράπλευρους κλάδους, που είναι κατά σειρά οι ακόλουθοι:

- i. Δεξιά και αριστερή στεφανιαίες αρτηρίες, που αποτελούν τα τροφοφόρα αγγεία της καρδιάς.
- ii. Κλάδοι του αορτικού τόξου: Ανώνυμη αρτηρία η οποία διχάζεται στη δεξιά κοινή καρωτίδα (τροφοδοτεί την κεφαλή) και τη δεξιά υποκλείδια αρτηρία (για το δεξιό άνω άκρο). Αριστερή κοινή καρωτίδα (για την κεφαλή). Αριστερή υποκλείδια (για το αριστερό άνω άκρο).
- iii. Κλάδοι της θωρακικής αορτής: Μεσοπλεύριες αρτηρίες. Δώδεκα σε κάθε πλευρά, πορεύονται στα μεσοπλεύρια διαστήματα (τοιχωματικές αρτηρίες). Βρογχικές αρτηρίες. Μια δεξιά και δύο αριστερά, αποτελούν τις τροφικές αρτηρίες των πνευμόνων. Οισοφαγικές αρτηρίες. Είναι 4-5 και τροφοδοτούν τον οισοφάγο.
- iv. Κλάδοι της κοιλιακής αορτής: Δεξιά και αριστερή νεφρικές αρτηρίες (για τους αντίστοιχους νεφρούς), Δεξιά και αριστερή έσω σπερματικές αρτηρίες (για τους αντίστοιχους όρχεις ή ωοθήκες). Κοιλιακή αρτηρία. Είναι μια και χωρίζεται σε τρεις κλάδους (αριστερή γαστρική, σπληνική, κοινή ηπατική), που τροφοδοτούν τα όργανα της άνω κοιλίας, Άνω μεσεντέρια (μία) και κάτω μεσεντέρια αρτηρία (μία). Τροφοδοτούν το λεπτό και παχύ έντερο. Κοινές λαγόνιες αρτηρίες (δεξιά και αριστερή). Αποτελούν τους τελικούς κλάδους στους οποίους αποσχίζεται η αορτή και τροφοδοτούν την ελάσσονα πύελο και τα κάτω άκρα. (Τουσίμη, 1996)

### 1.2.1 Δομή της αρτηρίας

Στη γενική περίπτωση, τα περισσότερα αιμοφόρα αγγεία αποτελούνται συνήθως από τρεις ιστολογικά διακριτές περιοχές. Κάθε περιοχή περιέχει μεταβλητές ποσότητες λείων μυϊκών κυττάρων και ελαστίνης. Η μεταβλητότητα στα κυτταρικά συστατικά καθορίζεται νωρίς στην ανάπτυξη και βασίζεται στη φυσιολογική λειτουργία που το αγγείο εξυπηρετεί σε ένα όργανο ή ιστό. Κάθε περιοχή ενός αιμοφόρου αγγείου ονομάζεται «χιτώνας» από τον λατινικό όρο που σημαίνει «μια μεμβράνη ή σχετική δομή που καλύπτει ένα μέρος του σώματος ή ένα όργανο». Ανατομικά (από τον αυλό του αιμοφόρου αγγείου προς τα έξω), αυτές οι περιοχές ονομάζονται εσωτερικός (intima), μέσος (media) και εξωτερικός χιτώνας (adventita).



**Εικόνα 5: Ροή του αίματος στο κυκλοφορικό σύστημα και η δομή της αρτηρίας**

Ο έσω χιτώνας, συνήθως το λεπτότερο συστατικό στρώμα, αποτελείται από ένα ενιαίο στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων τοποθετημένων σε μια βασική μεμβράνη (ή βασικό έλασμα). Κάτω από αυτό υπάρχει ένα υπο-ενδοθηλιακό ινο-ελαστικό στρώμα συνδετικού ιστού και ένα οργανωμένο στρώμα εσωτερικού ελαστικού ελάσματος που παρέχει ευελιξία και σταθερότητα στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επίσης σε στενή σχέση με τα ενδοθηλιακά κύτταρα βρίσκονται τα περιαγγειακά κύτταρα ή τα περικύτταρα. Τα περικύτταρα εκδηλώνουν επίσης συσταλτική ικανότητα, υποδηλώνοντας ότι αυτά τα κύτταρα διαθέτουν τις απαραίτητες πρωτεΐνες ακτίνης και μυοσίνης. Επομένως, μπορούν να ρυθμίσουν δυναμικά τη ροή του αίματος.

Το μέσο του χιτώνα περιέχει κυρίως λεία μυϊκά κύτταρα και ίνες ελαστίνης. Αυτά τα κυτταρικά στρώματα τείνουν να είναι πιο οργανωμένα σε μεγαλύτερες αρτηρίες λόγω

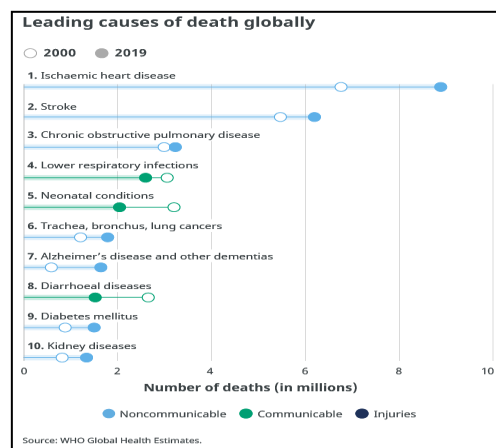
της λειτουργίας που παίζουν αυτά τα αγγεία στην κίνηση μεγάλων όγκων αίματος. Ένα άλλο στρώμα που είναι κοινό σε αυτή την περιοχή του αιμοφόρου αγγείου είναι ένα εξωτερικό ελαστικό έλασμα που παρέχει δομική υποστήριξη.

Το τελευταίο και πιο εξωτερικό στρώμα του αιμοφόρου αγγείου είναι ο εξωτερικός χιτώνας που αποτελείται σχεδόν εξ ολοκλήρου από ινοελαστικό συνδετικό ιστό. (M.K. Pugsley, 2000)

## 2. Καρδιαγγειακά νοσήματα

Ως καρδιαγγειακή νόσος ( CVD ) χαρακτηρίζεται οποιαδήποτε ασθένεια η οποία αφορά την καρδιά ή τα αιμοφόρα αγγεία . Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν μια κατηγορία ασθενειών που περιλαμβάνει: στεφανιαίες παθήσεις (π.χ. στηθάγχη , έμφραγμα), εγκεφαλικό επεισόδιο , καρδιακή ανεπάρκεια , υπερτασική καρδιακή νόσο , ρευματική καρδιοπάθεια , μυοκαρδιοπάθεια , μη φυσιολογικούς καρδιακούς ρυθμούς , συγγενή καρδιακή νόσο , βαλβιδοπάθεια , καρδίτιδα , ανευρύσματα αορτής ,περιφερική αρτηριακή νόσο , θρομβοεμβολική νόσο και φλεβική θρόμβωση . (Shanthi Mendis, 2011)

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως. Η στεφανιαία νόσος και το εγκεφαλικό ευθύνονται για το 80% των καρδιαγγειακών θανάτων στους άνδρες και το 75% των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα στις γυναίκες. Οι περισσότερες καρδιαγγειακές παθήσεις επηρεάζουν τους ηλικιωμένους. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το 11% των ατόμων μεταξύ 20 και 40 ετών έχουν καρδιαγγειακή νόσο, ενώ το 37% μεταξύ 40 και 60 ετών, το 71% των ατόμων μεταξύ 60 και 80 ετών και το 85% των ατόμων άνω των 80 ετών έχουν καρδιαγγειακή νόσο. Η μέση ηλικία θανάτου από στεφανιαία νόσο στον ανεπτυγμένο κόσμο είναι γύρω στα 80, ενώ στον αναπτυσσόμενο κόσμο είναι γύρω στα 68. Η καρδιαγγειακή νόσος συνήθως διαγιγνώσκεται επτά έως δέκα χρόνια νωρίτερα στους άνδρες από ότι στις γυναίκες. (Shanthi Mendis, 2011) (Lancet, 2015)

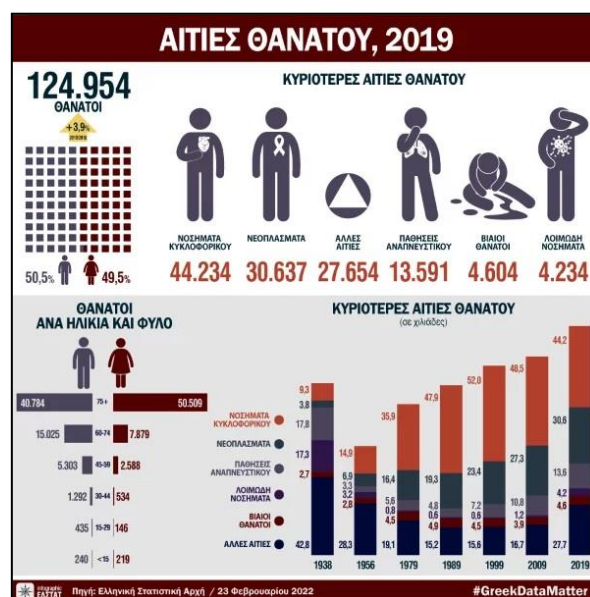


Εικόνα 6 : Αιτίες θανάτου παγκοσμίως έτος 2019

από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί διαφέρουν ανάλογα με τη εκάστοτε νόσο. Υπολογίζουν οι ειδικοί ότι οι διατροφικές συνήθειες - καταχρήσεις σχετίζονται με το 53% των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα. Η στεφανιαία νόσος, το εγκεφαλικό επεισόδιο και η περιφερική αρτηριακή νόσος περιλαμβάνουν αθηροσκλήρωση . Αυτό μπορεί να προκληθεί απο υψηλή αρτηριακή πίεση , κάπνισμα , σακχαρώδη διαβήτη , έλλειψη άσκησης , παχυσαρκία , υψηλή χοληστερόλη στο αίμα , κακή διατροφή, υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και κακό ύπνο , μεταξύ άλλων. Η υψηλή αρτηριακή πίεση ,από την άλλη, εκτιμάται ότι ευθύνεται περίπου για το 13% των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ ο καπνός ευθύνεται για το 9%, ο διαβήτης το 6%, η έλλειψη άσκησης το 6% και η παχυσαρκία το 5%.

Υπολογίζεται ότι μέχρι και το 90% της καρδιαγγειακής νόσου μπορεί να προληφθεί. Η πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου έχει να κάνει με τη βελτίωση των παραγόντων κινδύνου μέσω: υγιεινής διατροφής , άσκησης, αποφυγής του καπνού τσιγάρου και περιορισμού της πρόσληψης αλκοόλ. Η αντιμετώπιση παραγόντων κινδύνου, όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση, τα λιπίδια του αίματος και ο διαβήτης είναι επίσης ευεργετική. Η θεραπεία ατόμων που έχουν στρεπτόκοκκο με αντιβιοτικά μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ρευματικής καρδιακής νόσου. (Henry C. McGill Jr., 2008) (Fuster V, 2010)



Εικόνα 7 : Οι κύριες αιτίες θανάτου στην Ελλάδα το έτος 2019 (ΕΛΣΤΑΤ, 2022)

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου για καρδιακές παθήσεις: ηλικία, φύλο, χρήση καπνού, σωματική αδράνεια, υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, ανθυγιεινή διατροφή, παχυσαρκία, γενετική προδιάθεση και οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων, αυξημένη αρτηριακή πίεση (υπέρταση), αύξηση του σακχάρου στο αίμα (σακχαρώδης διαβήτης), αυξημένη χοληστερόλη στο αίμα (υπερλιπιδαιμία), μη διαγνωσμένη κοιλιοκάκη, ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, φτώχεια και χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, ατμοσφαιρική ρύπανση και κακός ύπνος. Ενώ η ατομική συμβολή κάθε παράγοντα κινδύνου ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών κοινοτήτων ή εθνοτικών ομάδων, η συνολική συμβολή αυτών των παραγόντων κινδύνου είναι πολύ συνεπής. Μερικοί από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, το φύλο ή το οικογενειακό ιστορικό/γενετική προδιάθεση, είναι αμετάβλητοι. Ωστόσο, πολλοί σημαντικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μπορούν να τροποποιηθούν από την αλλαγή του τρόπου ζωής, την κοινωνική αλλαγή, τη φαρμακευτική θεραπεία. Τα άτομα με παχυσαρκία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών. (Go AS, 2013)

## **2.1 Κατηγορίες καρδιαγγειακών νοσημάτων**

Υπάρχουν πολλές καρδιαγγειακές παθήσεις που αφορούν τα αιμοφόρα αγγεία. Είναι γνωστές ως αγγειακές παθήσεις.

- Στεφανιαία νόσος (επίσης γνωστή ως στεφανιαία νόσος και ισχαιμική καρδιοπάθεια)
- Περιφερική αρτηριακή νόσος - ασθένεια των αιμοφόρων αγγείων που παρέχουν αίμα στα χέρια και τα πόδια
- Εγκεφαλοαγγειακή νόσος – νόσος των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν με αίμα τον εγκέφαλο (συμπεριλαμβάνεται το εγκεφαλικό επεισόδιο)
- Στένωση νεφρικής αρτηρίας
- Αορτικό ανευρύσμα

Υπάρχουν επίσης πολλές καρδιαγγειακές παθήσεις που αφορούν την καρδιά.

- Καρδιομυοπάθεια – παθήσεις του καρδιακού μυός
- Υπέρτασική καρδιοπάθεια – καρδιακές παθήσεις δευτερογενείς σε υψηλή αρτηριακή πίεση ή υπέρταση



- Καρδιακή ανεπάρκεια - ένα κλινικό σύνδρομο που προκαλείται από την αδυναμία της καρδιάς να παρέχει επαρκή αίμα στους ιστούς για να καλύψει τις μεταβολικές τους ανάγκες
- Πνευμονική καρδιοπάθεια – ανεπάρκεια στη δεξιά πλευρά της καρδιάς με συμμετοχή του αναπνευστικού συστήματος
- Καρδιακές δυσρυθμίες – ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού
- Φλεγμονώδης καρδιοπάθεια
  - ο Ενδοκαρδίτιδα - φλεγμονή του εσωτερικού στρώματος της καρδιάς, του ενδοκαρδίου . Οι δομές που εμπλέκονται πιο συχνά είναι οι καρδιακές βαλβίδες .
  - ο Φλεγμονώδης καρδιομεγαλία
  - ο Μυοκαρδίτιδα – φλεγμονή του μυοκαρδίου , του μυϊκού τμήματος της καρδιάς, που προκαλείται συχνότερα από ιογενή λοίμωξη και λιγότερο συχνά από βακτηριακές λοιμώξεις, ορισμένα φάρμακα, τοξίνες και αυτοάνοσες διαταραχές. Χαρακτηρίζεται εν μέρει από διήθηση της καρδιάς από λεμφοκυτταρικούς και μονοκυτταρικούς τύπους λευκών αιμοσφαιρίων .
  - ο Ηωσινοφιλική μυοκαρδίτιδα - φλεγμονή του μυοκαρδίου που προκαλείται από παθολογικά ενεργοποιημένα ηωσινόφιλα λευκά αιμοσφαίρια. Αυτή η διαταραχή διαφέρει από τη μυοκαρδίτιδα ως προς τα αίτια και τις θεραπείες της.
- Βαλβιδοκαρδιοπάθεια
- Συγγενείς καρδιακές παθήσεις – δυσπλασίες στη δομή της καρδιάς που υπάρχουν κατά τη γέννηση
- Ρευματική καρδιοπάθεια – βλάβη των καρδιακών μυών και των βαλβίδων λόγω ρευματικού πυρετού που προκαλείται από *Streptococcus pyogenes* , μια στρεπτοκοκκική λοίμωξη ομάδας A . (disease)

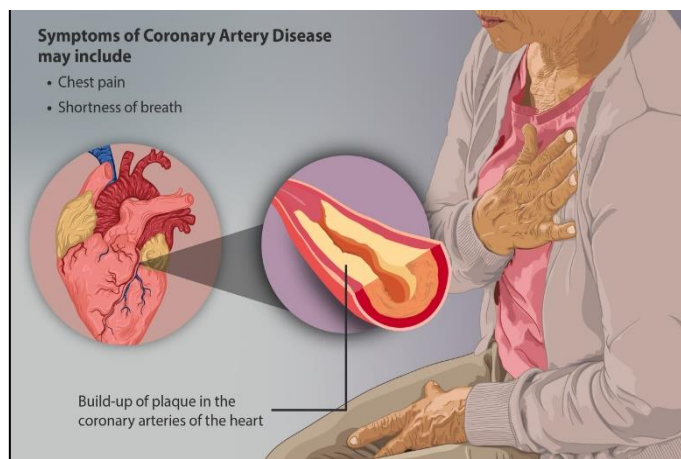
### 2.1.1 Στεφανιαία νόσος

Η στεφανιαία νόσος είναι ένα από τα μεγαλύτερα και πολυδιάστατα προβλήματα υγείας και όχι μόνο, καθώς κατέχει την πρώτη θέση στις αιτίες θανάτου στις σύγχρονες κοινωνίες του δυτικού κόσμου. Το έτος 2001 αποτέλεσε αιτία για το 1/3 των θανάτων στον κόσμο. Με τη μεγάλη αυτή αύξηση του ποσοστού των ανθρώπων που πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα, υπολογίζεται ότι το 2024 αυτά θα έχουν την ευθύνη για τον θάνατο περίπου 25 εκατομμύρια ατόμων παγκοσμίως.



Οι στεφανιαίες αρτηρίες είναι εκείνες οι αρτηρίες που παρέχουν αιμάτωση στον καρδιακό μυ και του παρέχουν τα απαραίτητα συστατικά για τη λειτουργία του. Ο όρος «στεφανιαία νόσος» χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη στένωση αυτών των αρτηριών, η οποία προκαλείται από τη συσσώρευση αθηρωματικού υλικού στον αυλό τους. Εξαιτίας της στενώσεως, ο καρδιακός μυς δεν τροφοδοτείται επαρκώς με αίμα –ιδιαίτερα σε καταστάσεις που αυτός έχει αυξημένες ανάγκες- και έτσι προκαλείται η «μυοκαρδιακή ισχαιμία».

Στη μεγαλύτερο μέρος των περιπτώσεων η στεφανιαία νόσος προκαλείται από την προοδευτική συσσώρευση αθηρωματικού υλικού το οποίο μικραίνει τον αυλό των αρτηριών και προκαλεί ισχαιμία του μυοκαρδίου. Το αθηρωματικό υλικό είναι ένα μαλακό, λιπώδες υλικό το οποίο δημιουργείται στην έσω επιφάνεια των αρτηριών από την αλληλεπίδραση με τα στοιχεία του αίματος (κύτταρα και παράγοντες πήξης) και τα λίπη που μεταφέρονται με το αίμα. Η αθηρωματική πλάκα με το πέρασμα των χρόνων «σκληραίνει» από την συσσωμάτωση ασβεστίου.



**Εικόνα 8: Κύρια συμπτώματα στεφανιαίας νόσου**

Τα συμπτώματα της στεφανιαίας νόσου μπορεί να διαφέρουν από άτομο σε άτομο, ακόμη και όταν πάσχουν από τον ίδιο τύπο στεφανιαίας νόσου. Παρ'όλα αυτά, επειδή αρκετοί άνθρωποι δεν εμφανίζουν συμπτώματα, δεν ξέρουν ότι πάσχουν από στεφανιαία νόσο μέχρι να εμφανισθεί πόνος στο στήθος, καρδιακή προσβολή ή αιφνίδια καρδιακή ανακοπή. Στα ύποπτα συμπτώματα περιλαμβάνονται πόνος ή δυσφορία στο στήθος που μπορεί να μετακινηθεί στον ώμο, στο χέρι, στην πλάτη, στο λαιμό ή στη γνάθο. Τα συμπτώματα κατά κύριο λόγο εμφανίζονται έπειτα από την άσκηση ή κάποιο

συναισθηματικό στρες, διαρκούν για λίγα λεπτά και εμφανίζουν βελτίωση με την ανάπαυση. Σπανιότερα δίνει αίσθηση καψίματος στην περιοχή της καρδιάς, όπως επίσης δύσπνοια. Ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου περιλαμβάνονται η υψηλή αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα, ο διαβήτης, η έλλειψη άσκησης, η παχυσαρκία, η ανεβασμένη χοληστερόλη στο αίμα, η κακές διατροφικές συνήθειες, η κακή ψυχολογική κατάσταση και η κατανάλωση υπερβολικής ποσότητας αλκοόλ. (Λεμπιδάκης Δημήτρης, 2021)

## **2.1.2 Εξελεγκτική πορεία της αθηροσκλήρωσης**

### **Αθηροσκλήρωση**

Η αθηροσκλήρωση είναι μια εκφυλιστική διεργασία της οποίας η επίπτωση και βαρύτητα αυξάνονται με την πρόοδο της ηλικίας. Η βασική βλάβη της αθηροσκλήρωσης είναι οι ινολιπώδεις εναποθέσεις στον έσω χιτώνα των αιμοφόρων αγγείων, κυρίως των μεγάλων μυικών αρτηριών. Οι εναποθέσεις αυτές καλούνται αθηρώματα ή, πιο απλά, πλάκες. Τα αθηρώματα εμφανίζονται στις μεγάλου και μεσαίου μεγέθους αρτηρίες, ιδίως στην αορτή και στους κύριους κλάδους της (καρωτίδες, στεφανιαίες, μεσεντέριες, νεφρικές, λαγόνιες και μηριαίες αρτηρίες). Οι πρωτιμότερα ορατές βλάβες καλούνται λιπώδεις γραμμώσεις επειδή αποτελούνται σχεδόν αποκλειστικά από λίπος, έχουν ανιχνευτεί ακόμα και σε παιδιά που πέθαναν από άλλη αιτία, ενώ η πλειοψηφία των ατόμων άνω των 30 ετών έχουν μακροσκοπικές αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις στις μεγάλες αρτηρίες τους. Οι επιπλοκές της αθηροσκλήρωσης, δηλαδή ο περιορισμός της αιματικής ροής, η θρόμβωση ή η εμβολή, ξεκινούν να εμφανίζονται σε ενήλικες άνω των 30 ετών και η επίπτωση τους αυξάνει στη συνέχεια με τη πάροδο της ηλικίας. Στις γυναίκες η αύξηση της συχνότητας των επιπλοκών συνήθως καθυστερεί μέχρι την εμμηνόπαυση, πιθανώς εξαιτίας της προστατευτικής δράσης των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Οι χαμηλής πίεσης πνευμονικές αρτηρίες συνήθως δεν προσβάλλονται.

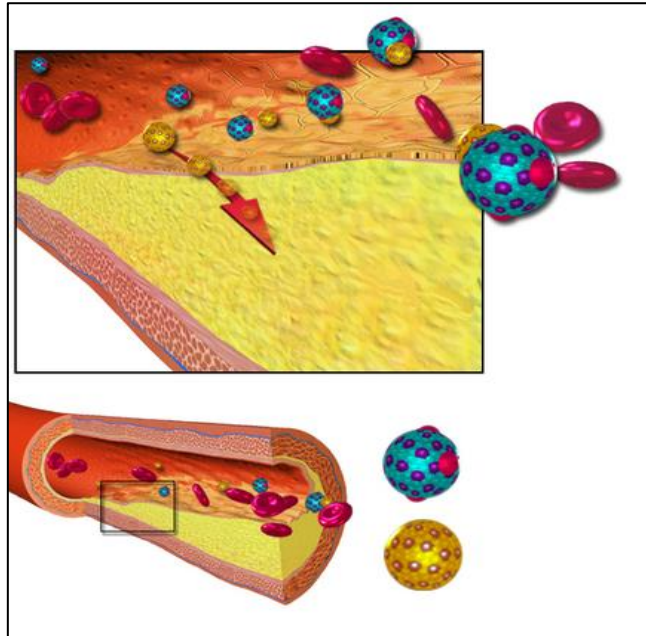
Δεν είναι επακριβώς γνωστό τι διεγείρει το σχηματισμό του αθηρώματος, οι περισσότερες όμως θεωρίες σχετικά με τη παθογένεση της αθηροσκλήρωσης ενοχοποιούν τη βλάβη του ενδοθήλιου ως το γενεσιουργό αίτιο. (D., 2014)

## **Αθηροσκλήρωση των Στεφανιαίων Αρτηριών**

Οι αθηροσκληρωτικές πλάκες είναι τρισδιάστατα επιθέματα λιπιδίων, ινώδους ιστού και φλεγμονώδων κυττάρων που σχηματίζονται στο εσωτερικό των αιμοφόρων αγγείων. Οι αθηροσκληρωτικές πλάκες στις στεφανιαίες αρτηρίες, ή αλλιώς στεφανιαία αθηροσκλήρωση, είναι επί της παρούσης ο κυριότερος λόγος νοσηρότητας και θνησιμότητας στις ΗΠΑ. Οι αθηροσκληρωτικές πλάκες ελαττώνουν τον αυλό των στεφανιαίων αρτηριών, επομένως μειώνουν την αιματική ροή στον καρδιακό μυ και στο ερεθισματογωγό σύστημα της καρδιάς. Ο σχηματισμός παράπλευρων αιμοφόρων αγγείων, ή η ανάπτυξη ενός αγγειακού δικτύου που παρακάμπτει τις στεφανιαίες αρτηρίες και τους κύριους κλάδους τους, συμβαίνει μετά την ανάρρωση από ένα εμφραγμα του μυοκαρδίου και με την πάροδο της ηλικίας, προσφέροντας επομένως μεγαλύτερη προστασία από επακόλουθα μυοκαρδιακά έμφρακτα. Γι' αυτούς τους λόγους, μια μοναδική αλλά στρατηγικά τοποθετημένη πλάκα μπορεί να σκοτώσει κάποιον σε νεαρή ηλικία, ενώ κάποιος άλλος μπορεί να αναπτύξει σταδιακά πλήρη απόφραξη και των δύο στεφανιαίων αρτηριών και να επιζήσει μέχρι και σε προχωρημένη ηλικία.

Στη πραγματικότητα, φαίνεται ότι η βαθμιαία απόφραξη μιας αρτηρίας από αθηροσκληρωτική πλάκα προκαλεί την ανάπτυξη προστατευτικών παράπλευρων δικτύων και αναστομώνσεων, έτσι ώστε αυτός ο τύπος αθηροσκληρωτικής νόσου να μην είναι τόσο θανατηφόρος όσο μπορεί να νομίζουμε. Τα περισσότερα υοκαρδιακά έμφρακτα που οδηγούν σε αιφνίδιο θάνατο στη πραγματικότητα προκαλούνται από απότομη ρήξη μιας αθηροσκληρωτικής πλάκας. Η έκθεση του κολλαγόνου από την πλάκα στην αιματική κυκλοφορία προκαλεί το σχηματισμό ενός θρόμβου, ο οποίος μπορεί γρήγορα και αιφνίδια να φράξει το αγγείο. Επιπλέον, τα περιεχόμενα μιας ραγείσας πλάκας μπορεί να μεταφερθούν και να φράξουν τελείως τον αυλό μιας στεφανιαίας αρτηρίας μακρύτερα του σημείου στο οποίο βρίσκεται η πλάκα. Εναλλακτικά, μπορεί να εκδηλωθεί αυτόματη αιμοραγία εντός της πλάκας τέτοια ώστε η πλάκα να διογκώνεται μέσα στον αυλό, ή ακόμα η πλάκα μπορεί να προκαλεί σημαντική στένωση του αγγείου ως αποτέλεσμα του αγγειόσπασμου. Τελικά, η μέχρι πρότινος επαρκής αιματική ροή μπορεί αιφνιδίως να γίνει

ανεπαρκής όταν υπάρχει αυξημένη ανάγκη για οξυγόνο από το μυοκάρδιο λόγω άσκησης ή συναισθηματικού stress.



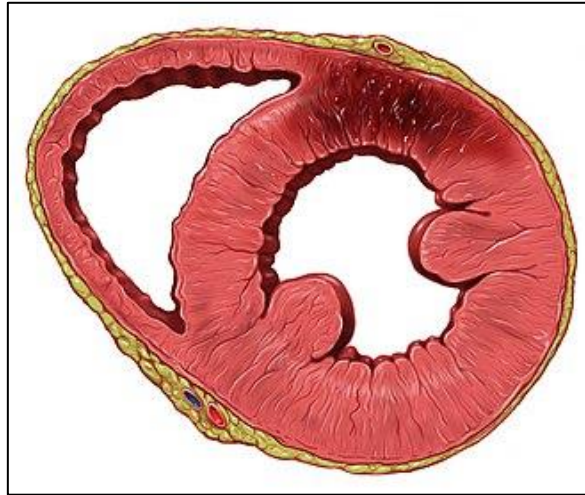
**Εικόνα 9: Στεφανιαία αθηροσκλήρωση**

Το αποτέλεσμα της αιφνίδιας ανεπάρκειας της στεφανιαίας αιματικής ροής είναι η αρρυθμία, το έμφρακτο, ή και τα δύο. Άνθρωποι που πεθαίνουν αιφνιδίως από «καρδιακή προσβολή», στη πραγματικότητα πεθαίνουν από μια αρρυθμία ως αποτέλεσμα της αποτυχίας της μετάδοσης της ηλεκτρικής δραστηριότητας που συγχρονίζει την αντλία. Αν μια θανατηφόρος αρρυθμία δεν επισυμβεί, το άτομο εμφανίζει έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι αρρυθμίες είναι συνήθως αναστρέψιμες και τα έμφρακτα μπορούν να επουλωθούν, επομένως η επείγουσα ανάνηψη μπορεί να είναι αποτελεσματική αναπαρασχεθεί εγκαίρως. Ο σκοπός της θεραπείας είναι η επαναφορά της αιματικής ροής στην ανεπαρκώς αιματούμενη περιοχή. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χορήγηση φαρμάκων που λύνουν ή καταστρέφουν τους θρόμβους, όπως είναι ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου ή με χειρουργικές παρεμβάσεις, όπως είναι η αγγειοπλαστική, η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent), ή η χειρουργική παράκαμψη με μόσχευμα. Οποιαδήποτε προσπάθεια να σωθούν τα μυοκάρδια κύτταρα πρέπει να γίνεται εντός ωρών από την έναρξη της ισχαιμίας για να είναι αποτελεσματική.

Η χρόνια ανεπάρκεια της στεφανιαίας αιματικής ροής προκαλεί πόνο που οξύνεται από την προσπάθεια (στηθάγχη) λόγω της αυξημένης ανάγκης του μυοκαρδίου για οξυγόνο. Τα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα, όπως η νιτρογλυκερίνη ή φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν την υπέρταση, συνήθως απαλύνουν τον πόνο. Οριστικές παρεμβάσεις δεν γίνονται συνήθως, εκτός εάν ο ασθενής αναπτύξει κάποιου βαθμού αναπηρία από τον πόνο ή ο πόνος υφίσταται ακόμα και όταν ο ασθενής αναπαύεται. Η τελευταία ονομάζεται ασταθής στηθάγχη και είναι ένδειξη ότι η αθηροσκληρωτική πλάκα μπορεί να επιδεινώνεται. Με την ανάπτυξη αποτελεσματικών και ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών για την επανεγκατάσταση της βατότητας των σοβαρού βαθμού αθηροσκληρωτικών στεφανιαίων αρτηριών σε ενήλικους με στηθάγχη, η αξιολόγηση του βαθμού της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης έχει καταστεί πολύ σημαντική. Οι αθηροσκληρωτικές περιοχές μπορούν να εκτιμηθούν άμεσα ή έμμεσα. Οι ακτινοσκοπικές χρωστικές που χρησιμοποιούνται για να οπτικοποιήσουν τις στεφανιαίες αρτηρίες με τη λήψη αγγειογραφίας δείχνουν περιοχές απόφραξης, παρόλ' αυτά δεν είναι πάντα ακριβείς ως προς την πρόγνωση του βαθμού της λειτουργικής βλάβης και του κινδύνου ενός επακόλουθου μυοκαρδιακού έμφρακτου. Τα ηλεκτροκαρδιογραφήματα που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της άσκησης (τέστ κοπώσεως) μπορεί να δείξουν μεταβολές που σχετίζονται με ισχαιμία, και επομένως δείχνουν πιο αξιόπιστα το μυοκάρδιακο ιστό που διατρέχει κίνδυνο για έμφραγμα. (Σκορίλας, 2020)

## **2.2 Έμφραγμα του μυοκαρδίου**

Όταν μια περιοχή του μυοκαρδίου πεθαίνει, η περιοχή αυτή ονομάζεται μυοκαρδιακό έμφρακτό και η διαδικασία ονομάζεται έμφραγμα του μυοκαρδίου.



**Εικόνα 10: Διατομή που δείχνει έμφραγμα του τοιχώματος της πρόσθιας αριστερής κοιλίας**

Η πλέον συχνότερα προσβαλλόμενη είναι η αριστερή κοιλία, παρότι κάποια έμφρακτα επεκτείνονται στο διάφραγμα ή στη δεξιά κοιλία. Όταν μια περιοχή του μυοκαρδίου νεκρώνεται από έλλειψη οξυγόνου, λαμβάνει χώρα η ακόλουθη σειρά μεταβολών:

- I. Τις πρώτες 12 έως 18 ώρες η καρδιά εμφανίζεται φυσιολογική, τόσο μακροσκοπικά όσο και μικροσκοπικά.
- II. Κατά τη διάρκεια των ημερών 1<sup>η</sup> έως 5<sup>η</sup> παρατηρείται μια προοδευτική μαλάκυνση και αποσύνθεση των νεκρών μυικών ινών. Μικροσκοπικά, μια φλεγμονώδης αντίδραση εγκαθίσταται στα όρια της νεκρωτικής περιοχής.
- III. Η επούλωση ξεκινά περίπου την 5<sup>η</sup> ημέρα με την ανάπτυξη ουλώδους ιστού (ινοβλάστες και τριχοειδή), τα οποία αντικαθιστούν το νεκρό μυοκάρδιο και αρχίζουν να συνθέτουν κολλαγόνο.
- IV. Εντός 2 εβδομάδων, αρκετό κολλαγόνο έχει δημιουργηθεί για να ενδυναμώσει τη νεκρωτική περιοχή, και εξακολουθεί να συγκεντρώνεται και να συστέλλεται για εβδομάδες έως μήνες. Το τελικό αποτέλεσμα είναι μια πεπαχυσμένη, σκληρή ουλή παρόμοια με αυτές που δημιουργούνται στο δέρμα για να επουλωθεί ένα τραύμα.

Επιπλοκές μπορεί να προκύψουν σε οποιοδήποτε στάδιο της διαδικασίας ενός εμφράγματος. Αρρυθμίες, όπως η κοιλιακή μαρμαρυγή, μπορούν να εμφανιστούν. Η



κοιλιακή μαρμαρυγή προκαλεί αιφνίδιο θάνατο εκτός κι αν είναι άμεσα διαθέσιμη ιατρική φροντίδα. Ο αιφνίδιος θάνατος συμβαίνει περίπου στο ένα τρίτο των ατόμων που έχουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η τεχνητή διατήρηση της καρδιακής σύσπασης και της αναπνοής μέσω της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης μπορεί να είναι επιτυχής στο να κρατηθεί ο ασθενής ζωντανός μέχρι η κανονική ηλεκτρική δραστηριότητα να επανεγκατασταθεί.

Άλλη πιθανή άμεση επιπλοκή είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία μπορεί να προέρχεται από την απώλεια της λειτουργίας μεγάλης περιοχής του μυοκαρδίου. Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσει φλεβική συμφόρηση στους πνευμόνες με εξαγγείωση υγρού εντός των πνευμονικών κυψελίδων (πνευμονικό οίδημα). Όταν είναι σε σοβαρή μορφή μπορεί να υπάρχει αδυναμία διατήρησης των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Η καρδιακή ανεπάρκεια μέσα στις πρώτες μέρες μετά από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι περισσότερο συνήθης σε άτομα των οποίων η καρδιά έχει ήδη γίνει ευάλωτη από προηγούμενα παρόμοια επεισόδια.

Πολλαπλές άλλες επιπλοκές μπορεί να συμβούν μετά από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η περιοχή της βλάβης μπορεί να επεκταθεί περαιτέρω λόγω της συνεχόμενης ανεπάρκειας της αιματικής παροχής. Ένας βασικός λόγος για την εμμονή ως προς την παραμονή στο κρεβάτι των ασθενών που έχουν υποστεί ΕΜ είναι για να αποτραπούν επιπλέον απαιτήσεις από την καρδιά κατά την διάρκεια της φυσικής προσπάθειας. Επέκταση του εμφράγματος μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή σε καρδιακή ανεπάρκεια ή να προκαλέσει θανατηφόρα αρρυθμία. Εάν ο ασθενής επιβιώσει του εμφράγματος του μυοκαρδίου μπορεί να αναπτύξει καρδιακή ανεπάρκεια σε βάθος χρόνου. Αυτό συμβαίνει επειδή τα ζώντα μυοκαρδιακά κύτταρα πρέπει να υπερτραφούν προκειμένου να αναλάβουν τη λειτουργία των καρδιακών κυττάρων που έχουν χαθεί. Τελικά, τα υπερτροφικά κύτταρα δεν μπορούν πλέον να ανταποκριθούν στις αυξημένες απαιτήσεις, κάτι που οδηγεί σε καρδιακή ανεπάρκεια. Η υπερτροφία είναι μια όψιμη επιπλοκή του εμφράγματος γιατί απαιτεί χρόνο μέχρι να αναπτυχθεί.

Τρεις λιγότερο συχνές επιπλοκές ενός μεγάλου εμφράγματος είναι η ρήξη, το κοιλιακό ανεύρυσμα και ο σχηματισμός θρόμβων ενδοκοιλιακά. Η ρήξη του μυοκαρδίου συμβαίνει όταν ποσότητα αίματος διαρρηγνύει μια περιοχή της μυοκαρδιακής νεκρώσεως.

Αν η ρήξη συμβεί κατά μήκος του πλάγιου τοιχώματος, το αίμα γεμίζει τον περικαρδιακό χώρο, με επακόλουθη πίεση της καρδιάς και αιφνίδιο θάνατο. Εάν η ρήξη περιλαμβάνει έναν νεκρωτικό θηλοειδή μυ, η διγλώχινα βαλβίδα, η οποία ενώνεται με τον μυ μέσω τενόντιων χορδών, γίνεται αιφνίδια ανεπαρκής, καταλήγοντας έτσι στην παλινδρόμηση του αίματος στον αριστερό κόλπο και σε πνευμονικό οίδημα. Η ρήξη συμβαίνει κατά τη στιγμή της μέγιστης μαλάκυνσης του νεκρωτικού ιστού, περίπου 4 έως 7 ημέρες μετά το έμφραγμα.

Τα ανευρύσματα είναι σακοειδείς προεξοχές της καρδιάς ή των αγγείων. Ένα κοιλιακό ανεύρυσμα είναι μια προς τα έξω διόγκωση της σχηματισμένης ουλής ενός μεγάλου, επουλωθέντος εμφράγματος της αριστερής κοιλίας. Ο ουλώδης ιστός δεν είναι τόσο ισχυρός όσο ο πραγματικός μυοκαρδιακός ιστός, έτσι η υψηλή πίεση στην αριστερή κοιλία μπορεί να οδηγήσει ένα κομμάτι της ουλής στο να διογκωθεί προς τα έξω. Το ανεύρυσμα τείνει να παραβλάπτει τη δραστηριότητα της αριστεράς κοιλίας ως αντλία, και το αίμα δεν απομακρύνεται επαρκώς από αυτήν. Τοιχωματική θρόμβωση είναι ο σχηματισμός ενός θρόμβου αίματος στο ενδοκάρδιο που βρίσκεται πάνω από την περιοχή ενός εμφράγματος. Κάποιες φορές αποσπώνται μικρά τμήματα από έναν τοιχωματικό θρόμβο, κατά που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός εμβόλου που ρέει ελεύθερα, μετακινείται διαμέσου της αρτηριακής συστηματικής κυκλοφορίας και ενσφηνώνεται σε απομακρυσμένα σημεία, προκαλώντας έτσι έμφρακτα σε εκείνους τους ιστούς. Ο εγκέφαλος, το γαστρεντερικό σύστημα και τα άκρα είναι τα πλέον συχνά σημεία που πλήττονται. Επομένως, ένας ασθενής που επιβιώνει από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί ξαφνικά να υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο επειδή θρομβωτικό υλικό έχει εμβολιαστεί από την καρδιά στα εγκεφαλικά αγγεία, προκαλώντας έτσι έμφρακτο στον εγκέφαλο.

Τα σημεία και τα συμπτώματα ενός εμφράγματος του μυοκαρδίου ποικίλλουν. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν εμφανίζουν συμπτώματα πριν από το πρώτο έμφραγμα, παρότι κάποιοι εκδηλώνουν στηθάγχη. Η στηθάγχη είναι περισσότερο συνήθης σε όσους είχαν ένα ή περισσότερα προηγούμενα επεισόδια και έχουν οριακά επαρκή παροχή αίματος στην καρδιά. Παρόλο που ο πόνος, ειδικά ο εξαιρετικός έντονος, «συντριπτικός» πόνος που εντοπίζεται ακριβώς πίσω από το στήρνο και επεκτείνεται προς τα κάτω στο αριστερό άνω άκρο, είναι το κλασικό σύμπτωμα που περιγράφεται στο έμφραγμα, τα εμφράγματα



του μυοκαρδίου μπορεί να είναι ασυμπτωματικά και να επουλωθούν χωρίς ο ασθενής να τα αντιληφθεί. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να παρουσιαστούν ακόμα και με καρδιακή ανεπάρκεια η οποία είναι αποτέλεσμα της προχωρημένης ισχαιμίας που προκαλείται από την απώλεια μυοκαρδίου ιστού χωρίς να έχουν καν την υποψία ότι είχαν υποστεί ποτέ επεισόδιο εμφράγματος στο παρελθόν.

Η διάγνωση ενός εμφράγματος βασίζεται στα αυξημένα ένζυμα του ορού και σε ένα παθολογικό ΗΚΓ. Η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση θρομβολυτικών παραγόντων, που κατατρώουν όποιους θρόμβους αίματος μπορεί να φράσσουν τα στεφανιαία αγγεία, και αγγειοδιασταλτικών, όπως νιτρογλυκερίνη, έτσι ώστε να μειωθεί η ποσότητα του αίματος που επιστρέφει στη καρδιά και να αυξηθεί η ποσότητα που μπορεί να φτάσει μέσω των στενωμένων στεφανιαίων αγγείων. Επιπλέον, χορηγείται οξυγόνο για να μεγιστοποιήσει το οξυγόνο που μεταφέρεται μέσω του αίματος στους ιστούς, καθώς και μορφίνη για τη διαχείριση του πόνου, γεγονός που ελαττώνει το στρές και επομένως την κατανάλωση οξυγόνου οπουδήποτε αλλού στο σώμα. Ασπιρίνη και η βαρφαρίνη δίνονται για να αποτραπεί περαιτέρω σχηματισμός θρομβώσεων. Οι άλλες θεραπείες αποσκοπούν στην αντιμετώπιση των επιπλοκών. (Σκορίλας, 2020)

## **2.3 Εγκεφαλοαγγειακή νόσος**

Η εγκεφαλοαγγειακή νόσος περιλαμβάνει μια ποικιλία ιατρικών καταστάσεων που επηρεάζουν τα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου και την εγκεφαλική κυκλοφορία. Οι αρτηρίες που παρέχουν οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά στον εγκέφαλο συχνά καταστρέφονται ή παραμορφώνονται σε αυτές τις διαταραχές. Η πιο συχνή εκδήλωση εγκεφαλοαγγειακής νόσου είναι ένα ισχαιμικό εγκεφαλικό ή μίνι εγκεφαλικό και μερικές φορές ένα αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση) είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο και εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις καθώς μπορεί να αλλάξει τη δομή των αιμοφόρων αγγείων και να οδηγήσει σε αθηροσκλήρωση. Η αθηροσκλήρωση στενεύει τα αιμοφόρα αγγεία στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα τη μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση. Άλλοι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στο εγκεφαλικό είναι το κάπνισμα και ο διαβήτης. Οι στένωση των εγκεφαλικών αρτηριών μπορεί να οδηγήσουν σε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αλλά η συνεχώς αυξημένη αρτηριακή πίεση μπορεί

επίσης να προκαλέσει ρήξη αγγείων, οδηγώντας σε αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. (System, 2015)

Ένα εγκεφαλικό εμφανίζεται συνήθως με μια απότομη έναρξη ενός νευρολογικού ελλείμματος - όπως ημιπληγία (μονόπλευρη αδυναμία), μούδιασμα, αφασία (εξασθένηση της γλώσσας) ή αταξία (απώλεια συντονισμού) - που αποδίδεται σε εστιακή αγγειακή βλάβη. Τα νευρολογικά συμπτώματα εκδηλώνονται μέσα σε δευτερόλεπτα, επειδή οι νευρώνες χρειάζονται μια συνεχή παροχή θρεπτικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένης της γλυκόζης και του οξυγόνου, που παρέχονται από το αίμα. Επομένως, εάν η παροχή αίματος στον εγκέφαλο παρεμποδίζεται, ο τραυματισμός και η ενεργειακή αποτυχία είναι ταχεία. (Prakash, 2014)

Οι επίκτητες αγγειακές εγκεφαλικές παθήσεις είναι αυτές που εμφανίζονται σε όλη τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου και μπορεί να προληφθούν ελέγχοντας τους παράγοντες κινδύνου. Η συχνότητα της εγκεφαλοαγγειακής νόσου αυξάνεται καθώς το άτομο μεγαλώνει. Τα αίτια της επίκτητης εγκεφαλοαγγειακής νόσου περιλαμβάνουν την αθηροσκλήρωση, την εμβολή, τα ανευρύσματα και τις αρτηριακές ανατομές. (System, 2015) (Courtney M. Townsend, 2017)

Ιδιοπαθή νοσήματα είναι αυτά που εμφανίζονται αυθόρμητα χωρίς γνωστή αιτία. Το Moyamoya είναι ένα παράδειγμα ιδιοπαθούς εγκεφαλοαγγειακής διαταραχής που οδηγεί σε στένωση και απόφραξη των ενδοκρανιακών αιμοφόρων αγγείων. Η πιο κοινή εμφάνιση είναι το εγκεφαλικό επεισόδιο ή το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, αλλά η γνωστική έκπτωση στα παιδιά μπορεί επίσης να είναι ένα παρουσιαζόμενο σύμπτωμα. Η ασθένεια μπορεί να αρχίσει να εμφανίζει συμπτώματα ξεκινώντας από την εφηβεία, αλλά μερικοί μπορεί να μην έχουν συμπτώματα μέχρι την ενηλικίωση. (Courtney M. Townsend, 2017) (M.L.P. Portegies, 2016)

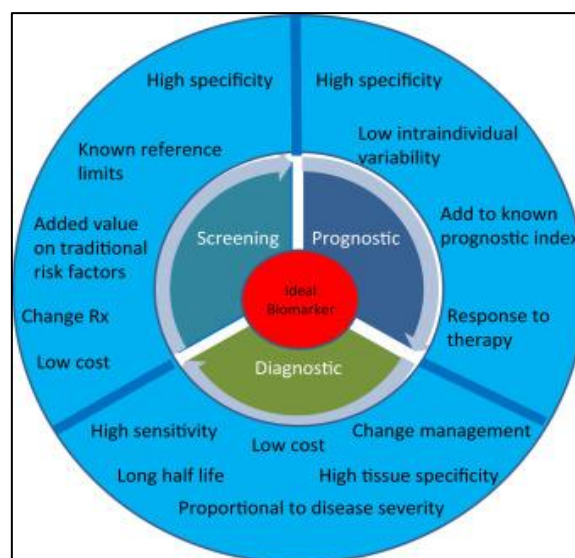
Υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες εγκεφαλικών επεισοδίων: τα ισχαιμικά και τα αιμορραγικά. Το ισχαιμικό εγκεφαλικό περιλαμβάνει μειωμένη παροχή αίματος σε περιοχές του εγκεφάλου, ενώ το αιμορραγικό εγκεφαλικό είναι αιμορραγία μέσα ή γύρω από τον εγκέφαλο. (Caplan, 2009)

### 3. Βιοδείκτες

Όταν τα μυοκύτταρα γίνονται νεκρωτικά, χάνουν την ακεραιότητα της μεμβράνης τους και ενδοκυτταρικά μακρομόρια διαχέονται στο καρδιακό διάμεσο υλικό και έπειτα στα καρδιακά μικροαγγεία και λεμφαγγεία. Τελικά, αυτά τα μακρομόρια είναι ανιχνεύσιμα στη περιφερική κυκλοφορία. Ο όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει συνολικά αυτά τα μακρομόρια είναι «μοριακοί δείκτες καρδιακής λειτουργίας», «καρδιακοί δείκτες ή βιοδείκτες». (Amalia Fagarasan, 2022) (Σκορίλας, 2020)

Η χρήση βιοδεικτών για διαφορετικούς σκοπούς στην καρδιαγγειακή νόσο παραμένει ένας σημαντικός τομέας έρευνας που έχει διερευνηθεί από τους επιστήμονες όλα αυτά τα χρόνια. Αρκετοί βιοδείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί για να εκτιμήσουν τη μυοκαρδιακή βλάβη. Οι περισσότεροι είναι μυοκαρδιακές πρωτείνες και διαφέρουν στον εντοπισμό τους στο μυοκύτταρο, στη κινητική της απελευθέρωσης τους μετά τη βλάβη, καθώς και στο ρυθμό απομάκρυνσής τους από τη κυκλοφορία. (Amalia Fagarasan, 2022) (Τζ. Κουρέα-Κρεμαστινού, 2021)

Οι βιοδείκτες ταξινομούνται παραδοσιακά με βάση την προβλεπόμενη χρήση τους ως προσυμπτωματικοί, διαγνωστικοί ή προγνωστικοί. Τα επιθυμητά χαρακτηριστικά ενός νέου βιοδείκτη σύμφωνα με τη χρήση για την οποία προορίζονται εμφανίζονται στο παρακάτω σχήμα. (Hanna K. Gaggin, 2012) (Amalia Fagarasan, 2022)



Εικόνα 11 : Χαρακτηριστικά ιδανικού βιοδείκτη (Ravi Dhingra, 2017)

Υπάρχουν 3 τύποι βιοδεικτών:

Βιοδείκτης τύπου 0: Εκείνος της φυσικής ιστορίας μια νόσου που σχετίζεται διαχρονικά με γνωστούς κλινικούς δείκτες

Βιοδείκτης τύπου 1: Εκείνος που καταγράφει τα αποτελέσματα μιας θεραπευτικής παρέμβασης σύμφωνα με το μηχανισμό δράσης

Βιοδείκτης τύπου 2: ; Εκείνος που προορίζεται για υποκατάσταση ενός κλινικού τελικού σημείου. (Hanna K. Gaggin, 2012) (Ravi Dhingra, 2017)

Από την άποψη της ιατρικής ακριβείας, οι βιοδείκτες μπορούν να ταξινομηθούν ως προγνωστικοί, φαρμακοδυναμικοί ή διαγνωστικοί βιοδείκτες. Ένας προγνωστικός βιοδείκτης είναι αυτός που παρέχει πληροφορίες σχετικά με την πιθανή πορεία μιας πάθησης της νόσου σε ένα άτομο που δεν έχει λάβει θεραπεία ή σε ένα άτομο που υποβάλλεται σε θεραπεία με συμβατικές θεραπείες. Αντίθετα, ένας διαγνωστικός βιοδείκτης είναι αυτός που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό ατόμων που είναι πιο πιθανό να ανταποκριθούν σε μια δεδομένη θεραπεία ή που διακρίνει υποψηφίους που μπορούν να ληφθούν υπόψη για συγκεκριμένες στοχευμένες θεραπείες. Έτσι, οι προγνωστικοί βιοδείκτες βοηθούν στην προσαρμογή της θεραπείας σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς. Τέλος, οι φαρμακοδυναμικοί βιοδείκτες μετρούν την επίδραση ενός φαρμάκου στην ίδια την κατάσταση της νόσου. Με άλλα λόγια, αντιπροσωπεύουν την αλλαγή σε έναν οργανισμό στόχο ως απάντηση στη νόσο και τη θεραπεία της. (Ravi Dhingra, 2017)

### **3.1 Παράγοντες κινδύνου της αθηροσκλήρωσης**

Υπάρχουν ενδογενείς και εξωγενείς προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νόσων και οι κυριότεροι είναι οι εξής:

- ❖ Υπερλιπιδαιμία (LDL, χοληστερόλη πάνω από 130 mg/dL ή και τριγλυκερίδια άνω των 150 mg/dL)
- ❖ HDL χοληστερόλη κάτω των 35 mg/dL
- ❖ Κάπνισμα
- ❖ Αρτηριακή υπέρταση
- ❖ Σακχαρώδης διαβήτης

- ❖ Κληρονομικότητα
- ❖ Ηλικία (άνω των 45 για τους άνδρες και άνω των 55 για τις γυναίκες)
- ❖ Παχυσαρκία
- ❖ Γενικότερα ο τρόπος διαβίωσης

Εάν συνδιάζονται παραπάνω από 3 προδιαθεσικοί παράγοντες, τότε υπάρχει στατιστικά σημαντικός κίνδυνος ανάπτυξης σοβαρών συμφορητικών νοσημάτων του κυκλοφορικού συστήματος. Όσο περισσότεροι και σε υψηλότερα επίπεδα προδιαθεσικοί παράγοντες υπάρχουν, τόσο αυξάνεται ο σχετικός κίνδυνος. Η αύξηση πολλές φορές είναι εκθετική και οδηγεί στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.

### **3.2 Αξιολόγηση των βιοδεικτών**

Ο ιδανικός βιοδείκτης από την σκοπιά της εφαρμογής μια οικονομικής πολιτικής πρέπει να έχει τα εξής χαρακτηριστικά: i) Συμβάλλει στην καλύτερη υποστήριξη των ιατρικών αποφάσεων. ii) Στη βελτίωση της υγείας και της ποιότητας ζωής των ασθενών. iii) Συμβάλλει στη βιωσιμότητα των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης iv) Παρέχουν προσβασιμότητα τόσο σε εθνικό όσο και σε παγκόσμιο επίπεδο.

Το μοντέλο **ACCE**, το οποίο αναπτύχθηκε αρχικά από το Αμερικανικό Κέντρο Ελέγχου Ασθενειών (CDC) για την αξιολόγηση γενετικών εξετάσεων και βιοδεικτών, παρέχει ένα θεωρητικό πλαίσιο για την ανάπτυξη μιας ισχυρής διαδικασίας αξιολόγησης που μπορεί να εφαρμοστεί σε οποιαδήποτε διαγνωστική δοκιμή και κατ' 31 of 97 επέκταση στην αξιολόγηση βιοδεικτών για την ένταξη τους στην γενική ιατρική πρακτική. Ένα πλεονέκτημα είναι ότι καλύπτει τα ζητήματα τόσο της κλινικής εγκυρότητας, που είναι ιδιαίτερα σημαντική παράμετρος κατά τη διάρκεια της διαδικασίας έρευνας και ανάπτυξης, όσο και της κλινικής χρησιμότητας που πρέπει (αλλά συχνά δεν αποδεικνύεται) πριν από τη χρήση σε κλινικό ή δημόσια περιβάλλον. Τα βασικά στοιχεία συνοψίζονται παρακάτω:

- Αναλυτική εγκυρότητα δηλαδή η ακρίβεια και η αξιοπιστία με την οποία ο προσδιορισμός μετρά ή ανιχνεύει το βιοδείκτη ενδιαφέροντος, συμπεριλαμβανομένης της διασφάλισης της εργαστηριακής ποιότητας.

- Κλινική εγκυρότητα. Η ικανότητα του τεστ να διακρίνει εκείνους που έχουν ή θα αναπτύξουν μια διαταραχή από αυτούς που είναι και θα παραμείνουν υγιείς. διαιρούμενο σε επιστημονική ισχύ και δοκιμαστική απόδοση.
- Κλινική χρησιμότητα. Αξιολόγηση των κινδύνων και τα ωφελειών από τη χρήση της δοκιμής, με ιδιαίτερη αναφορά στον σκοπό και τη σκοπιμότητα της παράδοσης.

Ωστε να γίνει η αξιολόγηση ενός βιοδείκτη βασική προϋπόθεση είναι να διασφαλίζεται η ορθότητα των αποτελεσμάτων που δίνονται από το εκάστοτε κλινικό εργαστήριο. Οι κυριότερες παράμετροι για την επικύρωση (validation) μιας βιοαναλυτικής μεθόδου, στο πλαίσιο του ελέγχου ποιότητας, είναι η ακρίβεια (accuracy) και η πιστότητα (precision). Η ακρίβεια αντανακλά την απόκλιση ενός αποτελέσματος από την πραγματική τιμή. Η πιστότητα εκφράζεται με την επαναληψιμότητα (repeatability) και την αναπαραγωγιμότητα (reproducibility).

Η επαναληψιμότητα αντανακλά τη δυνατότητα της μεθόδου να δίνει το ίδιο αποτέλεσμα σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του ίδιου δείγματος και προσδιορίζει τον βαθμό διασποράς των τιμών ανάλυσης. Επίσης, προσδιορίζει τη διασπορά των τιμών διαδοχικών μετρήσεων, που έγιναν στον ίδιο αναλυτή, με τα ίδια αντιδραστήρια, τις ίδιες εξωτερικές περιβαλλοντικές συνθήκες και μέσα στην ίδια μέρα. Από την άλλη μεριά, η αναπαραγωγιμότητα είναι το μέτρο της διασποράς μεταξύ των αποτελεσμάτων ανεξάρτητων μετρήσεων που λαμβάνονται με την ίδια μέθοδο, στο ίδιο δείγμα, κάτω από διαφορετικές συνθήκες της ανάλυσης.

Η εξειδίκευση (specificity) δίνει την ικανότητα μέτρησης μιας ουσίας παρουσία και άλλων συστατικών ενώ η γραμμικότητα (linearity) είναι η ικανότητα της μεθόδου να παράγει μια απόκριση που αυξάνεται ή μειώνεται γραμμικά με τη συγκέντρωση του αναλύτη σε μια εξίσωση της μορφής  $y=a + bx$ . Επιπρόσθετα, είναι η ανθεκτικότητα της μεθόδου (robustness) είναι η ικανότητα να παραμένουν τα αποτελέσματα ανηπερέαστα από μικρές αλλά σκόπιμες αλλαγές των διαδικαστικών παραμέτρων της τεκμηρίωσης της.

Τέλος, το όριο ανίχνευσης (Limit of detection LoD) είναι η χαμηλότερη συγκέντρωση αναλύτη σε ένα δείγμα που μπορεί να ανιχνεύεται αλλά όχι να προσδιοριστεί ποσοτικά ενώ

το όριο ποσοτικοποίησης (Limit of quantitation LoQ) είναι η χαμηλότερη συγκέντρωση αναλύτη σε ένα δείγμα που μπορεί να προσδιοριστεί με αποδεκτή ορθότητα και ακρίβεια.

Ως κλινική ευαισθησία του βιοδείκτη ορίζεται η εκατοστιαία αναλογία των θετικών αποτελεσμάτων στο σύνολο των νοσούντων ατόμων:

$$\text{Ευαισθησία} = \frac{A\theta}{A\theta + A\psi} \times 100$$

Όπου ΑΘ: Αληθώς Θετικά, νοσούντα άτομα, οι μετρήσεις των οποίων βρίσκονται εκτός του διαστήματος αναφοράς, ΑΨ: Ψευδώς αρνητικά, νοσούντα άτομα που, ωστόσο, εμφανίζουν μετρήσεις εντός του ορίου αναφοράς.

Ως κλινική εξειδίκευση (ή ειδικότητα) ενός βιοδείκτη ορίζεται η εκατοστιαία αναλογία των αρνητικών αποτελεσμάτων στο σύνολο των υγιών ατόμων.

$$\text{Εξειδίκευση} = \frac{A\alpha}{A\alpha + \psi\theta} \times 100$$

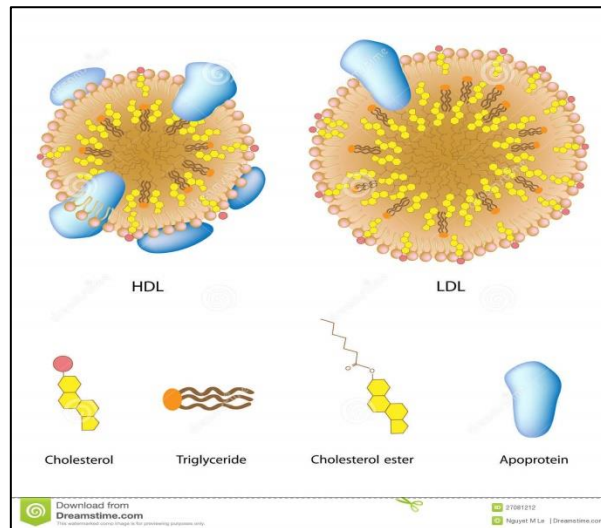
Όπου, ΑΑ: Αληθώς αρνητικά, υγιή άτομα, οι μετρήσεις των οποίων βρίσκονται εντός του διαστήματος αναφοράς και ΨΘ: Ψευδώς θετικά, υγιή άτομα, οι μετρήσεις των οποίων βρίσκονται εκτός του διαστήματος αναφοράς. (Σκορίλας, 2020)

### 3.3 Υπερλιπιδαιμία

Τα φωσφολιπίδια είναι τα βασικά συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών, ενώ η χοληστερόλη είναι ο κυριότερος ρυθμιστής της ρευστότητας τους. Τα λιπίδια είναι αδιάλυτα σε υδατικά συστήματα και η μεταφορά τους στο πλάσμα είναι δυνατή, μόνον αφού δεσμευτούν με πρωτείνες που καλούνται απολιποπρωτείνες. Το σύμπλεγμα λιπιδίων-απολιποπρωτείνης καλείται λιποπρωτείνη. Οι λιποπρωτείνες ταξινομούνται με βάση τις πυκνότητες τους. Τη χαμηλότερη πυκνότητα έχουν τα χυλομικρά (CM) που μεταφέρουν τα λίπη της τροφής από το έντερο στους περιφερικούς ιστούς, ακολουθούν οι λιποπρωτείνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) οι οποίες μεταφέρουν ενδογενή τριγλυκερίδια από το ήπαρ στους ιστούς, ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL) χαμηλής πυκνότητας (LDL) που σχηματίζονται από τις VLDL μέσω των IDL και μεταφέρουν χοληστερόλη από το ήπαρ στους περιφερικούς ιστούς, και τέλος υψηλής πυκνότητας (HDL) που είναι υπεύθυνες για την αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης από τους

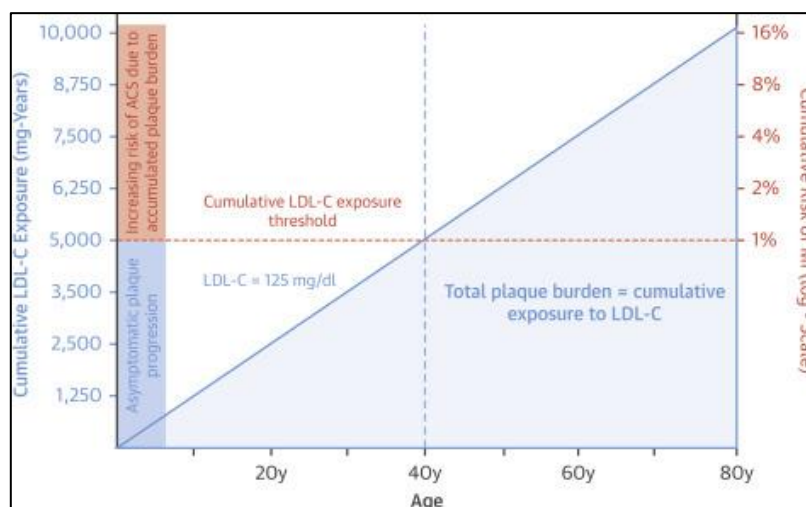


περιφερικούς ιστούς στο ήπαρ όπου η χοληστερόλη μετατρέπεται κυρίως σε χολικά οξέα.  
(Σκορίλας, 2020) (Josefin Soppert, 2020)



**Εικόνα 12 : Τα μόρια των λιποπρωτεϊνών**

Έχει αποδειχθεί ότι αυξημένα επίπεδα της χοληστερόλης των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) έχουν τη μεγαλύτερη θετική σχέση με την ένταση και την έκταση των αθηρωματικών αλλοιώσεων των αγγείων. Αντίθετα, αυξημένα επίπεδα της χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL) έχει αποδειχθεί ότι παρέχουν μερική προστασία από την αθηροσκλήρωση. (Brian A Ference, 2018)



**Εικόνα 13: Επίδραση της αθροιστικής έκθεσης στην LDL στο φορτίο της πλάκας και στον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων (Josefin Soppert, 2020)**



Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και ορισμένων λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα (υπερλιπιδαιμία) οφείλονται κυρίως σε γενετικά αίτια, δυσλειτουργία ελέγχου ενδογενούς βιοσύνθεσης της χοληστερόλης, κακή διατροφή και κάπνισμα. Η πιο σημαντική υπερλιπιδαιμία, που οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί τον LDL υποδοχέα, είναι η οικογενής υπερχοληστερολαιμία, που κληρονομείται με αυτοσωμικό τύπο επικρατούς κληρονομικότητας.

Το κάπνισμα πολλαπλασιάζει εκθετικά την πιθανότητα απόφραξης των στεφανιαίων αρτηριών. Αυτό οφείλεται στην παραγωγή των ελεύθερων ριζών, στην οξείδωση της LDL σε πιο βλαπτική για το ενδοθήλιο των αγγείων μορφή και στη σύσπαση των αρτηριών που προκαλεί η νικοτίνη, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη διευκόλυνση της αποκόλλησης αθηρωματικών πλακών. (Brian A Ference, 2018)

Σήμερα στην κλινική πράξη, έχουν γενικά καθοριστεί ως αποδεκτό ανώτερο επίπεδο ολικής χοληστερόλης τα 200 mg/dL, αλλά η τάση είναι να μειωθεί σε χαμηλότερες τιμές. Οι καρδιοπαθείς που έχουν υποβληθεί σε επεμβάσεις αγγειοπλαστικής πρέπει να κρατούν τα επίπεδα των LDL < 100 mg/dL. Η βιολογική μεταβλητότητα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων ενός ατόμου, δηλαδή οι διακυμάνσεις των τιμών από μέρα σε μέρα, μπορεί να είναι μεγάλες, ανάλογα με τις διατροφικές, μεταβολικές και φυσιολογικές μεταβολές του οργανισμού. Τα επιθυμητά επίπεδα της χοληστερόλης επιτυγχάνονται με υπολιπιδαιμική διαίτα, διακοπή καπνίσματος, άσκηση και χορήγηση στατινών. Οι στατίνες είναι αναστολείς της υδροξυ-μεθυλο-γλουταρυλ-CoA (HMG-CoA) αναγωγάσης. Το ένζυμο HMG-CoA αναγωγάση καταλύει τη μετατροπή του 3-υδροξυ-3-μέθυλο- γλουτάρυλο-CoA σε μεβαλονικό οξύ παρουσία 1 μορίων NADPH + H<sup>+</sup>.

Το τεστ κοπώσεως και ο γενικότερος απεικονιστικός και βιοχημικός έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας, για τους άνδρες τουλάχιστον μετά τα 40 έτη και για τις γυναίκες μετά τα 50 έτη, μπορούν να συμβάλουν καθοριστικά στην έγκαιρη διαπίστωση της καρδιακής βλάβης και στην άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση. (Σκορίλας, 2020)

### **3.4 Κρεατινική κινάση – Ισοένζυμα**

Η κρεατινική κινάση ή κινάση της κρεατίνης (CK) είναι το ένζυμο που μεταφέρει μια φωσφορική ομάδα από το ATP στην κρεατίνη σχηματίζοντας τη φωσφοκρεατίνη που

αποτελεί αποθήκη ενέργειας για το μυϊκό κύτταρο. Στη συγκεκριμένη αντίδραση στηρίζεται και ο εργαστηριακός προσδιορισμός της ενεργότητας της CK. (Lizzy M. Brewster, 2006) (Theo Wallimann, 2008)



**Εικόνα 14 : Η CK καταλύει τη μετατροπή της κρεατίνης και χρησιμοποιεί τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) για τη δημιουργία φωσφοκρεατίνης (PCr) και διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP). Αυτή η ενζυμική αντίδραση CK είναι αναστρέψιμη και έτσι το ATP μπορεί να δημιουργηθεί από PCr και ADP. (Theo Wallimann, 2008)**

Η κρεατινική κινάση αποτελείται από δυο υπομονάδες, τη Μ και Β και, ανάλογα με τον συνδυασμό τους, σχηματίζονται τρία διαφορετικά ισοένζυμα: CK-1 (CK-BB), CK-2 (CK-MB), CK-3 (CK-MM). Επιπλέον, ένα μιτοχονδριακό ισοένζυμο (CK-Mt) της κρεατινικής κινάσης έχει ταυτοποιηθεί. Οι υπομονάδες των CK ισοένζυμων κωδικοποιούνται από τρία διαφορετικά γονίδια. Αν και το ισοένζυμο CK-MM είναι κυρίαρχο και στον καρδιακό και στον σκελετικό μύ, το CK-MB έχει αποδειχθεί ότι είναι πιο ειδικό για το μυοκάρδιο. Η κινάση της κρεατίνης στο αίμα μπορεί να είναι υψηλή σε υγιείς αλλά και ασθένειες. Η άσκηση αυξάνει την εκροή της κινάσης της κρεατίνης στην κυκλοφορία του αίματος για έως και μία εβδομάδα, και αυτή είναι η πιο κοινή αιτία υψηλής CK στο αίμα. Επιπλέον, η υψηλή CK στο αίμα μπορεί να σχετίζεται με υψηλή ενδοκυτταρική CK όπως σε άτομα αφρικανικής καταγωγής. Οι τιμές αναφοράς για το ισοένζυμο CK-MB στον ορό είναι :

- ✓ Ενζυμική ενεργότητα < 10% της ολικής CK
- ✓ Συγκέντρωση σε άνδρες < 5 ng/ml
- ✓ Συγκέντρωση σε γυναίκες < 3 ng/ml

Η έναρξη της αύξησης του CK-MB συμβαίνει 4-6 ώρες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου, φτάνει σε ένα μέγιστο στις 18-24 ώρες, ενώ αυξημένες τιμές διατηρούνται για 4-5 ημέρες μετά το ΕΜ. (Lizzy M. Brewster, 2006) (Siamak Moghadam-Kia, 2016) (Uwe Schlattner, 2005)

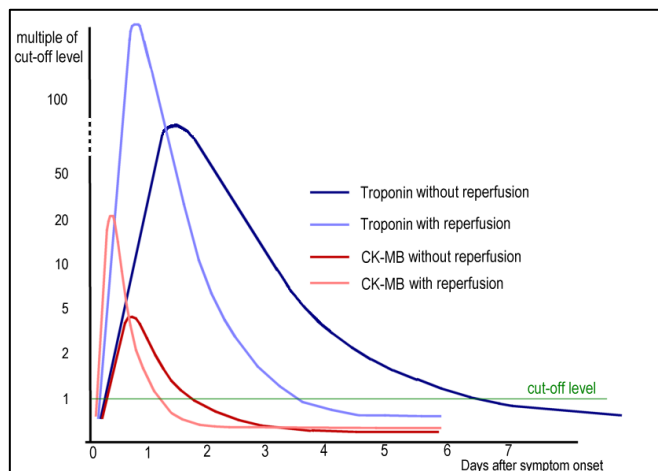
### **3.5 Καρδιακές τροπονίνες**

Η τροπονίνη αποτελεί συστατικό των λεπτών νηματίων των μυικών ινών με καθοριστικό ρυθμιστικό ρόλο στη μυική συστολή. Αποτελείται από τρεις χαλαρά συνδεδεμένες πρωτεϊνικές υπομονάδες (I,C,T),η κάθε μια από τις οποίες διαδραματίζει ειδικό ρόλο για τη ρύθμιση της μυικής συστολής. (Σκορίλας, 2020) (Love S. Strandberg, 2021)

Οι υπομονάδες της τροπονίνης απαντώνται σε έναν αριθμό πρωτεϊνικών ισομορφών. Η κατανομή αυτών των ισομόρφων ποικίλλει ανάμεσα στον καρδιακό μυ και στον σκελετικό μυ. Έχουν ταυτοποιηθεί ισομορφές της καρδιο-ειδικής τροπονίνης T (cTnT) και της καρδιοειδικής τροπονίνης I (cTnI). Έχουν διαφορετικές αμινοξικές αλληλουχίες και κωδικοποιούνται από διαφορεικά γονίδια. Η ανθρώπινη cTnI έχει επιπλέον 31 αμινοξές στο αμινοτελικό άκρο, σε σύγκριση με την TnI του σκελετικού μυός που δεν έχει και αυτό είναι που της προσδίδει μοναδική καρδιακή ειδικότητα. Η ειδικότητα αυτή οφείλεται σε 11 επιπλέον αμινοξέα στο αμινοτελικό άκρο που δεν έχει η TnT. (Kristian Thygesen, 2018)

Η κινητική απελευθέρωσης των παραπάνω υπομονάδων είναι παρεμφερής με εκείνη της κρεατινικής κινάσης CK-2, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και παραμένουν αυξημένες στο αίμα για 7 έως 14 ημέρες μετά το συμβάν. Η ειδικότητα των καρδιακών τροπονινών T και I βοηθά να ελαχιστοποιηθεί η αβεβαιότητα που προκαλείται από την αύξηση του CK-MB που έπεται του τραυματισμού σκελετικού μυός. Η έναρξη της αύξησης τους συμβαίνει 3-6 ώρες μετά τον έμφραγμα του μυοκαρδίου, φτάνει σε ένα μέγιστο στις περίπου 20 ώρες, ενώ αυξημένες τιμές διατηρούνται για περίπου δύο εβδομάδες μετά το ΕΜ. (Love S. Strandberg, 2021)

Χρειάζεται να δοθεί έμφαση στο ότι η χρήση των τροπονινών για διάγνωση του ΕΜ απαιτεί πρώτα την εκδήλωση της καρδιακής ισχαιμίας (οι τιμές του cTnT άνω των 0,1 ng/mL). Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα των τροπονινών είναι επίσης συνηθισμένα στην καρδιακή ανεπάρκεια και σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο. (Elliott M. Antman, 1996)



**Εικόνα 15: Κινητική της κρεατινικής κινάσης και των καρδιακών τροπονινών σε ένα επεισόδιο ΕΜ σε βάθος ημερών (Wikipedia)**

### 3.6 Μυοσφαιρίνη

Η μυοσφαιρίνη είναι μια σχετικά μικρού μοριακού μήκους πρωτεΐνη, 17.800 Da, που αποτελείται από μια πολυπεπτιδική αλυσίδα 153 αμινοξέων. Στο μόριο της περιέχει σίδηρο (Fe) και την προσθετική ομάδα της αίμης παρόμοια με αυτή της αιμοσφαιρίνης. Αποστολή της είναι να συνδέεται με το οξυγόνο το οποίο μεταφέρει στους σκελετικούς μύες και τις λείες μυϊκές ίνες, διαμέσου των μυϊκών κυττάρων.

Η αξία της μυοσφαιρίνης στο έμφραγμα του μυοκαρδίου έγκειται στην πρώιμη εμφάνιση της στον ορό, μετά το συμβάν. Μια αύξηση στη μυοσφαιρίνη είναι ανιχνεύσιμη στο αίμα, περίπου 1 έως 2 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων του ΕΜ. Η συγκέντρωση της μυοσφαιρίνης στο αίμα φτάνει σε ένα μέγιστο στις 4-6 ώρες ενώ αυξημένες τιμές διατηρούνται για περίπου μία ημέρα. Η μυοσφαιρίνη έχει πολύ μικρό χρόνο ζωής στο αίμα, περίπου 10 λεπτά.

Η κυτταροπλασματική θέση της μυοσφαιρίνης και το μικρό της μοριακό βάρος, ευθύνονται για την πρώιμη εμφάνιση της στη κυκλοφορία, ακολουθώντας την καρδιακή βλάβη. (Σκορίλας, 2020) (Jan Kottwitz, 2020)

### 3.7 Αμινοτρανσφεράσες

Οι τρανσαμινάσες είναι τα ένζυμα που καταλύουν τη μεταφορά αμινομάδας μεταξύ ενός μορίου αμινοξέος, που είναι δότης σε ένα μόριο κετοξέος, το οποίο είναι δέκτης αμινομάδας κατά την αντίδραση της τρανσαμίνωσης. Προσθετική ομάδα των τρανσαμινασών είναι η φωσφορική πυριδοξάλη (βιταμίνη B6).

Η κυριότερη τρανσαμινάση που αξιοποιείται στη διάγνωση του ΕΜ είναι η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST ) η οποία βρίσκεται τόσο στο κυτταρόπλασμα όσο και στα μιτοχόνδρια των ηπατοκυττάρων και του μυοκαρδίου. Η συγκέντρωση της SGOT στον ορό αυξάνει απότομα στις 3-9 πρώτες ώρες μετά το έμφραγμα, παρουσιάζει ένα μέγιστο συγκέντρωσης μέχρι 10 φορές των φυσιολογικών τιμών στις 48 ώρες και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα στη διάρκεια μιας βδομάδας. Η AST ορίστηκε ως βιοχημικός δείκτης για τη διάγνωση του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου, το 1954. Ωστόσο, η χρήση της για μια τέτοια διάγνωση είναι πλέον περιττή, καθώς έχει αντικατασταθεί από τις καρδιακές τροπονίνες.

Οι τιμές αναφοράς της AST είναι <37 U/L για τους άνδρες και <31 U/L για τις γυναίκες, σε μετρήσεις στους 37°C. (Σκορίλας, 2020) (John S Ladue, 1954)

### 3.8 Νατριουρητικό πεπτίδιο του εγκεφάλου (BNP)

Το νατριουρητικό πεπτίδιο εγκεφάλου ( BNP ), επίσης γνωστό ως νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου B , είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από τα καρδιομυοκύτταρα στις κοιλίες της καρδιάς ως απόκριση στο τέντωμα που προκαλείται από τον αυξημένο όγκο του κοιλιακού αίματος. Οι φυσιολογικές δράσεις του BNP είναι παρόμοιες με εκείνες του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP) και περιλαμβάνουν μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης και της κεντρικής φλεβικής πίεσης καθώς και αύξηση της νατριούρησης . Το καθαρό αποτέλεσμα αυτών των πεπτιδίων είναι η μείωση της αρτηριακής πίεσης λόγω της μείωσης της συστηματικής αγγειακής αντίστασης και, επομένως, του μεταφορτίου. Επιπλέον, οι δράσεις τόσο του BNP όσο και του ANP έχουν ως αποτέλεσμα μείωση της καρδιακής παροχής λόγω συνολικής μείωσης της κεντρικής φλεβικής πίεσης και προφόρτισης ως αποτέλεσμα της μείωσης του όγκου του αίματος που ακολουθεί τη νατριούρηση και τη διούρηση.

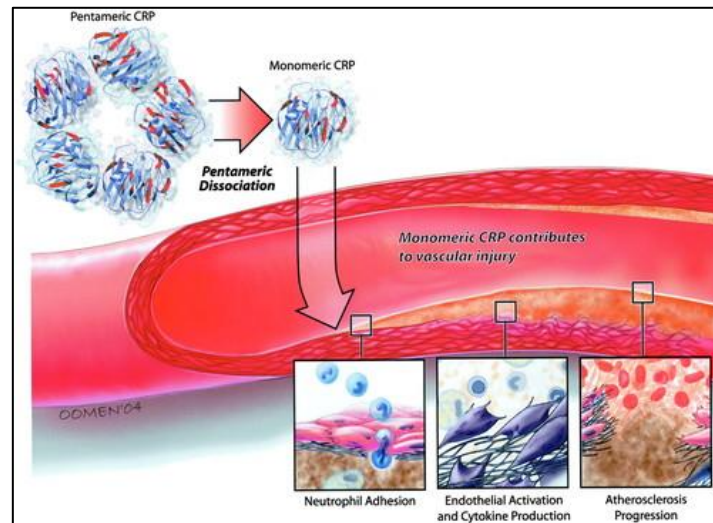
Τα αυξημένα NPs χρησιμοποιούνται ως βιοδείκτες για την καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά δεν είναι απολύτως ειδικά. Γενικότερα, είναι από τα κυριότερα εργαλεία του σώματος για την ρύθμιση της πίεσης και της κατάστασης του όγκου του σώματος. Βελτιώνουν του κλάσμα της καρδιακής εξώθησης. (Lincoln R. Potter, 2009)

### **3.9 Η c-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)**

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) (MW ~120 kDa) είναι μια πρωτεΐνη πλάσματος της οικογένειας των πενταξινών. Οι πενταξίνες έχουν κυκλική πολυμερή δομή και περιέχουν θέσεις δέσμησης συνδέτη που εξαρτώνται από ιόντα ασβεστίου. Επιπλέον, κάθε μόριο περιέχει μια πεπλατυσμένη β-δομή που μοιάζει με μέδουσα, η οποία παραμένει διακριτή από άλλες πρωτεϊνικές περιοχές στο μόριο και η οποία παρατηρείται στις λεκτίνες των οσπρίων Η CRP χρησιμοποιείται ευρέως ως γενικός δείκτης φλεγμονής καθώς είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης που συντίθεται από τα ηπατοκύτταρα ως απόκριση στις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, ιδιαίτερα στην ιντερλευκίνη-6 (IL-6). Σχετικά πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις CRP μπορούν να εκτιμηθούν και να αποτελέσουν ένα σημαντικό δείκτη πρόβλεψης της αθηρωματικής διαδικασίας, καθώς αυτή ενέχει συστατικά φλεγμονής. (Σκορίλας, 2020) (Magdalena Boncler, 2019)

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η CRP μπορεί να επηρεάσει την πρόοδο της στεφανιαίας νόσου (Acute Coronary Destabilization, CAD) μέσω διαφόρων οδών, όπως η ενεργοποίηση του συστήματος συμπληρώματος και των αιμοπεταλίων, η καταστολή της ινωδόλυσης, η προώθηση του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων, η πόλωση των μικροφάγων και η εναπόθεση λιπιδίων. Οι ερευνητές έχουν επαληθεύσει τη λειτουργία της CRP in vivo ως πρόκληση φλεγμονής, συσσώρευσης αιμοπεταλίων και θρόμβωσης σε διαγονιδιακά ποντίκια. (Mikhaylov, 2020)





**Εικόνα 16: Η συμμετοχή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στην αθηροσκλήρωση.**  
(Subodh Verma, 2004)

Ανάμεσα στους προσδέτες που μπορούν να ενεργοποιήσουν την CRP είναι ο ιστικός παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF) και η ιντερλευκίνη-1 (IL-1). Οι δύο αυτοί παράγοντες πιστεύεται ότι ενεργοποιούν την ιντερλευκίνη 6, η οποία στη συνέχεια προκαλεί τη σύνθεση της CRP στο ήπαρ.

Η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία και τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ ορίζουν τις ομάδες καρδιαγγειακού κινδύνου για τα επίπεδα hs-CRP ως εξής. Χαμηλού κινδύνου: < 1,0 mg/L, μέσος κίνδυνος: 1,0-3,0 mg/L, υψηλού κινδύνου: > 3,0 mg/L. Οι ασθενείς με υψηλότερες τιμές hs-CRP έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και αυτοί με χαμηλότερες τιμές έχουν μικρότερο κίνδυνο. Συγκεκριμένα, τα άτομα με υψηλή φυσιολογική hs-CRP έχουν 1,5 έως 4 φορές υψηλότερο κίνδυνο καρδιακής προσβολής από τα άτομα με χαμηλή φυσιολογική hs-CRP. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση της CRP στο πλάσμα και τον ορό είναι ανοσοχημικές μέθοδοι χημειοφωτάυγειας ή νεφελομετρίας. Ασπιρίνη και στατίνες έχει βρεθεί να επιδρούν θετικά στη μείωση των υψηλών επιπέδων της CRP.

Μια οξεία αύξηση της CRP υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP) λίγο μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου φθάνει στη μέγιστη τιμή της εντός 48-72 ωρών και σταδιακά μειώνεται τις επόμενες εβδομάδες σε εύρος αναφοράς < 10 mg/L. Τα επίπεδα της οξείας φάσης hs-CRP πριν από την αξιοσημείωτη αύξηση της καρδιακής τροπονίνης I (cTnI) μπορεί να

κάνουν το σώμα να είναι έτοιμο να ανταποκριθεί σε οποιονδήποτε νεκρωτικό ή τραυματισμένο ιστό.

Ταυτόχρονα αυξημένα επίπεδα LDL-C και hs-CRP συσχετίστηκαν με μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Θα άξιζε τον κόπο να ληφθούν υπόψη και οι δύο αυτές παράμετροι στη διάγνωση, τη θεραπεία και την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων. Επιπλέον, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την επικύρωση της αιτιολογικής σχέσης της LDL-C με την hs-CRP στα καρδιαγγειακά νοσήματα. (Mikhaylov, 2020) (Magdalena Boncler, 2019) (Subodh Verma, 2004) (Amirhossein Nafari, 2022)

### **3.10 Ινωδογόνο (Παράγοντας Ι)**

Το ινωδογόνο είναι μια γλυκοπρωτεΐνη 340 kDa που συντίθεται σε ηπατοκύτταρα και κυκλοφορεί στο πλάσμα σε συγκέντρωση 1,5 έως 3,5 g/L. Η δομή του πυρήνα αποτελείται από δύο εξωτερικές περιοχές D (ή τομείς D) και μια κεντρική περιοχή E (ή περιοχή E) συνδεδεμένη μέσω σπειροειδών συνδέσμων πηνίου. Το μόριο εμφανίζει έναν διπλό άξονα συμμετρίας κάθετο στον μακρύ άξονα, που αποτελείται από δύο σετ τριών πολυπεπτιδικών αλυσίδων (Aα, Bβ, γ) που ενώνονται στις αμινοτελικές τους περιοχές με δισουλφιδικές γέφυρες για να σχηματίσουν την περιοχή E. Οι εξωτερικές περιοχές D περιέχουν τις σφαιρικές O-τερματικές περιοχές της αλυσίδας Bβ (βC) και γ αλυσίδας (γC). Σε αντίθεση με τις περιοχές βC και γC, οι O-τερματικές περιοχές της αλυσίδας Aα (αC) είναι εγγενώς ξεδιπλωμένες και εύκαμπτες και τείνουν να είναι μη ομοιοπολικά δεμένες στην περιοχή της κεντρικής περιοχής E.

Τα τρία γονίδια που κωδικοποιούν το ινωδογόνο Bβ ( FGB ), Aα ( FGA ) και γ ( FGG ) συγκεντρώνονται σε μια περιοχή περίπου 50 κιλοβάσεων στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 4. Τα FGA και FGG μεταγράφονται από τον αντίστροφο κλώνο, στο αντίθετο κατεύθυνση προς FGB . Κάθε γονίδιο μεταγράφεται χωριστά και μεταφράζεται για να παράγει εκκολαπτόμενα πολυπεπτίδια 644 αμινοξέων (Aα), 491 αμινοξέων (Bβ) και 437 αμινοξέων (γ). Το εναλλακτικό μάτισμα για το FGA παράγει μια δευτερεύουσα εκτεταμένη ισομορφή (Aα-E), ενώ η εναλλακτική μάτιση του FGG παράγει την γ' ισομορφή.



Κατά τη μετατόπιση των απλών αλυσίδων στον αυλό του ενδοπλασματικού δικτύου (ER), ένα πεπτίδιο σήματος αποκόπτεται συν-μεταφραστικά από κάθε αλυσίδα. Η συναρμολόγηση προχωρά στο ER με το σχηματισμό ενός ενδιάμεσου Αα-γ ή Ββ-γ. Η προσθήκη μιας αλυσίδας Ββ ή Αα δημιουργεί ένα μισό μόριο [ΑαΒβγ], το οποίο διμερίζεται για να σχηματίσει το λειτουργικό εξαμερές. Η πρωτεΐνη υφίσταται αρκετές μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις στο σύμπλεγμα Golgi.

Το ώριμο μόριο εκκρίνεται συστατικά στην κυκλοφορία, όπου παρουσιάζει χρόνο ημιζώης περίπου 4 ημερών και κλασματικό καταβολικό ρυθμό 25% την ημέρα . αποθηκεύονται σε α-κοκκία αιμοπεταλίων. Τόσο τα μεγακαρυοκύτταρα όσο και τα αιμοπετάλια είναι ικανά να εσωτερικεύουν το ινωδογόνο του πλάσματος μέσω του υποδοχέα της γλυκοπρωτεΐνης ινωδογόνου IIb/IIIa (Gr IIb -IIIa ; α IIb β 3 ). εμφανίζεται σε τρεις διακριτές φάσεις: (1) ενζυματική διάσπαση από τη θρομβίνη για την παραγωγή μονομερών φιβρίνης. (2) αυτοσυναρμολόγηση μονάδων ινώδους για σχηματισμό μιας οργανωμένης πολυμερικής δομής. και (3) ομοιοπολική διασύνδεση ινώδους από τον παράγοντα XIIIa. (Philippe de Moerloose, 2013) (Alessandro Casini, 2016)

Η θρομβίνη συνδέεται με το υπόστρωμά της, το ινωδογόνο, μέσω μιας θέσης αναγνώρισης ινωδογόνου στη θρομβίνη, που αναφέρεται ως εξωθέση 1. Ο ίδιος ο θρόμβος ινώδους εμφανίζει επίσης σημαντική δυνατότητα δέσμευσης θρομβίνης. Αυτή η δυνατότητα δέσμευσης μη υποστρώματος του ινώδους για τη θρομβίνη αναφέρεται ως αντιθρομβίνη I. Η αντιθρομβίνη I ( ινώδες ) είναι ένας σημαντικός αναστολέας της δημιουργίας θρομβίνης που λειτουργεί απομονώνοντας τη θρομβίνη στον σχηματιζόμενο θρόμβο ινώδους και επίσης μειώνοντας την καταλυτική δραστηριότητα του ινώδους-δεσμευμένη θρομβίνη. Η αγγειακή θρόμβωση μπορεί να προκύψει από απουσία αντιθρομβίνης I (όπως στην αφβρινογοναιμία, βλέπε παρακάτω), μειωμένη περιεκτικότητα σε γ'αλυσίδα στο πλάσμα, ή ελαττωματική δέσμευση θρομβίνης με το ινώδες, όπως διαπιστώνεται σε ορισμένες δυσινωδογοναιμίες. (Undas, 2011)

Κατά τη διάρκεια τραυματισμού ιστών και αγγείων, μετατρέπεται από το ένζυμο θρομβίνη σε ινική και στη συνέχεια σε θρόμβο αίματος με βάση ινώδεστην ινική. Οι θρόμβοι ινικής λειτουργούν κυρίως για να φράξουν τα αιμοφόρα αγγεία για να σταματήσουν την αιμορραγία. Η ινική δεσμεύει επίσης και μειώνει τη δραστηριότητα της θρομβίνης. Αυτή η δραστηριότητα, μερικές φορές αναφέρεται ως αντιθρομβίνη I,

περιορίζει την πήξη. Η ινική μεσολαβεί επίσης στην εξάπλωση των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων, στον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών των ιστών, στον σχηματισμό τριχοειδών σωλήνων και στην αγγειογένεση και επομένως προάγει την επαναγγείωση και την επούλωση των πληγών.

Μειωμένο και / ή δυσλειτουργικό ινωδογόνο εμφανίζεται σε διάφορες συγγενείς και επίκτητες διαταραχές που σχετίζονται με το ινωδογόνο. Αυτές οι διαταραχές αντιπροσωπεύουν μια ομάδα σπάνιων καταστάσεων στις οποίες τα άτομα μπορεί να παρουσιάσουν σοβαρά επεισόδια παθολογικής αιμορραγίας και θρόμβωσης. Αυτές οι καταστάσεις αντιμετωπίζονται συμπληρώνοντας τα επίπεδα ινωδογόνου στο αίμα και αναστέλλοντας την πήξη του αίματος, αντίστοιχα.

Τα υψηλότερα επίπεδα σχετίζονται, μεταξύ άλλων, με καρδιαγγειακές παθήσεις ( $> 3,43 \text{ g / l}$ ). Μπορεί να αυξηθεί σε οποιαδήποτε μορφή φλεγμονής, καθώς είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης. (Alessandro Casini, 2016) (Philippe de Moerloose, 2013)

### 3.11 Ομοκυστεΐνη

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα μη πρωτεϊνογόνο α-αμινοξύ . Είναι ένα ομόλογο του αμινοξέος κυστεΐνη , που διαφέρει από μια πρόσθετη γέφυρα μεθυλενίου . Βιοσυντίθεται από τη μεθειονίνη με την απομάκρυνση της τερματικής C ε μεθυλομάδας της . Στο σώμα, η ομοκυστεΐνη μπορεί να ανακυκλωθεί σε μεθειονίνη ή να μετατραπεί σε κυστεΐνη με τη βοήθεια της βιταμίνης B6, B9 και B12. Τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα ( υπερομοκυστεϊναιμία ) θεωρούνται ως δείκτης καρδιαγγειακής νόσου, που πιθανόν να λειτουργεί μέσω της αθηρογένεσης , η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμικό τραυματισμό . Επομένως, η υπερομοκυστεϊναιμία είναι ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο .

Ο ορισμός της υπερομοκυστεϊναιμίας διαφέρει μεταξύ των μελετών . Η υπερομοκυστεϊναιμία ορίζεται ως μια ιατρική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ένα αφύσικα υψηλό επίπεδο (πάνω από  $15 \mu\text{mol/L}$ ) ομοκυστεΐνης στο αίμα . Η συνολική συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα υγιών ανθρώπων (νηστείας) είναι χαμηλή και το επίπεδό της κυμαίνεται μεταξύ  $5,0$  και  $15,0 \mu\text{mol/L}$  όταν αξιολογείται με τη χρήση HPLC ή  $5,0$ - $12,0 \mu\text{mol/l}$  όταν χρησιμοποιούνται μέθοδοι ανοσοπροσδιορισμού . Όταν το

επίπεδο είναι μεταξύ 16-30  $\mu\text{mol/L}$  ταξινομείται ως μέτριο, 31-100  $\mu\text{mol/L}$  θεωρείται ενδιάμεσο και μια τιμή πάνω από 100  $\mu\text{mol/L}$  ταξινομείται ως σοβαρή υπερομοκυστεϊναιμία .

Υπάρχουν δύο τύποι υπερομοκυστεϊναιμίας:

- (1) οι σπάνιες αλλά σοβαρές μορφές οφείλονται σε σημαντικές γενετικές μεταλλάξεις των ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της ομοκυστεϊνης.
- (2) οι πιο κοινές μορφές προκαλούν μέτρια αυξημένα επίπεδα ομοκυστεϊνης που σχετίζονται με μια παθογένεση όπως γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η υπερομοκυστεϊναιμία μπορεί να προκύψει από γενετικά ελαττώματα των ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της ομοκυστεϊνης. Τα ένζυμα που εμπλέκονται μπορεί να είναι η 5, 10-μεθυλενο τετραϋδροφολική αναγωγή, η συνθάση της μεθειονίνης και η β-συνθάση της κυσταθειονίνης . Ο πιο κοινός που ανιχνεύεται παγκοσμίως και έχει υψηλή συχνότητα σε διαφορετικούς πληθυσμούς, είναι οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί της 5,10-μεθυλενο τετραϋδροφολικής αναγωγής που έχει συσχετιστεί με ήπια (13-24  $\mu\text{M}$ ) και μέτρια (25-60  $\mu\text{M}$ ) υπερομοκυστεϊναιμία. Το πιο κοινό ενζυμικό ελάττωμα που σχετίζεται με μέτρια αυξημένη ολική ομοκυστεϊνη είναι μια σημειακή μετάλλαξη (υποκατάσταση C-to-T στο νουκλεοτίδιο 677) στην κωδικοποιητική περιοχή του γονιδίου για το MTHFR, το οποίο σχετίζεται με μια θερμοαστάθμη παραλλαγή MTHFR που έχει περίπου η μισή φυσιολογική δραστηριότητα.

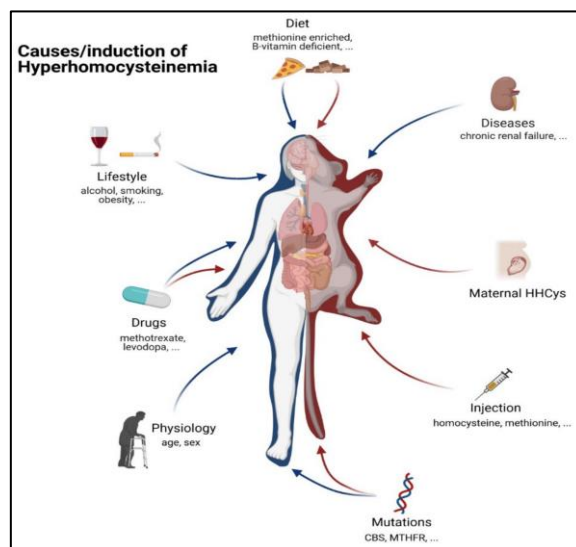
Η πιο κοινή από τις γενετικές αιτίες σοβαρής υπερομοκυστεϊναιμίας και κλασικής ομοκυστινουρίας (συγγενής ομοκυστινουρία) πιστεύεται ότι είναι η ομόζυγη ανεπάρκεια του CβS (κυσταθειονίνη-β-συνθάση) που οδηγεί σε αύξηση έως και 40 φορές στην ολική ομοκυστεϊνη νηστείας. Άλλες πιο σπάνιες αιτίες σοβαρής υπερομοκυστεϊναιμίας θεωρούνται ότι είναι η ομόζυγη ανεπάρκεια του MTHFR, η ανεπάρκεια της συνθάσης της μεθειονίνης και η μειωμένη δραστηριότητα της συνθάσης της μεθειονίνης λόγω γενετικών διαταραχών της βιταμίνης B 12 μεταβολισμού. (Paul Ganguly, 2015) (Shuai Yuan, 2021)

Η υπερομοκυστεϊναιμία μπορεί επίσης να προκύψει από διατροφικές ανεπάρκειες φυλλικού οξέος, βιταμίνης B6 και βιταμίνης B12. Τα επίπεδα φυλλικού οξέος στο αίμα, βιταμίνης B12 και σε μικρότερο βαθμό βιταμίνης B6 σχετίζονται αντιστρόφως με την

ολική ομοκυστεΐνη. επομένως ένα άτομο με διατροφική ανεπάρκεια που οδηγεί σε χαμηλές συγκεντρώσεις των προαναφερθέντων στο αίμα διατρέχει αυξημένο κίνδυνο υπερομοκυστεϊναιμίας. Αρκετές ασθένειες όπως η νεφρική και θυρεοειδική δυσλειτουργία, ο καρκίνος, η ψωρίαση και ο διαβήτης, καθώς και διάφορα φάρμακα, αλκοόλ, καπνός, καφές, μεγαλύτερη ηλικία και εμμηνόπαυση, πιστεύεται ότι σχετίζονται με μέτρια αυξημένες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης. Η αύξηση της κρεατινίνης ορού οδηγεί επίσης σε αύξηση της ολικής ομοκυστεΐνης νηστείας. Η κύρια οδός κάθαρσης της ομοκυστεΐνης από το πλάσμα είναι ο νεφρός και η αύξηση οφείλεται σε ελαττωματικό μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης από τους νεφρούς. Τα συνολικά επίπεδα ομοκυστεΐνης βρέθηκαν να είναι σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο από τις μέτρια αυξημένες συγκεντρώσεις που απαντώνται συνήθως σε ασθενείς με αθηροθρομβωτική αγγειακή νόσο και αυτή μπορεί να είναι η πιθανή αιτία που συμβάλλει στην υψηλή συχνότητα αγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. αποτυχία. Οι συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα μπορούν να αυξηθούν από διάφορα φάρμακα και ασθένειες που παρεμβαίνουν στο φυλλικό οξύ, τη βιταμίνη Β 6 και Β 12 μεταβολισμό, επομένως μια μη φυσιολογική συγκέντρωση ομοκυστεΐνης μπορεί να έχει πιθανή χρήση ως διαγνωστικό βοήθημα για ορισμένες από αυτές τις καταστάσεις

Έχει υπάρξει ένδειξη για σημαντική συσχέτιση μεταξύ της υπερομοκυστεϊναιμίας και της καρδιαγγειακής νόσου και των επιπλοκών της, όπως καρδιακές προσβολές και εγκεφαλικά. Πιστεύεται ότι η υπερομοκυστεϊναιμία οδηγεί σε βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων, μείωση της ευκαμψίας των αγγείων και μεταβάλλει τη διαδικασία της αιμόστασης. Η υπερομοκυστεϊναιμία μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση των δυσμενών επιπτώσεων παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση, το κάπνισμα, ο μεταβολισμός των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών, καθώς και στην προώθηση της ανάπτυξης φλεγμονής. Ο επιπολασμός της υπερομοκυστεϊναιμίας μπορεί να ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των πληθυσμών και πιθανότατα εξαρτάται επίσης από την ηλικία, τη διατροφή και το γενετικό υπόβαθρο. Η αύξηση της ηλικίας, το αρσενικό φύλο, το κάπνισμα, η κατανάλωση καφέ, η υψηλή αρτηριακή πίεση, το δυσμενές προφίλ λιπιδίων, η υψηλή κρεατινίνη και η λανθασμένη διατροφή είναι μερικοί από τους παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης. Από την άλλη πλευρά, η σωματική δραστηριότητα, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, η καλή κατάσταση φυλλικού οξέος και βιταμίνης Β 12 συνδέονται

με χαμηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης. Οι χορτοφάγοι μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο υπερομοκυστεϊναιμίας λόγω των χαμηλών επιπέδων Β 12 στο πλάσμα , αλλά η διαφορά είναι πιθανό να είναι ασήμαντη.



Εικόνα 17: Αίτια της υπερομοκυστεϊναιμίας

Η ομοκυστεΐνη έχει συσχετιστεί θετικά τόσο με τη διαστολική όσο και με τη συστολική αρτηριακή πίεση. Σε περίπτωση αύξησης της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης κατά 5  $\mu\text{mol/L}$  (περίπου 1 SD), η διαστολική και η συστολική αρτηριακή πίεση στους άνδρες αυξήθηκαν κατά 0,5 και 0,7 mmHg, αντίστοιχα . Στην περίπτωση των γυναικών, η συσχέτιση ομοκυστεΐνης και αρτηριακής πίεσης ήταν ισχυρότερη, με 0,7 και 1,2 mmHg αύξηση στη διαστολική και συστολική αρτηριακή πίεση, αντίστοιχα. (Paul Ganguly, 2015)

### 3.12 Φωσφολιπάση A2 – Παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων ακετυλουδρολάση

Η σχετιζόμενη με λιποπρωτεΐνη φωσφολιπάση A2 ( Lp -PLA 2 ) επίσης γνωστή ως παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων ακετυλοϋδρολάση ( PAF-AH ) είναι ένα ένζυμο φωσφολιπάσης A2 που στους ανθρώπους κωδικοποιείται από το γονίδιο PLA2G7. Το Lp-PLA 2 είναι μια πρωτεΐνη 45 kDa με 441 αμινοξέα . Είναι μία από τις πολλές ακετυλοϋδρολάσες του PAF .Στο αίμα το Lp-PLA 2 ταξιδεύει κυρίως με λιποπρωτεΐνη

χαμηλής πυκνότητας (LDL). Λιγότερο από 20% σχετίζεται με λιποπρωτεΐνη HDL υψηλής πυκνότητας. Αρκετές σειρές αποδείξεων υποδηλώνουν ότι το Lp-PLA2 που σχετίζεται με την HDL μπορεί να συμβάλει ουσιαστικά στις αντιαθηρογόνες δραστηριότητες της HDL. Είναι ένα ένζυμο που παράγεται από φλεγμονώδη κύτταρα και υδρολύει τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια στην LDL. (Andrew Zalewski, 2005)

Η κατανομή του Lp-PLA 2 μεταξύ LDL και HDL μεταβάλλεται σε διάφορους τύπους δυσλιπιδαιμιών. Μπορεί επίσης να επηρεαστεί από την παρουσία της λιποπρωτεΐνης (a) [Lp(a)] όταν τα επίπεδα αυτής της λιποπρωτεΐνης στο πλάσμα υπερβαίνουν τα 30 mg/dl. Αρκετές σειρές αποδείξεων υποδηλώνουν ότι ο ρόλος του Lp-PLA 2 του πλάσματος στην αθηροσκλήρωση μπορεί να εξαρτάται από τον τύπο του σωματιδίου λιποπρωτεΐνης με το οποίο σχετίζεται αυτό το ένζυμο.

Το PAF (1-O-αλκυλο-2-ακετυλο- sn -γλυκερο-3-φωσφοχολίνη) είναι ένα βιολογικά ενεργό φωσφολιπίδιο που εκφράζει αρκετές προφλεγμονώδεις δραστηριότητες και εμπλέκεται σε διάφορες παθοφυσιολογικές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένης της αθηρογένεσης

Το Lp-PLA 2 (κυρίως LDL-Lp-PLA 2 ) θα πρέπει να θεωρείται σήμερα ως ένας σημαντικός δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου του οποίου η χρησιμότητα είναι ως συμπλήρωμα στους κύριους παράγοντες κινδύνου για την προσαρμογή της κατάστασης απόλυτου κινδύνου και ως εκ τούτου την τροποποίηση των στόχων της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης. Η χαμηλή βιολογική διακύμανση και η υψηλή αγγειακή εξειδίκευση του Lp-PLA 2 καθιστά δυνατή τη χρήση μιας μόνο μέτρησης στη λήψη κλινικών αποφάσεων και επιτρέπει επίσης στους κλινικούς ιατρούς να ακολουθούν σειριακά τον δείκτη Lp-PLA 2. (Constantinos C. Tellis, 2009)

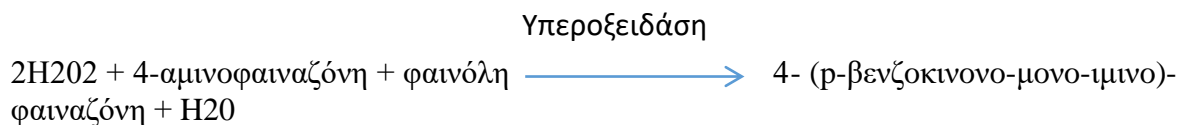
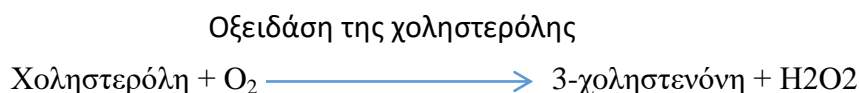
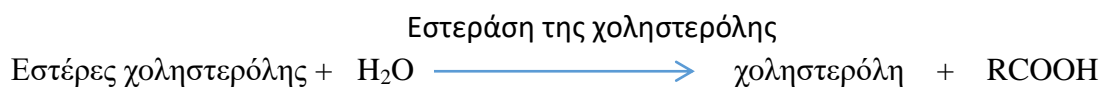
## 4. Αρχές μεθόδου προσδιορισμού

Οι βιοδείκτες σε ένα κλινικό εργαστήριο προσδιορίζονται με βιοχημικές μεθόδους, μεθόδους μοριακής βιολογίας καθώς και με μεθόδους αναλυτικής Χημείας όπως η φαρματομετρία, νεφελομετρία, η φασματοσκοπία μάζας κ.α.

### 4.1 Μέθοδοι προσδιορισμού δυσλιπιδαιμίας

Η εργαστηριακή διερεύνηση της δυσλιπιδαιμίας αλλά και των περισσότερων βιοχημικών αναλύσεων λαμβάνει χώρα στο πλάσμα ή στον ορό φλεβικού αίματος. Γενικότερα οι περισσότερες αναλύσεις γίνονται σε φλεβικό αίμα, ενώ το αρτηριακό χρησιμοποιείται μόνο σε ορισμένες περιπτώσεις. Για τον προσδιορισμό της ολικής χοληστερόλης δεν απαιτείται ιδιαίτερη νηστεία πριν την αιμοληψία. Αντιθέτως, για τον προσδιορισμό των τριγλυκεριδίων και των λιποπρωτεϊνών, απαιτείται 12 ώρες νηστεία, από το βράδυ, πίνοντας τη συνήθη ποσότητα νερού. Απαιτείται επίσης αποφυγή φαρμάκων που επιδρούν στις συγκεντρώσεις λιπιδίων (κορτικοστεροειδή, αντισυλληπτικά, ορμόνες θυρεοειδούς κλπ.) καθώς και η λήψη αλκοόλ 3 ημέρες πριν την αιμοληψία.

Ο προσδιορισμός της χοληστερόλης στο πλάσμα ή στον ορό στηρίζεται στην ενζυμική υδρόλυση των εστέρων της από την εστεράση της χοληστερόλης καθώς και στην οξείδωση της χοληστερόλης που παράγεται από την οξειδάση της χοληστερόλης. Το H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> που σχηματίζεται παρουσία 4-αμινοφαιναζόνης, φαινόλης και υπεροξειδάσης δίνει έγχρωμη ένωση με μέγιστη απορρόφηση στα 510 nm. Οι αντιδράσεις έχουν ως εξής: (Σκορίλας, 2020)





## **4.2 Μέθοδοι προσδιορισμού πρωτεινών**

### **4.2.1 Νεφελομετρία και θολερομετρία**

Όταν μια δέσμη φωτός συγκρουστεί με ένα σωματίδιο, τότε μπορούν να συμβούν τα ακόλουθα φαινόμενα: ανάκλαση, σκέδαση, απορρόφηση ή εκπομπή του φωτός. Κατά την ανάκλαση του φωτός η διεύθυνση και η φορά των ακτίνων μεταβάλλονται με την πρόσπτωση τους στην αντανakλαστική επιφάνεια, κατά τρόπο ώστε η νέα φορά και η διεύθυνση τους να αντιστοιχούν σε εκπομπή τους από το ανακλαστικό μέσο. Σκέδαση του φωτός παρατηρείται, όταν το φως προσπίπτει όχι σε κατοπτρικές επιφάνειες, αλλά σε τραχείες και ανώμαλες επιφάνειες ή σε σωματίδια σκόνης, υδρατμών κλπ. Αποτέλεσμα της σκέδασης είναι η αλλαγή της διεύθυνσης των φωτεινών ακτίνων. Η ένταση του σκεδαζόμενου φωτός εξαρτάται από τις διαστάσεις των σωματιδίων στα οποία προσπίπτει το φως καθώς και από το μήκος κύματος του. Σε ομογενές διάλυμα τρεις τύποι σκέδασης μπορούν να εμφανιστούν, ανάλογα με το μέγεθος των σωματιδίων: σκέδαση Rayleigh, Mie και Rayleigh-Debye.

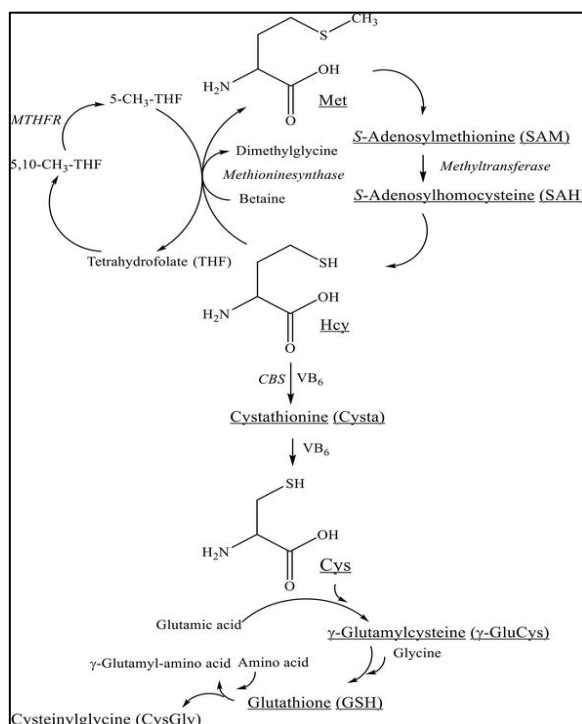
Η νεφελομετρία χρησιμοποιείται από αρκετά εργαστήρια για τον προσδιορισμό συγκεκριμένων πρωτεινών, π.χ CRP στον ορό ή στα ούρα. Προσδιορίζεται η ένταση του φωτός που σκεδάζεται από εναιωρήματα σωματιδίων ή από κολλοειδή διαλύματα, ενώ στη θολομετρία προσδιορίζεται η σκέδαση βάσει της έντασης του φωτός που αποκλείεται, καθώς η φωτεινή δέσμη περνάει μέσα από το εναιώρημα των σωματιδίων. Επομένως, η ανίχνευση της έντασης του φωτός που διέρχεται από το δείγμα γίνεται, για τη μέν θολομετρία στην ίδια ευθεία με την αρχική φωτεινή δέσμη, ενώ για την νεφελομετρία σε διάφορες γωνίες σε σχέση με την αρχική δέσμη, αφού το φως μπορεί να σκεδάζεται σε διάφορες κατευθύνσεις. Απαραίτητη προϋπόθεση και στις δυο μεθόδους είναι τα διαλύματα να έχουν παρασκευαστεί πρόσφατα, για να αποφευχθεί η καθίζηση των σωματιδίων, παράγοντας που θα αλλοίωνε τις μετρήσεις. (Σκορίλας, 2020)

### **4.2.2 Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης ανάστροφης φάσης (RP - HPLC)**

Η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC) είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη χρωματογραφική μέθοδος για τον ποσοτικό προσδιορισμό του αμινοξέος της ομοκυστεΐνης και των σχετικών ενώσεων στο πλάσμα. Ανάλογα με το



εργαστήριο μπορεί να συνδιαστεί με κάποια άλλη τεχνική όπως υπεριώδους/ορατή (UV/Vis), φθορισμού, χημειοφωταύγεια ή φασματομετρία μάζας (MS ή MS/MS). Η ομοκυστεΐνη είναι ενδιάμεσος μεταβολιτής της μεθειονίνης στη βιοσυνθετική οδό κυστεΐνης, όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα.



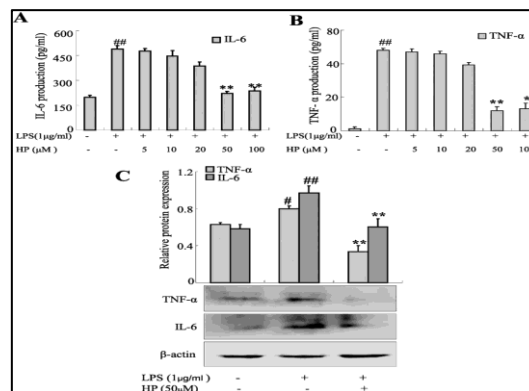
**Εικόνα 18: Η ομοκυστεΐνη Hcy και οι λοιπές ενώσεις στον μεταβολισμό του Met**

Η HPLC ανάστροφης φάσης (RP-HPLC) έχει μια μη πολική στατική φάση και μια υδατική, μέτρια πολική κινητή φάση. Μια κοινή στατική φάση είναι ένα πυρίτιο που έχει τροποποιηθεί επιφανειακά με  $\text{RMe}_2\text{SiCl}$ , όπου το R είναι μια αλκυλομάδα ευθείας αλυσίδας όπως  $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$  ή  $\text{C}_8\text{H}_{17}$ . Με τέτοιες στατικές φάσεις, ο χρόνος κατακράτησης είναι μεγαλύτερος για τα μόρια που είναι λιγότερο πολικά, ενώ τα πολικά μόρια εκλούνται πιο εύκολα (αρχικά στην ανάλυση). Ένας αναλυτής μπορεί να αυξήσει τους χρόνους συγκράτησης προσθέτοντας περισσότερο νερό στην κινητή φάση, καθιστώντας έτσι τη συγγένεια της υδρόφοβης αναλυόμενης ουσίας για την υδρόφοβη στατική φάση ισχυρότερη σε σχέση με την πλέον υδρόφιλη κινητή φάση. Παρομοίως, ένας ερευνητής μπορεί να μειώσει τον χρόνο κατακράτησης προσθέτοντας περισσότερο οργανικό διαλύτη στο εκλουστικό. Η φαρμακευτική βιομηχανία χρησιμοποιεί τακτικά RP-HPLC για να πληροί τα κατάλληλα φάρμακα πριν από την κυκλοφορία τους.

Το RP-HPLC λειτουργεί με βάση την αρχή των υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων, η οποία πηγάζει από την υψηλή συμμετρία στη δομή του διπολικού νερού και διαδραματίζει τον πιο σημαντικό ρόλο σε όλες τις διαδικασίες της επιστήμης της ζωής. Το RP-HPLC επιτρέπει τη μέτρηση αυτών των διαδραστικών δυνάμεων. Η δέσμευση της αναλυόμενης ουσίας στη στατική φάση είναι ανάλογη με την επιφάνεια επαφής γύρω από το μη πολικό τμήμα του μορίου της αναλυόμενης ουσίας κατά τη σύνδεση με το πρόσδεμα στη στατική φάση. (Mitsuhiro Wada, 2018) (Frederic Gerber, 2004)

#### 4.2.3 Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA

Με την μέθοδο ELISA γίνεται προσδιορισμός π.χ. του IL-6 και TNF-α.



**Εικόνα 19: Η παραγωγή TNF-α και IL-6 μετρούμενη με τη μέθοδο ELISA**

Αποτελεί μια ετερογενή ανοσοδοκιμασία. Η ποσότητα του συμπλόκου αντιγόνου-αντισώματος προσδιορίζεται από την προσθήκη κατάλληλου υποστρώματος, το προϊόν της αντίδρασης του οποίου, με βοήθεια ενζύμου, δίνει έγχρωμο προϊόν ή φως. Η μέτρηση της έντασης του χρώματος ή του φωτός, σε ειδικά φωτόμετρα ή λουμινόμετρα, δίνει πληροφορίες για τον αριθμό των σημασμένων συμπλόκων και, κατ' επέκταση, για την ποσότητα του αντιγόνου ή αντισώματος που θέλουμε να ανιχνεύσουμε στο αρχικό δείγμα. Η ποσοτικοποίηση γίνεται με τη βοήθεια πρότυπης καμπύλης αναφοράς. Η ELISA αποτελεί μια τεχνική υψηλής ευαισθησίας, που συνδιάζει απλή οργανολογία, χαμηλό κόστος και χαμηλή επικινδυνότητα των ιχνηθετών.

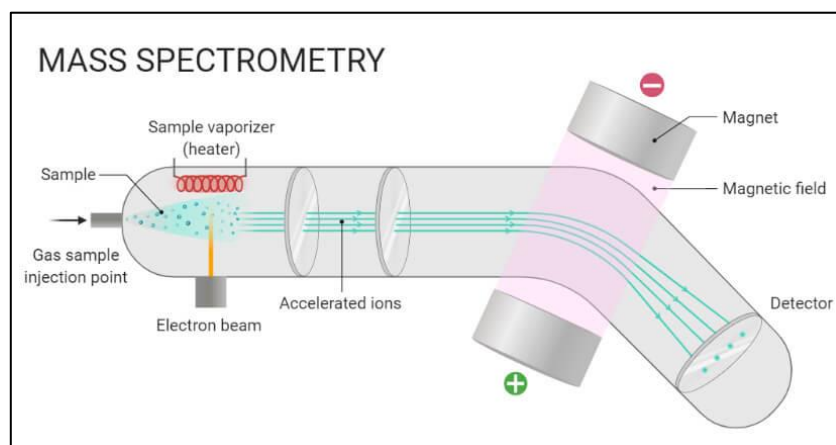
Τα ένζυμα που χρησιμοποιούνται συνήθως στην ELISA είναι η αλκαλική φωσφατάση και η υπεροξειδάση του αγριοράπανου. Ενίσχυση του σήματος δίνει η

αντίδραση με την αλκαλική φωσφατάση, όταν χρησιμοποιηθεί ως υπόστρωμα το NADP+ για την παραγωγή NAD+. Το NAD+ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συνένζυμο σε μια δεύτερη ενζυμική αντίδραση.

Η ELISA διακρίνεται σε συναγωνιστική και μη συναγωνιστική. Και με τις δυο μορφές μπορεί να γίνει ανίχνευση και ποσοτικοποίηση αντιγόνου ή αντισώματος. Ωστόσο, το μεγάλο πλεονέκτημα της μη συναγωνιστικής ELISA είναι η επώαση του υπό εξέταση αντιγόνου (ή αντισώματος) γίνεται χωριστά από την επώαση με το συνδεδεμένο με ένζυμο αντίσωμα (ή αντιγόνο). Έτσι, ουσίες που βρίσκονται στα βιολογικά υγρά και που, ενδεχομένως, επηρεάζουν την αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος, καθώς και μη συναγωνιστικοί αναστολείς ενζύμων, δεν υπεισέρχονται στην αντίδραση. (Σκορίλας, 2020)

#### 4.2.4 Φασματομετρία μάζας

Η φασματομετρία μάζας ( MS ) αποτελεί αναλυτική τεχνική η οποία αξιοποιείται στη μέτρηση του λόγου μάζας προς φορτίο ιόντων . Τα αποτελέσματα δίνονται μέσω ενός φάσματος μάζας , δηλαδή ένα διάγραμμα της έντασης σε συνάρτηση με τον λόγο της μάζας προς το εκάστοτε φορτίο. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται σε πολλά διαφορετικά πεδία και έχει εφαρμογή ευρέως σε καθαρά αλλά και σύνθετα δείγματα.



**Εικόνα 20: Αρχή της μεθόδου MS** (Aryal, Mass Spectrometry (MS)- Principle, Working, Parts, Steps, Uses, 2022)

Το δείγμα μπορεί να είναι είτε στερεό, υγρό ή αέριο το οποίο θα «βομβαρδιστεί» με μια δέσμη ηλεκτρονίων. Έτσι διασπώνται ορισμένα από τα μόρια του δείγματος δίνοντας θετικό φορτίο. Αυτά τα θραύσματα θα διαχωριστούν στην πορεία με βάση την αναλογία

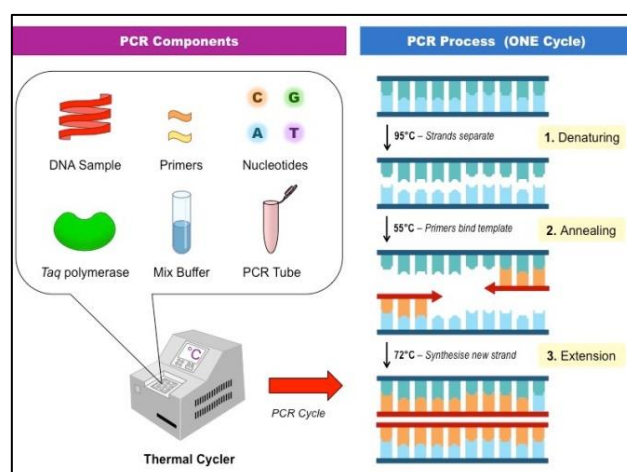
μάζας προς φορτίο. Ο μηχανισμός τα ανιχνεύει ως φορτισμένα και με βάση τη μάζα τους μπορούν να αναγνωριστούν ή με βάση το σχέδιο του κατακερματισμού τους. (Daniel D. Vallejo, 2022)

### 4.3 Μέθοδοι προσδιορισμού γενετικών βιοδεικτών

Με την αποκρυπτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος άνοιξε ο δρόμος για συστηματικότερη μελέτη του ρόλου των διάφορων γονιδίων ή των μεταβολών της έκφρασης τους σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις. Αυτό οδηγεί, όχι μόνο στη δυνατότητα ανίχνευσης νέων προγνωστικών ή και διαγνωστικών δεικτών αλλά και σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις με βάση τα βιολογικά χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή.

#### 4.3.1 Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης PCR

Η αρχή της PCR συνοψίζεται στην *in vitro* ενίσχυση ενός συγκεκριμένου τμήματος DNA, με τη χρήση διαδοχικών μεταβολών θερμοκρασίας. Απαραίτητα στοιχεία για την πραγματοποίηση της αντίδρασης, εκτός από το αρχικό DNA που θα χρησιμοποιηθεί σαν εκμαγείο για την παρασκευή αντιγράφων, είναι η DNA πολυμεράση, ένα μείγμα δεοξυριβονουκλεοτιδίων, ένα ζευγάρι εκκινητών, που θα καθορίζουν και το μέγεθος των αντιγράφων DNA, καθώς και ένα ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει στοιχεία που βελτιστοποιούν την αντίδραση και τη δράση του ενζύμου. (Σκορίλας, 2020)



Εικόνα 21: Η τεχνική της PCR

Ένα γενικό πρωτόκολλο εργασίας της συμβατικής PCR (όπως φαίνεται παραπάνω) περιλαμβάνει:

- Αποδιάταξη αρχικού δείγματος (denaturation) : Το μείγμα θερμαίνεται αρχικά στους 95°C για περίπου 15 min, ώστε να αποδιαταχθεί το DNA με τη διάσπαση των δεσμών υδρογόνου και την καταστροφή των δευτεροταγών και τριτοταγών δομών και η διπλή έλικα να ανοίξει σε δυο μονόκλωνες αλυσίδες.
- Υβριδίσωση (annealing): Η θερμοκρασία μειώνεται μεταξύ 50 – 71°C για 30-60 λεπτά, ώστε να γίνει η πρόσδεση των εκκινητών στο μονόκλωνο DNA-εκμαγείο στο 3' άκρο κάθε αλυσίδας. Η θερμοκρασία ποικίλλει ανάλογα με τη βέλτιστη θερμοκρασία υβριδισμού των εκκινητών, η οποία για μήκος εκκινητών περί των 20 βάσεων προσεγγίζεται θεωρητικά από τον τύπο  $T_m = (A+T) \times 2 + (G+C) \times 4^\circ C$ . Ως θερμοκρασία τήξης  $T_m$  ορίζεται η θερμοκρασία κατά την οποία πραγματοποιείται μετάβαση από το δίκλωνο DNA στο μονόκλωνο κατά 50%.
- Προέκταση (extension): Η θερμοκρασία αυξάνεται στους 72°C που είναι βέλτιστη θερμοκρασία για την θερμοανθεκτική DNA πολυμεράση, όπου και γίνεται η σύνθεση της συμπληρωματικής αλυσίδας του DNA τη χρήση dNTPs του διαλύματος. Ο χρόνος επώασης στο στάδιο αυτό είναι 0,5-3 min και εξαρτάται από το μέγεθος του τμήματος του DNA που θέλουμε να πολλαπλασιάσουμε.
- Αποδιάταξη προϊόντων: Η θερμοκρασία αυξάνεται στους 94°C για 30-60 λεπτά, ώστε τα μικρά τμήματα δίκλωνου DNA που δημιουργήθηκαν, να αποχωριστούν πάλι και να αποτελέσουν εκμαγεία για τον επόμενο κύκλο σύνθεσης DNA.

#### 4.3.2 PCR σε πραγματικό χρόνο

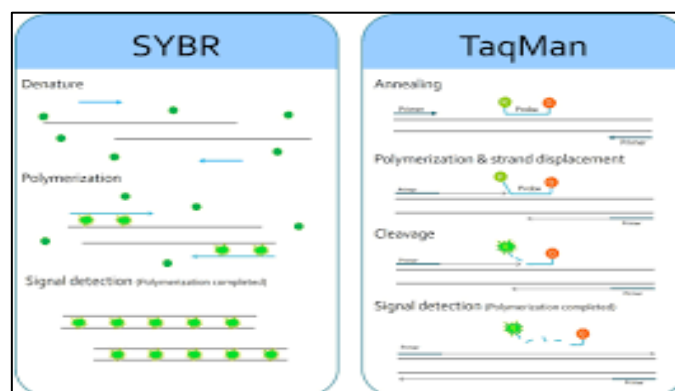
Είναι μια υπερευαίσθητη τεχνική που μετρά τη συγκέντρωση των προϊόντων PCR κατά τη διάρκεια της εκθετικής φάσης της αντίδρασης, στηριζόμενη σε κινητική αντίδρασης φθορισμού. Η τεχνική αυτή είναι πολύ ταχύτερη από τις άλλες.

Η τεχνική *Taqman* βασίζεται στην ενεργότητα 5'→ 3' εξωνουκλεάσης της πολυμεράσης Taq και σε διπλά σημασμένα ολιγονουκλεοτίδια-ιχνηθέτες, τα οποία εκπέμπουν ένα σήμα φθορισμού, μόνον όταν αποικοδομηθούν. Η λειτουργία αυτών των ολιγονουκλεοτιδίων βασίζεται στην αρχή μεταφοράς ενέργειας συντονισμού με φθορισμό (FRET). Το ένζυμο Taq πολυμεράση κόβει ένα εσωτερικό, μη επεκτεινόμενο ολιγονουκλεοτίδιο-ιχνηθέτη (probe), τον ιχνηθέτη TaqMan, κατά τη φάση επιμήκυνσης

της PCR. Ο ιχνηθέτης είναι διπλά σημασμένος. Φέρει μια φθορίζουσα χρωστική αναφοράς- μόριο ανταποκριτή στο ένα άκρο του και μια χρωστική αποσβέστη στο άλλο άκρο του. Απομάκρυνση της φθορίζουσας χρωστικής αναφοράς από τη χρωστική-αποσβέστη, ύστερα από την υδρόλυση του ιχνηθέτη, έχει ως αποτέλεσμα την εκπομπή φθορισμού. Η ένταση του φθορισμού αυξάνει με την πρόοδο της αντίδρασης αυξάνει με την πρόοδο της αντίδρασης, καθώς συσσωρεύονται ολοένα και περισσότερα μόρια, όμοια με την ακολουθία στόχο.

Έχουν αναπτυχθεί άλλα πιο σύνθετα συστήματα ποσοτικής PCR σε πραγματικό χρόνο, όπως οι «μοριακοί φάροι» (molecular beacons), «οι σκορπιοί» (scorpions) και οι ιχνηθέτες υβριδισμού (hybridization probes). Όλα αυτά τα συστήματα βασίζονται στην αρχή FRET, χωρίς όμως την ανάγκη υδρόλυσης από την ενεργότητα νουκλεάσης της πολυμεράσης Taq.

Η χρήση χρωστικών που προσδένονται σε διπλή έλικα DNA, όπως η *SYBR Green I*, αποδείχθηκε πολύ χρήσιμη στην ανίχνευση σχηματισμού προϊόντων PCR. Με την τεχνική αυτή αποφεύγεται η χρήση εξειδικευμένου ιχνηθέτη, γεγονός που ελαττώνει το κόστος της μεθόδου. Τα εργαστηριακά πρωτόκολλα χρήσης της τεχνικής SYBR Green I απαιτούν προσοχή και βελτιστοποιήσεις, καθώς μπορεί να ανιχνευθεί κάθε δίκλωνο DNA που υπάρχει ή δημιουργείται ως παραπροϊόν. (Σκορίλας, 2020)



Εικόνα 22: Απεικόνιση / σύγκριση των δύο τεχνικών.

Το σημείο εκείνο που η ένταση του φθορισμού ισοδυναμεί με το δεκαπλάσιο της τυπικής απόκλισης του στοιχειώδους ανιχνεύσιμου σήματος, αντιστοιχεί στον αριθμό των κύκλων που θα χρησιμοποιηθούν για την ποσοτική ανάλυση. Αυτός ο αριθμός που

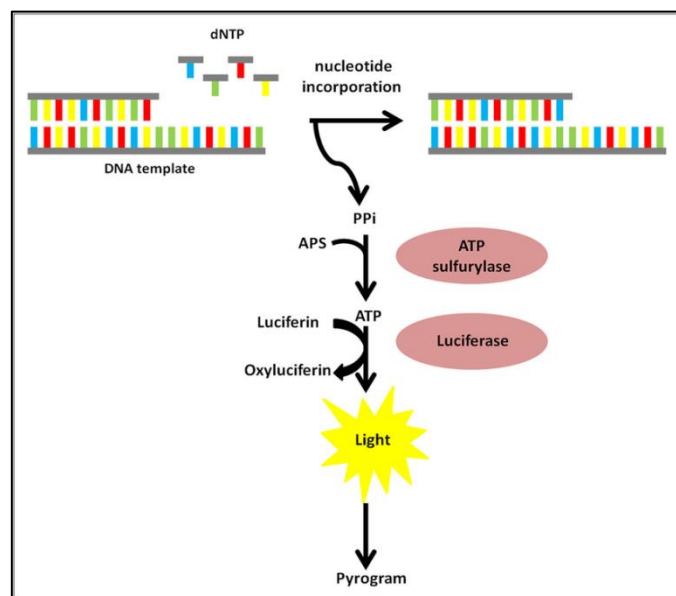
ορίζεται ως Threshold Cycle ( $C_T$ ) είναι αντιστρόφως ανάλογος του αρχικού ποσού του γενετικού υλικού.

#### 4.4 Μέθοδοι προσδιορισμού αλληλουχίας νουκλεϊκών οξέων

Με τη χρήση κατάλληλων τεχνικών και μεθόδων, το DNA έχει γίνει για έναν έμπειρο βιοεπιστήμονα κυττατικό μακρομόριο που μπορεί να αναλυθεί.

##### 4.4.1 Μέθοδος πυροφωσφορικού (Pyrosequencing)

Η μέθοδος προσδιορισμού της αλληλουχίας των βάσεων DNA, με βάση το πυροφωσφορικό δεν απαιτεί ηλεκτροφόρηση ή οποιαδήποτε άλλη διαδικασία διαχωρισμού και είναι, κατά αυτό τον τρόπο, γρηγορότερη. Στη μέθοδο αυτή, η DNA αλληλουχία αντιγραφής του προτύπου DNA, χωρίς να προστεθούν διδεοξυριβονουκλεοτίδια ddNTPS.

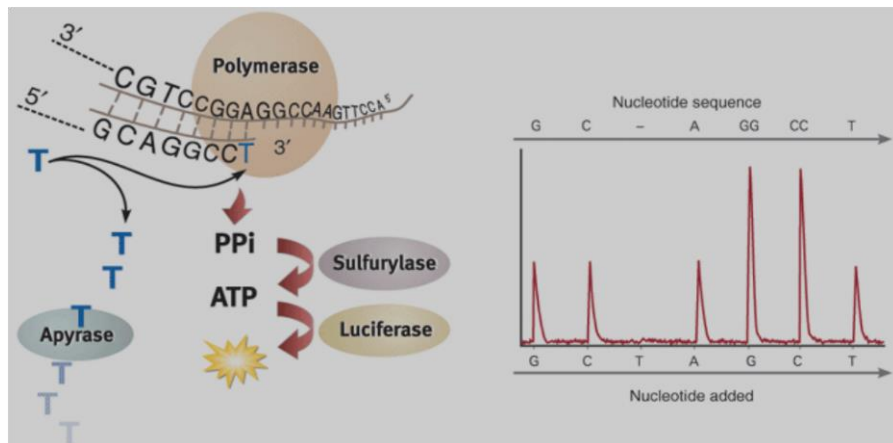


**Εικόνα 23: Αρχή μεθόδου Pyrosequencing (Magda Rybicka. Piotr Stalke, 2016)**

Η μέθοδος στηρίζεται στην ανίχνευση των dNTPs, που ενσωματώνονται διαδοχικά στον αναπτυσσόμενο νέο κλώνο. Η ενσωμάτωση κάθε μορίου είναι ανιχνεύσιμη, επειδή συνοδεύεται από την απελευθέρωση ενός μορίου πυροφωσφορικού ( $PPi$ ), το οποίο μπορεί να μετατραπεί σε ATP με τη βοήθεια του ενζύμου ATP θειολάση. Η παραγωγή του ATP συνοδεύεται από την εκπομπή χημειοφωταύγειας, παρουσία του μορίου



λουσιφερίνης και του ενζύμου λουσιφεράση. Το ποσό του φωτός που παράγεται, ανιχνεύεται σπο κατάλληλο ανιχνευτή και μετατρέπεται σε σήμα ως κορυφή, στην ειδική οθόνη. Το ύψος κάθε αιχμής (φωτεινό σήμα) είναι ανάλογο με τον αριθμό των νουκλεοτιδίων που ενσωματώνονται, όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα.



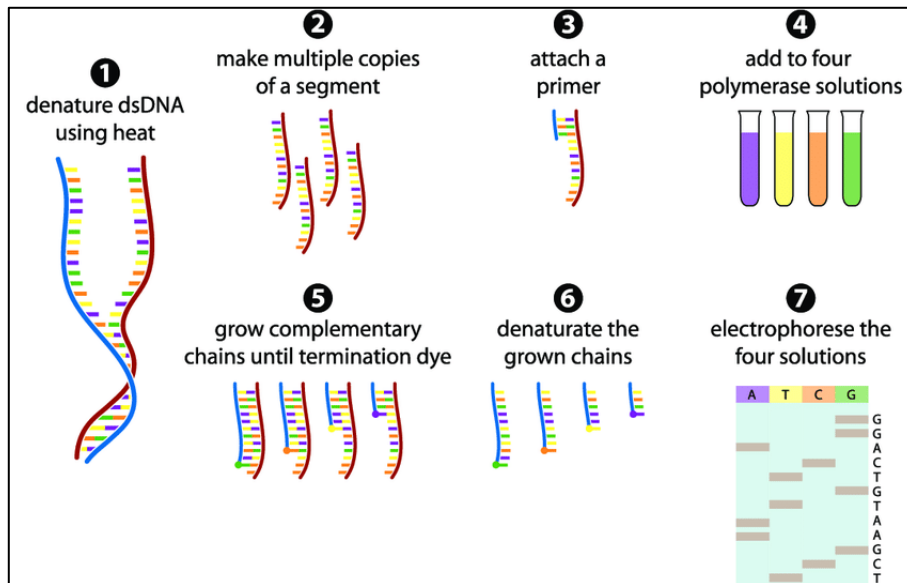
**Εικόνα 24: Παράδειγμα ανάγνωσης του σήματος (Qiagen, 2023)**

Είναι μια τεχνική που εύκολα αυτοματοποιείται και έχει τη δυνατότητα πολλών πειραμάτων παράλληλα, ενώ σήμερα είναι διαθέσιμοι αναλυτές αλληλουχιών βάσεων DNA, που έχουν ως αρχή λειτουργίας τη μέθοδο του πυροφωσφορικού. (Σκορίλας, 2020)

#### 4.4.2 Αλληλούχιση Sanger

Η αλληλούχιση Sanger είναι μια μέθοδος προσδιορισμού αλληλουχίας DNA που περιλαμβάνει ηλεκτροφόρηση και βασίζεται στην τυχαία ενσωμάτωση διδεοξυνουκλεοτιδίων που τερματίζουν την αλυσίδα από την πολυμεράση DNA κατά τη διάρκεια της in vitro αντιγραφής του DNA. Η αλληλουχία Sanger μεγαλύτερου όγκου αντικαταστάθηκε από μεθόδους προσδιορισμού αλληλουχίας επόμενης γενιάς, ειδικά για μεγάλης κλίμακας, αυτοματοποιημένο γονιδίωμα αναλύσεις. Ωστόσο, η μέθοδος Sanger παραμένει σε ευρεία χρήση για έργα μικρότερης κλίμακας και για την επικύρωση των αποτελεσμάτων της βαθιάς αλληλουχίας.





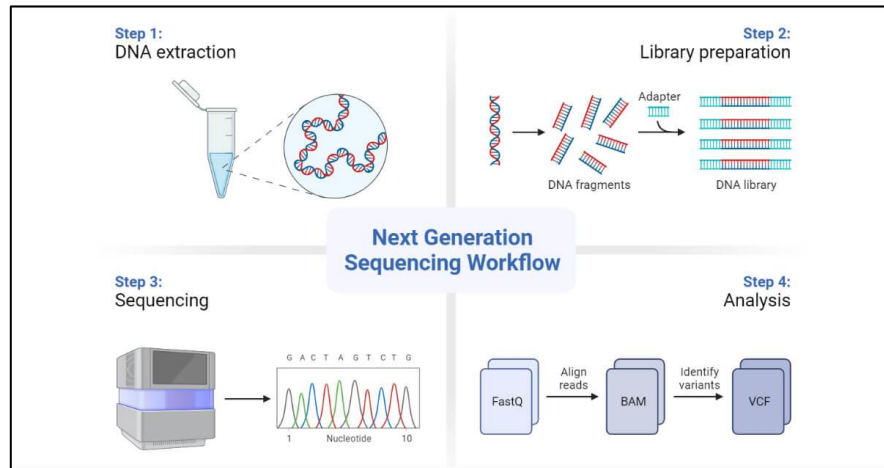
Εικόνα 25: Η μέθοδος αλληλούχισης κατά Sanger (Gauthier, 2007)

Η “ παραδοσιακή ” διαδικασία τερματισμού αλυσίδας χρειάζεται ένα μονόκλωνο πρότυπο DNA, έναν εκκινητή DNA , μια πολυμεράση DNA , τριφωσφορικά δεοξυνουκλεοτίδια ( dNTPs ) και τροποποιημένα τριφωσφορικά δι-δεοξυνουκλεοτίδια ( ddNTPs ), τα οποία αυτά σταματούν την επιμήκυνση του μορίου-κλώνου DNA. Αυτά τα στοιχεία στερούνται μιας ομάδας 3' - OH που είναι απαραίτητη για το σχηματισμό ενός φωσφοδιεστερικού δεσμού ανάμεσα σε δύο νουκλεοτίδια, έχοντας ως αποτέλεσμα η DNA-πολυμεράση να ολοκληρώσει με την επέκταση του DNA όταν προσκολληθεί ένα τροποποιημένο ddNTP. Τα ddNTP αυτά, μπορούν να είναι είτε ραδιενεργά ή επισημασμένα με φθοριστικά στοιχεία ώστε να είναι ικανά να ανιχνευτούν σε αυτοματοποιημένα συστήματα που προσδιορίζουν αλληλουχίες. (Beate M. Crossley, 2020) (Jay Shendure, 2008)

#### 4.4.3 Αλληλουχία επόμενης γενιάς ( Next Generation Sequencing - NGS)

Ο προσδιορισμός μέσω της αλληλουχίας επόμενης γενιάς (NGS), ο μαζικά παράλληλος ή ο βαθύς προσδιορισμός αλληλουχίας είναι βασικοί όροι που περιγράφεται μια τεχνολογία προσδιορισμού αλληλουχίας DNA η οποία έχει φέρει επανάσταση στη έρευνα του γονιδιώματος. Σε αντίθεση με την τεχνολογία αλληλουχίας Sanger που είναι κατά πολύ πιο χρονοβόρα, η NGS έχει κυριαρχήσει στα κλινικά εργαστήρια.

Η μέθοδος αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αλληλουχία ολόκληρου του γονιδιώματος ή μπορεί και να περιοριστεί ένα μέρος της περιοχής που ενδιαφέρει τον εκάστοτε αναλυτή. (Sam Behjati, 2013)



**Εικόνα 26: Τα βήματα χειρισμού στην Next Generation Sequencing** (Aryal, Next-Generation Sequencing (NGS)- Definition, Types, 2022)

Ακολουθούνται τα εξής βήματα για να προσδιοριστεί αλληλουχία DNA με την τεχνική NGS. Αρχικά ενισχύονται κλωνικά οι βιβλιοθήκες προσδιορισμού με *in vitro* PCR. Επόμενο βήμα, γίνεται σύνθεση ώστε να μπορεί να προσδιοριστεί έπειτα από προσθήκη νουκλεοτιδίων στο συμπληρωματικό κλώνο, όχι όμως στα τερματικά της αλυσίδας. Τρίτο βήμα είναι, γίνεται αλληλούχιση στα χωρισμένα ενισχυμένα εκμαγεία DNA παράλληλα χωρίς να απαιτείται φυσικός διαχωρισμός μεταξύ τους. (Matthew W. Anderson, 2010)

## 5. Σύγχρονη κλινική πράξη και αξιοποίηση των βιοδεικτών

### 5.1 Ασθενείς με συμπτώματα εμφράγματος του μυοκαρδίου

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι μια από τις πιο συχνές αιτίες πρώιμου εξωνοσοκομειακού ή ενδονοσοκομειακού θανάτου. Μάλιστα, μέσω της βλάβης την οποία προκαλεί, μπορούν να δημιουργηθούν συνθήκες χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, με αποτέλεσμα την αυξημένη νοσηρότητα και μακροχρονίως, αυξημένη θνησιμότητα. Οι εξελίξεις στην ιατρική κοινότητα έχουν οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση της πρόγνωσης καθ' όλες τις χρονικές φάσεις.

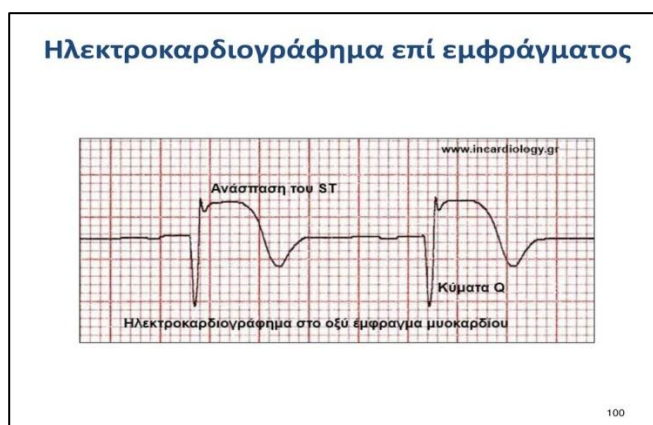
Για τη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι απαραίτητα τόσο τα κλινικά, όσο και τα ηλεκτροκαρδιογραφικά και βιοχημικά ευρήματα. Ένας οξύς, έντονος οπισθοστερνικός πόνος που ακτινοβολεί στον αριστερό ώμο και το χέρι, που έχει διάρκεια μεγαλύτερη των 30 λεπτών και επιμένει παρά την χορήγηση νιτρογλυκερίνης, θεωρείται ότι χαρακτηρίζει το κυριότερο σύμπτωμα του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Βασικό είναι να παρθεί σωστά το ιστορικό από έμπειρο κλινικό.

Παλιότερα, καθοριστικό ρόλο λάμβανε η ανίχνευση της αύξησης της οξαλοξικής τρανσαμινάσης όπου υποδήλωνε τη νέκρωση του μυοκαρδίου. Πλέον, τείνει να αντικατασταθεί από άλλους δείκτες. Βασική είναι η ανίχνευση της αύξησης της γαλακτικής αφυδρογονάσης, η οποία έχει μεγάλη διάρκεια καθώς και το ισοένζυμο MB της κρεατινοφωσφορικής κινάσης. Έπειτα ακολουθούν οι ειδικοί βιοδείκτες για τη νέκρωση του μυοκαρδίου, οι τροπονίνες T και I. Σύμφωνα με τις τιμές των τελευταίων, μπορεί να διακριθεί η σοβαρότητα της ασθένειας του μυοκαρδίου, από την ελάχιστη βλάβη του μυοκαρδίου έως την στηθάγχη. Στην ελάχιστη βλάβη του μυοκαρδίου οι τιμές των τροπονινών είναι για την TnT < 0,2 ng/Dl και TnI < 1,0 ng/ Dl, στην κλασική ασταθή στηθάγχη δεν εμφανίζουν κάποια διακύμανση ενώ στο έμφραγμα οι τιμές αυξάνουν κατά πολύ. Αξίζει όμως να τονισθεί, πως στο μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων, το έμφραγμα δεν διαγιγνώσκεται στην οξεία του φάση αλλά αργότερα. (Πρόνοιας, 2002) (Gabriela Borrayo-Sánchez, 2020)

**Πίνακας 1: Συχνότερα χρησιμοποιούμενοι βιοδείκτες για τη διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (Πρόνοιας, 2002)**

Ουσία	Πρώτη ανίχνευση (h)	Χρόνος για μέγιστα επίπεδα (h)	Χρόνος επιστροφής σε φυσιολογικά επίπεδα (h)	Ειδικότητα
<b>Μυοσφαιρίνη</b>	1-4	6-7	24	
<b>CK-MB</b>	3-12	24	48-72	95%
<b>LDH</b>	10	24-48	10-14	
<b>Tn I</b>	3-12	24	5-10	100%
<b>Tn T</b>	3-12	12-48	5-14	100%

Στη διάγνωση του εμφράγματος, στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) καθοριστικό ρόλο παίζει το κύμα Q και η συνεχόμενη ανύψωση του τμήματος ST.



**Εικόνα 27: Τα χαρακτηριστικά ευρήματα ενός ΗΚΓ στη διάγνωση ΕΜ.**

Παρόλαυτα, υπάρχει πιθανότητα να μην είναι σαφές τις πρώτες ώρες και για αυτό το λόγο αυτό πρέπει να επαναληφθεί ανά τακτά διαστήματα και να συγκριθεί με παλαιότερα ηλεκτροκαρδιογραφήματα.

**Πίνακας 2: Εκτίμηση Ηλεκτροκαρδιογραφήματος (Πρόνοιας, 2002)**

**Ανάσπαση ST (>1 mm σε >2 απαγωγές) ή νέος/πιθανόν νέος αριστερός σκελικός αποκλεισμός (LBBB) (Οξύ Έμφραγμα):**

- Χρόνος από την έναρξη συμπτωμάτων < 12 ώρες
- Επιλογή στρατηγικής επαναιμάτωσης (θρομβόλυση/αγγειοπλαστική)

- Έναρξη επικουρικής θεραπείας: IV β-αναστολέας/νιτρογλυκερίνη/ηπαρίνη (άμεσα)

#### **Μη-διαγνωστικό ΗΚΓ:**

- κριτήρια ασταθούς στηθάγχης ή θετική τροπονίνη:
  - επικουρική θεραπεία (ηπαρίνη, ασπιρίνη, αναστολείς IIb/IIIa, νιτρογλυκερίνη)
  - ασθενής υψηλού κινδύνου: καθετηριασμός/επαναγγείωση
- απουσία κριτηρίων ασταθούς στηθάγχης ή τροπονίνη αρνητική:
  - παρακολούθηση στα ΤΕΠ: επανάληψη ΗΚΓ/CK ή τροπονίνης μετά 6-12 ώρες:
  - εάν θετικά: αντιμετώπιση ως οξύ ισχαιμικό σύνδρομο
  - εάν όλα αρνητικά: εξιτήριο, μετά από αρνητική δοκιμασία κοπώσεως

Τέλος, παρατίθεται ένας πίνακας με την εφαρμογή αρχικών γενικών αρχών αντιμετώπισης που αποβλέπουν στην μείωση της θνητότητας των ασθενών με οξύ έμφραγμα:

#### **Πίνακας 3**

##### **Άμεση εκτίμηση/ Διάγνωση του εμφράγματος ( σε < 10 min ) :**

- Ζωτικά σημεία ( πίεση, σφύξεις, αναπνοές, θερμοκρασία)
- Παρακολούθηση ρυθμού
- Μέτρηση κορεσμού οξυγόνου με το οξύμετρο
- Ενδοφλέβια με ορό
- ΗΚΓ
- Καρδιακά ένζυμα, ηλεκτρολύτες, πηκτικό προφίλ
- Εστιασμένο ιστορικό και ενδελεχή φυσική εξέταση στα ΤΕΠ

##### **Άμεση γενική θεραπεία :**

- Οξυγόνο (4 L/min)
- Ασπιρίνη 160-325mg
- Υπογλώσια νιτρογλυκερίνη 0,2-0,4mg
- Μορφίνη 2-10mg σταδιακά (σε περίπτωση που δεν έχει ανακουφισθεί ο ασθενής)

## 5.2 Ασθενείς που παρακολουθούνται για καρδιακά νοσήματα

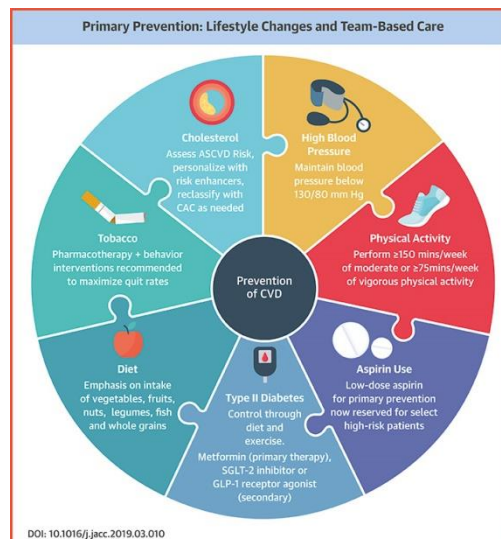
Σε ένα σύνολο καρδιολογικών εξετάσεων πρέπει να υποβάλλονται τόσο τα άτομα που επιθυμούν ένα προληπτικό έλεγχο (Check-up) αλλά κυρίως εκείνοι που έχουν περάσει ήδη κάποια καρδιοπάθεια. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται οι εξετάσεις που ζητούνται από τον ειδικό καρδιολόγο και αξιολογούνται παράλληλα με το καρδιολογικό και παθολογικό ιστορικό.

Πίνακας 4: Εξετάσεις ρουτίνας σύμφωνα με τις υποδείξεις του καρδιολόγου	
<b>Εξετάσεις αίματος</b>	Γενική αίματος, Σάκχαρο, Ουρία, Κρεατινίνη, Ουρικό οξύ, Χοληστερίνη, Τριγλυκερίδια, HDL, LDL, SGOT, SGPT, CPK, γ-GT, Κάλιο, Νάτριο, Ασβέστιο, Γενική Ούρων
<b>Θυρεοειδικός έλεγχος</b>	T3, FT4, TSH
<b>Ακτινογραφία θώρακος</b>	1 φορά τον χρόνο
<b>Ηλεκτροκαρδιογράφημα</b>	2-3 φορές τον χρόνο, ανάλογα με την πάθηση
<b>Υπερηχοκαρδιογράφημα Doppler-TRIPLEX</b>	1 φορά τον χρόνο
<b>Δοκιμασία κοπώσεως</b>	1 φορά τον χρόνο

## 6. Παράγοντες πρόληψης

Αν και έχει σημειωθεί σημαντική βελτίωση στα αποτελέσματα της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (ASCVD) τις τελευταίες δεκαετίες, η νόσος παραμένει η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Οι στρατηγικές πρόληψης εμφανίζονται σε επίπεδο πληθυσμού, αλλά πρέπει επίσης να δεσμεύουν μεμονωμένους ενήλικες για να επιβραδύνουν την ανάπτυξη της ASCVD. Ο πιο σημαντικός τρόπος για την πρόληψη του ASCVD είναι η προώθηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Οι στρατηγικές πρόληψης πρέπει να περιλαμβάνουν έντονη εστίαση στη βελτιστοποίηση του τρόπου ζωής (βελτιώσεις στη διατροφή, τη σωματική δραστηριότητα και την αποφυγή της χρήσης καπνού και την έκθεση στο παθητικό κάπνισμα) για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος μελλοντικών συμβάντων. (Donna K. Arnett R. S., 2020)

Όταν οι ιατροί μιλούν για πρόληψη, συνήθως αναφέρονται σε έναν από τους τρεις τύπους: δευτερογενή, πρωτογενή και πρωταρχική πρόληψη. Και τα τρία έχουν παρόμοιες βάσεις, αλλά διαφορετικούς χρόνους έναρξης και ακολουθούν διαφορετικά μοτίβα. (Harvard)



**Εικόνα 28: Συστάσεις που παρουσιάστηκαν στο 2019 ACC 68th Annual Scientific Session and Expo στις 17 Μαρτίου στη Νέα Ορλεάνη της Λουιζιάνα και δημοσιεύονται στο περιοδικό Circulation .**



## **6.1 Πρωτογενής και πρωταρχική πρόληψη**

Η πρωτογενής πρόληψη στοχεύει στο να κρατήσει ένα άτομο από το να πάθει ένα πρώτο έμφραγμα ή εγκεφαλικό, να χρειαστεί αγγειοπλαστική ή χειρουργική επέμβαση ή να αναπτύξει κάποια άλλη μορφή καρδιακής νόσου. Η πρωτογενής πρόληψη συνήθως απευθύνεται σε άτομα που έχουν ήδη αναπτύξει παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως υψηλή αρτηριακή πίεση ή υψηλή χοληστερόλη. Όπως και με τη δευτερογενή πρόληψη, η πρωτογενής πρόληψη εστιάζει στον έλεγχο αυτών των παραγόντων κινδύνου κάνοντας αλλαγές στον υγιεινό τρόπο ζωής και, εάν χρειάζεται, λαμβάνοντας φάρμακα. Τούτου λεχθέντος, η εμφάνιση ανησυχητικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σημαίνει ότι η φλεγμονή, η αθηροσκλήρωση ή/και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ήδη σε λειτουργία και, στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν είναι αναστρέψιμες.

Η πρωταρχική πρόληψη περιλαμβάνει την εργασία για την πρόληψη της επικράτησης της φλεγμονής, της αθηροσκλήρωσης και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και, επομένως, την πρόληψη παραγόντων κινδύνου όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση, η υψηλή χοληστερόλη, το υπερβολικό βάρος και τελικά τα καρδιαγγειακά συμβάντα. Η αρχέγονη πρόληψη είναι τώρα ο ακρογωνιαίος λίθος του ορισμού της ιδανικής υγείας της καρδιάς της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας και των προσπαθειών να βοηθήσει τους ανθρώπους να την επιτύχουν. Όπως υποδηλώνει το όνομά του, όσο πιο γρήγορα μπορείτε να αρχίσετε να ασκείτε την αρχέγονη πρόληψη - ιδανικά από την παιδική ηλικία - τόσο πιο πιθανό είναι να το πετύχετε και να προστατευτείτε από καρδιακές παθήσεις.

Πέντε βασικά βήματα στον τρόπο ζωής μπορούν να μειώσουν δραματικά τις πιθανότητες να αναπτυχθούν παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τελικά καρδιακές παθήσεις:

### *1. Μη καπνίζοντας*

Το κάπνισμα αυξάνει τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες και έχει καθοριστικό ρόλο στην αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο. Το ενεργό κάπνισμα και η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα καθορίζουν περισσότερο από το 30% της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο. Ο κάπνισμα προκαλεί οξειδωτικές διεργασίες, επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, την ινωδόλυση, τη φλεγμονή και την αγγειοκινητική λειτουργία. Όλες αυτές οι προαθηρογενετικές επιδράσεις διπλασιάζουν τον 10ετή κίνδυνο θανατηφόρων



συμβάντων στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. (Giuseppina Gallucci, 2020)

## 2. Διατήρηση υγιούς βάρους

Το υπερβολικό βάρος και το πολύ μεγάλο μέγεθος μέσης συμβάλλουν στην εμφάνιση καρδιακών παθήσεων, καθώς και σε πολλά άλλα προβλήματα υγείας. ΟΦΕΡΕ δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) ήταν ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Η συχνότητα της στεφανιαίας νόσου αυξάνεται προοδευτικά με το ΔΜΣ. [7] Ένας υγιής ΔΜΣ είναι κάτω από  $25 \text{ kg/m}^2$ . Το υπερβολικό βάρος ορίζεται ως ο ΔΜΣ από 25 έως  $29,9 \text{ kg/m}^2$  και η παχυσαρκία ορίζεται ως ο ΔΜΣ  $30 \text{ kg/m}^2$ . Το μέγεθος της μέσης έχει επίσης σημασία. Σε άτομα που δεν είναι υπέρβαρα, το μέγεθος της μέσης μπορεί να είναι ένα ακόμη πιο ενδεικτικό προειδοποιητικό σημάδι αυξημένων κινδύνων για την υγεία από τον ΔΜΣ. Οι άνδρες πρέπει να στοχεύουν σε μέγεθος μέσης κάτω από 40 ίντσες (102 cm) και οι γυναίκες πρέπει να στοχεύουν σε μέγεθος μέσης κάτω από 35 ίντσες (88 cm).

## 3. Άσκηση

Η άσκηση και η σωματική δραστηριότητα είναι εξαιρετικοί τρόποι για την πρόληψη καρδιακών παθήσεων και πολλών άλλων ασθενειών και καταστάσεων. Η τακτική σωματική δραστηριότητα μειώνει τον κίνδυνο καρδιακών παθήσεων, διαβήτη, εγκεφαλικού, υψηλής αρτηριακής πίεσης, οστεοπόρωσης και ορισμένων μορφών καρκίνου και μπορεί επίσης να βοηθήσει στον έλεγχο του στρες, στη βελτίωση του ύπνου, στην τόνωση της διάθεσης, στη διατήρηση του βάρους υπό έλεγχο και στη μείωση του κινδύνου πτώσης και στη βελτίωση της γνωστικής ικανότητας. λειτουργούν σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας.

Μελέτη του 2013 έδειξε ότι, μεταξύ των γυναικών ηλικίας 50-79 χωρίς καρδιαγγειακή νόσο στην αρχή της μελέτης, ο παρατεταμένος χρόνος καθίσματος συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρδιακής νόσου, ανεξάρτητα από τον χρόνο που αφιερώθηκε σε σωματική δραστηριότητα ελεύθερου χρόνου.

## 4. Υγιεινή διατροφή

Η καλύτερη διαίτα για την πρόληψη των καρδιακών παθήσεων είναι αυτή που είναι γεμάτη με φρούτα και λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως, ξηρούς καρπούς, ψάρια, πουλερικά και φυτικά έλαια. περιλαμβάνει αλκοόλ με μέτρο, αν όχι καθόλου. και ταιριάζει εύκολα με κόκκινα και επεξεργασμένα κρέατα, επεξεργασμένους υδατάνθρακες,

τρόφιμα και ποτά με πρόσθετη ζάχαρη, νάτριο και τρόφιμα με τρανς λιπαρά. Τα άτομα με δίαιτες που συνάδουν με αυτό το διατροφικό πρότυπο είχαν 31% χαμηλότερο κίνδυνο καρδιακής νόσου, 33% χαμηλότερο κίνδυνο διαβήτη και 20% χαμηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού.

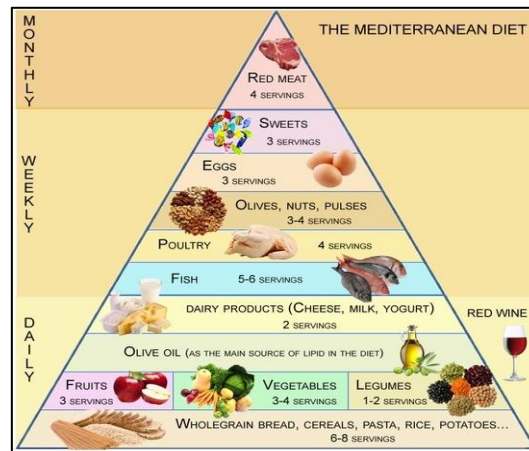
Μια μεσογειακή διατροφή συμπληρωμένη με έξτρα παρθένο ελαιόλαδο ή ξηρούς καρπούς, αμφοτέρω πλούσιες πηγές ακόρεστων λιπαρών, μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης σημαντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο

#### 5. Βελτίωση της υγείας του ύπνου

Ο πολύ σύντομος ή πολύ μεγάλος ύπνος σχετίζεται με καρδιακές παθήσεις και μπορεί να επηρεάσει αρνητικά άλλους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την καρδιά, όπως η διατροφική πρόσληψη, η άσκηση, το βάρος, η αρτηριακή πίεση και η φλεγμονή. (Harvard)

#### 6.1.1 Μεσογειακή διατροφή

Η Μεσογειακή Διατροφή (MD) έχει προταθεί ως το καλύτερο «μοντέλο διατροφής για υγιή καρδιά» και συνιστάται από τους κλινικούς γιατρούς παγκοσμίως. Περιγράφηκε, αρχικά, ως μια καθημερινή πηγή φυτικών τροφών (φρούτα, λαχανικά, όσπρια, δημητριακά και σπόροι), μέτριες ποσότητες γαλακτοκομικών και κορεσμένων λιπαρών προϊόντων σε συνδυασμό με υψηλή πρόσληψη ψαριών, μέτριες ποσότητες πουλερικών και χαμηλές ποσότητες κόκκινου κρέας, μαζί με το ελαιόλαδο ως κύρια πηγή λίπους. Χαρακτηρίζεται επίσης από μέτρια πρόσληψη αλκοόλ (κυρίως με τη μορφή κόκκινου κρασιού και γενικά κατά τη διάρκεια των γευμάτων), μαζί με τακτική σωματική δραστηριότητα. Η MD μπορεί επίσης να περιλαμβάνει μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων που έχουν υποστεί ζύμωση και χαμηλή πρόσληψη κόκκινου κρέατος και μέτρια κατανάλωση κρασιού κατά τη διάρκεια των κύριων πιάτων. (José Abellán Alemán, 2016) (Miguel A. Martínez-González, 2019)



**Εικόνα 29: Η διατροφική πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής σε μερίδες. (José Abellán Alemán, 2016)**

Ως εκ τούτου, τα οφέλη για την ανθρώπινη υγεία μπορούν να εξηγηθούν από την υψηλή πρόσληψη αντιοξειδωτικών, ινών, μονοακόρεστων και ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, φυτοστερολών και προβιοτικών. (Antonio Ventriglio, 2020)

## 6.2 Δευτερογενής πρόληψη

Αυτές οι προσπάθειες ξεκινούν αφού κάποιος υποστεί έμφραγμα ή εγκεφαλικό, υποβληθεί σε αγγειοπλαστική ή χειρουργική επέμβαση παράκαμψης ή αναπτύξει κάποια άλλη μορφή καρδιακής νόσου. Περιλαμβάνει τη λήψη φαρμάκων όπως η ασπιρίνη και/ή μια στατίνη που μειώνει τη χοληστερόλη, τη διακοπή του καπνίσματος και την απώλεια βάρους εάν χρειάζεται, την περισσότερη άσκηση και την υγιεινή διατροφή. Αυτά τα βήματα μπορούν να αποτρέψουν ένα δεύτερο έμφραγμα ή εγκεφαλικό, να σταματήσουν την εξέλιξη της καρδιακής νόσου και να αποτρέψουν τον πρόωρο θάνατο. (Harvard)

### 6.2.1 Συστάσεις NICE για την δευτερογενή πρόληψη καρδιοπαθειών

Οι πιο πρόσφατες συστάσεις του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας και Κλινικής Αριστείας (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) σχετικά με την αποτελεσματική δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου:

- ♦ Συμβουλές για τον τρόπο ζωής
- Να κάνετε τακτική σωματική δραστηριότητα για να αυξήσετε την ικανότητα άσκησης, αυξάνοντας την έως και 20-30 λεπτά την ημέρα σε σημείο ελαφριάς δύσπνοιας

- Να κόψουν το κάπνισμα.
- Για να ακολουθήσετε μια μεσογειακή διατροφή: περισσότερο ψωμί, φρούτα, λαχανικά και ψάρια.
- Να καταναλώνετε τουλάχιστον 7 g ωμέγα 3 λιπαρών οξέων (από δύο έως τέσσερις μερίδες λιπαρού ψαριού) την εβδομάδα.
- Να διατηρήσετε την εβδομαδιαία κατανάλωση αλκοόλ εντός ασφαλών ορίων
- Να διατηρήσετε ένα υγιές βάρος.

♦ Συμβουλευτέ τους ασθενείς να μην λαμβάνουν:

- Συμπληρώματα που περιέχουν β καροτίνη (μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου)
- Συμπληρώματα βιταμίνης E ή C (καμία ένδειξη οφέλους)
- Συμπληρώματα φυλλικού οξέος (καμία ένδειξη οφέλους).

♦ Καρδιακή αποκατάσταση

Όλοι οι επαγγελματίες υγείας που φροντίζουν ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου θα πρέπει να προάγουν ενεργά την καρδιακή αποκατάσταση. Συμπεριλάβετε τα ακόλουθα στοιχεία στην ολοκληρωμένη καρδιακή αποκατάσταση: άσκηση (μειώνει τη συνολική θνησιμότητα), εκπαίδευση για την υγεία και διαχείριση άγχους (μειώνει το άγχος, την κατάθλιψη και τον κίνδυνο μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου). Καθησυχάστε τους ασθενείς ότι μετά την ανάρρωση από καρδιακή προσβολή, η σεξουαλική δραστηριότητα δεν παρουσιάζει μεγαλύτερο κίνδυνο πρόκλησης επακόλουθου επεισοδίου από ό,τι αν ο ασθενής δεν είχε ποτέ.

♦ Φαρμακευτική θεραπεία μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

- Αντιμετωπίστε όλους τους ασθενείς με τον ακόλουθο συνδυασμό:
  1. Αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (μειώνει τη θνησιμότητα, τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και, σε επιλεγμένους ασθενείς, τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας)
  2. Ασπιρίνη (μειώνει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα)

3. β-αναστολέας (μειώνει τη συνολική θνησιμότητα και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα)

4. Στατίνη (μειώνει τη συνολική θνησιμότητα και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα).

- Μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση ST, θεραπεύστε ασθενείς με κλοπιδογρέλη και χαμηλή δόση ασπιρίνης για 12 μήνες (μειώνει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου).

Μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση ST, θεραπεύστε ασθενείς για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες εάν αυτός ο συνδυασμός έχει ξεκινήσει μέσα στις πρώτες 24 ώρες (μειώνει τη συνολική θνησιμότητα και τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου). Στη συνέχεια, συνεχίστε την τυπική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της χαμηλής δόσης ασπιρίνης χωρίς κλοπιδογρέλη, εκτός εάν υπάρχουν άλλες ενδείξεις για συνέχιση και των δύο.

- Σε ασθενείς με δυσανεξία τόσο στην ασπιρίνη όσο και στην κλοπιδογρέλη, εξετάστε το ενδεχόμενο θεραπείας με μέτριας έντασης βαρφαρίνη (με στόχο μια διεθνή κανονικοποιημένη αναλογία 2-3) αντί αυτού (μειώνει τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου). Σε ασθενείς με δυσανεξία στην κλοπιδογρέλη και που έχουν χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας, εξετάστε το ενδεχόμενο θεραπείας με ασπιρίνη και μέτριας έντασης βαρφαρίνη σε συνδυασμό.

- Σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη βαρφαρίνη για άλλη ένδειξη, συνεχίστε τη βαρφαρίνη σε όσους λαμβάνουν μέτριας έντασης βαρφαρίνη (διεθνής κανονικοποιημένη αναλογία 2-3) και έχουν χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας, σκεφτείτε να προσθέσετε ασπιρίνη.

- ♦ Καρδιακή ανεπάρκεια μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου

- Αντιμετωπίστε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με έναν ανταγωνιστή αλδοστερόνης με άδεια για αυτήν την ένδειξη, κατά προτίμηση μετά από θεραπεία με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, εντός τριών έως 14 ημερών από το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (μειώνει τη συνολική θνησιμότητα και τον κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο για καρδιαγγειακά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας).

- ♦ Καρδιολογική εκτίμηση
- Προσφέρετε καρδιολογική αξιολόγηση, λαμβάνοντας υπόψη τη συννοσηρότητα, σε όλους τους ασθενείς, ώστε να εντοπιστούν όσοι θα ωφεληθούν από την επαναγγείωση των στεφανιαίων για δευτερογενή πρόληψη (μειώνει τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και τη συνολική θνησιμότητα σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς) ή από άλλες καρδιολογικές παρεμβάσεις. (J S Skinner, 2007)

### 6.2.2 Συστάσεις Adult Treatment Panel III (ATP III) για την δευτερογενή πρόληψη καρδιοπαθειών

Από τη δημοσίευση του ATP III, έχουν δημοσιευθεί 5 σημαντικές κλινικές δοκιμές θεραπείας με στατίνες με κλινικά τελικά σημεία. Αυτές οι δοκιμές αντιμετώπισαν ζητήματα που δεν εξετάστηκαν σε προηγούμενες κλινικές δοκιμές θεραπείας μείωσης της χοληστερόλης. Οι δοκιμές επιβεβαιώνουν το όφελος της θεραπείας μείωσης της χοληστερόλης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και υποστηρίζουν τον στόχο θεραπείας ATP III της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL-C)  $<100$  mg/dL. Υποστηρίζουν την ένταξη των ασθενών με διαβήτη στην κατηγορία υψηλού κινδύνου και επιβεβαιώνουν τα οφέλη της θεραπείας μείωσης της LDL σε αυτούς τους ασθενείς. Επιβεβαιώνουν περαιτέρω ότι τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας επωφελούνται από τη θεραπευτική μείωση της LDL-C. Οι κύριες συστάσεις για τροποποιήσεις στην υποσημείωση του αλγόριθμου θεραπείας ATP III είναι οι ακόλουθες. Σε άτομα υψηλού κινδύνου, ο συνιστώμενος στόχος LDL-C είναι  $<100$  mg/dL, αλλά όταν ο κίνδυνος είναι πολύ υψηλός, ένας στόχος LDL-C  $<70$  mg/dL είναι μια θεραπευτική επιλογή, δηλαδή μια λογική κλινική στρατηγική, βάση των διαθέσιμων κλινικών δοκιμών. Αυτή η θεραπευτική επιλογή επεκτείνεται επίσης σε ασθενείς με πολύ υψηλό κίνδυνο που έχουν αρχική τιμή LDL-C  $<100$  mg/dL. Επιπλέον, όταν ένας ασθενής υψηλού κινδύνου έχει υψηλά τριγλυκερίδια ή χαμηλή χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL-C), μπορεί να ληφθεί υπόψη ο συνδυασμός μιας φιβράτης ή νικοτινικού οξέος με ένα φάρμακο που μειώνει την LDL. Για άτομα μέτριας υψηλού κινδύνου (2+ παράγοντες κινδύνου και 10ετής κίνδυνος 10% έως 20%), ο συνιστώμενος στόχος LDL-C είναι  $<130$  mg/dL, αλλά ο στόχος LDL-C  $<100$  mg/dL είναι θεραπευτικός επιλογή με βάση πρόσφατες δοκιμαστικές αποδείξεις. Η τελευταία επιλογή επεκτείνεται επίσης σε άτομα

μέτριας υψηλού κινδύνου με αρχική τιμή LDL-C από 100 έως 129 mg/dL. Όταν χρησιμοποιείται φαρμακευτική θεραπεία για τη μείωση της LDL σε άτομα υψηλού ή μετρίως υψηλού κινδύνου, συνιστάται η ένταση της θεραπείας να είναι επαρκής για να επιτευχθεί τουλάχιστον 30% έως 40% μείωση των επιπέδων LDL-C. Επιπλέον, κάθε άτομο υψηλού κινδύνου ή μετρίως υψηλού κινδύνου που έχει παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής (π.χ. παχυσαρκία, σωματική αδράνεια, αυξημένα τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL-C, ή μεταβολικό σύνδρομο) είναι υποψήφιος για TLC για την τροποποίηση αυτών των παραγόντων κινδύνου ανεξάρτητα από το επίπεδο της LDL-C. Τέλος, για άτομα σε κατηγορίες χαμηλότερου κινδύνου, οι πρόσφατες κλινικές δοκιμές δεν τροποποιούν τους στόχους και τα όρια της θεραπείας. (Scott M Grundy & Program, 2004)

### **6.2.3 Συστάσεις ACC/AHA για την δευτερογενή πρόληψη καρδιοπαθειών**

Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Καρδιολογίας (ACC) και η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) έχουν εκδόσει κατευθυντήριες οδηγίες και παρέχουν τη βάση για την παροχή ποιοτικής καρδιαγγειακής φροντίδας.

1. Ο πιο σημαντικός τρόπος για την πρόληψη της αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου, της καρδιακής ανεπάρκειας και της κολπικής μαρμαρυγής είναι η προώθηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής.
2. Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τους κοινωνικούς καθοριστικούς παράγοντες της υγείας που επηρεάζουν τα άτομα για να ενημερώνουν τις αποφάσεις θεραπείας.
3. Οι ενήλικες που είναι 40 έως 75 ετών και αξιολογούνται για πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων θα πρέπει να υποβληθούν σε εκτίμηση κινδύνου για 10 χρόνια αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (ASCVD). Επιπλέον, η αξιολόγηση άλλων παραγόντων που ενισχύουν τον κίνδυνο μπορεί να βοηθήσει στη λήψη αποφάσεων σχετικά με προληπτικές παρεμβάσεις σε επιλεγμένα άτομα, όπως και η σάρωση αββεστίου στεφανιαίας αρτηρίας.
4. Όλοι οι ενήλικες πρέπει να καταναλώνουν μια υγιεινή διατροφή που να δίνει έμφαση στην πρόσληψη λαχανικών, φρούτων, ξηρών καρπών, δημητριακών ολικής αλέσεως, άπαχης φυτικής ή ζωικής πρωτεΐνης και ψαριών και να ελαχιστοποιεί την πρόσληψη



- τρανς λιπαρών, κόκκινου κρέατος και επεξεργασμένων κόκκινων κρέατος, επεξεργασμένων υδατανθράκων και ζαχαρούχων ποτών . Για ενήλικες με παχυσαρκία, συνιστάται η παροχή συμβουλών και ο θερμιδικός περιορισμός για την επίτευξη και τη διατήρηση της απώλειας βάρους.
5. Οι ενήλικες θα πρέπει να συμμετέχουν σε τουλάχιστον 150 λεπτά την εβδομάδα συσσωρευμένης μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα ή 75 λεπτά την εβδομάδα έντονης σωματικής δραστηριότητας.
6. Για τους ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, όπως η βελτίωση των διατροφικών συνηθειών και η επίτευξη συστάσεων άσκησης, είναι ζωτικής σημασίας. Εάν ενδείκνυται φαρμακευτική αγωγή, η μετορμίνη είναι θεραπεία πρώτης γραμμής, ακολουθούμενη από την εξέταση ενός αναστολέα συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 ή ενός αγωνιστή του υποδοχέα πεπτιδίου-1 τύπου γλυκαγόνης.
7. Όλοι οι ενήλικες θα πρέπει να αξιολογούνται σε κάθε επίσκεψη στην υγειονομική περίθαλψη για χρήση καπνού και όσοι κάνουν χρήση καπνού θα πρέπει να βοηθούνται και να συμβουλεύονται σθεναρά να σταματήσουν το κάπνισμα.
8. Η ασπιρίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σπάνια στη συνήθη πρωτογενή πρόληψη της ASCVD λόγω έλλειψης καθαρού οφέλους.
9. Η θεραπεία με στατίνες είναι θεραπεία πρώτης γραμμής για την πρωτογενή πρόληψη της ASCVD σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας ( $\geq 190$  mg/dL), σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ηλικίας 40 έως 75 ετών.
10. Συνιστώνται μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για όλους τους ενήλικες με αυξημένη αρτηριακή πίεση ή υπέρταση. Για όσους χρειάζονται φαρμακολογική θεραπεία, η αρτηριακή πίεση στόχος πρέπει γενικά να είναι  $< 130/80$  mm Hg. (Donna K. Arnett R. S.-J., 2019)

## 7. Συζήτηση – Συμπέρασμα

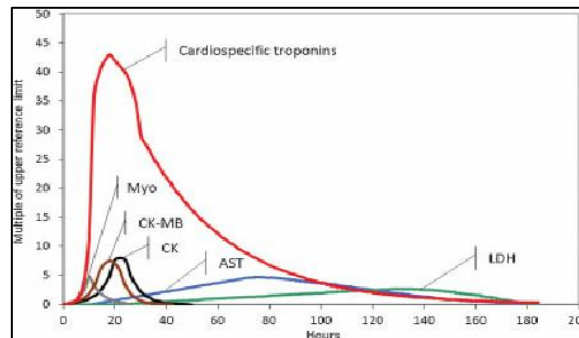
Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες. Ο έλεγχος του καρδιαγγειακού συστήματος αξιολογεί σε βάθος παραδοσιακούς και νεότερους βιοδείκτες, σε συνδιασμό με την κλινική εξέταση, προκειμένου να βοηθήσει στην έγκαιρη ανίχνευση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Οι περισσότεροι είναι μυοκαρδιακές πρωτεΐνες – ένζυμα και διαφέρουν στον εντοπισμό τους στο μυοκύτταρο, στη ποσότητα έκφρασης, στη κινητική της απελευθέρωσης τους μετά τη βλάβη, καθώς και στο ρυθμό απομάκρυνσης τους από την κυκλοφορία.

Οι αναλυτικές μέθοδοι που εφαρμόζονται στα κλινικά εργαστήρια για την ανίχνευση των βιοδεικτών ποικίλουν ανάλογα με τη χημική δομή. Για τον προσδιορισμό της δυσλιπιδαιμίας, που είναι από τους κύριους βιοδείκτες, γίνεται διεργασία που βασίζεται στη δράση της εστεράσης και της οξειδάσης της χοληστερόλης. Η ομοκυστεΐνη ανιχνεύεται με εφαρμογή της υγρης χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης. Οι πρωτεΐνες, όπως η CRP, IL-6 κ.α. ανιχνεύονται με μεθόδους όπως νεφελομετρία, θολερομετρία και ELISA. Οι γενετικοί βιοδείκτες, από την άλλη μεριά, προσδιορίζονται με την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης ενώ η αλληλουχία των αμινοξέων με τη μέθοδο του pyrosequencing.

Υπάρχουν κάποιες κατευθυντήριες οδηγίες που δίνονται από την παγκόσμια ιατρική κοινότητα, ικανές να περιορίσουν τις εμφανίσεις καρδιαγγειακών νοσημάτων. Κύριο μέτρο πρόληψης αποτελεί η διατροφή, με ιδανικό πρότυπο την μεσογειακή διατροφή η οποία αποδεδειγμένα προσφέρει αμέτρητα οφέλη και ισορροπία στον ανθρώπινο οργανισμό, αποτρέποντας την δημιουργία θρομβωτικών πλακών. Πέραν της διατροφής, συστήνεται ένας γενικότερα υγιεινός τρόπος ζωής με αποφυγή του παθητικού και μη καπνίσματος, εντατική άσκηση και περιορισμός άγχους.

Κάθε βιοδείκτης που εντοπίζεται στην περίπτωση κάποιας παθολογικής καρδιολογικής κατάστασης πρέπει να παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία στην συγκεκριμένη ασθένεια / πάθηση, να είναι άμεσα ανιχνεύσιμος, να έχει διάρκεια στα υψηλά επίπεδα εντοπισμού και να είναι ειδικός.

Μελετώντας τους βιοδείκτες, μπορούμε να κάνουμε κάποιες παρατηρήσεις και συγκρίσεις για την κλινική αξία τους:



**Εικόνα 30: Διαγραμματική σύγκριση βιοδεικτών στη διάρκεια των πρώτων ωρών  
μετά το ΕΜ**

- ♦ Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η ευαισθησία σε κλινικό επίπεδο των cTnT και cTnI είναι παρόμοια με αυτή της κρεατινικής κινάσης MB κατά τα δύο πρώτα 24 ώρα αφού αρχίσει ο πόνος στο στήθος από ΕΜ. Έτσι, οι cTnT και cTnI δεν αποτελούν πρώιμους ανεξάρτητους δείκτες του εμφράγματος. Λόγω της παρατεταμένης διάρκειας ζωής της cTnT στον ορό του αίματος, η εκτίμηση των επιπέδων της παρέχει σημαντική διαγνωστική πληροφορία για το ΕΜ, αφού η CK-MB του ορού θα έχει επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα. Επιπλέον, η cTnT πιθανώς να προσφέρει σημαντική πληροφορία για την πρόσφατη ιστορία της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας. Η cTnT είναι χρήσιμη για την εκτίμηση του κινδύνου σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο καθώς και για την παρακολούθηση κλινικών πρακτικών στοχευμένης θεραπείας, με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη και αιμοπεταλιακούς αναστολείς, σε υψηλού κινδύνου ασθενείς. Αντίθετα με την CK-MB και την ολική CK, η cTnI δεν είναι αυξημένη σε περιπτώσεις που αφορούν: α) σε οξύ τραυματισμό σκελετικού μυός έπειτα από έντονη άσκηση, β) σε χρόνια μυοπάθεια λόγω μυικής δυστροφίας Duchenne ή γ) σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, που απαιτεί αιμοκάθαρση.
- ♦ Όσον αφορά τη μυοσφαιρίνη, δεν υπάρχει διαφορά στον εντοπισμό της στο καρδιακό, σε σχέση με τον σκελετικό μυ, γεγονός που περιορίζει τη διαγνωστική της ειδικότητα. Αυξήσεις στη μυοσφαιρίνη του ορού συμβαίνουν μετά από τραύμα, είτε στον σκελετικό είτε στον καρδιακό μυ. Οι βιοαναλυτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της μυοσφαιρίνης δεν μπορούν να διακρίνουν την ιστική προέλευση, αφού πρόκειται για ταυτόσημες πρωτεΐνες. Ακόμα και μια ελάχιστη βλάβη στον σκελετικό μυ μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα

αυξημένες συγκεντρώσεις μυοσφαιρίνης στον ορό, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη ερμηνεία της βλάβης του μυοκαρδίου.

- ♦ Η διαθεσιμότητα της μυοσφαιρίνης ορού ως εξέταση αίματος ρουτίνας στις περισσότερες κλινικές ρυθμίσεις με χαμηλό κόστος και η ικανότητα λήψης αποτελεσμάτων εντός 1 ώρας την καθιστούν ένα δυνητικά πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο για ευρεία εξέταση και λήψη κλινικών αποφάσεων για τη διαλογή ασθενών για καρδιακή μαγνητική τομογραφία. Επίσης, φαίνεται να αποδίδει με μεγαλύτερη ακρίβεια στην οξεία μυοκαρδίτιδα από το σημερινό εργαστηριακό χρυσό τυπικό TnT-hs.
- ♦ Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η αρχική τιμή της hsCRP έχει προγνωστική σημασία. Στις περισσότερες μελέτες έχειδειχθεί ότι οι καρδιακές τροπονίνες αποτελούν βραχυπρόθεσμο προγνωστικό παράγοντα, ενώ η hsCRP συνεισφέρει στη μακροπρόθεσμη πρόγνωση. Θα πρέπει όμως να συνυπολογίζεται ότι, από τη στιγμή που λαμβάνει χώρα νέκρωση, οι τιμές της hsCRP αυξάνουν και η δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν προγνωστικά περιορίζεται.
- ♦ Οι συγκεντρώσεις του BNP στην κυκλοφορία αυξάνονται σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και σχετίζονται με τη σοβαρότητα της. Αρχικές μελέτες έδειξαν ότι η έκκριση του BNP αντανακλά περιφερικό στρες στα τοιχώματα των κοιλιών και έτσι συσχετίζεται με δυσμενή αναδιοργάνωση των κοιλιών και κακή πρόγνωση μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Είναι φανερό ότι οι μετρήσεις του BNP είναι χρήσιμες στην ταυτοποίηση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Οι μετρήσεις αυτές, ορισμένες φορές μπορεί να μην κάνουν διαφοροδιάγνωση μεταξύ ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το BNP παρέχει πληροφορία που είναι συμπληρωματική των τροπονινών και είναι ιδιαίτερα χρήσιμος βιοδείκτης για τη διαβάθμιση του ρίσκου, όταν οι τροπονίνες είναι εντός των τιμών αναφοράς.
- ♦ Η AST ορίστηκε ως βιοχημικός δείκτης για τη διάγνωση του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου, το 1954. Ωστόσο, η χρήση της για μια τέτοια διάγνωση είναι πλέον περιττή, καθώς έχει αντικατασταθεί από τις καρδιακές τροπονίνες. Πλέον, μετριέται συνήθως κλινικά ως μέρος των διαγνωστικών δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας, για τον προσδιορισμό της υγείας του ήπατος.

- ♦ Ο προσδιορισμός του Lp-PLA<sub>2</sub> στο πλάσμα συνιστάται επί του παρόντος ως διαγνωστικό τεστ για αγγειακή φλεγμονή για τον καλύτερο εντοπισμό ασθενών με υψηλό ή πολύ υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου που θα ωφεληθούν από την εντατικοποίηση των λιπιδοτροποποιητικών θεραπειών.

## Βιβλιογραφία

### Ακολουθούν οι βιβλιογραφικές αναφορές (πηγές) της Εργασίας:

J. G. McGeown, (2002), Master Medicine Physiology, Harcourt Publishers Limited  
Churchill Livingstone, Belfast, 66-68

Δημήτριου Γ. Τουσίμη, (1996), Στοιχεία Ανατομικής, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.  
Πασχαλίδης, Αθήνα, 150-158

M.K. Pugsley, R. Tabrizchi , (2000) , The vascular system : An overview of structure and  
fuction, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 44:2, 333-340

[https://doi.org/10.1016/S1056-8719\(00\)00125-8](https://doi.org/10.1016/S1056-8719(00)00125-8)

Shanthi Mendis, Pekka Puska and Bo Norrving, (2011), Global Atlas on cardiovascular  
disease prevention and control, World Health Organization in collaboration with the  
World Heart Federation and the World Stroke Organization

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf?ua=1)

The Lancet, (2015), Global, regional and national age-sex specific all-cause and cause-  
specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the  
Global Burden of Disease Study 2013, Europe PMC Funders Group, 385:9963 117-  
171

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)

Kristina S. Petersen, Penny M. Kris-Etherton, (2021), Diet Quality Assessment and the  
Relationship between Diet Quality and Cardiovascular Disease Risk, Nutrition and  
Atherosclerosis: From Bench to Bedside, 13(12), 4305

<https://doi.org/10.3390/nu13124305>

Henry C. McGill Jr, C. Alex McMahan and Samuel S. Gidding, (2008), Preventing Heart  
Disease in the 21<sup>st</sup> Century Implications of the Pathobiological Determinants of  
Atherosclerosis in Youth (PDAY) Study, Circulation, 2008;117(9):1216–1227

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.717033>

Fuster V and Kelly BB, (2010), Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health, Washington (DC): National Academies Press (US)

<https://doi.org/10.17226/12815>.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. , (2013), Heart Disease and Stroke Statistics-2013 update: a report from the American Heart Association, Circulation 127 (1) : e6–e245

<https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31828124ad>

Ελληνική Στατιστική Αρχή, Δελτίο Τύπου Αιτίες θανάτου: έτος 2019 (2022)

<https://www.statistics.gr/>,

Λεμπιδάκης Δημήτρης, Λουλακάκης Ματθαίος, Χαμηλός Μιχάλης, Σκαλίδης Εμμανουήλ, (2021), Στεφανιαία νόσος: Ένας κατά συρροή δολοφόνος ζεί δίπλα μας, Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία

<https://www.hcs.gr/astheneis-koino/stefaniaia-nosos/>

Wong, Nathan D. , (2014), «Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology», Nature Reviews Cardiology, 11 (5): 276–289

[doi:10.1038/nrcardio.2014.26](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.26)

Σκορίλας Ανδρέας, (2020), Κλινική Βιοχημεία & Μοριακή Διαγνωστική Βασικές αρχές και σύγχρονες προσεγγίσεις, Broken Hill Publishers LTD

National Health System NHS, (2015), Vascular dementia-Causes, NHS Choices

<https://www.nhs.uk/conditions/stroke/>

Dipya Prakash, (2014), Nuclear Medicine: A Guide for Healthcare Professionals and patients, Springer Science & Business Media

Courtney M. Townsend, R. Daniel Beauchamp, B. Mark Evers, Kenneth L. Mattox, (2017), Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice, Elsevier Saunders Philadelphia



- M.L.P. Portegies, P.J. Koudstaal, M.A. Ikram, (2016), Chapter 14- Cerebrovascular disease, Handbook of Clinical Neurology, Erasmus MC University Medical, (138):Pages 239-261
- Louis. R. Caplan, (2009), Caplan's stroke: a clinical approach, Elsevier/Saunders Philadelphia
- Amalia Fagarasan, Maria Oana Sasaran, (2022), The Predictive Role of Plasma Biomarkers in the Evolution of Aortopathies Associated with Congenital Heart Malformations, International Journal of Molecular Sciences, 23(9): 4993  
doi: [10.3390/ijms23094993](https://doi.org/10.3390/ijms23094993)
- Τζ. Κουρέα- Κρεμαστινού, Πηνελόπη Βασιλάκη, (2021), Βιοδείκτες που απεικονίζουν την καρδιακή λειτουργία, Βιοιατρική Όμιλος εταιρειών υγείας  
<https://bioiatriki.gr/viodeiktes-pou-apeikonizoun-tin-kardiaki-leitourgia/>
- Hanna K. Gaggin, James L. Januzzi Jr., (2012), Biomarkers and diagnostics in heart failure, Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 1832(12):2442-2450  
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.12.014>
- Albert Youngwoo Jang, Seung Hwan Han, Il Suk Sohn, Pyung Chun Oh, Kwang Kon Koh, (2020), Lipoprotein(a) and Cardiovascular Diseases, Circulation Journal, 84(6) : 867-874  
<https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0051>
- Ravi Dhingra, Ramachandran S. Vasan, (2017), Biomarkers in cardiovascular disease: Statistical assessment and section on key novel heart failure biomarkers, Trends in Cardiovascular Medicine, 27 (2): 123-133  
<https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.07.005>
- Josefin Soppert, Michael Lehrke, Nikolaus Marx, Joachim Jankowski, Heidi Noels,(2020), Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting, Advanced Drug Delivery Reviews, 159: 4-33  
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.019>

Brian A. Ference, MPhil, Ian Graham , Lale Tokgozoglul, Alberico L. Catapano, (2018),  
Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series, Journal  
of the American College of Cardiology, 72 (10): 1141-1156

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.046>

Lizzy M. Brewster, Gideon Mairuhu, Navin R. Bindraban, Richard P. Koopmans, Joseph  
F. Clark, Gert A. van Montfrans,(2006), Creatine Kinase Activity Is Associated  
With Blood Pressure, Circulation, 114 (19): 2034–2039

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584490>

Theo Wallimann, Max Dolder, Uwe Schlattner, Michael Eder, Thorsten Hornemann,  
Eddie O'Gorman, Alex Rück, Dieter Brdiczka,(2008), Article: Some new aspects of  
creatine kinase (CK): compartmentation, structure, function and regulation for  
cellular and mitochondrial bioenergetics and physiology, BioFactors IUBMB  
Journals

<https://doi.org/10.1002/biof.5520080310>

Siamak Moghadam-Kia, Chester V. Oddis, Rohit Aggarwal, (2016), Approach to  
asymptomatic creatine kinase elevation, Cleveland Clinic Journal of Medicine, 83  
(1) 37-42

<https://doi.org/10.3949/ccjm.83a.14120>

Uwe Schlattner, Malgorzata Tokarska-Schlattner, Theo Wallimann, (2005), Mitochondrial  
creatine kinase in human health and disease, Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-  
Molecular Basis of Disease, 1762 (2): 164-180

<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2005.09.004>

Wikipedia, Cardiac Marker

[https://en.wikipedia.org/wiki/Cardiac\\_marker](https://en.wikipedia.org/wiki/Cardiac_marker)

Love S. Strandberg , Andreas Roos ,Martin J. Holzmann,(2021), Stable high-sensitivity  
cardiac troponin T levels and the association with frailty and prognosis in patients  
with chest pain,American Journal of Medicine Open, Volumes 1–6, 100001

<https://doi.org/10.1016/j.ajmo.2021.100001>

Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert , Allan S. Jaffe , Bernard R. Chaitman , Jeroen J. Bax  
David A. Morrow,Harvey D. White, (2018), Fourth Universal Definition of  
Myocardial Infarction, Journal of American College of Cardiology, 72(18): 2231-  
2264

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>

Elliott M. Antman,Milenko J. Tanasijevic,Bruce Thompson, Mark Schactman, arolyn H.  
McCabe,Christopher P. Cannon, George A. Fischer Anthony Y. Fung,Christopher  
Thompson, Donald Wybenga, Eugene Braunwald, (1996), Cardiac-Specific  
Troponin I Levels to Predict the Risk of Mortality in Patients with Acute Coronary  
Syndromes, The New England Journal of Cardiology, 335:1342-1349

[DOI: 10.1056/NEJM199610313351802](https://doi.org/10.1056/NEJM199610313351802)

Jan Kottwitz, Katelyn A. Bruno,Jan Berg,Gary R. Salomon, DeLisa Fairweather, Mawahib  
Elhassan, Nora Baltensperger, Christine K. Kissel, Marina Lovrinovic, Andrea  
Baltensweiler, Christian Schmied, Christian Templin, Joao A.C. Lima,Ulf  
Landmesser, Thomas F. Lüscher, Robert Manka,and Bettina Heidecker, (2020),  
Myoglobin for Detection of High-Risk Patients with Acute Myocarditis,Journal of  
Cardiovascular Translational Research ,13(5): 853–863

<https://doi.org/10.1007/s12265-020-09957-8>

John S. Ladue, Felix Wroblewski, Arthur Karmen, (1954), Serum Glutamic Oxaloacetic  
Transaminase Activity in Human Acute Transmural Myocardial Infarction, Science,  
Vol 120, Issue 3117, pp. 497-499

<https://doi.org/10.1126/science.120.3117.497>

Lincoln R. Potter, Andrea R. Yoder, Darcy R. Flora, Laura K. Antos, Deborah M. Dickey,  
(2009), Natriuretic Peptides: Their Structures receptors, Physiologic Functions and  
Therapeutic Applications, Handbook of Experimental Pharmacology Springer, 191:  
341-366

[https://doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5_15)

Ekaterina A Polyakova, Evgeny N Mikhaylov, (2020), The prognostic role of high-sensitivity C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction, *Journal of Geriatric Cardiology*, 17(7): 379–383

<https://doi.org/10.11909%2Fj.issn.1671-5411.2020.07.007>

Magdalena Boncler, Yi Wu, Cezary Watala, (2019), The Multiple Faces of C-Reactive Protein—Physiological and Pathophysiological Implications in Cardiovascular Disease, *Molecules*, 24(11): 2062

<https://doi.org/10.3390%2Fmolecules24112062>

Amirhossein Nafari, Noushin Mohammadifard, Fahimeh Haghighatdoost, Shima Nasirian, Jamshid Najafian, Masoumeh Sadeghi, Hamidreza Roohafza, Nizal Sarrafzadegan, (2022), High-sensitivity C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol association with incident of cardiovascular events: Isfahan cohort study, *BMC Cardiovascular Disorders*, 22: 241

<https://doi.org/10.1186%2Fs12872-022-02663-0>

Subodh Verma, Paul E. Szmitko and Edward T.H. Yeh, (2004), C-Reactive Protein, *Circulation*, 109:1914–1917

<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000127085.32999.64>

Anneta Undas, (2011), Acquired dysfibrinogenemia in atherosclerotic vascular disease, *POLSKIE ARCHIWUM MEDYCYNY WEWNETRZNEJ*, 121 (9): 310-319

<https://pamw.pl/en/node/1083/pdf>

Philippe de Moerloose , Alessandro Casini , Marguerite Neerman-Arbez, (2013), Congenital Fibrinogen Disorders: An Update, *Thieme Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 39(06): 585-595

[DOI: 10.1055/s-0033-1349222](https://doi.org/10.1055/s-0033-1349222)

Alessandro Casini , Philippe de Moerloose , Marguerite Neerman-Arbez, (2016), Clinical Features and Management of Congenital Fibrinogen Deficiencies, *Thieme Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 42(04): 366-374

[DOI: 10.1055/s-0036-1571339](https://doi.org/10.1055/s-0036-1571339)

- Paul Ganguly, Sreyoshi Fatima Alam, (2015), Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease, Nutrition Journal, 14: 6  
<https://doi.org/10.1186%2F1475-2891-14-6>
- Shuai Yuan, Amy M. Mason, Paul Carter, Stephen Burgess, Susanna C. Larsson, (2021), Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study, BMC Medicine, 19: 97  
<https://doi.org/10.1186%2Fs12916-021-01977-8>
- Andrew Zalewski, Colin Macphee (2005), Role of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in Atherosclerosis, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 25:923–931  
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000160551.21962.a7>
- Constantinos C. Tellis, Alexandros D. Tselepis, (2009), The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis may depend on its lipoprotein carrier in plasma, Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids, 1791(5): 327-338  
<https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2009.02.015>
- Mitsuhiro Wada, Shinichi Nakamura and Kenichiro Nakashima, (2018), HPLC Analysis of Homocysteine and Related Compounds, Chapter Metrics Overview  
[DOI: 10.5772/intechopen.75030](https://doi.org/10.5772/intechopen.75030)
- Frederic Gerber, Markus Krummen, Heiko Potgeter, Alfons Roth, Christoph Siffrin, Christoph Spöndlin, (2004), Practical aspects of fast reversed-phase high-performance liquid chromatography using 3 µm particle packed columns and monolithic columns in pharmaceutical development and production working under current good manufacturing practice, Journal of Chromatography A, 1036(2):127-133  
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2004.02.056>
- Jay Shendure, Hanlee Ji, (2008), Next-generation DNA sequencing, Nature Biotechnology, 26: 1135-1145  
<https://doi.org/10.1038%2Fnbt1486>
- Matthew W. Anderson, Iris Schrijver, (2010), Next Generation DNA Sequencing and the Future of Genomic Medicine, Genes, 1(1), 38-69

<https://doi.org/10.3390/genes1010038>

Sam Behjati, Patrick S Tarpey, (2013), What is next generation sequencing?, Archives of Disease in Childhood, Education and Practice Edition, 98(6): 236–238

<https://doi.org/10.1136%2Farchdischild-2013-304340>

Sagar Aryal, (2022), Next-Generation Sequencing (NGS)- Definition, Types, Microbe Notes

<https://microbenotes.com/next-generation-sequencing-ngs/>

Daniel D. Vallejo, Carolina Rojas Ramírez, Kristine F. Parson, Yilin Han, Varun G. Gadkari, Brandon T. Ruotolo, (2022), Mass Spectrometry Methods for Measuring Protein Stability, Chemical Reviews, 122(8): 7690–7719

<https://doi.org/10.1021%2Facs.chemrev.1c00857>

Beate M. Crossley, Jianfa Bai, Amy Glaser, Roger Maes, Elizabeth Porter, Mary Lea Killian, Travis Clement, Kathy Toohey-Kurth, (2020), Guidelines for Sanger sequencing and molecular assay monitoring, Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 32 (6)

<https://doi.org/10.1177/1040638720905833>

Michel G Gauthier, (2007), Simulation of polymer translocation through small channels: A molecular dynamics study and a new Monte Carlo approach, hesis for: Doctor of Philosophy in Physics

[https://www.researchgate.net/publication/234248746\\_Simulation\\_of\\_polymer\\_translocation\\_through\\_small\\_channels\\_A\\_molecular\\_dynamics\\_study\\_and\\_a\\_new\\_Monte\\_Carlo\\_approach](https://www.researchgate.net/publication/234248746_Simulation_of_polymer_translocation_through_small_channels_A_molecular_dynamics_study_and_a_new_Monte_Carlo_approach)

Harvard T.H. Chan School of Public Health, The Nutrition Source, Preventing Heart Disease

<https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/disease-prevention/cardiovascular-disease/preventing-cvd/>

Donna K. Arnett, Roger S. Blumenthal, Michelle A. Albert, Andrew B. Buroker, Zachary D. Goldberger, Ellen J. Hahn, Cheryl Dennison Himmelfarb, Amit Khera, Donald Lloyd-Jones, J. William McEvoy, Erin D. Michos, Michael D. Miedema, Daniel Muñoz, Sidney C. Smith, Jr, Salim S. Virani, Kim A. Williams, Sr, Joseph Yeboah,

Boback Ziaieian, (2020), 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease, Health Research Alliance, 140(11): e596–e646.

<https://doi.org/10.1161%2FCIR.0000000000000678>

Giuseppina Gallucci, Alfredo Tartarone, Rosa Lerosé, Anna Vittoria Lalinga, Alba Maria Capobianco, (2020), Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation, Journal of Thoracic Disease, 12(7): 3866–3876

<https://doi.org/10.21037%2Fjtd.2020.02.47>

J S Skinner, A Cooper, G S Feder, (2007), Secondary prevention for patients after a myocardial infarction: summary of NICE guidance, the British Medical Journal, 334(7603): 1112–1113

<https://doi.org/10.1136%2Fbmj.39204.531586.AD>

José Abellán Alemán, María Pilar Zafrilla Rentero, Silvia Montoro-García, Juana Mulero, Alfonso Pérez Garrido, Mariano Leal, Lucía Guerrero, Elena Ramos, Luis Miguel Ruilope, (2016), Adherence to the “Mediterranean Diet” in Spain and Its Relationship with Cardiovascular Risk (DIMERICA Study), Nutrients, 8(11), 680

<https://doi.org/10.3390/nu8110680>

Miguel A. Martínez-González, Alfredo Gea and Miguel Ruiz-Canela, (2019), The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health, Circulation Research, 124:779–798

<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313348>

Antonio Ventriglio, Federica Sancassiani, Maria Paola Contu, Mariateresa Latorre, Melanie Di Slavatore, Michele Fornaro, Dinesh Bhugra, (2020), Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health, 16(Suppl-1): 156–164

<https://doi.org/10.2174%2F1745017902016010156>

Scott M Grundy, James I Cleeman, C Noel Bairey Merz, H Bryan Brewer Jr, Luther T Clark, Donald B Hunninghake, Richard C Pasternak, Sidney C Smith Jr, Neil J Stone; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, (2004), Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines, Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology, 24(8):e149-61

<https://doi.org/10.1161/01.atv.0000133317.49796.0e>



Donna K. Arnett, Roger S. Blumenthal, Michelle A. Albert, Andrew B. Buroker, Zachary D. Goldberger, Ellen J. Hahn, Cheryl Dennison Himmelfarb, Amit Khera, Donald Lloyd-Jones, J. William McEvoy, Erin D. Michos, Michael D. Miedema, Daniel Muñoz, Sidney C. Smith Jr, Salim S. Virani, Kim A. Williams Sr, Joseph Yeboah and Boback Ziaieian,(2019), 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines,Circulation, 140:e596–e646

<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>

Magda Rybicka, Piotr Stalke, Krzysztof Piotr Bielawski, (2016), Current molecular methods for the detection of hepatitis B virus quasispecies, Medical Virology, 26 (5)

<http://dx.doi.org/10.1002/rmv.1897>

Qiagen, (2023), Pyrosequencing Technology and Platform Overview

<https://www.qiagen.com/us/knowledge-and-support/knowledge-hub/technology-and-research/pyrosequencing-resource-center/pyrosequencing-technology-and-platform-overview>

Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας, (2002), Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία του Εμφράγματος του Μυοκαρδίου

[http://www.mamatsio.gr/images/guidelinesfolder/%CE%9A%CE%91%CE%A4%CE%95%CE%A5%CE%98%CE%A5%CE%9D%CE%A4%CE%97%CE%A1%CE%99%CE%95%CE%A3\\_%CE%9F%CE%94%CE%97%CE%93%CE%99%CE%95%CE%A3\\_%CE%93%CE%99%CE%91\\_%CE%A4%CE%97%CE%9D\\_%CE%94%CE%99%CE%91%CE%93%CE%9D%CE%A9%CE%A3%CE%97\\_%CE%9A%CE%91%CE%99\\_%CE%A4%CE%97%CE%9D\\_%CE%98%CE%95%CE%A1%CE%91%CE%A0%CE%95%CE%99%CE%91\\_%CE%A4%CE%9F%CE%A5\\_%CE%95%CE%9C%CE%A6%CE%A1%CE%91%CE%93%CE%9C%CE%91%CE%A4%CE%9F%CE%A3\\_%CE%A4%CE%9F%CE%A5\\_%CE%9C%CE%A5%CE%9F%CE%9A%CE%91%CE%A1%CE%94%CE%99%CE%9F%CE%A5.pdf](http://www.mamatsio.gr/images/guidelinesfolder/%CE%9A%CE%91%CE%A4%CE%95%CE%A5%CE%98%CE%A5%CE%9D%CE%A4%CE%97%CE%A1%CE%99%CE%95%CE%A3_%CE%9F%CE%94%CE%97%CE%93%CE%99%CE%95%CE%A3_%CE%93%CE%99%CE%91_%CE%A4%CE%97%CE%9D_%CE%94%CE%99%CE%91%CE%93%CE%9D%CE%A9%CE%A3%CE%97_%CE%9A%CE%91%CE%99_%CE%A4%CE%97%CE%9D_%CE%98%CE%95%CE%A1%CE%91%CE%A0%CE%95%CE%99%CE%91_%CE%A4%CE%9F%CE%A5_%CE%95%CE%9C%CE%A6%CE%A1%CE%91%CE%93%CE%9C%CE%91%CE%A4%CE%9F%CE%A3_%CE%A4%CE%9F%CE%A5_%CE%9C%CE%A5%CE%9F%CE%9A%CE%91%CE%A1%CE%94%CE%99%CE%9F%CE%A5.pdf)

Gabriela Borrayo-Sánchez, Marco A. Alcocer-Gamba, Diego Araiza-Garaygordobil, Alexandra Arias-Mendoza,Patricia Aubanel-Riedel, Jorge Cortés-Lawrenz, José R.

González-Juanatey, Pedro Gutiérrez-Fajardo, Patricia Martín-Hernández, Leonel Martínez-Ramírez, José A. Merino-Rajme, José M. Muñoz-Carrillo, Javier López-Pais, Rodolfo Parra-Michel, Yigal Piña-Reyna, Patricio Ortiz-Fernández, Erick Ramírez-Arias, Marco A. Robles-Rangel, Martín Rosas-Peralta, Raúl Rangel-Velázquez, Diana Palami-Antúnez, Ruy López-Ridaura, Gustavo Reyes-Terán, (2020), Interinstitutional clinical practice guidelines for the treatment of acute myocardial infarction, Gaceta Medica de Mexico, 156:559-569

[DOI: 10.24875/GMM.M21000455](https://doi.org/10.24875/GMM.M21000455)

**Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:**

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.