



«Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας»

«Χημική και Βιομοριακή Ανάλυση»

Διπλωματική Εργασία

«Βιοδείκτες καρδιαγγειακών νοσημάτων: Παθοβιοχημεία, αρχή
μεθόδων προσδιορισμού, τρέχουσες και νέες θεραπείες»

«Χριστιάνθη Κουνιά»

Επιβλέπων καθηγητής «Κωνσταντίνος Σταθόπουλος»

Πάτρα, «Ιανουάριος» «2024»

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία της φοιτήτριας («συγγραφέα/δημιουργός») 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: Παθοβιοχημεία, αρχή
μεθόδων προσδιορισμού, τρέχουσες και νέες θεραπείες»

«Χριστιάνθη Κουνιά»

Επιτροπή Επίβλεψης Πτυχιακής / Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής/Επιβλέπουσα
Καθηγήτρια:

«Κωνσταντίνος Σταθόπουλος»

«Καθηγητής Βιοχημείας Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Πατρών»

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής/Συν-
Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

«Ανδρέας Σκοριλάς»

«Καθηγητής Τμήμα Βιολογίας ΕΚΠΑ»

Πάτρα, «Ιανουάριος» «2024»

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές του τμήματος που μου πρόσφεραν γνώση, τους γονείς μου που στάθηκαν δίπλα μου σε όλες τις υποχρεώσεις μου και στον σύντροφο μου για την βοήθεια και την στήριξη του σε όλη την διάρκεια των σπουδών μου. Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον κ. Σταθόπουλο για τις κατευθυντήριες οδηγίες του.

«Στο πατέρα μου Μάριο και στην μητέρα μου Ιωάννα»

Περίληψη

Το καρδιαγγειακό σύστημα σχηματίζεται από την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία με σκοπό να αντλείται αίμα στην καρδιά. Τα αιμοφόρα αγγεία διαχωρίζονται σε τρεις τύπους: τις αρτηρίες, τις φλέβες και τα τριχοειδή.

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν μια σημαντική αιτία θανάτου παγκοσμίως και είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τους παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνισή τους. Μερικά από αυτά είναι η αθηροσκλήρωση, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η στεφανιαία νόσος. Υπάρχει μια σειρά από παράγοντες που αιτιολογούν τα καρδιαγγειακά νοσήματα, οι τροποποιήσιμοι και οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες. Το φύλο, η ηλικία, η εθνικότητα αποτελούν μερικούς τους μη τροποποιήσιμους παράγοντες ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ η παχυσαρκία, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελούν μερικούς από τους τροποποιήσιμους παράγοντες.

Οι βιοδείκτες αποτελούν σημαντική πτυχή στη διάγνωση, παρακολούθηση και θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η παρακολούθηση βιοδεικτών όπως η χοληστερόλη, η αρτηριακή πίεση, η γλυκόζη και άλλες μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη και διαχείριση των προβλημάτων καρδιαγγειακής υγείας.

Στην παρούσα εργασία, έγινε η προσπάθεια να αναφερθούν οι τρέχουσες στον τομέα των καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς η επιστήμη εξελίσσεται συνεχώς και δείχνει νέες θεραπευτικές επιλογές που μπορούν να βελτιώσουν την πρόβλεψη και τη θεραπεία των παθήσεων του καρδιαγγειακού συστήματος.

Λέξεις – Κλειδιά

Καρδιαγγειακά νοσήματα, βιοδείκτες, παράγοντες κινδύνου, μέθοδοι προσδιορισμού, θεραπείες.

«Cardiovascular disease biomarkers: Pathobiochemistry, principle of determination methods, current and new therapies»

« Christianthi Kounia »

Abstract

The cardiovascular system is formed by the heart and blood vessels to pump blood to the heart. Blood vessels are divided into three types: arteries, veins and capillaries.

Cardiovascular diseases are a major cause of death worldwide and it is important to know the factors that contribute to their occurrence. Some of these are atherosclerosis, stroke and coronary artery disease. There are a number of factors that cause cardiovascular disease, both modifiable and non-modifiable. Sex, age, ethnicity are some of the non-modifiable factors for the development of cardiovascular diseases, while obesity, smoking, diabetes are some of the modifiable factors.

Biomarkers are an important aspect in the diagnosis, monitoring and treatment of cardiovascular diseases. Monitoring biomarkers such as cholesterol, blood pressure, glucose and others can help prevent and manage cardiovascular health problems.

In this paper, an attempt has been made to report the current in the field of cardiovascular diseases, as science is constantly evolving and showing new treatment options that can improve the prediction and treatment of diseases of the cardiovascular system.

Keywords

Cardiovascular diseases, biomarkers, risk factors, determination methods, treatments.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	vi
Abstract	vii
Περιεχόμενα	ix
Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων	xi
Κατάλογος Πινάκων	xii
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια.....	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.
1. Κυκλοφορικό Σύστημα	1
1.1 Αγγειακά κυκλώματα.....	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.
1.2 Τα αίμορφα αγγεία	1
1.3 Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης. Αρτηρίες.....	2
1.4 Φλέβες.....	4
1.5 Αιμοφόρα τριχοειδή.....	6
2. Φυσιολογία της Καρδίας	7
2.1 Η ανατομία της καρδίας.....	7
2.2 Η αγγείωση της καρδίας.....	8
2.3 Η νευρώση της καρδίας.....	9
3. Αθηροσκλήρωση.....	11
3.1 Παθογένεση και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά.....	13
3.2 Κυτταρικά συστατικά της αθηροσκλήρωσης.....	13
3.3 Αρχική και Χαρακτηριστική βλάβη στην αθηροσκλήρωση.....	15
3.4 Μηχανισμοί εξέλιξης της βλάβης στην αθηροσκλήρωση.....	15
3.5 Βασικός ρόλος λιπιδίων στην αθηροσκλήρωση.....	16
4. Καρδιαγγειακά νοσήματα.....	17
4.1 Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.....	17
4.2 Στεφανιαία νόσος.....	18
4.3 Καρδιακή ανεπάρκεια.....	19
4.4 Μυοκαρδιοπάθεια.....	20
4.5 Ρευματική καρδιακή νόσος.....	22
5. Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	23
5.1 Καπνός και αλκοόλ.....	23
5.2 Παχυσαρκία.....	24
5.3 Διςλιπιδαιμία.....	25
5.4 Καθιστική ζωή-έλλειψη σωματικής άσκησης.....	29
5.5 Αρτηριακή υπέρταση.....	29
5.6 Σακχαρώδης διαβήτης.....	30
6. Βιοδείκτες.....	32
6.1 Ορισμός.....	32
6.2 Τύποι Βιοδεικτών.....	33
6.3 Αξιολόγηση Βιοδεικτών.....	37
6.4 Γονιδιακή έκφραση.....	40
6.5 Γενετικοί βιοδείκτες.....	41
7. Βιοδείκτες για καρδιαγγειακά νοσήματα.....	42
7.1 Τροπονίνες I (cTnI) και T (cTnT).....	42
7.2 C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)	43
7.3 D-dimer.....	44
7.4 Λιποπρωτεΐνη α.....	47

7.5 NT-proBNP.....	48
7.6 Ομοκυστεΐνη.....	49
7.7 Ινωδογόνο.....	50
7.8 Ιντερλευκίνη 6 – IL-6.....	51
7.9 Κινάση κρεατινίνης (CK-MB).....	51
8. Μέθοδοι προσδιορισμού καρδιαγγειακών βιοδεικτών.....	53
8.1 Μέτρηση της CRP.....	53
8.2 Μέτρηση Ομοκυστεΐνης.....	54
8.3 Μέτρηση της καρδιακής τροπονίνης I (cTnI).....	56
8.4 Μέτρηση της Λιποπρωτεΐνης α	59
8.5 Μέτρηση της Ιντερλευκίνης 6 (IL-6).....	60
9. Τρέχουσες θεραπείες καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	64
9.1 Αγγειοπλαστική και στεντ.....	64
9.2 Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.....	65
9.3 Ηχοκαρδιογράφημα	65
9.4 Βηματοδότες.....	66
9.5 Εμφυτεύσιμος καρδιομετατροπέας απινιδωτής.....	68
9.6 Φάρμακα.....	68
10. Νεότερες θεραπείες καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	70
10.1 Σερελαξίνη.....	70
10.2 Ουλαριτίδη.....	70
10.3 Cardiotrophin -1 (CT-1).....	71
10.4 Γονιδιακή θεραπεία.....	71
10.5 Στατίνες.....	72
10.6 PCSK9 Protase inhibitors.....	73
Συμπέρασμα.....	74
Βιβλιογραφία.....	75

Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων

Εικόνα 1-1 Απεικόνιση των αιμοφόρων αγγείων σύμφωνα με τον τρόπο επικοινωνίας τους.....	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.
Εικόνα 1-2 Αρτηρίες του ανθρωπίνου οργανισμού	4
Εικόνα 2-1 Η ανατομία της καρδιάς.....	7
Εικόνα 3-1 Η αθηρωματική πλάκα.....	13
Εικόνα 5-3 Η ταξινόμηση των λιποπρωτεϊνών	25
Εικόνα 6-2 Είδη Βιοδεικτών.....	33
Εικόνα 6-3 Γραφική αναπαράσταση της ακρίβειας και της πιστότητας.....	38
Εικόνα 7-1 Σχηματική παράσταση σύνδεσης των τροπονίνων I,C,T με την τροπομουσίνη	43
Εικόνα 7-2 Η δομή της CRP	44
Εικόνα 7-3 Η δομή του D-dimer.....	44
Εικόνα 7-6 Η δομή της Ομοκυστεΐνης.....	49
Εικόνα 7-7 Η δομή του Ινωδογόνου.....	50
Εικόνα 8.2-1 Σχηματική αναπαράσταση της στατικής φάσης μιας στήλης C18.....	54
Εικόνα 8.3-1 Τύποι ELISA.....	56
Εικόνα 8.3-2 Παρουσίαση της ρύθμισης της χρωματομετρικής έμμεσης ELISA.....	58
Εικόνα 8.3-3 Sandwich ELISA.....	58
Εικόνα 8.3-4 Ανίχνευση αντιγόνου με την ανταγωνιστική ELISA.....	59
Εικόνα 8.2.2-1 Αλυσιδωτή Αντίδραση της πολυμεράσης (PCR).....	63

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 5.3-1 Τιμές Αναφοράς Χοληστερόλης, Ολικής	26
Πίνακας 5.3-2 Τιμές Αναφοράς Χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνων LDH-C)	27
Πίνακας 5.3-3 Τιμές Αναφοράς Χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνων (HDL-C).....	28

1. Καρδιαγγειακό σύστημα

Το κυκλοφορικό σύστημα αποτελείται από το καρδιαγγειακό και το λεμφικό σύστημα με σκοπό να μεταφέρει υγρά δια μέσου του σώματος. Το δίκτυο μεταφοράς του αίματος είναι το καρδιαγγειακό σύστημα, το οποίο σχηματίζεται από την καρδιά και τα αίμορφα αγγεία, με σκοπό η καρδιά αντλεί αίμα. Στόχος του αίματος είναι να μεταφέρει σε κάθε κύτταρο θρεπτικά συστατικά, οξυγόνο και άχρηστα προϊόντα μεταβολισμού.

1.1 Αγγειακά κυκλώματα

Η καρδιά διαθέτει δύο μυϊκές αντλίες που ρυθμίζουν την κυκλοφορία του αίματος σε δύο κατηγορίες: την πνευμονική και τη συστηματική κυκλοφορία. Η δεξιά κοιλία αναλαμβάνει τον ρόλο της προώθησης του χαμηλά οξυγονωμένου αίματος προς τους πνεύμονες μέσω των πνευμονικών αρτηριών, όπου γίνεται η ανταλλαγή διοξειδίου του άνθρακα με οξυγόνο. Το οξυγονωμένο αίμα επιστρέφει στον αριστερό κόλπο. Από τον αριστερό κόλπο, η αριστερή κοιλία προωθεί το πλούσια οξυγονωμένο αίμα προς το υπόλοιπο του σώματος μέσω των συστηματικών αρτηριών.

Στα τριχοειδή των ιστών γίνεται η ανταλλαγή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών με διοξείδιο του άνθρακα. Το χαμηλά οξυγονωμένο αίμα επιστρέφει στον δεξιό κόλπο, ολοκληρώνοντας τον κύκλο της συστηματικής κυκλοφορίας. Η συστηματική κυκλοφορία περιλαμβάνει παράλληλα κυκλώματα που εξυπηρετούν διάφορες περιοχές του ανθρώπινου οργανισμού [1].

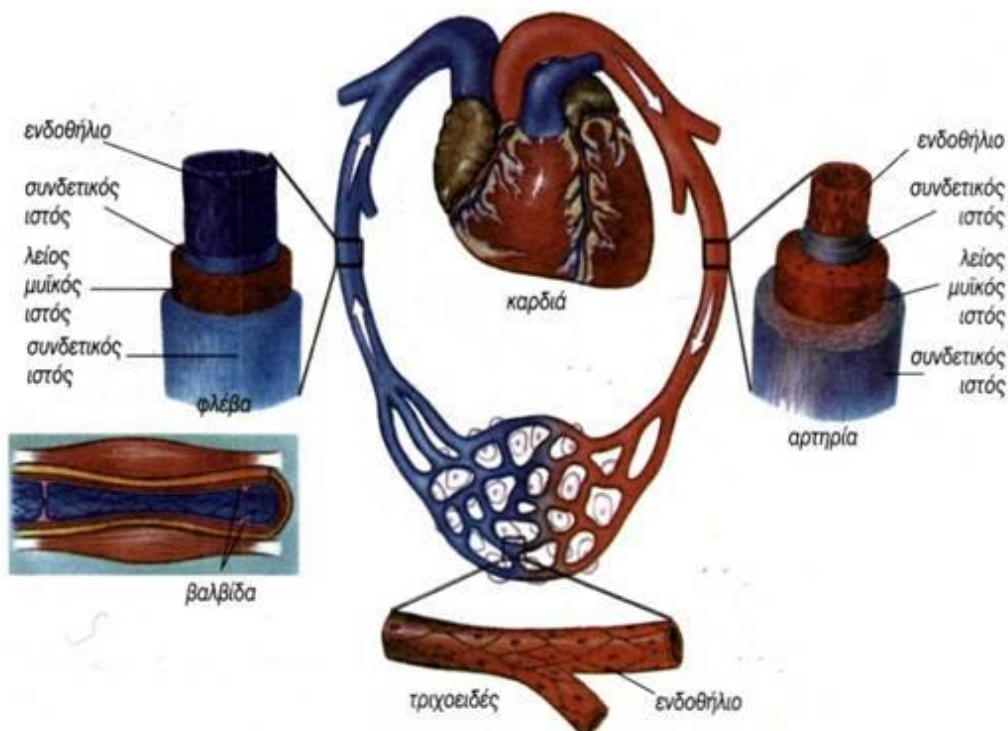
1.2 Αιμοφόρα αγγεία

Τα αιμοφόρα αγγεία επιτελούν τον ρόλο της μεταφοράς ύλης και προϊόντων του αίματος προς κάθε κύτταρο του σώματος. Διαχωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: αρτηρίες, φλέβες και τριχοειδή. Κάτω από έντονη πίεση το αίμα αφήνει την καρδιά και καταμερίζεται στο σώμα μέσω ενός διακλαδιζόμενου συστήματος παχυτοιχωματικών αρτηριών.

Στη συνέχεια, τα αρτηριόλια ή αρτηρίδια μεταφέρουν το οξυγονωμένο αίμα στο τριχοειδικό δίκτυο, όπου πραγματοποιείται η ανταλλαγή οξυγόνου, θρεπτικών ουσιών και αποβλήτων με τον περιβάλλοντα ιστό. Από το τριχοειδικό δίκτυο, το αίμα κατευθύνεται στα λεπτο-τοιχωματικά φλεβίδια, τα οποία μεταφέρουν το αίμα προς τις μικρές φλέβες και, στη συνέχεια, αυτές εκβάλλουν σε μεγαλύτερες φλέβες. Το υπο-οξυγονωμένο αίμα επιστρέφει στην καρδιά μέσω των άνω και κάτω κοιλών φλέβων.

Η δομή των περισσότερων αγγείων του αγγειακού συστήματος αποτελούνται από τρεις χιτώνες ή τρείς στιβάδες:

- Ο έξω χιτώνας: αποτελεί τη εξωτερική στοιβάδα ή θήκη από συνδετικό ιστό.
- Ο μέσος χιτώνας : αποτελεί τη μέση στοιβάδα και περιέχει εγκάρσια διατεταγμένα λεία μυϊκά κύτταρα.
- Ο έσως χιτώνας : αποτελεί μια εσωτερική στοιβάδα με ενδοθηλιακή επένδυση, η οποία χορηγεί μια δίοδο χωρίς τριβή για την κίνηση του αίματος [1,2].



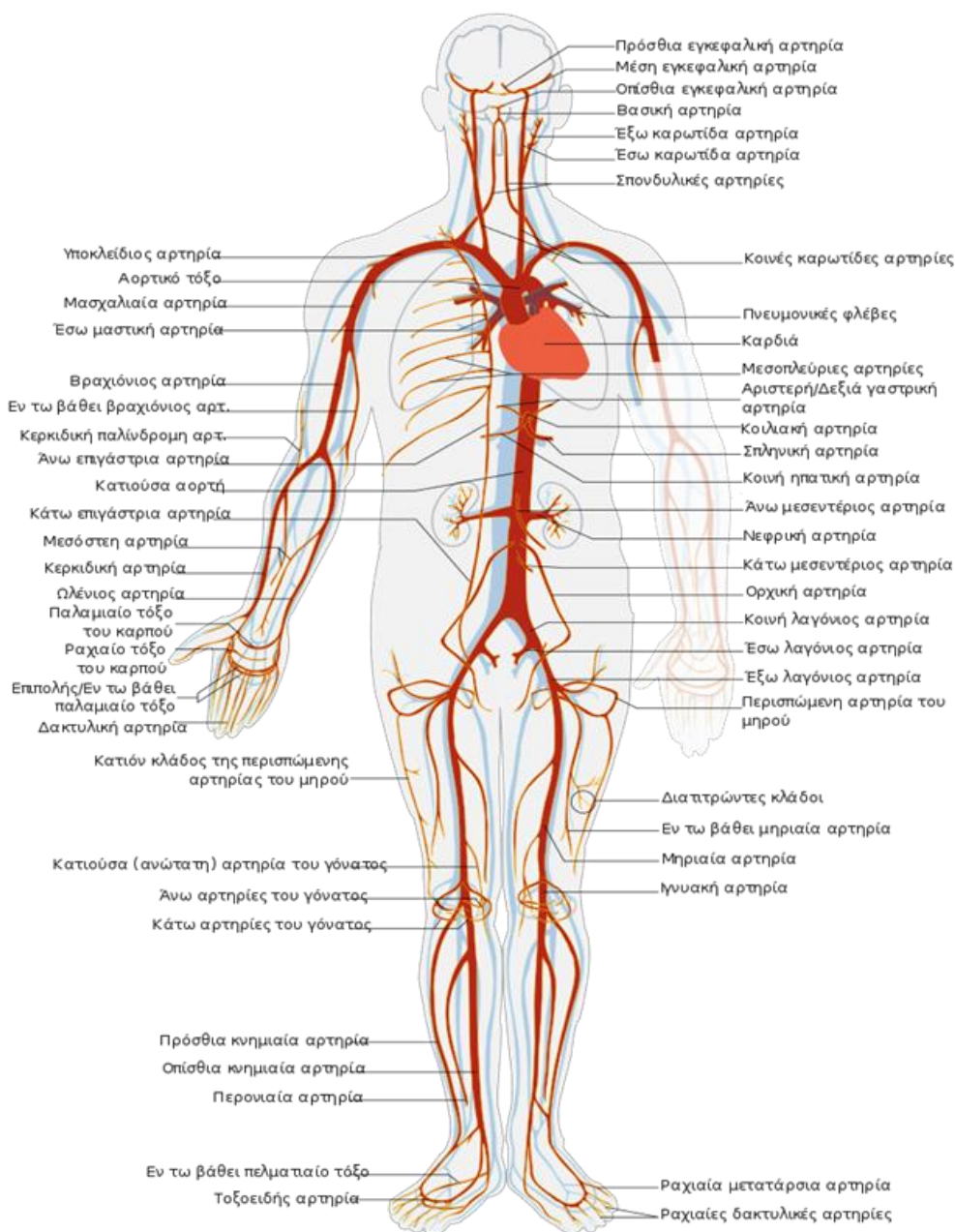
Εικόνα 1-1 Απεικόνιση των αιμοφόρων αγγείων σύμφωνα με τον τρόπο επικοινωνίας τους

1.3 Αρτηρίες

Οι αρτηρίες εκπέμπουν το αίμα από την καρδιά και διανέμουν εντατικά σε όλο το σώμα υπό υψηλή πίεση. Υπάρχουν διάφοροι τύποι αρτηριών, οι οποίες κατηγοριοποιούνται βάσει του συνολικού μεγέθους τους, της ποσότητας ελαστικού ή μυϊκού ιστού στον μέσο χιτώνα, του πάχους του τοιχώματος σε σχέση με τον αυλό, και της λειτουργίας τους.

Συγκεκριμένα υπάρχουν τρεις τύποι αρτηριών :

- **Μεγάλες ελαστικές αρτηρίες:** αυτές οι αρτηρίες αποτελούνται από πολλές ελαστικές στοιβάδες και αρχικά δέχονται τη ροή του αίματος από την καρδιά. Κατά τη λήψη της καρδιακής παροχής από τις κοιλίες, η ελαστικότητα αυτών των αρτηριών τις επιτρέπει να επεκτείνονται. Αυτή η διαδικασία ελαχιστοποιεί τις αλλαγές στην πίεση, επαναφέροντάς τις στο φυσιολογικό μέγεθος μεταξύ των κοιλιακών συστολών. Κατά τη διάρκεια αυτών των συστολών, οι αρτηρίες συνεχίζουν να μεταφέρουν το αίμα στις επόμενες αρτηρίες, που είναι μεσαίου μεγέθους. Ορισμένα παραδείγματα μεγάλων ελαστικών αρτηριών περιλαμβάνουν την αορτή, την ανώνυμη αρτηρία, την υποκλείδια, το στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας και τις πνευμονικές αρτηρίες.
- **Μέσου μεγέθους μυϊκές αρτηρίες:** τα τοιχώματα αυτών των αρτηριών κυρίως αποτελούνται από λείες μυϊκές ίνες που τοποθετούνται κυκλικά. Έχουν την ικανότητα να μειώνουν τη διάμετρό τους, ρυθμίζοντας έτσι τη ροή του αίματος σε διάφορες περιοχές του σώματος. Κάποιες αρτηρίες μεσαίου μεγέθους περιλαμβάνουν αρτηρίες που παρατηρούνται στο τοίχωμα του σώματος και στα άκρα κατά τη διάρκεια της ανατομικής εξέτασης, όπως οι βραχίονιες ή οι μηριαίες αρτηρίες.
- **Μικρές αρτηρίες και τα αρτηριόλια ή αρτηρίδια:** Αυτές οι αρτηρίες αποτελούνται από εύρωστα μυϊκά τοιχώματα με στενούς αγγειακούς αυλούς. Η αρτηριακή πίεση και η πληρότητα των τριχοειδικών δικτύων εντός του αγγειακού συστήματος ρυθμίζονται από τον τόνο των λείων μυϊκών ινών στο τοίχωμα των αρτηριδίων ή των αρτηριολίων. Εάν ο τόνος είναι υψηλότερος από το φυσιολογικό, μπορεί να προκύψει υπέρταση. Αυτές οι αρτηρίες δεν διαθέτουν συγκεκριμένα ονόματα, και δεν μπορούν να αναγνωριστούν κατά τη διάρκεια ανατομικής εξέτασης, ενώ τα αρτηρίδια μπορεί να παρατηρηθούν μόνο κάτω από μεγέθυνση [1].



Εικόνα 1-2 Αρτηρίες του ανθρώπινου οργανισμού

1.4 Φλέβες

Ο κύριος ρόλος των φλεβών είναι να επιστρέφουν το χαμηλά οξυγονωμένο αίμα από τα τριχοειδικά δίκτυα πίσω στην καρδιά, προκαλώντας μια χαρακτηριστική κυανή εμφάνιση στις φλέβες. Τα τοιχώματα των φλεβών, κυρίως ο μέσος χιτώνας, είναι πολύ

λεπτότερα σε σύγκριση με αυτά των συνοδών αρτηριών, λόγω της χαμηλής πίεσης του αίματος στο φλεβικό σύστημα. Συγκεκριμένα, υπάρχουν τρία μεγέθη φλεβών :

- Φλεβίδια: είναι οι μικρές φλέβες αποτελούν τα πιο μικρά αγγεία, διακλαδίζονται από τα τριχοειδικά δίκτυα και συνδέονται με παρόμοια αγγεία για να δημιουργήσουν τις μικρότερες φλέβες. Αποτελούν κλάδο των μεγαλύτερων φλεβών και, με τη σύνθεσή τους, σχηματίζουν τα φλεβώδη πλέγματα, όπως το ραχιαίο φλεβώδες τόξο στο άκρο του ποδιού. Για να παρατηρηθούν, απαιτείται μεγέθυνση, και δεν έχουν συγκεκριμένα ονόματα..
- Μέσου μεγέθους φλέβες: διανέμουν το αίμα από τα φλεβώδη πλέγματα και συνοδεύουν τις αρτηρίες μεσαίου μεγέθους. Αυτές οι φλέβες διαθέτουν φλεβώδεις βαλβίδες και γόλγινες βαλβίδες, οι οποίες λειτουργούν παθητικά στα άκρα και άλλες περιοχές όπου η ροή του αίματος αντιτίθεται στη βαρύτητα. Αυτό επιτρέπει στο αίμα να κινείται προς την καρδιά και να αποτρέπεται η αντίθετη κατεύθυνση. Μερικές επώνυμες μεσαίου μεγέθους φλέβες περιλαμβάνουν την επιφανειακή επιπολής φλέβα, την κεφαλική και βασιλική φλέβα του άνω άκρου, καθώς και τις μείζων και ελάσσων σαφηνείς φλέβες. Επιπλέον, υπάρχουν οι συνοδές φλέβες, που παίρνουν το όνομά τους από τις αρτηρίες που συνοδεύουν.
- Μεγάλες φλέβες: τα χαρακτηριστικά των μεγάλων φλεβών περιλαμβάνουν ευρείες δεσμίδες επιμηκών λείων μυϊκών κυττάρων και έναν καλά αναπτυγμένο εξωτερικό χιτώνα. Ανάμεσα στις μεγάλες φλέβες περιλαμβάνεται και η άνω κοίλη φλέβα [1].

Στον ανθρώπινο οργανισμό υπάρχουν περισσότερες φλέβες από τι αρτηρίες με τα τοιχώματά τους να είναι λεπτότερα, ενώ οι διάμετροι τους τις περισσότερες φορές είναι πιο μεγάλοι από των συνοδών αρτηριών. Λόγω των λεπτών τοιχωμάτων, οι φλέβες έχουν μεγάλη ικανότητα διάτασης. Οι φλέβες και οι αρτηρίες σχηματίζουν μεταξύ τους ένα κύκλωμα με το 20% του αίματος να είναι κατανεμημένο στις αρτηρίες και το υπόλοιπο 80% στις φλέβες. Τις περισσότερες φορές σε φωτογραφίες, οι φλέβες απεικονίζονται ως μονήρη αγγεία, παρόλα αυτά τείνουν να είναι διπλές ή και πολλαπλές. Οι φλέβες οι οποίες συνοδεύουν τις εν τω βάθει αρτηρίες, τις περιβάλλουν σαν ένα ανώμαλο διακλαδιζόμενο δίκτυο. Η διάταξη αυτή χρησιμεύει σαν ένα αντίρρευμα ανταλλαγής θερμότητας, δηλαδή το ζεστότερο αρτηριακό αίμα θερμαίνει το πιο ψυχρό φλεβώδες αίμα, την στιγμή που αυτό επιστρέφει στην καρδιά από ένα ψυχρό άκρο. Σε ένα αγγειακό έλυτρο ή μια αγγειακή θήκη περιέχονται οι δορυφόρες ή συνοδές φλέβες μαζί με την αρτηρία που συνοδεύουν. Έτσι, οι φλέβες τείνονται και αποπλατύνονται καθώς η αρτηρία διατείνεται κατά την διάρκεια της καρδιακής συστολής και αυτό βοηθάει στην επαναφορά του φλεβώδους αίματος προς την καρδιά, αυτό ορίζεται ως αρτηριοφλεβική αντλία.

1.5 Αιμοφόρα τριχοειδή

Για να παρέχεται τροφή στα κύτταρα που απαρτίζουν τους ιστούς του σώματος, οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά μεταφέρονται μέσω των αρτηριών. Αυτά τα αγγεία πρέπει στη συνέχεια να εγκαταλείψουν τα θρεπτικά αυτά στοιχεία, εξέρχονται από τα αγγεία που τα μεταφέρουν, και εισέρχονται στον εξωκυττάριο χώρο μεταξύ των κυττάρων. Συγκεκριμένα, τα τριχοειδή αποτελούν απλούς ενδοθηλιακούς σωλήνες που συνδέουν τα αρτηριακά και φλεβικά κλαδιά του αγγειακού συστήματος, διευκολύνοντας την ανταλλαγή ουσιών με τον υγρό των ιστών ή το εξωκυττάριο υγρό.

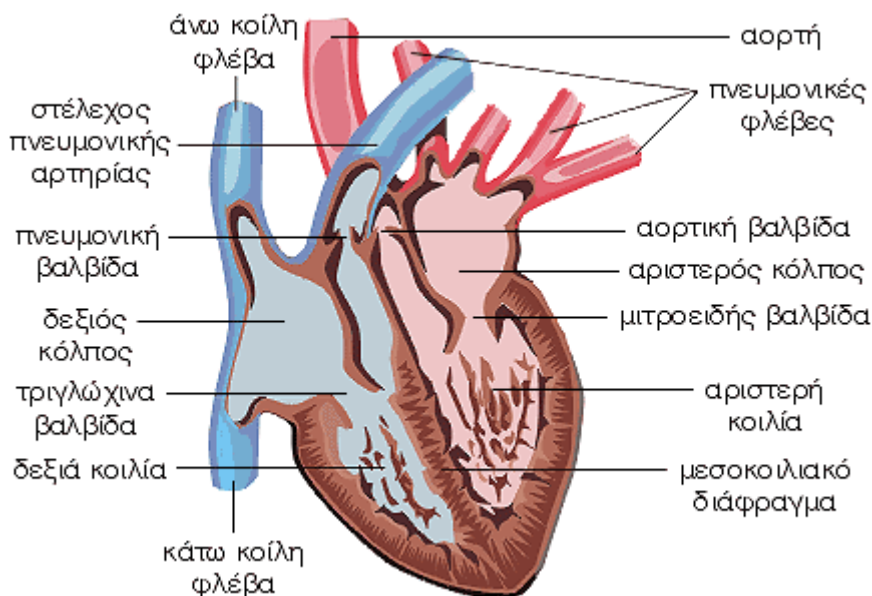
Τα τριχοειδή είναι διαταγμένα σε τριχοειδικά δίκτυα, τα οποία είναι πλέγματα όπου συνδέουν τα αρτηρίολα ή αρτηρίδια με τα φλεβίδια. Μέσω των αρτηριολίων, τα οποία ελέγχουν τη ροή, εισέρχεται το αίμα που προέρχεται από τα τριχοειδή και μεταφέρεται μέσω των φλεβιδίων. Καθώς η υδροστατική πίεση στα αρτηρίδια ωθεί το αίμα μέσα στα τριχοειδή, αναγκάζει επίσης υγρά που περιέχουν οξυγόνο, θρεπτικά συστατικά και άλλα κυτταρικά υλικά να εξέρχονται από το αίμα κατά το αρτηριακό τμήμα του τριχοειδικού δικτύου προς τους εξωκυτταριους χώρους. Αυτό επιτρέπει την ανταλλαγή με τα κύτταρα του γειτονικού ιστού. Στο φλεβικό τμήμα του τριχοειδικού δικτύου, το περισσότερο μέρος του εξωκυτταρίου υγρού, που πλέον περιέχει ανεπίθετα προϊόντα και το διοξείδιο του άνθρακα, επαναποροφάται στο αίμα λόγω της οσμωτικής πίεσης, προκαλούμενης από την υψηλότερη συγκέντρωση πρωτεϊνών στο τριχοειδές [1].

2. Φυσιολογία της Καρδίας

Η καρδιά αποτελεί έναν κοίλο μυ, ο οποίος προκαλεί συνεχή πίεση στο αίμα, ώστε να το κατευθύνει μέσα στις αρτηρίες προς όλα τα μέρη του σώματος. Συγκρίνεται με μια φυσική αντλία, που παίρνει το αίμα από τις φλέβες, όπου βρίσκεται υπό χαμηλή πίεση και το μεταφέρει στις αρτηρίες με υψηλότερη πίεση. Ο καρδιακός μυς, γνωστός και ως μυοκάρδιο είναι ένας ειδικός τύπος μυϊκού ιστού που βρίσκεται μόνο στην καρδιά. Η λειτουργία της καρδιάς είναι συνεχής καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, αντλώντας αίμα από τις φλέβες και εκπέμποντάς το στις αρτηρίες μέσω της αριστερής και δεξιάς κοιλίας, καθώς και του αριστερού και δεξιού κολπίσκου οι οποίοι επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω βαλβίδων.

2.1 Η ανατομία της καρδιάς

Το μέγεθος της καρδιάς παρεμβαίνει σχεδόν με τη μορφή μιας κλειστής ανθρώπινης γροθιάς, εγκλωβισμένη μέσα σε έναν ινοορογόνο θύλακο, γνωστός ως περικάρδιο. Το όργανο βρίσκεται εντός του θωρακικού κλώβου και λειτουργεί ως αντλία, αναλαμβάνοντας την εισρόφηση και πίεση του αίματος προκειμένου να το μεταφέρει σε όλα τα μέρη του σώματος. Η δεξιά πλευρά της καρδιάς γεμίζει με φλεβικό αίμα από το σώμα μέσω της άνω και κάτω κοίλης φλέβας και το μεταφέρει στους πνεύμονες για οξυγόνωση μέσω της πνευμονικής αρτηρίας. Από την άλλη, το αριστερό μέρος γεμίζει με αρτηριακό αίμα από τους πνεύμονες μέσω των πνευμονικών φλεβών και το εκπέμπει στην αορτή για κατανομή σε όλο το σώμα.



Εικόνα 2-1 Η ανατομία της καρδιάς

Η καρδιά αποτελείται από τέσσερις κοιλότητες: τον δεξιό και αριστερό κόλπο, καθώς και τη δεξιά και αριστερή κοιλία. Οι κόλποι προωθούν το αίμα στις κοιλίες, και έτσι οι κολποκοιλιακές αντλίες της καρδιάς διαμορφώνουν τον καρδιακό κύκλο. Αυτός ο κύκλος αποτελεί μια πλήρη κίνηση της καρδιάς ή του καρδιακού παλμού και περιλαμβάνει μια φάση διαστολής με επιμήκυνση και γέμισμα των κοιλιών, καθώς και μια φάση συστολής με συρρίκνωση και εκκένωση τους. Τα τρία στρώματα που απαρτίζουν τον τοίχο κάθε καρδιακής κοιλότητας είναι το ενδοκάρδιο, το μυοκάρδιο και το επικάρδιο.

Το ενδοκάρδιο αποτελεί μια λεπτή εσωτερική στρώση, το μυοκάρδιο αποτελεί μια παχιά ελικοειδή μέση στρώση, ενώ το επικάρδιο αποτελεί μια λεπτή εξωτερική στρώση του τοίχου της καρδιάς. Τα τοιχώματα της καρδιάς καθορίζονται κυρίως από το μυοκάρδιο, και συγκεκριμένα στις κοιλίες. Κατά τη σύσπαση των κοιλιών, παρατηρείται μια κίνηση που μοιάζει με κουδούνι, λόγω του ελικοειδούς προσανατολισμού των μυϊκών ινών της καρδιάς. Αυτή η κίνηση οδηγεί στην εκτόκευση του αίματος από τις κοιλίες, καθώς η εξωτερική στρώση συσπάται, στην αρχή συστενώνοντας και στη συνέχεια βραχυκυκλώνοντας την καρδιά, ελαττώντας έτσι τον όγκο των κοιλιακών κοιλοτήτων. Η διαδοχική σύσπαση της εσωτερικής στρώσης επιμηκύνει την καρδιά, καθώς ακολουθείται από μια χαλάρωση στο μυοκάρδιο, αυξάνοντας τον όγκο των κοιλοτήτων για να προσελκύσει αίμα από τους κόλπους.

Οι μυϊκές ίνες της καρδιάς ενσωματώνονται στον ινώδη σκελετό της, ο οποίος αποτελείται από ένα πυκνό δίκτυο κολλαγόνου, δημιουργώντας τέσσερους ινώδεις δακτυλίους. Αυτοί οι ινώδεις δακτύλιοι περιβάλλουν τα στόμια των βαλβίδων, τα δεξιά και αριστερά ινώδη τρίγωνα, καθώς και τις υμενώδεις μοίρες του μεσοκοιλιακού και μεσοκοιλιακού διαφράγματος.

Οι κόλποι αποτελούν την εξωτερική διαχωριστική μονάδα από το στεφανιαίο κόλπο, ενώ οι κοιλίες διακρίνονται μεταξύ τους από μια πρόσθια και μια οπίσθια μεσοκοιλιακή αύλακα. Από την πρόσθια ή οπίσθια άποψη, η μορφή της καρδιάς φαίνεται να είναι τραπεζοειδής. Ωστόσο, σε τρισδιάστατη προοπτική, η καρδιά μοιάζει με μια αναποδογυρισμένη πυραμίδα, με την κορυφή προσανατολισμένη προς τα εμπρός και αριστερά, και τη βάση προς τα πίσω, παρουσιάζοντας διάφορες επιφάνειες. [1].

2.2 Αγγείωση της καρδιάς

Οι στεφανιαίες αρτηρίες και οι καρδιακές φλέβες αποτελούν τα αιμοφόρα αγγεία της καρδιάς και είναι υπεύθυνα για τη μεταφορά αίματος προς και από το μυοκάρδιο. Το ενδοκάρδιο, καθώς και κάποια ποσότητα υπενδοκαρδιακού ιστού, λαμβάνει οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά μέσω διάχυσης ή από μικρά αγγεία που διασχίζουν απευθείας τα τμήματα της καρδιάς. Τα αιμοφόρα αγγεία της καρδιάς διατηρούνται μέσα στον λιπώδη ιστό και διατρέχουν κατά μήκος της επιφάνειας της καρδιάς, ακριβώς κάτω από το επικάρδιο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα αγγεία μπορεί να εισχωρήσουν μέσα στο

μυοκάρδιο. Τα αιμοφόρα αγγεία της καρδιάς λαμβάνουν νευρική ρύθμιση από το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα. [1].

2.3 Νεύρωση της καρδιάς

Από αυτόνομες νευρικές ίνες νευρώνεται η καρδιά και συγκεκριμένα από το καρδιακό πλέγμα, το οποίο αποτελείται από επιπολής και εν τω βάθει μοίρες. Συνήθως περιγράφεται ότι το καρδιακό πλέγμα βρίσκεται επί της πρόσθιας επιφάνειας του διχασμού της τραχείας, καθώς παρατηρείται συχνότερα κατά την ανατομική εξέταση μετά την αφαίρεση της ανιούσας αορτής και του διχασμού του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας. Ωστόσο, έχει πιο στενή σχέση με την οπίσθια επιφάνεια των τελευταίων δομών, κυρίως με την ανιούσα αορτή. Οι ίνες από το καρδιακό πλέγμα προέρχονται από συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά νευρικά ιστάμενα, καθώς και από σπλαγχοαισθητικές προσαγωγές, οι οποίες διαδραματίζουν ρόλο στη μεταφορά αντανακλαστικών και πόνου από την καρδιά. Οι ίνες αυτές εξαπλώνονται κατά μήκος και προς τα αριστερά στα στεφανιαία αγγεία και προς τα στοιχεία του αγωγού συστήματος, ιδιαίτερα του φλεβόκομβου.

Η συμπαθητική νεύρωση πηγάζει από τις προσυναπτικές ίνες, τα κυτταρικά σώματα που βρίσκονται στις πλάγιες κυτταρικές στήλες των ανώτερων πέντε ή έξι θωρακικών νευροτομιών του νωτιαίου μυελού, και από μετασυναπτικές συμπαθητικές ίνες, τα κυτταρικά σώματα που βρίσκονται στα αυχενικά και άνω θωρακικά παρασπονδυλικά γάγγλια των συμπαθητικών στελεχών. Οι μετασυναπτικές ίνες που λειτουργούν ως καρδιοπνευμονικά σπλαγχνικά νεύρα περνούν μέσα από το καρδιακό πλέγμα και καταλήγουν στον φλεβόκομβο και τον κολποκοιλιακό κόμβο. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο καρδιακό ρυθμό, επιτάχυνση της αγωγής του ηλεκτρικού σήματος στην καρδιά, ενίσχυση της συστολικής δύναμης, και αυξημένη ροή αίματος μέσω των στεφανιαίων αγγείων, με σκοπό τη διατήρηση της αυξημένης δραστηριότητας. Ο αυξημένος ρυθμός εκπόλωσης των κυττάρων του βηματοδότη προκαλείται από τη διέγερση του φλεβόκομβου και του αγωγού ιστού μέσω του αδρενεργικού συστήματος. Ταυτόχρονα, παρατηρείται αύξηση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Επιπλέον, η αδρενεργική διέγερση από τις συμπαθητικές νευρικές ίνες και η έμμεση αδρενεργική ορμονική διέγερση από τα επινεφρίδια προκαλούν αύξηση στην κολπική και κοιλιακή συσταλτικότητα. Οι β2-υποδοχείς στα στεφανιαία αιμοφόρα είναι ιδιαίτερα αδρενεργικοί, καθώς η ενεργοποίησή τους οδηγεί στη χαλάρωση ή ακόμη και στην αναστολή των λείων μυϊκών ινών των αιμοφόρων αγγείων. Αυτό αποβαίνει σε αυξημένη παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών προς το μυοκάρδιο, ειδικά όταν η καρδιακή δραστηριότητα είναι υψηλή.

Η παρασυμπαθητική νεύρωση πηγάζει από προσυναπτικές ίνες των πνευμονογαστρικών νευρών. Στα τοιχώματα των κόλπων, καθώς και στο μεσοκολπικό διάφραγμα κοντά στο φλεβόκομβο και στον κολποκοιλιακό κόμβο, τα μετασυναπτικά παρασυμπαθητικά κυτταρικά σώματα προκύπτουν κατά μήκος των στεφανιαίων αρτηριών. Η παρασυμπαθητική διέγερση μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του καρδιακού ρυθμού,

μείωση της δύναμης της συστολής, και επιπλέον μπορεί να προκαλέσει σύσπαση των στεφανιαίων αρτηριών. Αυτό συμβάλλει στην εξοικονόμηση ενέργειας κατά τις περιόδους όπου η ανάγκη είναι χαμηλότερη. Οι μετασυναπτικές παρασυμπαθητικές ίνες εκδίδουν ακετυλοχολίνη, η οποία συνδέεται με μουσκαρινικούς υποδοχείς. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να επιβραδύνει τους ρυθμούς εκπόλωσης των κυττάρων του βηματοδότη και της κολποκοιλιακής αγωγής, καθώς και να μειώσει τη δύναμη της συστολής των κόλπων [1].

3. Αθηροσκλήρωση

Η αθηροσκληρωτική νόσος αποτελεί μία από τις πιο συχνές αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Συνολικά, πρόκειται για μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση των αγγείων, η οποία εκκινεί από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ παραγόντων κινδύνου και των κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος [3].

Οι κύριες επιπλοκές της αθηροσκλήρωσης, όπως η καρδιοπάθεια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο και η γάγγραινα των άκρων, αποτελούν παράγοντες που συνδέονται με υψηλά ποσοστά θνητότητας, ξεπερνώντας το 50% στις Ηνωμένες Πολιτείες [4]. Άλλες επιπλοκές της αθηροσκλήρωσης, όπως ο περιορισμός της αιματικής ροής, η θρόμβωση ή η εμβολή, εμφανίζονται συνήθως σε άτομα άνω των 30 ετών. Ωστόσο, στις γυναίκες, αυτές οι επιπλοκές εκδηλώνονται μετά την εμμηνόπαυση, πιθανώς λόγω της προστατευτικής επίδρασης των οιστρογόνων και της προγεστερόνης [5].

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μια πάθηση των μεγάλων και μεσαίων αρτηριών, κατά την οποία παρατηρείται η συσσώρευση λείων μυϊκών κυττάρων, λιπιδίων και συνδετικού ιστού στον εσωτερικό χιτώνα. Αυτές οι εναποθέσεις, γνωστές και ως αθηρώματα ή πλάκες, δημιουργούνται καθώς ο εσωτερικός χιτώνας περιλαμβάνει λεία μυϊκά κύτταρα, μακροφάγα, λεμφοκύτταρα και συνδετικό ιστό. Κατά την εξέλιξη της βλάβης, το ενδοθήλιο χαλαρώνει και προκαλείται η συσσώρευση αιμοπεταλίων [4].

Σε πιο προχωρημένα στάδια της βλάβης, μικρά τριχοειδή εισβάλλουν στο αγγειακό τοίχωμα, δημιουργώντας αγγεία πλακών. Αυτά τα αγγεία των πλακών περιέχουν ενδοθηλιακά κανάλια, και η απόφραξη της πάσχουσας αρτηρίας αποτελεί το τελικό κλινικό αποτέλεσμα της προοδευμένης εξέλιξης της βλάβης, σε συνδυασμό με τη θρόμβωση [4].

Ως παράγοντας κινδύνου χαρακτηρίζεται οποιοσδήποτε παράγοντας που επιφέρει διπλασιασμό της πιθανότητας εμφάνισης ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Οι παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση περιλαμβάνουν την υπέρταση, το κάπνισμα, τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, τον διαβήτη, την ηλικία, το φύλο, την έλλειψη σωματικής άσκησης και το στρες. [4]

3.1 Παθογένεση και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά

Οι βλάβες που προκαλούν την αθηροσκλήρωση εμφανίζονται κυρίως στην έσω χιτώνα των ελαστικών και μυϊκών αρτηριών. Αυτό συμβαίνει λόγω της αύξησης του αριθμού των λείων μυϊκών κυττάρων στην εν λόγω στρώση και της επικείμενης συσσώρευσης λιπιδίων. Καθώς η βλάβη εξελίσσεται, ο εσωτερικός χιτώνας περιλαμβάνει λεία μυϊκά κύτταρα, μακροφάγα και συνδετικό ιστό. Κατά την πρόοδο της βλάβης, το ενδοθήλιο ρήγνυται, επιτρέποντας τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Σε περιπτώσεις προχωρημένων βλαβών, μικρά τριχοειδή διεισδύουν στον αγγειακό τοίχωμα, προκαλώντας την αγγείωση της πλάκας με κανάλια που αναφέρονται ως αγγεία των πλακών. Η διεύρυνση

αυτής της βλάβης, σε συνδυασμό με τη σχηματισμό θρόμβων, οδηγεί στο τελικό κλινικό αποτέλεσμα, που εκδηλώνεται με τον αφανισμό της αρτηρίας που εμπλέκεται [4].

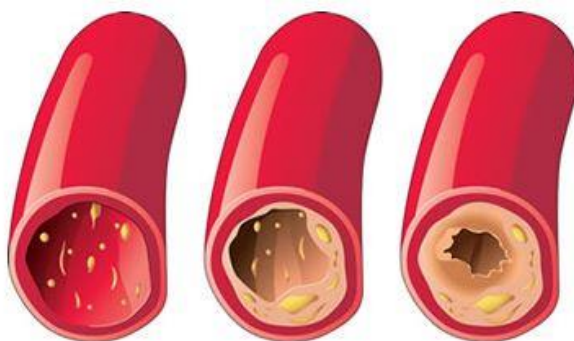
Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι η ενσωμάτωση λιπιδίων είναι απαραίτητη, αλλά όχι η μόνη προϋπόθεση για την εκκίνηση της αθηροσκλήρωσης. Η υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων έχει επισημάνει τη σημασία των πεπτιδίων που ενθαρρύνουν την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων. Επιπλέον, άλλες ουσίες που βρίσκονται στην πλάκα μπορεί να λειτουργούν ως σήματα που προκαλούν διάφορες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων και αντιδράσεων με τα στοιχεία του αίματος. Ορισμένοι παράγοντες, όπως οι κυτοκίνες, προωθούν τη θρόμβωση ή προκαλούν τον θάνατο των κυττάρων στην αθηρωματική πλάκα. Επιπλέον, ορισμένοι παράγοντες μπορεί να ενθαρρύνουν την κίνηση των λευκοκυττάρων προς την πλάκα. Αυτές οι κυτοκίνες και αυξητικοί παράγοντες πιθανόν παράγονται από τα κύτταρα της βλάβης. Τέλος, υπάρχει η πιθανότητα παραγωγής ουσιών που ανασταίνουν την ανάπτυξη των λείων μυϊκών κυττάρων. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να επηρεαστούν τόσο από αιμοδυναμικούς όσο και γενετικούς παράγοντες [4].

Οι αθηρωματικές πλάκες δημιουργούνται μέσω μιας πολύπλοκης διαδικασίας που περιλαμβάνει διάφορους μοριακούς μηχανισμούς. Η εξέλιξη αυτών των πλακών επηρεάζεται από παράγοντες όπως η οξείδωση του LDL, η ενεργοποίηση των μακροφάγων και ο σχηματισμός νεκρωτικού πυρήνα. Τα μακροφάγα έχουν καίριο ρόλο στην αποσταθεροποίηση και την καταστροφή της αθηρωματικής πλάκας, ενώ η επιλεκτική αφαίρεσή τους μπορεί να συμβάλει θετικά στην ενίσχυση της σταθερότητας της πλάκας. Η σταθερότητα ή αστάθεια των αθηρωματικών πλακών εξαρτάται από το περίπλοκο συνδυασμό των μορίων προσκόλλησης, των μονοκυττάρων, των μακροφάγων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των κυτοκινών. Επίσης, η αθηροσκλήρωση περιλαμβάνει οξειδωτική βλάβη στα κύτταρα με την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και ειδικούς φλεγμονώδους δείκτες όπως το μονοξειδίο του αζώτου, οι κυτοκίνες και τα λευκοκύτταρα σχετίζονται με τη νόσο. Οι μοριακοί μηχανισμοί σχηματισμού στεφανιαίας αθηρωματικής πλάκας συμβάλλουν στις κύριες αιτίες οξέων στεφανιαίων επεισοδίων, όπως η ρήξη ή η διάβρωση των πλακών, που ακολουθείται από τον σχηματισμό θρόμβου.

Η διαδικασία ανάπτυξης και εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να χωριστεί σε πολλά βασικά βήματα:

- **Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία :** Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, που επικαλύπτει την εσωτερική επιφάνεια των αιμοφόρων αγγείων, αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη διατήρηση της αγγειακής ομοιόστασης και την πρόληψη της αθηροσκλήρωσης. Η βλάβη στο ενδοθήλιο μπορεί να ενεργοποιήσει τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης.
- **Σχηματισμός λιπαρών ραβδώσεων :** Ο σχηματισμός λιπαρών ραβδώσεων αποτελεί τα πρώιμα ορατά σημάδια της αθηροσκλήρωσης, καθώς τα λιπίδια, όπως οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL), επικεντρώνονται και συσσωρεύονται στον χώρο κάτω από το ενδοθήλιο στρώμα του αρτηριακού τοιχώματος.

- Σχηματισμός ινώδους πλάκας : Η εξέλιξη προς τον σχηματισμό ινώδους πλάκας συμβαίνει όταν οι λιπαρές ραβδώσεις καλύπτονται από ένα στρώμα λείων μυϊκών κυττάρων και κολλαγόνου, δημιουργώντας έτσι μια ινώδη πλάκα. Η διαδικασία αυτή προκαλείται από τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων από τα μέσα του αρτηριακού τοιχώματος προς τον ενδοθήλιο χώρο.
- Ρήξη πλάκας : Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό θρόμβου λόγω παραγόντων όπως η διήθηση μακροφάγων, η νέκρωση της πλάκας και η μηχανική καταπόνηση.
- Σχηματισμός θρόμβου : Η έκθεση του υποκείμενου ιστού λόγω ρήξης μιας αθηρωματικής πλάκας ενεργοποιεί τη δημιουργία θρόμβου, ο οποίος ενδέχεται να προκαλέσει απόφραξη της αγγειακής ροής. Αυτή η διαδικασία μπορεί να οδηγήσει σε οξεία στεφανιαία επεισόδια, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου.



Εικόνα 3-1 Η αθηρωματική πλάκα

3.2 Κυτταρικά συστατικά της αθηροσκλήρωσης

Οι κύριοι συντελεστές στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης βρίσκονται στον εσωτερικό χιτώνα. Συγκεκριμένα :

- Ενδοθηλιακά κύτταρα: Σε περιοχές που είναι επιρρεπείς σε βλάβες, οι αθηροσκληρωτικές βλάβες ξεκινούν να αναπτύσσονται κάτω από ένα ενεργοποιημένο, διαρρέουν και δυσλειτουργικό ενδοθήλιο που παραμένει ανέπαφο. Στα προχωρημένα στάδια, τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί να εξαφανιστούν, δημιουργώντας περιοχές που έχουν αποενδοθηλιωθεί (απογυμνωμένες), με ή χωρίς την προσκόλληση αιμοπεταλίων στον αποκαλυμμένο

υποενδοθηλιακό ιστό. Στις περιοχές που είναι επιρρεπείς σε βλάβες, τα μόρια του πλάσματος και τα σωματίδια λιποπρωτεΐνης, ανάλογα με το μέγεθος και τη συγκέντρωσή τους, εισέρχονται στον υποενδοθηλιακό χώρο μέσω του διαρρέοντος και δυσλειτουργικού ενδοθηλίου. Σε αυτόν τον χώρο, οι δυνητικά επιβλαβείς λιποπρωτεΐνες υπόκεινται σε τροποποιήσεις, όπως η οξείδωση, γίνονται κυτταροτοξικές, προφλεγμονώδεις, χημειοτοξικές και προαθηρογόνες. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αθηρογόνο τροποποίηση της LDL δεν είναι γνωστοί, αλλά πιθανόν να περιλαμβάνουν οξείδωση από τη μυελοϋπεροξειδάση, τη 15-λιποξυγενάση και/ή τη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου. Το μονοξείδιο του αζώτου μπορεί να έχει αντιμικροβιακή λειτουργία ή να είναι προαθηρογόνο, ανάλογα με την πηγή παραγωγής του [6].

- **Λευκοκύτταρα:** Ένα από τα πρώιμα στάδια της αθηρογένεσης περιλαμβάνει τη συγκέντρωση των κυκλοφορόντων μονοκυττάρων, καθώς και σε μικρότερο βαθμό των T λεμφοκυττάρων σε συγκεκριμένες περιοχές. Η διατήρηση αυτής της κυτταρικής απόκρισης φαίνεται να αποτελεί τη βάση της εξέλιξης της νόσου. Τα B λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα είναι σπάνια στον έσω χιτώνα, αλλά μπορεί να παρουσιάζονται πληθώρα σε περιοχές επιπεφυκίτιδας κοντά σε προχωρημένη νόσο του έσω χιτώνα. Ενεργοποιημένα ιστιοκύτταρα μπορεί να εντοπιστούν τόσο στον έσω χιτώνα όσο και σε περιοχές όπου υπάρχουν βλάβες που προκαλούν οξειδωτικά ισχαιμικά επεισόδια. Τα ουδετερόφιλα είναι σπάνια σε μη επιπλεγμένη αθηροσκλήρωση, αλλά έχουν αναφερθεί σε θρομβωμένες στεφανιαίες πλάκες, όπου πιθανώς στρατολογούνται ως απόκριση στη ρήξη της πλάκας [6].
- **Κύτταρα λείων μυών :** Μόνο τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα και λίγα T κύτταρα συμμετέχουν στην ανάπτυξη της πρώιμης και ασυμπτωματικής βλάβης των αφοκυττάρων, γνωστής ως λιπώδης λωρίδα. Κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της νόσου, η ανοσοφλεγμονώδης αντίδραση συνδυάζεται με μια ινοπολλαπλασιαστική απόκριση που εμπλέκει τα λεία μυϊκά κύτταρα του εσωτερικού χιτώνα. Αυτά τα κύτταρα αναλαμβάνουν τον ρόλο της επούλωσης και της αναστήλωσης μετά από αρτηριακό τραυματισμό. Σε περίπτωση που τα αθηρογόνα ερεθίσματα διατηρούνται με την πάροδο του χρόνου, όπως συχνά συμβαίνει, η απόκριση αναστήλωσης μπορεί να εξελιχθεί σε μεγάλο βαθμό, με αποτέλεσμα την απώλεια του αυλού, τη μείωση της αιμοκυκλοφορίας και την εμφάνιση ισχαιμίας. Παρ' όλα αυτά, τα λεία μυϊκά κύτταρα και η πλούσια σε κολλαγόνο μήτρα που παράγουν προσδίδουν σταθερότητα στις πλάκες, προστατεύοντάς τις από πιθανές επιπτώσεις όπως η ρήξη της πλάκας και η θρόμβωση. Το κύτταρο των λείων μυών αναδεικνύεται ως το κυρίαρχο κύτταρο που παράγει συνδετικό ιστό, τόσο στο φυσιολογικό όσο και στον παθόντα (αθηροσκληρωτικό) έσω χιτώνα. Η ικανότητα των λείων μυϊκών κυττάρων για επισκευαστικές και προστατευτικές λειτουργίες καθιστά τη στρατολόγησή τους, ο πολλαπλασιασμός και οι συνθετικές τους δραστηριότητες ευεργετικές. Αντίστοιχα,

η γήρανση, η μειωμένη λειτουργία ή/και ο θάνατος αυτών των κυττάρων θεωρούνται πιθανώς επιζήμια, όπως φαίνεται από την τοπική απώλεια λείου μυός σε περιοχές όπου οι πλάκες υποστηρίζονται (ρήξη). Το αίτιο της απουσίας των λείων μυϊκών κυττάρων στα σημεία ρήξης παραμένει άγνωστο, αλλά η δυνητική εμπλοκή του αποπτωτικού κυτταρικού θανάτου μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο [6].

3.3 Αρχική και Χαρακτηριστική βλάβη στην αθηροσκλήρωση

Οι λιπώδεις ταινίες αποτελούν επίπεδες ή ελαφρώς επηρμένες ανωμαλίες στον εσωτερικό χιτώνα που περιλαμβάνουν συσσωρευμένα λιπίδια τόσο εντός όσο και εκτός των κυττάρων. Αυτές οι λιπώδεις ταινίες παρουσιάζονται τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες. Σε αυτές τις απλές εστιακές ανωμαλίες, σημειώνεται συσσώρευση κυττάρων που περιέχουν σταγονίδια λίπους. Τα μακροφάγα είναι τα κύτταρα που περιέχουν τη μεγαλύτερη ποσότητα λίπους, ενώ τα λεία μυϊκά κύτταρα επίσης περιλαμβάνουν λίπος.

Οι μάζες κυττάρων στον έσω χιτώνα αποτελούν λευκές, παχυσαρκευμένες περιοχές που εμφανίζονται σε σημεία διακλαδώσεων του αρτηριακού δέντρου και αποτελούν μια εναλλακτική υποψήφια πρόιμη βλάβη στην αθηροσκλήρωση. Κάτω από το μικροσκόπιο, αυτές περιλαμβάνουν λεία μυϊκά κύτταρα και συνδετικό ιστό, αλλά δεν περιέχουν λιπίδια. Η τοποθέτηση αυτών των "μαξιλαριών" στα σημεία διακλαδώσεων του αρτηριακού δέντρου συνδέεται με τη θέση των μετέπειτα αθηροσκληρωτικών ανωμαλιών [4].

Η χαρακτηριστική βλάβη της αθηροσκλήρωσης αποτελείται από μια ινολιπώδη πλάκα που αποτελείται από την ινώδη κάψα και το αθήρωμα. Η ινώδη κάψα αντιπροσωπεύει ένα στρώμα ινώδους συνδετικού ιστού, το οποίο είναι πιο παχύ και λιγότερο κυτταροβριθές από τον φυσιολογικό έσω χιτώνα. Αυτή περιλαμβάνει μακροφάγα γεμάτα λίπος, αφρώδη κύτταρα και λεία μυϊκά κύτταρα. Το αθήρωμα αποτελεί μια νεκρωτική μάζα λιπιδίων που συναντάται στο ενδιάμεσο τμήμα της αθηροσκληρωτικής βλάβης [4].

3.4 Μηχανισμοί εξέλιξης της βλάβης στην αθηροσκλήρωση

Η σειρά των γεγονότων που οδηγούν στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης πιθανόν να ξεκινά ακόμα και από το εμβρυικό στάδιο, κατά τη δημιουργία των μαζών κυττάρων του εσωτερικού χιτώνα, ή ίσως λίγο μετά τη γέννηση, κατά τη διαμόρφωση των λιπωδών γραμμώσεων. Ωστόσο, η τυπική βλάβη, που δεν έχει κλινική σημασία, χρειάζεται περίπου τριάντα έως σαράντα χρόνια για να δημιουργηθεί. Επιπλέον, οι κλινικά σημαντικές

επιπλεγμένες πλάκες εμφανίζονται μετά από αρκετές δεκαετίες ανάπτυξης. Μερικοί από τους παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν στην εξέλιξη των απλών βλαβών σε επιπλεγμένες αποτελούν οι κυτοκίνες, τα T-λεμφοκύτταρα, το ενδοθήλιο, η θρόμβωση [4].

3.5 Βασικός ρόλος λιπιδίων στην αθηροσκλήρωση

Οι βασικές διαδικασίες που συμμετέχουν στη δημιουργία της αθηροσκλήρωσης περιλαμβάνουν την επικείμενη απόθεση χοληστερόλης καθώς και την χρόνια φλεγμονή [7]. Σύμφωνα με τη θεωρία της αθηροσκλήρωσης που σχετίζεται με τα λιπίδια, η υπεροξειδωση και η οξειδωση της LDL ξεκινούν και προωθούν την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης [7,8]. Η LDL αναδεικνύεται ως κύριος μεταφορέας της χοληστερόλης προς τα κύτταρα στόχους. Αποτελεί μια ποικίλη κατηγορία λιποπρωτεϊνών με έναν υδρόφοβο πυρήνα που περιέχει τριγλυκερίδια και εστέρες χοληστερόλης, περιβαλλόμενο από μια υδρόφιλη επιφανειακή μεμβράνη φωσφολιπιδίων. Στην επιφάνεια της βρίσκονται ελεύθερη χοληστερόλη και απολιποπρωτεΐνες, που εξυπηρετούν στη σύνδεσή της σε συγκεκριμένους υποδοχείς κυτταρικής επιφάνειας.

Η τροποποιημένη LDL φαίνεται να αποτελεί κύριο παράγοντα που συνδέεται με την αθηροκληρωτική διαδικασία, ενεργοποιώντας τα ενδοθηλιακά κύτταρα για την παραγωγή φλεγμονωδών δεικτών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα κυτταροτοξικές επιδράσεις, αναστολή της αγγειοδιαστολής που προκαλείται από το μονοξείδιο του αζώτου (NO), καθώς και προώθηση στρατολόγησης μονοκυττάρων στα αγγεία. Επιπλέον, προωθεί την εξέλιξη των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα και τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων (VSMC). Ενώ οι οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (ox-LDL) θεωρούνται ο κύριος παράγοντας που συνδέεται με την αθηρογένεση, τρεις διαφορετικές μορφές τροποποιημένων LDL (μικρή πυκνή, ηλεκτραρνητική και αποσιαλυλωμένη LDL) έχουν ανιχνευθεί στην κυκλοφορία του αίματος ασθενών με αθηροσκλήρωση [9].

Αυτά τα μόρια ενεργούν ως παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν τη συσσώρευση της LDL, τον συσχετισμό της LDL με τα συστατικά της εξωκυτταρικής μήτρας και τη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων που περιλαμβάνουν την LDL. Όλα αυτά είναι ευαίσθητα στην οξειδωση από τα μόνιμα αγγειακά κύτταρα. Ειδικότερα, το μικρό πυκνό υποκλάσμα χαρακτηρίζεται από ενισχυμένη αθηρογένεση λόγω της αυξημένης ευαισθησίας του σε τροποποιήσεις και της υψηλής δεσμευτικής του συγγένειας με τις πρωτεογλυκάνες που βρίσκονται στο εσωτερικό στρώμα του αρτηριακού τοιχώματος. Αντίστοιχα, η αποσιαλυλωμένη LDL εμφανίζει ενισχυμένη πρόσληψη και χαμηλό ρυθμό αποικοδόμησης, ενώ η ηλεκτραρνητική LDL δείχνει υψηλή τάση για αυτοσυσχέτιση [9]. Κατά την έναρξη της αθηροκληρωτικής διαδικασίας, τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες ενεργοποιούν το ενδοθήλιο, οι οποίες συσσωρεύονται στον έσω χιτώνα.

4. Καρδιαγγειακά νοσήματα

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις (CVDs) αντιπροσωπεύουν την κύρια αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως και συνεισφέρουν σημαντικά στη μείωση της ποιότητας ζωής. Αυτές οι παθήσεις περιλαμβάνουν διάφορες καρδιαγγειακές διαταραχές, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, οι καρδιακοί επεισοδιακοί σφυγμοί, η στεφανιαία νόσος και οι εγκεφαλικοί επεισόδιο. Η υψηλή θνησιμότητα προκύπτει από τις επιπτώσεις των CVDs στο ανθρώπινο οργανισμό, καθώς επηρεάζουν τη λειτουργία της καρδιάς και των αγγείων. Οι παράγοντες κινδύνου, όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση, η υπερχοληστερολαιμία, ο διαβήτης και το κάπνισμα, συμβάλλουν στην εμφάνιση CVDs. Επιπλέον, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και η ακατάλληλη διατροφή αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αυτών των παθήσεων.

Η διαχείριση και πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση της υγείας του πληθυσμού. Προληπτικά μέτρα, όπως η υγιεινή διατροφή, η τακτική άσκηση, ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και η παρακολούθηση των επιπέδων χοληστερόλης, αποτελούν σημαντικά βήματα για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αυτών των σοβαρών παθήσεων.

4.1 Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ευρέως γνωστό ως εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλικό, αναφέρεται σε μια κατάσταση όπου η ροή του αίματος προς τον εγκέφαλο διακόπτεται ή μειώνεται, οδηγώντας σε έλλειψη οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες εγκεφαλικών επεισοδίων: τα αιμορραγικά, που οφείλονται σε αιμορραγία, και τα ισχαιμικά, που προκαλούνται από απόφραξη αγγείου από θρόμβο αίματος. Περίπου το 85% των περιστατικών εγκεφαλικών ταξινομούνται ως ισχαιμικά, ενώ τα υπόλοιπα ως αιμορραγικά.

Κατά γενικό τρόπο, το εγκεφαλικό αποτελεί την κύρια αιτία αναπηρίας σε ενήλικες παγκοσμίως, και είναι ζωτικής σημασίας να αναγνωρίζεται και να αντιμετωπίζεται εγκαίρως. Ορισμένοι από τους παράγοντες που συνδέονται με το εγκεφαλικό επεισόδιο περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την παχυσαρκία, την κολπική μαρμαρυγή και την υπέρταση, η οποία αποτελεί τον κύριο παράγοντα για τα ισχαιμικά επεισόδια. Σε πιο νεαρές ηλικίες, διαταραχές της πήξης, προβλήματα με τις αρτηρίες του λαιμού (καρωτίδες) και η χρήση ναρκωτικών μπορούν επίσης να αποτελούν αιτίες εγκεφαλικών επεισοδίων [10].

Στο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, η τυπική θεραπεία είναι η ενδοφλέβια θρομβόλυση με τον ινιβαστό προκαθορισμένο χρόνο 3 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, χρησιμοποιώντας τον ινιβαστό τύπου tissue plasminogen activator (t-PA). Σε περιπτώσεις όπου η ενδοφλέβια θρομβόλυση δεν είναι κατάλληλη ή δεν συνιστάται, η χορήγηση ασπιρίνης σε δόση 300mg μπορεί να είναι μια εναλλακτική επιλογή. Στο αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, προτείνεται η μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η

διαχείριση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως τον τύπο της αιμορραγίας και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Η προσαρμογή της αρτηριακής πίεσης στον ασθενή μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο του αιμορραγικού επεισοδίου [11].

4.2 Στεφανιαία νόσος

Οι αρτηρίες που μεταφέρουν αίμα προς τον καρδιακό μυ και υπεύθυνες για την παροχή απαραίτητων θρεπτικών ουσιών ονομάζονται στεφανιαίες αρτηρίες. Η "στεφανιαία νόσος" αναφέρεται στη στένωση αυτών των αρτηριών λόγω της συσσώρευσης αθηρωματικού υλικού στον αυλό τους. Αυτή η στένωση μπορεί να οδηγήσει σε μυοκαρδιακή ισχαιμία, καθώς ο καρδιακός μυς δεν λαμβάνει επαρκές αίμα. Κλινικά μπορεί να εκδηλωθεί σε χρόνια μορφή με τη στηθάγχη προσπάθειας και σε οξεία μορφή με την ασταθή στηθάγχη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή και τον αιφνίδιο θάνατο.

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα καρδιαγγειακών παθήσεων στις Ηνωμένες Πολιτείες και αντιπροσωπεύει την κύρια αιτία θανάτου από καρδιακή νόσο σε πολλές βιομηχανοποιημένες χώρες, υπεύθυνη για περισσότερο από το 80% των θανάτων από αυτήν τη νόσο. Γενικά, οι επιπλοκές της αθηροσκλήρωσης προκύπτουν από την ισχαιμική βλάβη σε διάφορα μέρη του οργανισμού, όπως ο εγκέφαλος, η καρδιά, το λεπτό έντερο, οι νεφροί και τα κάτω άκρα. Κύτταρα διαφοροποιημένα όπως τα νεφρικά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων, τα κύτταρα του μυοκαρδίου και οι νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος, εξαρτώνται από την αερόβια αναπνοή προκειμένου να παράγουν την απαιτούμενη ενέργεια (ATP) για την εκτέλεση των ειδικών λειτουργιών τους.

Όταν, λοιπόν, η ισχαιμία περιορίζει την παροχή οξυγόνου και η παραγωγή ATP διακόπτεται, αυτό οδηγεί σε αλλαγές στη δομή και στη λειτουργία των συγκεκριμένων κυττάρων[4]. Από τα πιο συχνά συμπτώματα της ισχαιμικής καρδιοπάθειας είναι η στηθάγχη. Η αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων μπορεί να γίνει συμπτωματική, εάν η επιφάνεια της εγκάρσιας διατομής του αυλού μειωθεί πάνω από 75%.

Όταν ένας ασθενής παρουσιάζει τυπική στηθάγχη, αντιμετωπίζει συχνά επεισόδια προκάρδιου θωρακικού πόνου που σχετίζονται με σωματική άσκηση ή συναισθηματική φόρτιση. Ωστόσο, και άλλες καταστάσεις μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη ροή αίματος στο στεφανιαίο δίκτυο, όπως η στεφανιαία αγγειοσύσπαση, η αορτική στένωση ή η αορτική ανεπάρκεια [4]. Η ασταθής στηθάγχη αποτελεί ένα είδος μεταξύ της χρόνιας σταθερής στηθάγχης και του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και πρωτοεμφανίστηκε περίπου πριν από μισό αιώνα. Συμβαίνει κυρίως λόγω δυναμικών στενώσεων στις στεφανιαίες αρτηρίες, όπου η ροή του αίματος παρεμποδίζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ στεφανιαίας αγγειοσύσπασης, παροδικής αιμοπεταλιακής απόφραξης και παροδικής θρόμβωσης.

Η εμφάνιση δυναμικών στεφανιαίων στενώσεων μπορεί να οφείλεται σε οξείες αλλαγές στη μορφολογία των στεφανιαίων αρτηριών, είτε κοντά είτε μέσα σε αθηροσκληρωτικές πλάκες που δεν έχουν αποφραχθεί από θρόμβους. Στη συνέχεια, οι περισσότεροι ασθενείς με ασταθή στηθάγχη καταλήγουν σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ σε ελάχιστες περιπτώσεις τα συμπτώματα μπορεί να υποχωρήσουν [10].

Συνεπώς, το έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί την πιο συχνή μορφή της στεφανιαίας νόσου. Πιο συγκεκριμένα, προκαλείται από τη δημιουργία πλάκας στα εσωτερικά τοιχώματα των αρτηριών, με αποτέλεσμα την περιορισμένη ροή αίματος στην καρδιά και τον επιπλέον τραυματισμό των καρδιακών μυών λόγω έλλειψης οξυγόνου [11].

4.3 Καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας, χαρακτηριζόμενη από υψηλό επίπεδο επιδημιολογίας, δυσμενείς κλινικές εξελίξεις και υψηλό κόστος υγειονομικής φροντίδας. Στην καρδιακή ανεπάρκεια, η καρδιά δεν είναι σε θέση να αντλήσει επαρκές αίμα για να ικανοποιήσει τις ανάγκες του οργανισμού. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την υπέρταση, τη στεφανιαία νόσο, τη βαλβιδική καρδιακή νόσο και τον διαβήτη [12]. Οι προληπτικές στρατηγικές θα πρέπει να επικεντρώνονται στην αντιμετώπιση αυτών των κινδύνων.

Η επιδημιολογική κατάσταση της καρδιακής ανεπάρκειας αποτελεί έναν κρίσιμο τομέα έρευνας που παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον βαθμό διαδοχής, τη συχνότητα εμφάνισης, και τα ποσοστά επιβίωσης αυτής της παθήσης. Συγκεκριμένες ερευνητικές εργασίες από το PubMed παρέχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την επιδημιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας:

- Μια σύνθετη ανασκόπηση σχετικά με τον επιπολασμό, τις επιπτώσεις και τα ποσοστά επιβίωσης για την καρδιακή ανεπάρκεια ανέδειξε την πραγματικότητα ότι παραμένει μια πάθηση με υψηλό ποσοστό εμφάνισης μεταξύ των ηλικιωμένων ενηλίκων, με αυξημένο κίνδυνο θανάτου το πρώτο έτος. Η ανασκόπηση επισήμανε τη σημαντική διακύμανση στα στατιστικά στοιχεία, τη συχνότητα εμφάνισης και τα ποσοστά επιβίωσης ανάμεσα σε διάφορες χώρες και μελέτες, αντιστακώνοντας τις διαφορετικές μεθοδολογίες και κριτήρια διάγνωσης που χρησιμοποιήθηκαν [13].
- Μια άλλη έρευνα υπογράμμισε ότι η ανάπτυξη της καρδιακής ανεπάρκειας αποτελεί ένα γρήγορα αναπτυσσόμενο θέμα δημόσιας υγείας, με εκτιμώμενη παγκόσμια επιδημία πάνω από 37,7 εκατομμύρια άτομα. Επισήμανε το σημαντικό βάρος που ασκεί η καρδιακή ανεπάρκεια στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένων της αυξημένης νοσηρότητας, της θνησιμότητας και του συνολικού ιατρικού κόστους. Σημείωσε επίσης τη σταθεροποίηση της εμφάνισης της καρδιακής ανεπάρκειας σε πολλές χώρες,

λόγω βελτιώσεων στην ιατρική διαχείριση των παραγόντων κινδύνου και της νόσου [15].

- Μια ανασκόπηση που εξετάζει την εξελισσόμενη επιδημιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας ανέδειξε το μεταβαλλόμενο μείγμα περιπτώσεων, με μια αυξανόμενη τάση προς την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Επιπλέον, επισημάνθηκε η αυξανόμενη εμφάνιση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σε χώρες χαμηλού εισοδήματος, υποδεικνύοντας την αυξανόμενη επιβάρυνση αυτής της κατάστασης παγκοσμίως [15].

Υπάρχουν διάφοροι τύποι καρδιακής ανεπάρκειας, όπως η συστολική καρδιακή ανεπάρκεια και η διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Για τη θεραπεία της εγκατεστημένης συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας, χρησιμοποιούνται παράγοντες που επιδρούν στη ρενίνη-αγγιοτενσίνη-αλδοστερόνη και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Τα διουρητικά χρησιμοποιούνται για τη διατήρηση της ευκαιμίας. Οι συσκευές, όπως ο καρδιακός επανασυγχρονισμός και ο απινιδωτής καρδιομετατροπέας, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαχείριση της προχωρημένης καρδιακής ανεπάρκειας [12,16].

Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας με αυξανόμενη διάδοση. Παρά την κατανόηση της νόσου, δεν υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες. Η βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων και η πρόοδος στην επεμβατική αξιολόγηση θα επιτρέψουν την πιο ακριβή και έγκαιρη διάγνωση, επιτρέποντας την προσαρμοσμένη θεραπεία [16].

Οι αναδυόμενες στρατηγικές για τη διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν την εξατομίκευση της θεραπείας, νέες προσεγγίσεις στη διάγνωση και παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης, φαρμακολογικούς παράγοντες που στοχεύουν σε νέους στόχους, καθώς και κυτταρικές και γονιδιακές μεθόδους για την καρδιακή αναγέννηση [12]. Συνολικά, η διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση. Παρά την πρόοδο, είναι αναγκαία περαιτέρω έρευνα για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, μια παθολογία που αποτελεί σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας [16].

4.4 Μυοκαρδιοπάθεια

Η μυοκαρδιοπάθεια είναι μια ομάδα ασθενειών που επηρεάζουν τον καρδιακό μυ, οδηγώντας σε δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις της καρδιάς. Οι μυοκαρδιοπάθειες μπορεί να είναι πρωτογενείς ή δευτερογενείς και ταξινομούνται σε τέσσερις κύριους τύπους: διατατική μυοκαρδιοπάθεια (DCM), υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HCM), περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια (RCM) και αρρυθμογενής μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας (ARVC) [17,18].

Η DCM χαρακτηρίζεται από τη διαστολή της αριστερής κοιλίας ή αμφικοιλίας και την αποδυνάμωση της σύσπασης, χωρίς να μπορεί να εξηγηθεί από μη φυσιολογικές συνθήκες φόρτισης ή στεφανιαία νόσο [19].

Η DCM μπορεί να προκληθεί είτε γενετικά είτε λόγω εξωτερικών παραγόντων, και συνήθως εμφανίζεται με τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας, συνοδευόμενα από μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Η HCM αποτελεί τη συχνότερη πρωτοπαθή μυοκαρδιοπάθεια και μπορεί να προκαλέσει διάφορα συμπτώματα, όπως δύσπνοια κατά την άσκηση, προσκόπτη, ατυπικό πόνο στο στήθος, καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Η RCM είναι σπάνια και συνήθως συσχετίζεται με συστηματικές παθήσεις. Το ARVC χαρακτηρίζεται από την αντικατάσταση του μυοκαρδίου από ινολιπώδη ιστό [17,18].

Η διάγνωση της μυοκαρδιοπάθειας αντιμετωπίζει δυσκολίες λόγω της ποικιλομορφίας των αιτιών και των διαφορετικών κλινικών εκδηλώσεών της. Οι διαγνωστικές διαδικασίες περιλαμβάνουν τη μέτρηση επιπέδων νατριουρητικών πεπτιδίων τύπου B, την ανάλυση βασικών χημικών ουσιών στον ορό, καθώς και την εκτέλεση ηλεκτροκαρδιογραφίας και υπερηχοκαρδιογραφίας [20]. Η αγωγή στοχεύει στην ανακούφιση των ενοχλητικών συμπτωμάτων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Για τον DCM, η κατευθυντήρια γραμμή θεραπείας επικεντρώνεται στην αποτελεσματική διαχείριση, ενώ για το HCM χρησιμοποιούνται βήτα-αναστολείς, αναστολείς ασβεστίου και δισοπυραμίδη [19]. Η RCM αντιμετωπίζεται με τη διαχείριση της υποκείμενης συστηματικής νόσου, ενώ η θεραπεία του ARVC περιλαμβάνει αντιαρρυθμικά φάρμακα, τη χρήση εμφυτεύσιμων καρδιοανατρεπτικών απινιδωτών και την εφαρμογή κατάλυσης με καθετήρα [17].

Τα επιδημιολογικά δεδομένα για τις μυοκαρδιοπάθειες είναι κρίσιμα για την κατανόηση του βαθμού επιβάρυνσης για τη δημόσια υγεία και την καθοδήγηση των στρατηγικών υγειονομικής περίθαλψης. Πολλές έρευνες παρέχουν σημαντικές γνώσεις σχετικά με την επιδημιολογία των μυοκαρδιοπαθειών:

Η έρευνα με τίτλο "The Public Health Burden of Cardiomyopathies: Insights from a Nationwide Inpatient Study" επιδίωξε να αξιολογήσει την επιβάρυνση της δημόσιας υγείας που συνδέεται με τις καρδιομυοπαθείς, εστιάζοντας στις νοσηλείες και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις μέσω μιας εθνικής μελέτης. Τα ευρήματα της έρευνας ανέδειξαν ότι οι μυοκαρδιοπάθειες αποτελούν σημαντικό ποσοστό των καρδιαγγειακών νοσηλειών και των θεραπευτικών παρεμβάσεων, ιδίως σε ασθενείς κάτω των 40 ετών. Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν την ανάγκη για προγράμματα δράσης στον τομέα της δημόσιας υγείας προκειμένου να αντιμετωπιστεί ο φόρτος των μυοκαρδιοπαθειών [21].

Συνοψίζοντας, η μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί μια ομάδα ασθενειών που επηρεάζουν τον καρδιακό μυ, προκαλώντας δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις στην καρδιά. Η δυσκολία στη διάγνωση και διαχείριση της μυοκαρδιοπάθειας οφείλεται στην ετερογενή της αιτιολογία και τα ποικίλα κλινικά πρόσωπα. Η έγκαιρη διάγνωση και η στοχευμένη θεραπεία αποτελούν ουσιαστικά βήματα για την αποτελεσματική διαχείριση της μυοκαρδιοπάθειας και την ελαχιστοποίηση του βάρους της στα παγκόσμια συστήματα υγείας.

4.5 Ρευματική καρδιακή νόσος

Η ρευματική καρδιακή νόσος (RHD) αποτελεί σημαντική πρόκληση για τις αναπτυσσόμενες χώρες, αναδεικνύοντας ως την κυρίαρχη αιτία καρδιαγγειακής νόσου και θανατηφόρων περιστατικών μεταξύ των νέων. Κάθε χρόνο, εκτιμάται ότι περίπου 250.000 άνθρωποι χάνουν τη ζωή τους παγκοσμίως λόγω αυτής της νόσου [22]. Η ρευματική καρδιακή νόσος (RHD) πηγάζει από μια ανώμαλη αυτοάνοση αντίδραση προς μια λοίμωξη από στρεπτοκόκκους της ομάδας Α σε έναν ξενιστή με γενετική ευαισθησία. Ο οξύς ρευματικός πυρετός, που λειτουργεί ως πρόδρομος της RHD, μπορεί να επηρεάσει διάφορα όργανα, οδηγώντας σε μη αναστρέψιμη ζημία των βαλβίδων και πιθανή ανεπάρκεια της καρδιάς [22,23].

Η νόσος εκδηλώνεται συνήθως χωρίς εμφανείς συμπτώματα μέχρι την ώριμη ενήλικη ζωή, όταν εμφανίζονται καρδιακές επιπλοκές όπως μολυσματική ενδοκαρδίτιδα, επεισόδια εμβολικής νόσου, καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση και κολπική μαρμαρυγή λόγω σοβαρής βαλβιδοπάθειας που παραμένει ανεπηρεάστη από θεραπεία. Η υψηλότερη εμφάνιση της RHD παρατηρείται σε περιοχές όπως η Ωκεανία, η Κεντρική Υποσαχάρια Αφρική και η Νότια Ασία, με ποσοστό 3,4 περιπτώσεων ανά 100.000 πληθυσμού σε μη ενδημικές χώρες και 444 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού σε ενδημικές περιοχές [23].

Οι οδηγίες θεραπείας υπογραμμίζουν τη σημασία της αντιβιοτικής προφύλαξης κατά των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων οξέος ρευματικού πυρετού, η οποία όχι μόνο είναι εφικτή αλλά και οικονομικά αποδοτική. Η έγκαιρη ανίχνευση και η στοχευμένη θεραπεία μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω προσυμπτωματικού ελέγχου σε πληθυσμούς που εκτίθενται σε κίνδυνο για RHD, ειδικά σε ενδημικές περιοχές. Η ενεργή παρακολούθηση με προσυμπτωματικό έλεγχο μέσω ηχοκαρδιογραφίας θεωρείται σημαντική σε αυτό το πλαίσιο [22,24]. Μια έρευνα εκτίμησε ότι το 2015, παγκοσμίως υπήρχαν 33,4 εκατομμύρια περιπτώσεις ρευματικής καρδιακής νόσου (RHD), προκαλώντας 10,5 εκατομμύρια χρόνια ζωής προσαρμοσμένα στην αναπηρία και προκαλώντας 319.400 θανάτους από την ίδια αιτία [23].

Συνολικά, η ρευματική καρδιακή νόσος (RHD) αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας στις αναπτυσσόμενες χώρες, προκαλώντας σημαντική επιδημιολογική επίπτωση στην καρδιαγγειακή νόσο και τη θνησιμότητα των νέων. Είναι ζωτικής σημασίας να επικεντρωθούμε σε προληπτικά μέτρα, να εφαρμόσουμε έγκαιρες διαγνώσεις και να παρέχουμε στοχευμένη θεραπεία, προκειμένου να αντιμετωπίσουμε αυτήν την παγκόσμια πρόκληση για την υγεία.

5. Παράγοντες ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που συνδέονται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, με πολλούς από αυτούς να σχετίζονται με τη διαδικασία της αθηρωσκλήρυνσης. Διακρίνονται δύο κατηγορίες καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου: οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες, όπως το φύλο, η ηλικία, η εθνικότητα και η κληρονομικότητα, για τους οποίους δεν είναι δυνατή η παρέμβαση από τον ιατρό ή το άτομο. Η δεύτερη κατηγορία είναι οι παράγοντες που μπορούν να τροποποιηθούν, όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, η έλλειψη σωματικής άσκησης, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης, συνδέονται με τη δεύτερη κατηγορία καρδιαγγειακών νοσημάτων.

5.1 Καπνός και αλκοόλ

Η χρήση του καπνού και η κατανάλωση αλκοόλ αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Επιστημονικές έρευνες έχουν αποδείξει ότι το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ έχουν παρόμοιες και πιθανώς συμπληρωματικές επιπτώσεις σε ορισμένες μορφές καρδιαγγειακής νόσου [25]. Η κατανάλωση τριών ή περισσότερων ποτών αλκοόλ την ημέρα και το κάπνισμα τσιγάρων συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου [26]. Μια πολυμεταβλητή μελέτη τυχαιοποίησης της Μεντελίας ανακάλυψε ότι η γενετικά προβλεπόμενη κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για πολλά καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, στεφανιαία νόσο, νόσο της περιφερικής αρτηρίας, κολπική μαρμαρυγή και καρδιακή ανεπάρκεια [27].

Αντίθετα, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ δεν συνδέεται με τους ίδιους κινδύνους, και σε ορισμένους παράγοντες κινδύνου ακόμη και αντίθετα από το κάπνισμα, παρουσιάζει διαφορετικά αποτελέσματα. Η συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο εξαρτάται από τη δόση, υποδηλώνοντας ότι η αυξημένη κατανάλωση καπνού συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα νοσηρότητας [25]. Από την άλλη πλευρά, η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο είναι πιο πολύπλοκη. Η μικρή κατανάλωση αλκοόλ συνδέεται με μικρές αυξήσεις στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ η υψηλότερη κατανάλωση συσχετίζεται με σημαντικές αυξήσεις τόσο στον κλινικό όσο και στον υποκλινικό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου [28].

Η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να επιφέρει υψηλή αρτηριακή πίεση, καρδιακή ανεπάρκεια, ή εγκεφαλικό, αποτελώντας σημαντικό παράγοντα κινδύνου για υπέρταση. Η υπέρταση αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις, περιλαμβανομένων των καρδιακών παθήσεων και του εγκεφαλικού. Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ μπορεί επίσης να συντελεί στη μυοκαρδιοπάθεια, μια διαταραχή που μπορεί να επηρεάσει τον καρδιακό μυ. Αντίθετα, η χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να ανακουφίσει ορισμένους μηχανισμούς, όπως κινδύνους και αιμοστατικούς

παράγοντες που επηρεάζουν την αθηροσκλήρωση και τη φλεγμονή. Αυτοί οι μηχανισμοί αποτελούν σημαντικά στοιχεία στις περισσότερες καρδιαγγειακές νόσους [29].

Συνοψίζοντας, η χρήση του καπνού και η κατανάλωση αλκοόλ αναδεικνύονται ως σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ έχουν παρόμοιες και πιθανώς συσσωρευτικές επιπτώσεις σε ορισμένες μορφές καρδιαγγειακών προβλημάτων. Είναι κρίσιμο να μειωθεί η χρήση καπνού και η επιβλαβής κατανάλωση αλκοόλ προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου και να βελτιωθεί η καρδιαγγειακή υγεία.

5.2 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία αναδύεται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (CVD). Ο επιπολασμός της CVD έχει σχεδόν διπλασιαστεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες, καταγράφοντας περισσότερες από 500 εκατομμύρια περιστατικά μόνο το 2019. Συμπεριφορικοί παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι είναι προληπτικοί, διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Αυτοί περιλαμβάνουν ανεπιθύμητες διατροφικές συνήθειες, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, και την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας [30].

Η παχυσαρκία συνδέεται με πολλές καρδιαγγειακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της υψηλής αρτηριακής πίεσης, της στεφανιαίας νόσου, της καρδιακής ανεπάρκειας και του εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η παχυσαρκία επιβαρύνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών προβλημάτων παραμένουν μερικώς ανεξερεύνητοι, αλλά υποστηρίζεται ότι σχετίζονται με τις αλλαγές στον μεταβολισμό και τη φλεγμονή που προκαλούνται από την υπερβολική παρουσία λιπώδους ιστού. Η παχυσαρκία συνδέεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη δισλιπιδαιμία και τη χρόνια φλεγμονή χαμηλού βαθμού, παράγοντες που συντελούν στην εκδήλωση καρδιαγγειακών παθήσεων [31,32].

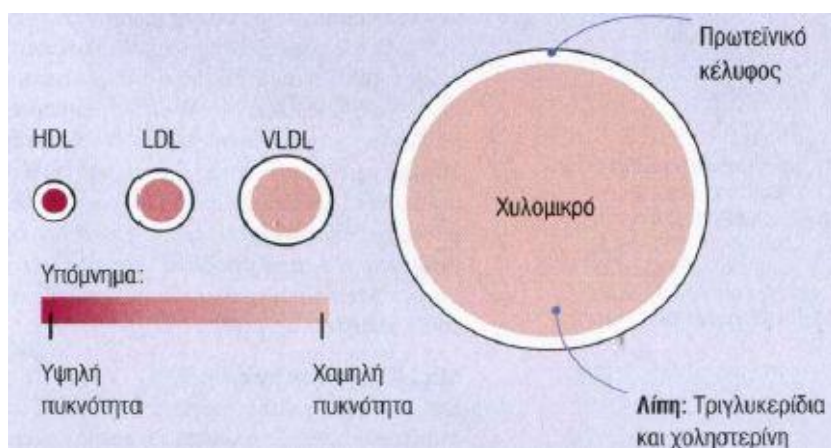
Πολλές ερευνητικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η μείωση του σωματικού βάρους μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με παχυσαρκία. Μια ανασκόπηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών ανέδειξε ότι οι επεμβάσεις για την απώλεια βάρους προκάλεσαν σημαντική μείωση στην αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα συνολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων. Αυτοί οι παράγοντες αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις [25].

Συνοψίζοντας, η παχυσαρκία αντιπροσωπεύει έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Οι ενδείξεις υποδεικνύουν ότι παρεμβάσεις που στοχεύουν στην απώλεια βάρους μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών προβλημάτων σε άτομα με παχυσάρκια. Είναι κρίσιμο να διατηρεί κανείς ένα υγιές βάρος μέσω μιας ισορροπημένης διατροφής και συστηματικής σωματικής δραστηριότητας, με στόχο τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων και την προαγωγή της καρδιαγγειακής ευεξίας.

5.3 Δισλιπιδαιμία

Η δισλιπιδαιμία αναφέρεται σε μια κατάσταση όπου τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα διαφέρουν από τα φυσιολογικά, περιλαμβάνοντας υψηλά επίπεδα χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) και υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων. Αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (CVD), που αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως. Οι λιποπρωτεΐνες ταξινομούνται με βάση τη πυκνότητά τους (Εικόνα 5.1) :

- Χυλομικρά , όπου ο ρόλος τους είναι να μεταφέρουν τα λίπη της τροφής από το έντερο στους περιφερειακούς ιστούς.
- Λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας, όπου ο ρόλος τους είναι η μεταφορά των ενδογενών τριγλυκεριδίων από το ήπαρ στους ιστούς.
- Λιποπρωτεΐνες ενδιάμεσης πυκνότητας.
- Λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, σχηματίζονται από τις χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες μέσω των λιποπρωτεΐνων ενδιάμεσης πυκνότητας όπου μεταφέρουν τη χοληστερόλη από το ήπαρ στους περιφερειακούς ιστούς.
- Λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας, όπου ο ρόλος τους είναι η μεταφορά χοληστερόλης από τους περιφερειακούς ιστούς στο ήπαρ και κυρίως μετατρέπονται σε χολικά οξέα.



Εικόνα 5-1 Η ταξινόμηση των λιποπρωτεϊνών

Τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και ορισμένων άλλων λιποπρωτεϊνών αποτελούν βασικούς παράγοντες προδιάθεσης για την αθηροσκλήρωση περιλαμβάνουν Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία είναι η σημαντικότερη μορφή υπερλιπιδαιμίας και κληρονομείται αυτοσωμικά.

Σύμφωνα με αποδεικτικά στοιχεία, η αύξηση των επιπέδων LDL χοληστερόλης συσχετίζεται θετικά με την ένταση και την έκταση των αθηρωματικών αλλοιώσεων στα

αγγεία. Αντίθετα, η αυξημένη χοληστερόλη HDL φαίνεται να διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο κατά της αθηροσκλήρωσης. Παρατηρείται ότι η στεφανιαία νόσος μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε εφήβους ασθενείς που πάσχουν από οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Επομένως, η έγκαιρη διάγνωση μέσω εργαστηριακών εξετάσεων για τα συστατικά των υπερλιπιδαιμιών είναι κρίσιμη, ενώ η θεραπευτική παρακολούθηση και η παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου της αθηροσκλήρωσης παίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο. Οι καθορισμένες τιμές αναφοράς διαφοροποιούνται ανάλογα με το φύλο και την ηλικία, με το ανώτερο όριο της ολικής χοληστερόλης να ορίζεται στα 200 mg/dL. [5].

Βιοχημικές Αναλύσεις	Βιολογικό δείγμα	Παρατηρήσεις	Τιμές Αναφοράς	Διεθνείς Μονάδες (IU)
Χοληστερόλη, ολική		0-4 χρ. Κορίτσι	112-200 mg/dl	2.90-5.18mmol/L
		15-19 χρ. Αγόρι	113-197 mg/dl	2.93-5.10mmol/L
		15-19 χρ.Κορίτσι	119-200 mg/dl	3.08-5.18mmol/L
		30-34 χρ. Άνδρας	138-254 mg/dl	3.57-6.58mmol/L
		30-34 χρ.Γυναίκα	130-230 mg/dl	3.37-5.96mmol/L
		50-54 χρ. Άνδρας	158-277 mg/dl	4.09-7.17mmol/L
		50-54 χρ.Γυναίκα	172-300 mg/dl	4.20-7.38mmol/L
		>70 χρ. Άνδρας	144-265 mg/dl	3.73-6.86mmol/L
		>70 χρ. Γυναίκα	173-280 mg/dl	4.48-7.25mmol/L
		Επίπεδα ενηλικών σε αντιστοιχία με την επικινδυνότητα εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου		
		Προτεινόμενη Τιμή	<199 mg/dl	<5,15mmol/L
		Μέσης Επικινδυνότητας	200-239 mg/dl	5,18-6,19mmol/L
		Υψηλής Επικινδυνότητας	≥240 mg/dl	≥6,22 mmol/L
		Παιδιά		
		Προτεινόμενη Τιμή	<170 mg/dl	<4,4 mmol/L
		Οριακός κίνδυνος	170-199 mg/dl	4,4-5,1 mmol/L
		Υψηλός κίνδυνος	≥199 mg/dl	≥5,1 mmol/L

Πίνακας 5.3-1 Τιμές Αναφοράς Χοληστερόλης, Ολικής [5].

Βιοχημικές Αναλύσεις	Βιολογικό δείγμα	Παρατηρήσεις	Τιμές Αναφοράς	Διεθνείς Μονάδες (IU)
Χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C)	Ορός ή πλάσμα (EDTA)	Αίμα ομφάλιου λώρου αγόρι	20-56 mg/dL(5°-95° εκατοστημόριο	0,52-1,45 mmo/L (5ο - 95°) εκατοστημόριο
		Αίμα ομφάλιου λώρου κορίτσι	21-28 mg/dL	0,54-150 mmo/L
		5-9 χρ. Αγόρι	63-129 mg/dL	1,63-3,34 mmo/L
		5-9 χρ. Κορίτσι	68-140 mg/dl	1,76-3,34- mmol/L
		15-19 χρ. Αγόρι	62-130 mg/dl	1.61- 3.37mmol/L
		15-19 χρ.Κορίτσι	59-137 mg/dl	1.53- 3.55mmol/L
		35-39 χρ. Άνδρας	81-189 mg/dl	2.10- 4.90mmol/L
		35-39 χρ.Γυναίκα	75-172 mg/dl	1.95- 4.45mmol/L
		40-44 χρ. Άνδρας	87-176mg/dl	2.25- 4.82mmol/L
		40-44 χρ.Γυναίκα	74-174 mg/dl	1.92- 4.51mmol/L
		60-64 χρ. Άνδρας	83-210 mg/dl	2.15- 5.44mmol/L
		60-64χρ. Γυναίκα	100-224 mg/dl	2.59- 5.80mmol/L
		65-69 χρ. Άνδρας	98-210 mg/dL	2.54- 5.44mmol/L
		65-69 χρ. Γυναίκα	92-221 mg/dL	2,38- 5,72mmol/L
		>70 χρ. Άνδρας	88-186mg/dL	2,28- 4,82mmol/L
		>70 χρ. Γυναίκα	96-206 mg/dL	2,49- 5,34mmol/L
		Επίπεδα ενηλίκων σε αντιστοιχία με την επικινδυνότητα εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου		
		Προτεινόμενα (επιθυμητά)	<100 mg/dl	<2,59mmol/L

		Μικρής επικινδυνότητας	100-129 mg/dl	2,59- 3,34mmol/L
		Μέσης Επικινδυνότητας	130-159 mg/dl	3,37-4,12 mmol/L
		Υψηλής Επικινδυνότητας	160-189 mg/dl	4,15-4,90 mmol/L
		Πολύ Υψηλής Επικινδυνότητας	>190 mg/dl	4,95 mmol/L

Πίνακας 5.3-2 Τιμές Αναφοράς Χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνων (LDL-C) [5].

Βιοχημικές Αναλύσεις	Βιολογικό δείγμα	Παρατηρήσεις	Τιμές Αναφοράς	Διεθνείς Μονάδες (IU)
Χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνων (HDL-C)	Ορός ή πλάσμα (ηπαρίνη (EDTA)	5-9 χρ. Αγόρι	38-75 mg/dL	0,98-1,94 mmo/L
		5-9 χρ. Κορίτσι	36-73mg/dl	0,93-1,89mmol/L
		10-14 χρ. Αγόρι	37-74 mg/dl	0.96-1.91mmol/L
		10-14 χρ. Κορίτσι	37-70mg/dl	0.96-1.81mmol/L
		15-19 χρ. Αγόρι	30-64 mg/dl	0,78-1,63mmol/L
		15-19 χρ. Κορίτσι	35-74 mg/dl	0.91-1.91mmol/L
		25-29 χρ. Άνδρας	31-63 mg/dl	0.80-1.63mmol/L
		25-29 χρ.Γυναίκα	37-83 mg/dl	0.96-2.15mmol/L
		35-39 χρ. Άνδρας	29-62 mg/dl	0.75-1.60mmol/L
		35-39 χρ.Γυναίκα	34-82 mg/dl	0.88-2.12mmol/L
		45-49 χρ. Άνδρας	30-64 mg/dl	0.78-1.66mmol/L
		45-49 χρ.Γυναίκα	34-87 mg/dl	0.88-2.25mmol/L
		60-64 χρ. Άνδρας	30-74 mg/dl	0.78-1.91mmol/L
		60-64χρ. Γυναίκα	38-92 mg/dl	0.98-2.38mmol/L
		>70 χρ. Άνδρας	31-75 mg/dL	0.80-1.94mmol/L
		>70 χρ. Γυναίκα	33-92mg/dl	0.85-2.38mmol/L
		Επίπεδα ενηλικών σε αντιστοιχία με την επικινδυνότητα εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου		
		Προτεινόμενα (επιθυμητά) :		
		Άνδρας	>55 mg/dl	>1.42 mmol/L
		Γυναίκα	>65 mg/dl	>1.68 mmol/L
		Μέσης επικινδυνότητας:		
		Άνδρας	35-55 mg/dl	0.91-1.42 mmol/L
		Γυναίκα	45-65 mg/dl	1.16-1.68 mmol/L

		Υψηλής επικινδυνότητας:		
		Άνδρας	35 mg/dl	<0.91 mmol/L
		Γυναίκα	45 mg/dl	<1.16 mmol/L

Πίνακας 5.3-3 Τιμές Αναφοράς Χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνων (HDL-C) [5].

5.4 Καθιστική ζωή-έλλειψη σωματικής άσκησης

Η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και η καθιστική ζωή αποτελούν κύριους παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ενώ η φυσική δραστηριότητα συνδέεται θετικά με την καρδιαγγειακή υγεία, η έλλειψη αυτής και η στάση του σώματος για μεγάλο χρονικό διάστημα αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών προβλημάτων.

Σύμφωνα με παγκόσμια έρευνα επιπολασμού που εξέτασε τη σχέση μεταξύ έλλειψης σωματικής άσκησης και μη μεταδοτικών νόσων, παρατηρήθηκε ότι η έλλειψη αυτής σχετίζεται με διάφορες παθήσεις. Συγκεκριμένα, το 6% των περιστατικών στεφανιαίας νόσου, το 7% των περιστατικών σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, το 10% των περιστατικών καρκίνου του μαστού και το 10% των περιστατικών καρκίνου του παχέος εντέρου συνδέονται με την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Επιπλέον, η σωματική αδράνεια σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές, όπως ο μειωμένος μεταβολισμός της γλυκόζης, αυξάνοντας τον κίνδυνο καρδιαγγειακών προβλημάτων [33].

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η φυσική δραστηριότητα και η άσκηση συνεισφέρουν θετικά στην υγεία του καρδιαγγειακού συστήματος. Ειδικότερα, η σωματική άσκηση αντιπροσωπεύει σημαντικό παράγοντα πρόληψης για ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη, στρες, καθώς και καρκίνους του μαστού και του παχέος εντέρου. Έτσι, η φυσική δραστηριότητα αναδεικνύεται ως σημαντικό μέσο πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ μπορεί επίσης να συμβάλει άμεσα και έμμεσα στη θεραπεία υπαρκτών παθήσεων.

Συνεπάγεται ότι, καταγράφηκαν περίπου 5,3 εκατομμύρια θάνατοι παγκοσμίως το 2008, και υπάρχει εκτίμηση ότι η μείωση της σωματικής άσκησης θα οδηγήσει σε μείωση του προσδοκώμενου χρόνου ζωής κατά περίπου 0,68 χρόνια παγκοσμίως [33].

5.5 Αρτηριακή υπέρταση

Η υψηλή αρτηριακή πίεση, γνωστή ως αρτηριακή υπέρταση, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις και συμβάλλει σημαντικά στην παγκόσμια νοσηρότητα και θνησιμότητα. Παρά την ύπαρξη αποτελεσματικών θεραπειών,

ο έλεγχος της νόσου παραμένει ανεπαρκής, με λιγότερους από τους μισούς ασθενείς που πάσχουν από υπέρταση να επιτυγχάνουν ικανοποιητικό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (κάτω από 140/90 mm Hg). Η διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης ξεκινά συνήθως με την κλασική μέτρηση της πίεσης στο ιατρείο, αλλά συνίσταται ανεπιφύλακτα η επιβεβαίωση μέσω της παρακολούθησης της πίεσης εκτός του ιατρείου, όπως η παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της καθημερινής δραστηριότητας ή στο σπίτι [34]. Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, που περιλαμβάνουν διατροφικές τροποποιήσεις, μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ, κατάπαυση του καπνίσματος, τακτική φυσική άσκηση και διαχείριση του βάρους, αποτελούν κρίσιμους παράγοντες στην μη φαρμακευτική θεραπεία [35].

Φαρμακολογικά, οι προτιμώμενοι παράγοντες για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης περιλαμβάνουν αναστολείς του ενζύμου που μετατρέπει την αγγιοτενσίνη, ή αναστολείς των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης, αναστολείς καναλιών ασβεστίου και διουρητικά [34]. Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση συνδυασμού ενός χαπιού για τη θεραπεία, ενώ η σπιρονολακτόνη μπορεί να θεωρηθεί ως επιλογή σε τέταρτη γραμμή [36].

5.6 Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια χρόνια μεταβολική διαταραχή όπου παρατηρούνται υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, οφειλόμενα σε δυσλειτουργίες είτε στην παραγωγή ινσουλίνης, είτε στην αποτελεσματικότητα της ινσουλίνης, ή και σε κάποια συνδυασμένη ανωμαλία [37]. Οι βασικές υποκατηγορίες του σακχαρώδους διαβήτη περιλαμβάνουν τον τύπο 1 (ΣΔ1) και τον τύπο 2 (ΣΔ2). Αυτοί οι υπότυποι συνήθως προκύπτουν λόγω ελλειπών εκκρίσεως ινσουλίνης (ΣΔ1) ή/και ελλειπών απόκρισης στην ινσουλίνη (ΣΔ2) [38].

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1) αντιπροσωπεύει μια αυτοάνοση πάθηση, κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού καταστρέφει τα β-κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη στο πάγκρεας, οδηγώντας σε απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης. Αυτή η μορφή διαβήτη εμφανίζεται συχνότερα σε παιδιά και εφήβους, αν και μπορεί να αναπτυχθεί σε άτομα οποιασδήποτε ηλικίας.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) αποτελεί την πιο διαδεδομένη μορφή διαβήτη, καταλαμβάνοντας περίπου το 90% των περιστατικών. Στο ΣΔ2, η ευαισθησία στην ινσουλίνη μειώνεται, οδηγώντας σε αντίσταση στην ινσουλίνη. Κατά τη διάρκεια αυτής της κατάστασης, η ινσουλίνη δεν ασκεί αποτελεσματική δράση και αντιμετωπίζεται αρχικά με αύξηση της παραγωγής ινσουλίνης για τη διατήρηση της φυσιολογικής συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου, η παραγωγή ινσουλίνης μειώνεται, οδηγώντας στην εμφάνιση του ΣΔ2. Αυτός ο τύπος διαβήτη εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα άνω των 45 ετών.

Η αιτιολογία, ο τρόπος εκδήλωσης και οι θεραπευτικές προσεγγίσεις του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 διαφέρουν σημαντικά, καθώς η παθογένεσή τους είναι διακριτικά διαφορετική [38]. Και οι δύο μορφές διαβήτη στην παθογένεια τους

έχουν γενετικό και περιβαλλοντικό στοιχείο στην εκδήλωσή τους. Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1) εμφανίζει ασθενέστερη γενετική σύνδεση, ενώ ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) παρουσιάζει ισχυρότερη γενετική συσχέτιση, αν και τα ακριβή γονίδια παραμένουν άγνωστα. Ο περιβαλλοντικός παράγοντας που σχετίζεται με τον ΣΔ1 μπορεί να είναι ιογενής λοίμωξη, ενώ ο ΣΔ2 μπορεί να επηρεάζεται από παράγοντες όπως η αστικοποίηση, η παχυσαρκία, η σωματική αδράνεια και το άγχος [39].

Και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1) και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων (CVD). Οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων σε άτομα με ΣΔ1 και ΣΔ2 είναι πολυπαραγοντικοί, περιλαμβάνοντας τόσο παραδοσιακούς όσο και ειδικούς παράγοντες κινδύνου για τον διαβήτη [38].

Οι Παράγοντες Κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο για τον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔ1):

- Παραδοσιακοί Παράγοντες Κινδύνου: Άτομα με ΣΔ1 κινδυνεύουν περισσότερο από καρδιαγγειακές παθήσεις λόγω παραδοσιακών παραγόντων όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, ανώμαλα λιπίδια στο αίμα και το κάπνισμα [38]
- Ειδικοί Παράγοντες Κινδύνου για τον Διαβήτη: Ελλιπής ρύθμιση της γλυκαιμίας, μακροχρόνια διάρκεια του διαβήτη, και παρουσία διαβητικής νεφρικής νόσου αποτελούν ειδικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα σε άτομα με ΣΔ1 [38].

Οι Παράγοντες Κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο για τον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔ2):

- Παραδοσιακοί Παράγοντες Κινδύνου: Όπως και με τον ΣΔ1, άτομα με ΣΔ2 αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων λόγω συνηθισμένων παραγόντων όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, δυσλιπιδαιμία και κάπνισμα.
- Ειδικοί Παράγοντες Κινδύνου για τον Διαβήτη: Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπεργλυκαιμία και η παρουσία διαβητικής νεφρικής νόσου αποτελούν ειδικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις σε άτομα με ΣΔ2.

Η παρουσία διαβήτη αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, και είναι απαραίτητο για άτομα με διαβήτη να διαχειρίζονται τόσο τους παραδοσιακούς αλλά και τους εξειδικευμένους παράγοντες κινδύνου για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η συχνή παρακολούθηση, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής και η κατάλληλη ιατρική διαχείριση είναι κρίσιμες για τον περιορισμό του κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων σε άτομα με διαβήτη.

Βιοδείκτες

6.1 Ορισμός

Οι βιοδείκτες αποτελούν μετρήσιμα βιολογικά χαρακτηριστικά που χρησιμοποιούνται για να ανιχνεύσουν φυσιολογικές βιολογικές διεργασίες, παθολογικές καταστάσεις ή αντιδράσεις σε εκθέσεις ή θεραπευτικές παρεμβάσεις [40,41]. Οι βιοδείκτες προέρχονται από μοριακά, ιστολογικά, ακτινογραφικά ή φυσιολογικά χαρακτηριστικά, και μπορούν να εφαρμοστούν για διαγνωστικούς, παρακολούθησης, φαρμακοδυναμικούς/απόκρισης, προγνωστικούς και προγνωστικούς σκοπούς [40,42]. Οι βιοδείκτες αποτελούν ουσιώδη στοιχείο για τη συστηματική ανάπτυξη ιατρικών διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων. Παρόλα αυτά, υπάρχει παρατεταμένη σύγχυση σχετικά με τους βασικούς ορισμούς και τις έννοιες που εμπλέκονται στη χρήση τους στην έρευνα και την κλινική πρακτική [40].

Οργανισμοί όπως η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών και τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας έχουν καθιερώσει ορισμούς για τους βιοδείκτες μέσω της πρωτοβουλίας Βιοδείκτες, EndpointS και άλλα Εργαλεία (BEST). Αυτοί οι ορισμοί διακρίνουν διάφορες κατηγορίες βιοδεικτών, καθορίζοντας τους ρόλους τους σε πεδία όπως η φροντίδα ασθενών, η κλινική έρευνα και η θεραπευτική ανάπτυξη. Συγχρόνως, οι προηγμένοι βιοδείκτες και οι ψηφιακοί βιοδείκτες που προκύπτουν από αισθητήρες και τεχνολογίες κινητής τηλεφωνίας, σε συνδυασμό με την προγνωστική τοξικολογία και τη φαρμακολογία συστημάτων, αναδιαμορφώνουν τον τρόπο ανάπτυξης διαγνωστικών και θεραπευτικών τεχνολογιών [40].

Οι βιοδείκτες μπορούν να εφαρμοστούν σε διάφορα πεδία, όπως η παρατηρητική και αναλυτική επιδημιολογία, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, διαλογή και διάγνωση, καθώς και στην πρόγνωση. Παράλληλα, μπορούν να αντικατοπτρίσουν το πλήρες εύρος της νόσου από τα πρώτα στάδια έως το τελικό. Ωστόσο, είναι απαραίτητη η προσεκτική αξιολόγηση της εγκυρότητας των βιοδεικτών σε σχέση με το στάδιο της νόσου. Συζητούνται επίσης θέματα που επηρεάζουν την ανάλυση των βιοδεικτών, καθώς και προτάσεις για τον αντιμετώπισμό της προκατάληψης και της σύγχυσης [42].

Οι πρόοδοι στις οικικές τεχνολογίες έχουν ανοίξει νέες προοπτικές για την εξαγωγή νέων βιοδεικτών με διάφορους τύπους, χρησιμοποιώντας προηγμένες στρατηγικές όπως γονιδιωματικές, επιγενετικές, μεταβολομικές, μεταγραφομικές, αναλύσεις βάσει των λιπιδίων, και μελέτες πρωτεϊνών. Έχουν παρουσιαστεί επίσης διάφορες αναλυτικές τεχνικές και προσεγγίσεις βιοδεικτών. Πρόσφατα, έχουν αναπτυχθεί διάφορες κλινικά εφαρμόσιμες τεχνικές ανίχνευσης βιοδεικτών [43].

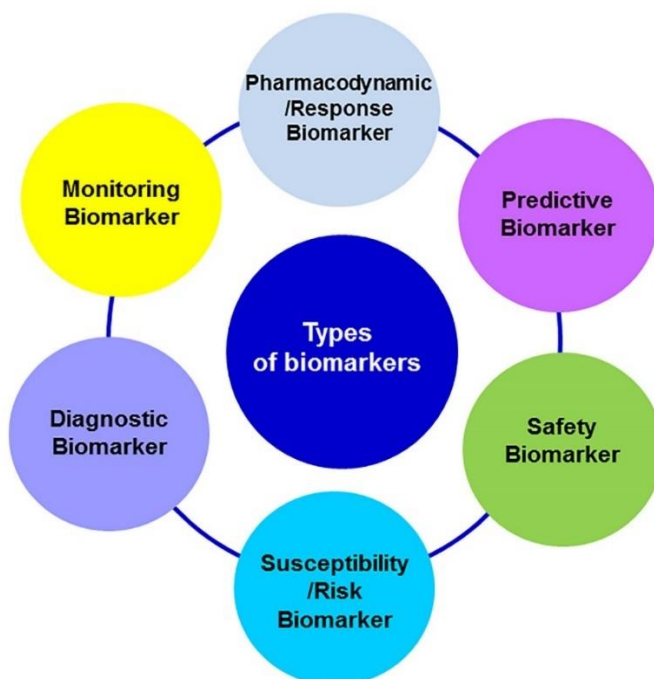
Παρότι οι βιοδείκτες έχουν τεράστια σημασία, υπάρχει σημαντική σύγχυση όσον αφορά τους βασικούς ορισμούς και τις έννοιες που συνδέονται με τη χρήση τους στην έρευνα και την κλινική πρακτική. Η πολυπλοκότητα των βιοδεικτών έχει αναγνωριστεί ως περιορισμός στην κατανόηση της χρόνιας νόσου και της διατροφής [40]. Οι σημαντικές

επενδύσεις και οι ακαδημαϊκές προόδοι δεν έχουν μεταφραστεί αναμενόμενα στην ενσωμάτωση νέων βιοδεικτών στη φροντίδα των ασθενών. Αυτό το χάσμα μεταξύ έρευνας και κλινικής πράξης απαιτεί την αναθεώρηση προηγούμενων ορισμών βιοδεικτών και του πλαισίου αξιολόγησης [44].

Καταλήγοντας, οι βιοδείκτες αποτελούν κρίσιμο στοιχείο για τη λογική ανάπτυξη ιατρικών διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για διαγνωστικούς, παρακολούθησης, φαρμακοδυναμικούς/απόκρισης, προγνωστικούς και προγνωστικούς σκοπούς. Παρόλα αυτά, υπάρχει σημαντική σύγχυση σχετικά με τους βασικούς ορισμούς και τις έννοιες που συνδέονται με τη χρήση τους στην έρευνα και την κλινική πρακτική. Απαιτείται, επομένως, προσεκτική εκτίμηση της εγκυρότητας των βιοδεικτών σε σχέση με το στάδιο της νόσου. Οι πρόοδοι στις ομικές τεχνολογίες έχουν δημιουργήσει νέες δυνατότητες για την εντοπισμό νέων τύπων βιοδεικτών, αλλά το κενό στη μετάφραση απαιτεί μια επανεξέταση των ορισμών των βιοδεικτών και του σχήματος αξιολόγησης.

6.2 Τύποι βιοδεικτών

Οι βιοδείκτες αναφέρονται σε μετρήσιμα βιολογικά χαρακτηριστικά που ενδείκνυνται για την παρουσία κανονικών βιολογικών διεργασιών, παθογόνων διεργασιών ή αντιδράσεων σε μια έκθεση ή παρέμβαση. Υπάρχουν διάφοροι τύποι βιοδεικτών που χρησιμοποιούνται για διαγνωστικούς, παρακολούθησης, φαρμακοδυναμικούς/απόκρισης, προγνωστικούς και προγνωστικούς σκοπούς. Εδώ παρουσιάζονται ορισμένοι από τους διαφορετικούς τύπους βιοδεικτών.



Εικόνα 6-2 Είδη Βιοδεικτών

6.2.1 Διαγνωστικοί βιοδείκτες

Οι διαγνωστικοί βιοδείκτες χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό ή την επιβεβαίωση της παρουσίας μιας ασθένειας ή ιατρικής κατάστασης και μπορούν επίσης να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά μιας ασθένειας. Η χρήση των διαγνωστικών βιοδεικτών αποτελεί κρίσιμο στοιχείο για την επιτυχή ανάπτυξη ιατρικών διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων. Παρόλα αυτά, παρατηρείται σύγχυση σχετικά με τους θεμελιώδεις ορισμούς και τις έννοιες που σχετίζονται με τη χρήση τους στην έρευνα και την κλινική πρακτική [40,45].

Οι διαγνωστικοί βιοδείκτες μπορούν να προκύπτουν από μοριακά, ιστολογικά, ακτινολογικά ή φυσιολογικά χαρακτηριστικά και είναι χρήσιμοι σε ποικίλες εφαρμογές, όπως παρατηρητική και αναλυτική επιδημιολογία, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, διαλογή και διάγνωση, καθώς και πρόβλεψη. Είναι σε θέση να αντικατοπτρίσουν ολόκληρο το φάσμα της νόσου, καλύπτοντας από τις πρώτες εκδηλώσεις έως τα τελικά στάδια. Ωστόσο, είναι απαραίτητο να προσδιοριστεί προσεκτικά η ακρίβεια των διαγνωστικών βιοδεικτών σε σχέση με το στάδιο της νόσου. Συζητούνται επίσης θέματα που επηρεάζουν την αξιολόγηση των διαγνωστικών βιοδεικτών, με συστάσεις για την αντιμετώπιση της προκατάληψης και της σύγχυσης [46].

Οι διαγνωστικοί βιοδείκτες αποτελούν κρίσιμο στοιχείο στον έγκαιρο εντοπισμό, τη διάγνωση και την πρόγνωση των παθήσεων του καρδιαγγειακού συστήματος (CVDs). Παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες που συνεισφέρουν στην πρόληψη και θεραπεία αυτών των καταστάσεων. Πολλές ερευνητικές εργασίες έχουν εξετάσει τους ιστορικούς και νεότερους καρδιακούς βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση καρδιαγγειακών νοσημάτων, εστιάζοντας στην εφαρμογή τους, τους περιορισμούς τους και την ανάγκη για νέους βιοδείκτες προκειμένου να βελτιωθεί η ανίχνευση. Κάποιοι από τους σύγχρονους καρδιαγγειακούς βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται ευρέως περιλαμβάνουν τα νατριουρητικά πεπτίδια για την καρδιακή ανεπάρκεια και τις καρδιακές τροπονίνες για το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου [47,48,49].

Καταλήγοντας, οι διαγνωστικοί βιοδείκτες αποτελούν κρίσιμο στοιχείο για την ορθολογική ανάπτυξη ιατρικών διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων. Είναι χρήσιμοι για τον εντοπισμό ή την επιβεβαίωση παρουσίας μιας ασθένειας ή ιατρικής κατάστασης. Ωστόσο, είναι αναγκαία η προσεκτική αξιολόγηση της αξιοπιστίας των διαγνωστικών βιοδεικτών σε σχέση με το στάδιο της νόσου. Επίσης, συζητούνται θέματα που επηρεάζουν την ανάλυση των διαγνωστικών βιοδεικτών, παρέχοντας συστάσεις για τον αντιμετώπισμο πιθανής μεροληψίας και της σύγχυσης.

6.2.2 Βιοδείκτες παρακολούθησης

Οι βιοδείκτες παρακολούθησης αναπαριστούν μετρήσιμα βιολογικά χαρακτηριστικά που χρησιμοποιούνται για να αξιολογήσουν την κατάσταση μιας ασθένειας

ή ιατρικής κατάστασης, ή για την ποσοτικοποίηση της έκθεσης σε ιατρικά προϊόντα ή περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αυτοί διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διαχείριση και θεραπεία της νόσου, παρέχοντας πληροφορίες για την πρόοδο της νόσου και την ανταπόκριση στις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Παρόλη τη σημασία τους, υπάρχουν προκλήσεις στη μετάβαση από την ανακάλυψη των βιοδεικτών στην κλινική εφαρμογή, ενώ η σύγχυση παραμένει σχετικά με τους βασικούς ορισμούς και τις έννοιες που σχετίζονται με τη χρήση τους στην έρευνα και την κλινική πρακτική [40,45].

Οι βιοδείκτες παρακολούθησης μπορούν να αντικατοπτρίζουν όλο το φάσμα της νόσου, από την πρώτη εμφάνιση έως τα τελικά στάδια. Παρ' όλα αυτά, απαιτείται προσεκτική εκτίμηση της εγκυρότητας αυτών των βιοδεικτών παρακολούθησης σε σχέση με το στάδιο της νόσου, ενώ συζητούνται ζητήματα που επηρεάζουν την ανάλυση των βιοδεικτών παρακολούθησης. Επιπλέον, παρέχονται συστάσεις για τον αντιμετώπισμό της μεροληψίας και της σύγχυσης [40]. Είναι αναγκαίοι για τον αξιολογικό έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπεία και της πορείας της νόσου. Παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων και συμβάλλουν στη λήψη ενημερωμένων αποφάσεων σχετικά με τη διαχείριση μιας ασθένειας.

Η ανάπτυξη και η επαλήθευση των βιοδεικτών παρακολούθησης αποτελούν ουσιαστικά βήματα για την επιτυχημένη ένταξή τους στην κλινική πρακτική. Είναι ζωτικής σημασίας η αξιολόγηση της κλινικής απόδοσής τους, συμπεριλαμβανομένων παραμέτρων όπως η ευαισθησία και η ειδικότητα, προκειμένου να διασφαλιστεί η αξιοπιστία και η ακρίβεια τους στον ρόλο της παρακολούθησης της νόσου και της αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Παρόλα αυτά, οι προκλήσεις που συνδέονται με την ερμηνεία και την ανάλυση των δεδομένων, καθώς και η εξέλιξη προς την εφαρμογή πρακτικών εργαλείων με κλινική χρησιμότητα, αντιπροσωπεύουν προκλήσεις στην αποτελεσματική χρήση των βιοδεικτών παρακολούθησης στον κλινικό χώρο [45].

Συνοπτικά, η παρακολούθηση των βιοδεικτών αποτελεί αναγκαίο στάδιο για την αξιολόγηση της κατάστασης μιας ασθένειας ή ιατρικής κατάστασης και την ποσοτική καθορισμό της έκθεσης σε ιατρικά προϊόντα ή περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι βιοδείκτες αυτοί διαδραματίζουν καίριο ρόλο στη διαχείριση και θεραπεία της νόσου, παρέχοντας πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την εξέλιξη της πάθησης και την ανταπόκριση στις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Παρά ταύτα, οι προκλήσεις που προκύπτουν κατά τη μετάβαση από την ανακάλυψη βιοδεικτών στην κλινική εφαρμογή, μαζί με τη σύγχυση σχετικά με τους θεμελιώδεις ορισμούς και τις έννοιες που συνδέονται με τη χρήση τους στην έρευνα και την κλινική πράξη, αποτελούν εμπόδια στην αποτελεσματική χρήση των βιοδεικτών παρακολούθησης στον κλινικό χώρο.

6.2.3 Προγνωστικοί βιοδείκτες

Οι προγνωστικοί βιοδείκτες έχουν καίριο ρόλο στο να προβλέπουν την πιθανότητα εμφάνισης μελλοντικών κλινικών συμβάντων, της υποτροπής της νόσου ή της εξέλιξης σε έναν καθορισμένο πληθυσμό. Αυτοί οι βιοδείκτες μετρούνται κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης βασικής πορείας, συχνά κατά τη διάρκεια μιας βασικής θεραπείας, και χρησιμοποιούνται για να καθοδηγήσουν τη λήψη κλινικών αποφάσεων και τον σχεδιασμό κλινικών δοκιμών [46]. Η αναγνώριση και η κατανόηση των προγνωστικών βιοδεικτών είναι ζωτικής σημασίας για την προαγωγή της εξατομικευμένης ιατρικής και την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών. Είναι, ωστόσο, κρίσιμο να διακρίνουμε μεταξύ των προγνωστικών βιοδεικτών και των προφητικών βιοδεικτών, καθώς η εσφαλμένη ταξινόμηση ενός βιοδείκτη μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση των οφελών της θεραπείας για ένα υποσύνολο του πληθυσμού [50].

Οι προγνωστικοί βιοδείκτες χρησιμοποιούνται συχνά ως κριτήρια επιλογής σε κλινικές δοκιμές για την προσδιορισμό ασθενών που ενδέχεται να εμφανίσουν κλινικά συμβάντα ή εξέλιξη της νόσου. Αποτελούν σημαντικούς παράγοντες εμπλουτισμού στη διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων, συμβάλλοντας στις αποφάσεις σχετικά με το εάν και σε ποιο βαθμό πρέπει να παρεμβαίνουμε στη θεραπεία. Η συσχέτισή τους με τα αποτελέσματα παρατηρείται χωρίς αναφορά σε διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις, προβλέποντας την αυξημένη πιθανότητα ενός συμβάντος χωρίς παρέμβαση. Ωστόσο, η προσδιοριστική ισχύς μιας τέτοιας συσχέτισης μπορεί να διαφέρει, εξαρτώμενη από το συγκεκριμένο κλινικό πλαίσιο, όπως η υποκείμενη θεραπεία ή το στάδιο της νόσου [46].

Η αναγνώριση της διαφοράς μεταξύ προγνωστικών και προφητικών βιοδεικτών αποτελεί καίριας σημασίας για την εξατομικευμένη ιατρική και τον σχεδιασμό κλινικών δοκιμών. Οι προγνωστικοί βιοδείκτες παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την πιθανή κλινική πορεία, ανεξάρτητα από τη θεραπεία, ενώ οι προφητικοί βιοδείκτες αναγνωρίζουν άτομα που είναι πιο πιθανό να ανταποκριθούν σε συγκεκριμένη θεραπεία ή να παρουσιάσουν ευνοϊκή ή δυσμενή αντίδραση από την έκθεση σε ιατρικό προϊόν ή περιβαλλοντικό παράγοντα. Η κατανόηση αυτού του διαχωρισμού είναι ζωτική για την ανάπτυξη και την εφαρμογή βιοδεικτών στην κλινική πράξη και την επιστημονική έρευνα [46].

Συνολικά, οι προγνωστικοί βιοδείκτες αποτελούν ουσιώδες εργαλείο για την πρόβλεψη πιθανών μελλοντικών κλινικών συμβάντων, υποτροπής της νόσου ή εξέλιξης σε συγκεκριμένους αναγνωρισμένους πληθυσμούς. Οι πληροφορίες που παρέχουν είναι αναγκαίες για την καθοδήγηση των κλινικών αποφάσεων, τον προγραμματισμό κλινικών δοκιμών και την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών. Ωστόσο, είναι ουσιώδες να κατανοήσουμε τη διάκριση μεταξύ προγνωστικών και προφητικών βιοδεικτών, προκειμένου να εξασφαλιστεί η ακριβής εφαρμογή τους στην εξατομικευμένη ιατρική και στον σχεδιασμό κλινικών δοκιμών.

6.2.4 Βιοδείκτες ευαισθησίας ή κινδύνου

Οι βιοδείκτες ευαισθησίας ή κινδύνου αναφέρονται σε παράγοντες που συσχετίζονται με την αυξημένη ή μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης μιας ασθένειας ή ιατρικής πάθησης σε άτομα που δεν έχουν ακόμη εκδηλώσει αυτήν την κατάσταση. Αυτοί οι βιοδείκτες έχουν σημαντικό ρόλο στην καθοδήγηση προληπτικών στρατηγικών και στον εντοπισμό ατόμων που ενδέχεται να απαιτούν πιο επιθετική επιτήρηση όσον αφορά την παρουσία ασθένειας. Ένα παράδειγμα βιοδείκτη ευαισθησίας/κινδύνου είναι ένας γενετικός βιοδείκτης που υπονοεί αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου σε μεταγενέστερο στάδιο της ζωής [46]. Στην κλινική πρακτική, η κύρια χρησιμότητα των βιοδεικτών ευαισθησίας/κινδύνου είναι να παρέχουν καθοδήγηση για την υιοθέτηση προληπτικών στρατηγικών.

Οι βιοδείκτες ευαισθησίας ή κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (CVD) είναι αυτοί που υποδεικνύουν την αυξημένη ή μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε ένα άτομο που δεν έχει ακόμη αυτήν τη νόσο ή την ιατρική κατάσταση. Μερικοί από αυτούς είναι η Λιποπρωτεΐνη α, η ομοκυστεΐνη, η βιταμίνη D [51]. Σε ένα περιβάλλον ανάπτυξης ιατρικού προϊόντος, οι βιοδείκτες ευαισθησίας/κινδύνου μπορεί να είναι χρήσιμοι για τον εμπλουτισμό κλινικών δοκιμών, παρόμοια με τον τρόπο με τον οποίο χρησιμοποιούνται οι προγνωστικοί βιοδείκτες. Μοιράζονται πολλές ιδιότητες με προγνωστικούς βιοδείκτες υποδεικνύοντας τον κίνδυνο για κάποια μελλοντική εμφάνιση ενός συμβάντος που σχετίζεται με τη νόσο. Ωστόσο, η κύρια διάκριση είναι ότι οι βιοδείκτες ευαισθησίας/κινδύνου σχετίζονται με την ανάπτυξη μιας νόσου και όχι με την πρόγνωση αφού κάποιος έχει ήδη τη διάγνωση [46].

Καταλήγοντας, οι βιοδείκτες ευαισθησίας ή κινδύνου αποτελούν ζωτικό στοιχείο για τον εντοπισμό ατόμων με αυξημένη ή μειωμένη πιθανότητα ανάπτυξης ασθένειας ή ιατρικής κατάστασης. Διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην καθοδήγηση προληπτικών στρατηγικών, τον εντοπισμό ατόμων που απαιτούν πιο επιθετική επιτήρηση, και τον εμπλουτισμό των κλινικών δοκιμών. Η αναγνώρισή τους είναι ουσιώδης για την εξατομικευμένη ιατρική, τη λήψη αποφάσεων στον κλινικό τομέα, καθώς και την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών. Η συνεισφορά τους στην κλινική πράξη και την καινοτομία στα ιατρικά προϊόντα υπογραμμίζει τη σημασία τους για την πρόληψη και τη διαχείριση των ασθενειών.

6.3 Αξιολόγηση βιοδείκτη

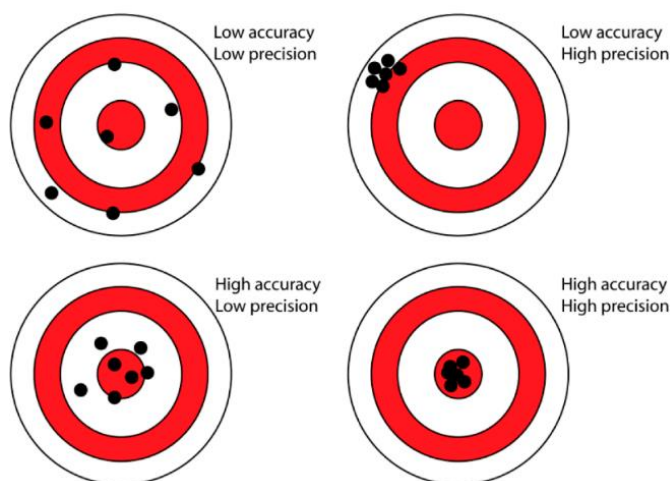
Η εξέλιξη νέων τεχνικών σε συνδυασμό με την κατανόηση των βιολογικών διεργασιών έχει οδηγήσει σε βελτιωμένη κατανόηση και ανακάλυψη νέων βιοδεικτών. Η αξιολόγηση αυτών των νέων βιοδεικτών από ερευνητικές ομάδες απαιτεί προσεκτική εξέταση. Για να είναι αξιόπιστη, η αξιολόγηση ενός νέου βιοδείκτη εξαρτάται σημαντικά από την αξιοπιστία της αναλυτικής μεθόδου που χρησιμοποιείται, με ελάχιστα όρια

σφάλματος. Πιο συγκεκριμένα, η χρησιμοποιούμενη αναλυτική μέθοδος πρέπει να διαθέτει τους πιο κάτω παράγοντες:

- Ακρίβεια
- Πιστότητα
- Όρια ανίχνευσης και ποσοτικού προσδιορισμού
- Ευαισθησία
- Ειδικότητα
- Ανάκτηση
- Σταθερότητα

Η ακρίβεια ορίζεται ως η συμφωνία μεταξύ της προσδιοριζόμενης τιμής και της πραγματικής. Για να θεωρηθεί αποδεκτή, η μέση τιμή πρέπει να αποκλίνει κατά ≤ 15 από την πραγματική τιμή. Σε συγκεντρώσεις κοντά στο όριο ποσοτικής αποτίμησης (LOQ), η αποδεκτή απόκλιση είναι μέχρι και ≤ 20 .

Η πιστότητα αφορά την αντιστοιχία μεταξύ των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων του ίδιου δείγματος. Ως όριο αποδοχής θεωρείται η σχετική τυπική απόκλιση, η οποία πρέπει να είναι ≤ 15 από την πραγματική τιμή. Σε συγκεντρώσεις κοντά στο όριο ποσοτικής αποτίμησης (LOQ), η αποδεκτή απόκλιση είναι μέχρι και ≤ 20 . Είναι ζωτικής σημασίας μια αναλυτική μέθοδος να διαθέτει κύρια χαρακτηριστικά της την ακρίβεια και την πιστότητα, όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 6-3.



Εικόνα 6-3 Γραφική αναπαράσταση της ακρίβειας και της πιστότητας

Το όριο ποσοτικού προσδιορισμού (LOQ) αναφέρεται στη χαμηλότερη συγκέντρωση που μπορεί να μετρηθεί με αξιοπιστία, λαμβάνοντας υπόψη την ακρίβεια και την πιστότητα.

Το όριο ανίχνευσης (LOD) είναι η ελάχιστη ποσότητα ενός συστατικού που μπορεί να εντοπιστεί και να ποσοτικοποιηθεί με αξιοπιστία σε ένα δείγμα, διακριτικά από τον τυφλό ή τον θόρυβο.

Η κλινική ευαισθησία του βιοδείκτη αναφέρεται στον ποσοστό θετικών αποτελεσμάτων σε ένα σύνολο ατόμων που πάσχουν από τη συγκεκριμένη νόσο.

$$\text{Ευαισθησία (\%)} = \frac{A\theta}{A\theta + \Psi A} \cdot 100$$

Δηλαδή, διαιρέσαμε τους αληθώς θετικούς (ΑΘ) με τους ψευδώς αρνητικούς (ΨΑ) και αυτό πολλαπλασιάστηκε με το 100.

Η κλινική ειδικότητα του βιοδείκτη εκφράζει την εκατοστιαία αναλογία των αρνητικών αποτελεσμάτων σε ένα σύνολο υγείων ατόμων.

$$\text{Ειδικότητα (\%)} = \frac{A\Lambda}{A\Lambda + \Psi\theta} \cdot 100$$

Δηλαδή, διαιρέσαμε τους αληθώς αρνητικούς (ΑΑ) με τους ψευδώς θετικούς (ΨΘ) και αυτό πολλαπλασιάστηκε με το 100.

Τα δύο σημαντικά κριτήρια για την αξιολόγηση μιας διαγνωστικής δοκιμασίας είναι η προγνωστική αξία του θετικού (Positive Predictive Value ή PPV) και η προγνωστική αξία του αρνητικού (Negative Predictive Value ή NPV). Αυτά εξαρτώνται από το ποσοστό των ατόμων που είναι πραγματικά ασθενή σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή και περιοχή (επιπολασμό).

Η διαγνωστική αξία του θετικού αποτελέσματος (PPV) αναφέρεται στο ποσοστό επί τοις εκατό πιθανότητας που ένα θετικό αποτέλεσμα δείχνει σωστά την παρουσία της νόσου.

$$PV^+ (\%) = \frac{A\theta}{A\theta + \Psi\theta} \cdot 100$$

Η διαγνωστική αξία του αρνητικού αποτελέσματος (Negative Predictive Value ή NPV) εκφράζει το ποσοστό επί τοις εκατό πιθανότητας που ένα αρνητικό αποτέλεσμα δείχνει σωστά την απουσία της νόσου.

$$PV^- (\%) = \frac{A\Lambda}{A\Lambda + \Psi A} \cdot 100$$

[5]

Η ανάλυση ROC (Receiver Operating Characteristic) αποτελεί μια γραφική αναπαράσταση που εξετάζει την ισορροπία μεταξύ διαγνωστικής ευαισθησίας και ειδικότητας. Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται μια καμπύλη όπου ο άξονας y αντιπροσωπεύει τη διαγνωστική ευαισθησία, δηλαδή το ποσοστό των πραγματικά θετικών αποτελεσμάτων, ενώ ο άξονας x αντιπροσωπεύει την ειδικότητα, δηλαδή το ποσοστό των πραγματικά αρνητικών αποτελεσμάτων. Στην ιατρική έρευνα, η καμπύλη ROC χρησιμοποιείται ευρέως για την αξιολόγηση της ακρίβειας ενός βιοδείκτη [52].

6.4 Γονιδιακή έκφραση

Οι πλατφόρμες αναλυτικής υψηλής απόδοσης έχουν επιτρέψει τον πιο λεπτομερή μοριακό χαρακτηρισμό κάθε ασθένειας, χρησιμοποιώντας την ανάλυση του μεταγραφώματος. Η γονιδιακή έκφραση αξιολογείται με στόχο την κατανόηση των ρυθμιστικών δικτύων των γονιδίων. Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνεύμονας και Αίματος, έχει αναπτυχθεί ένα πολυκεντρικό Πρόγραμμα στις Γονιδιωματικές Εφαρμογές, με στόχο την προώθηση της λειτουργικής γονιδιωματικής έρευνας πάνω σε θέματα που αφορούν την καρδιά, τους πνεύμονες και το αίμα. Τεχνικές όπως το στύπωμα Northern χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των αλλαγών στην έκφραση του mRNA συγκεκριμένων γονιδίων. Για την ποσοτική αξιολόγηση της έκφρασης του mRNA σε γονιδιακή βάση, χρησιμοποιούνται τεχνικές όπως η σειριακή ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης και οι μικροσυστοιχίες DNA. Με αυτές τις μεθόδους, είναι δυνατόν να εντοπιστούν ομάδες γονιδίων που είναι απορυθμισμένες, καθώς και να προσδιοριστούν γονίδια που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε δοκιμές συσχέτισης ή ακόμη και για την καθορισμό θεραπευτικών στόχων.

Για τη δημιουργία εκφραζόμενων ετικετών αλληλουχίας, χρησιμοποιήθηκε μια αλληλουχία υψηλής απόδοσης, η οποία επιλέχθηκε τυχαία από κλώνους βιβλιοθηκών cDNA της καρδιάς. Παράλληλα, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις γονιδιακής έκφρασης στον ιστό του μυοκαρδίου με στόχο τον εντοπισμό συγκεκριμένων μοτίβων που σχετίζονται με την καρδιακή υπερτροφία, την καρδιακή ανεπάρκεια και τις μεταμοσχεύσεις καρδιάς. Αυτή η ανάλυση γονιδιακής έκφρασης επιτρέπει τον μοριακό προσδιορισμό ασθενών με μυοκαρδιοπάθεια και την αξιολόγηση της ανταπόκρισής τους σε θεραπείες με μεταγραφικές αλλαγές.

Παρόλο που η ανάλυση γονιδιακής έκφρασης παρέχει ένα μοριακό προφίλ για την καρδιαγγειακή νόσο, χρησιμοποιώντας το για διαγνωστικούς, προγνωστικούς, θεραπευτικούς σκοπούς και για τον εντοπισμό νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων, οι τεχνικές αυτές μπορεί να περιορίζουν τη χρησιμοποίησή τους. Αυτό οφείλεται στον περιορισμένο αριθμό των διαθέσιμων μεταγραφών σε τσιπ, την πιθανότητα εμφάνισης ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και την πρόκληση της απομόνωσης κυτταρικών τύπων από ετερογενείς κυτταρικούς πληθυσμούς στους ιστούς [53].

6.5 Γενετικοί βιοδείκτες

Οι γενετικοί βιοδείκτες αποτελούν ποικιλίες στον γενετικό κώδικα DNA και συνδέονται με την ευαισθησία, την έκφραση και την εξέλιξη των νόσων, ενώ επηρεάζουν και τις θεραπευτικές ανταποκρίσεις. Όσον αφορά τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η μελέτη των πολυμορφισμών απλού νουκλεοτιδίου (SNPs) δεν έχει εξεταστεί εκτενώς. Η προσέγγιση σύνδεσης και η στρατηγική συσχέτισης χρησιμοποιούνται για να αναδείξουν τη σχέση μεταξύ των γενετικών παραλλαγών και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων.

Η προσέγγιση σύνδεσης εκτιμά τις οικογένειες μέσω της σάρωσης ολόκληρου του γονιδιώματος, με στόχο τον εντοπισμό γενετικών περιοχών που ενδέχεται να συσχετίζονται με την ευαισθησία σε μια νόσο. Η στρατηγική σύνδεσης μπορεί να αναγνωρίσει ένα τμήμα του γονιδιώματος που είναι πιθανό να συνδέεται με την ασθένεια. Σύμφωνα με τα παρόντα δεδομένα, η προσέγγιση σύνδεσης στον εντοπισμό γονιδίων που σχετίζονται με διαταραχές ενός γονιδίου και έχουν μεγάλες γενετικές επιδράσεις έχει επιτύχει, ενώ σε άλλες περιπτώσεις, όπως στην εξέταση νόσων όπως οι καρδιαγγειακές παθήσεις, οι μελέτες σύνδεσης έχουν χαρακτηριστεί από μέτριες αποδόσεις.

Πιο συγκεκριμένα, η στρατηγική συσχέτισης επιτρέπει την αξιολόγηση του πώς γενετικές παραλλαγές συσχετίζονται με την απουσία μιας ασθένειας ή τη διακύμανση των τιμών ενός ποσοτικού χαρακτηριστικού. Οι μελέτες συσχέτισης είναι ικανές να ανιχνεύσουν γενετικές επιδράσεις που είναι λιγότερο έντονες. Οι γειτονικές περιοχές πολυμορφισμών στο γονιδίωμα μπορούν να συσχετιστούν σε μεγάλο βαθμό, προκαλώντας την έννοια των ετικετών SNP. Με τις μελέτες σύνδεσης και συσχέτισης, έχουν εντοπιστεί νέα γονίδια που είναι πιθανό να σχετίζονται με καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως η κυτοκίνη λεμφοτοξίνη-α, η γαλακτίνη-2, η 5-λιποξυγενάση πρωτεΐνη (που συμμετέχει στη σύνθεση ισχυρών προφλεγμονωδών λευκοτριενίων) και ο παράγοντας ενίσχυσης μυοκυττάρων 2 [53].

7 Βιοδείκτες για καρδιαγγειακά νοσήματα

Η ανακάλυψη των βιοδεικτών έχει επιφέρει σημαντικά οφέλη τόσο στην κλινική έρευνα όσο και στη βιοϊατρική. Όπως προαναφέρθηκε, η μέτρησή τους μπορεί να αναδείξει μια φυσιολογική ή παθολογική βιολογική κατάσταση. Οι βιοδείκτες αποτελούν πηγή πληροφοριών σχετικά με τη φυσιολογία, την εξέλιξη και τη δραστηριότητα της νόσου.

7.1 Τροπονίνες I (cTnI) και T (cTnT)

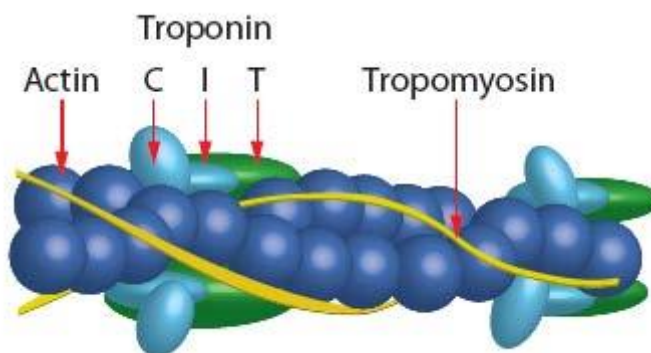
Η τροπονίνη αποτελεί ένα πρωτεϊνικό σύμπλεγμα με καθοριστικό ρόλο στον έλεγχο της συστολής του μυός στην καρδιά. Αποτελείται από τρεις πρωτεΐνες, γνωστές ως cTnC, cTnI και cTnT1, που αλληλεπιδρούν με την τροπομυοσίνη, δημιουργώντας ένα σύμπλεγμα τροπονίνης-τροπομυοσίνης [54]. Το σύμπλεγμα των τριών τροπονίνων υπάρχει κοντά στο ένα άκρο κάθε μορίου της τροπομυοσίνης και συμμετέχει στη σύνδεση της τροπομυοσίνης με την ακτίνη, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 7,1-1. Η τροπονίνη χρησιμοποιείται ευρέως ως δείκτης για τον εντοπισμό καρδιακών βλαβών, ιδίως κατά τη διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ACS) [55]. Παρόλ'αυτά, η αύξηση της τροπονίνης επίσης μπορεί να παρατηρηθεί σε περιπτώσεις διαφορετικές από το ACS, όπως νεφρική ανεπάρκεια, σήψη, υποογκαιμία, κολπική μαρμαρυγή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, μυοκαρδίτιδα, μώλωπες του μυοκαρδίου και χημειοθεραπεία [56].

Ερευνητικά ευρήματα έχουν αποδείξει ότι η τροπονίνη μπορεί να λειτουργήσει ως προγνωστικός δείκτης για τη θνησιμότητα, ειδικά όταν χρησιμοποιούνται δοκιμές υπερευαισθησίας. Η ανίχνευση θετικότητας της τροπονίνης αναφέρθηκε σε ποσοστό 10,4% και 92% χρησιμοποιώντας συνήθεις και υψηλής ευαισθησίας δοκιμασίες cTnT, αντίστοιχα. Αυτό παρατηρήθηκε σε μια ομάδα 4.053 ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που συμμετείχαν στη Δοκιμή Καρδιακής Ανεπάρκειας Valsartan (Val-HeFT). Η τροπονίνη εκδηλώνει αυξημένα επίπεδα σε ασθενείς με αυξημένη καρδιακή ζήτηση λόγω ποικίλων συνοδευτικών καταστάσεων, θετικής ανταπόκρισης στη θεραπεία, ανάγκης για ινóτροπη υποστήριξη ή υψηλής σωματικής θερμοκρασίας. Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν συνήθως αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας [54].

Η τροπονίνη I της καρδιάς (cTnI) αποτελεί έναν εξειδικευμένο δείκτη που επιτρέπει τον εντοπισμό μικρής βλάβης στα κύτταρα του μυοκαρδίου. Στους ασθενείς με σοβαρή πνευμονική εμβολή, η cTnI έχει αποδειχθεί χρήσιμη ως ένδειξη δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και ως παράγοντας που αντανακλά τη σοβαρότητα της πνευμονικής εμβολής [57].

Τα επίπεδα των καρδιακών τροπονίνων αυξάνονται επίσης σε πολλές άλλες καταστάσεις που συνδέονται με δευτερογενή ισχαιμική βλάβη. Συνεπώς, οι ιατροί θα πρέπει να είναι ενήμεροι για τις μη ισχαιμικές αιτίες που μπορεί να οδηγήσουν σε θετικό αποτέλεσμα στις τροπονίνες. Επιπλέον, είναι σημαντικό να κατανοούν την παθοφυσιολογία και την κλινική επίδραση αυτών των καταστάσεων, προκειμένου να αποφευχθούν περιττές θεραπευτικές επεμβάσεις και να βελτιστοποιηθεί η διαχείριση σε μονάδες φροντίδας για παθήσεις της καρδιάς [54,58].

Συνοψίζοντας, η τροπονίνη αποτελεί έναν πολύτιμο δείκτη για την εντοπισμό καρδιακών προβλημάτων, ιδίως όσον αφορά το ACS. Παρόλα αυτά, η αύξηση των επιπέδων τροπονίνης ενδέχεται να συμβαίνει και σε καταστάσεις που δεν σχετίζονται με το ACS, επομένως, οι ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν τις μη ισχαιμικές αιτίες που μπορεί να οδηγήσουν σε θετικά αποτελέσματα της τροπονίνης, καθώς και τον τρόπο με τον οποίο επηρεάζουν φυσιολογικά και κλινικά.



Εικόνα 7-1 Σχηματική παράσταση σύνδεσης των τροπονίνων I,C,T με την τροπομυοσίνη.

7.2 C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη

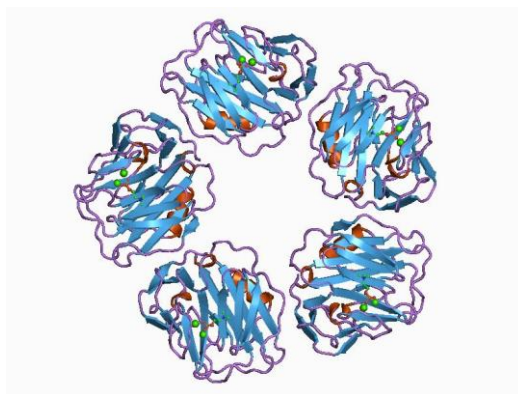
Η C-αντίδρωσα πρωτεΐνη (CRP) ανήκει στην οικογένεια των pentraxin και αποτελεί μια πρωτεΐνη ηπατικής προέλευσης που διαδραματίζει κεντρικό ρόλο σε οποιαδήποτε φλεγμονώδη αντίδραση [6]. Πρόκειται για μια πρωτεΐνη οξείας φάσης που αυξάνεται σημαντικά, φτάνοντας έως και 1.000 φορές, κατά τη διάρκεια μολύνσεων ή φλεγμονών [60]. Η CRP παράγεται κυρίως λόγω της IL-6 που επηρεάζει το υπεύθυνο γονίδιο για τη μεταγραφή της κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης ενός φλεγμονώδους ή μολυσματικού επεισοδίου [61]. Λειτουργεί μέσω του αλληλεπιδρασμού των στοιχείων και του χημικού και του κυτταρικού τελεστικού συστήματος κατά τη διάρκεια φλεγμονώδους αντίδρασης [62].

Η CRP έχει παραδοσιακά χρησιμοποιηθεί ως ένδειξη λοίμωξης και καρδιαγγειακών συμβάντων. Ωστόσο, ο ρόλος της σε φλεγμονώδεις διεργασίες και τις αντιδράσεις του ξενιστή στη μόλυνση γίνεται όλο και πιο κατανοητός. Έχει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση φλεγμονωδών διεργασιών και στις αντιδράσεις του ξενιστή απέναντι στη μόλυνση, συμπεριλαμβανομένης της διαδρομής του συμπληρώματος, της απόπτωσης, της φαγοκυττάρωσης, της απελευθέρωσης οξειδίου του αζώτου και της παραγωγής κιτοκινών, ειδικά της ιντερλευκίνης-6 και του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α. Η CRP παράγεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα, αλλά επίσης συντίθεται από λεία μυϊκά κύτταρα, μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα, λεμφοκύτταρα και λιποκύτταρα [60].

Πρόκειται για έναν δείκτη φλεγμονής και έναν σημαντικό διαμεσολαβητή της αθηροσκλήρωσης, καθιστώντας τον έναν παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά

νοσήματα. Η CRP υψηλής ευαισθησίας (hsCRP) χρησιμοποιείται ως βιοδείκτης για την πρόγνωση της νόσου σε ασθενείς με μεσαίο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα από το 2010. Συμβάλλει ενεργά στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας, την αστάθεια, και την δημιουργία θρόμβων, καθιστώντας τον έναν παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα [63].

Συνοψίζοντας, η CRP αποτελεί κρίσιμο συστατικό της έμφυτης ανοσοαπόκρισης, και ο ρόλος της σε φλεγμονώδεις διεργασίες και αποκρίσεις στη μόλυνση αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο. Δεν λειτουργεί μόνο ως δείκτης λοίμωξης και καρδιαγγειακών συμβάντων, αλλά έχει επίσης σημαντικό ρόλο σε διάφορες φλεγμονώδεις διεργασίες. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την πλήρη κατανόηση των διαφορετικών ρόλων της CRP σε διάφορες ασθένειες και τις δυνατότητές της ως θεραπευτικού και ερευνητικού αντιδραστηρίου.



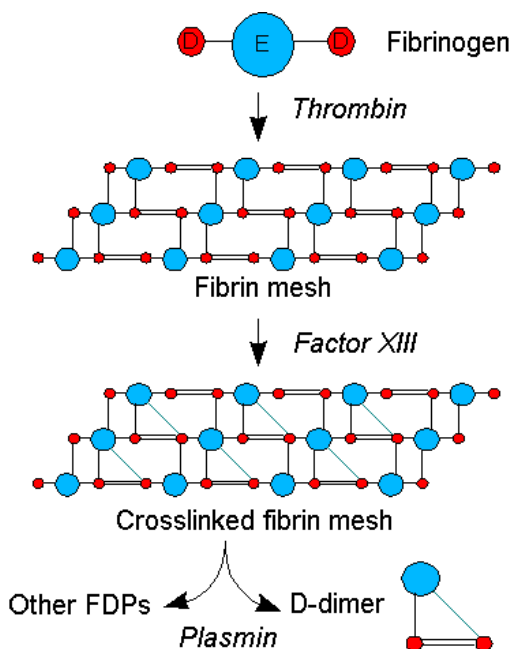
Εικόνα 7.2-1 Η δομή της CRP

7.3 D-dimer

Το D-dimer προκύπτει από την αποκατάσταση των ινώδων πρωτεϊνών διασπούμενου προϊόντος (FDP) με τη σχηματισμό διμερούς, κατά το οποίο δύο θραύσματα D ενώνονται με μια διασταυρούμενη σύνδεση, δημιουργώντας ένα προϊόν πρωτεΐνης σε μορφή διμερούς. Στην κυκλοφορία του αίματος απελευθερώνεται όταν ένας θρόμβος αρχίζει να διασπάται, και η ποσότητά του μπορεί να μετρηθεί μέσω μιας ανάλυσης αίματος, προσφέροντας έτσι πληροφορίες που συμβάλλουν στη διάγνωση της θρόμβωσης.

Το D-dimer αποτελείται από τα υπολείμματα τριών αλυσίδων ινωδογόνου, συγκεκριμένα των αλυσίδων α , β και γ , που είναι διασταυρωμένες με δισουλφιδικούς δεσμούς. Η δομή του D-dimer διατηρείται μέσω δύο ομοιοπολικών, διαμοριακών ισοπεπτιδικών δεσμών που σχηματίζονται μεταξύ των γ -αλυσίδων. Το αντιγόνο D-dimer παράγεται μέσω της συνεχούς δράσης τριών ενζύμων: θρομβίνης, παράγοντα XIIIa και πλασμίνης [64]. Η θρομβίνη επιδρά στο ινωδόγονο, προκαλώντας τη δημιουργία μονομερών ινώδων που σχηματίζουν πολυμερή και λειτουργούν ως πρότυπο για τον παράγοντα XIIIa και τη δημιουργία πλασμίνης. Η θρομβίνη ενεργοποιεί τον παράγοντα XIII του πλάσματος, ο οποίος συνδέεται με τα πολυμερή ινώδη για την παραγωγή

δραστικής τρανσγλουταμινάσης, γνωστής ως παράγοντας XIIIa. Αυτός ο παράγοντας καταλύει τη δημιουργία ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ των περιοχών D στο πολυμερισμένο ινώδες. Τέλος, η πλασμίνη αποικοδομεί το διασυνδεδεμένο ινώδες για να απελευθερώσει προϊόντα αποικοδόμησης ινώδους και να αποκαλύψει το αντιγόνο D-dimer [65].



Εικόνα 7.3-1 Η δομή του d-dimer

Επιπλέον, το D-dimer συχνά χρησιμοποιείται ως ένδειξη υπερπηκτικότητας και συνδέεται με θρομβωτικά επεισόδια, είτε αυτά αφορούν το φλεβικό είτε το αρτηριακό σύστημα [66]. Πολλές επιστημονικές έρευνες έχουν εξετάσει την αλληλεπίδραση μεταξύ των επιπέδων D-dimer και των καρδιαγγειακών παθήσεων, με τα αποτελέσματα να υποδηλώνουν ότι υψηλά επίπεδα D-dimer συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων και θνησιμότητας [66,67,68].

D-dimer σε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο:

- Η αξιολόγηση των επιπέδων D-dimer είναι πιο εποικοδομητική σε περιπτώσεις εγκεφαλικού επεισοδίου όταν συνυπάρχει ενεργός καρκίνος. Αυτή η διαδικασία μπορεί να επιβεβαιώσει την αιτιολογική διάγνωση, να προβλέψει τον κίνδυνο επαναλαμβανόμενου εγκεφαλικού επεισοδίου και να συμβάλει στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θεραπεία σε περιπτώσεις εγκεφαλικού επεισοδίου που συνδέεται με τον καρκίνο [67].
- Στα κρυπτογενή εγκεφαλικά επεισόδια, τα υψηλά επίπεδα D-διμερούς μπορούν επίσης να υποδείξουν την αιτία του επεισοδίου ως απόκρυφο καρκίνο ή ως μη ανιχνευμένη πηγή εμβολίου στην καρδιά. Συγκεκριμένα, η ανίχνευση κρυφής

κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να έχει κλινική σημασία στον καθορισμό της θεραπείας για τη δευτερογενή πρόληψη εγκεφαλικού [67].

- Οι συνεχείς μετρήσεις του D-dimer θα πρέπει να εξεταστούν περαιτέρω για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της αντιθρομβωτικής θεραπείας, τόσο σε περιπτώσεις καρδιογενών όσο και σε κρυπτογενείς αιτιολογίες [67]

D-dimer και CVDs σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη:

- Τα υψηλά επίπεδα του D-dimer στο αίμα συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 [69].
- Ακόμη και μετά την προσαρμογή για παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τη μορφή θεραπειών, η σχέση πιθανοτήτων ήταν 3,62 (95% CI 2,07–6,03) για το υψηλότερο τεταρτημόριο D-dimer σε σύγκριση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο που χρησιμοποιήθηκε ως αναφορά [69].
- Η αύξηση των επιπέδων D-dimer συνδέθηκε με σημαντικά και ανεξάρτητα υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών καρδιαγγειακής νόσου που σχετίζονται με την αιτία [69].

D-dimer και σταθερή στεφανιαία νόσο:

- Τα επίπεδα D-dimer προβλέπουν τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο αρτηριακών και φλεβικών επεισοδίων, τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα και τη θνησιμότητα από μη καρδιαγγειακές παθήσεις, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου, σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο [68].

D-dimer και γενικός πληθυσμός:

- Το D-dimer ήταν πιο υψηλό με την αύξηση της ηλικίας, το θηλυκό φύλο, τον διαβήτη, την υπέρταση, την προ υπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, και τα υψηλότερα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης [70].
- Η σχέση μεταξύ του D-dimer και των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου παραμένει ανεξήγητη από παθοφυσιολογική άποψη. Παρόλα αυτά, ακόμη και με την προσαρμογή για αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, το D-dimer συνεχίζει να συσχετίζεται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [70].

Συνοψίζοντας, οι έρευνες υποδεικνύουν ότι το D-dimer αποτελεί πολύτιμο δείκτη για την πρόβλεψη καρδιαγγειακών επιπτώσεων και θνησιμότητας σε διάφορες ομάδες

ασθενών, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, διαβήτη, σταθερή στεφανιαία νόσο, και γενικό πληθυσμό. Η συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων D-dimer και υψηλότερου κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων και θνησιμότητας υπογραμμίζει την πιθανή χρησιμότητα του D-dimer ως προγνωστικού δείκτη στη διαχείριση των Καρδιαγγειακών Νοσημάτων.

7.4 Λιποπρωτεΐνη α

Η λιποπρωτεΐνη (α) (Lp(a)) αποτελεί ένα σωματίδιο που μοιάζει με τη χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας (LDL) και σχηματίζει σύνδεση με την απολιποπρωτεΐνη (α). Έχει εδραιωθεί επίσης ως παράγοντας που συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (CVD), ιδίως σε σχέση με τη στεφανιαία νόσο (CHD). Η υψηλή συγκέντρωση της Lp(a) έχει παρατηρηθεί να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε πολλές μελέτες παρατήρησης, ενώ τα δεδομένα από πειραματικές μελέτες υποδηλώνουν γενικά μια παθοφυσιολογική επίδραση. Οι ευρωπαϊκές οδηγίες για τη διαχείριση της δυσλιπιδαιμίας του 2016 και οι οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας/Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας του 2018 για τη διαχείριση της χοληστερόλης στο αίμα συνέστησαν την ενσωμάτωση μετρήσεων Lp(a) στην αξιολόγηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε υποομάδες κινδύνου [71].

Η Lp(a) επηρεάζει την υγεία δρώντας μέσω της προαγωγού φλεγμονής, της αθηρογένεσης, της ασβεστοποίησης και της θρόμβωσης. Παθοφυσιολογικές, παρατηρητικές και γενετικές μελέτες υποδεικνύουν πιθανή σχέση μεταξύ υψηλών επιπέδων Lp(a) και της ανάπτυξης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου και της στένωσης της αορτικής βαλβίδας λόγω ασβετώσεων. Εκτιμάται ότι το 20% έως 25% του παγκόσμιου πληθυσμού έχει επίπεδα Lp(a) ίσα ή υψηλότερα των 50 mg/dL. Αυτό το επίπεδο έχει χαρακτηριστεί από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκληρώσεως ως σημαντικό παράγοντα που συνδέεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [72].

Η επανεμφάνιση της Lp(a) αποτελεί ενδιαφέρον στον κλινικό χώρο έχει επιφέρει αυξημένη προσοχή σχετικά με τον ρόλο της στην αθηρογένεση και τις ενδεχόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη μείωση των επιπέδων της Lp(a) [20]. Η Lp(a) συσχετίζεται με επεισόδια καρδιαγγειακής νόσου που επαναλαμβάνονται σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, και η μέτρησή της έχει προταθεί ως μέθοδος αξιολόγησης του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε διάφορες υποομάδες κινδύνου [71].

Συνοπτικά, η Lp(a) αναδεικνύεται ως ένας γενετικά καθορισμένος, αιτιολογικός, και ευρέως διαδεδομένος παράγοντας κινδύνου για την αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, ιδίως για τη στεφανιαία νόσο. Η υψηλή συγκέντρωση της Lp(a) συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, σύμφωνα με πολλές παρατηρησιακές μελέτες, ενώ τα δεδομένα από πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν την ιδέα μιας παθοφυσιολογικής επίδρασης. Η σύσταση περί συμπερίληψης των μετρήσεων της Lp(a) στην αξιολόγηση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε διάφορες υποομάδες κινδύνου έχει προταθεί σε διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες. Επιπλέον, η επανεμφάνιση της Lp(a) σε ευρύτερο

κλινικό πεδίο έχει επισύρει αυξημένο ενδιαφέρον στον ρόλο της στην αθηρογένεση και στις δυνατότητες θεραπείας μείωσης της Lp(a).

7.5 NT-proBNP

Το NT-proBNP, ένα προορμόνο του νατριουρητικού πεπτιδίου του εγκεφάλου (NT-proBNP), αντιπροσωπεύεται από μια ανενεργή πρωτεΐνη με 76 αμινοξέα στην N-τερματική πλευρά. Αυτή η πρωτεΐνη διακόπτεται, απελευθερώνοντας το νατριουρητικό πεπτίδιο 32 (BNP) του εγκεφάλου. Το γονίδιο BNP στο χρωμόσωμα 1 κωδικοποιεί την προ ορμόνη proBNP, μια πρωτεΐνη που αποτελείται από 108 αμινοξέα [74]. Το BNP είναι ένα πολυπεπτίδιο 32 αμινοξέων που περιέχει μια δομή δακτυλίου 17 αμινοξέων με δισουλφιδικό δεσμό που συνδέει δύο υπολείμματα κυστεΐνης [75]. Το NT-proBNP διαθέτει μεγαλύτερη διάρκεια ημιζωής στο αίμα, βιολογική αδράνεια και χαμηλότερη βιολογική μεταβλητότητα σε σύγκριση με το BNP [76]. Τόσο το BNP όσο και το NT-proBNP είναι εφικτό να μετρηθούν με πλήρως αυτοματοποιημένες και εμπορικά διαθέσιμες αναλύσεις, με τις συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα να εκφράζονται σε μονάδες pg/ml ή pmol/l [77].

Το NT-proBNP έχει υποστεί εκτενή έρευνα όσον αφορά τη συσχέτισή του με την καρδιαγγειακή νόσο (CVD). Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει την σχέση μεταξύ του NT-proBNP, της αρτηριακής πίεσης και των καρδιαγγειακών συμβάντων, παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την πιθανή χρησιμότητά του ως βιοδείκτη για την αξιολόγηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Μια έρευνα που δημοσιεύτηκε στο Journal of the American College of Cardiology (JACC) το 2021 εξέτασε την αλληλεπίδραση μεταξύ του NT-proBNP, της αρτηριακής πίεσης και των καρδιαγγειακών συμβάντων, χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη μελέτη Κίνδυνος Αθηροσκλήρωσης στις Κοινότητες (ARIC). Η έρευνα είχε ως στόχο να εξετάσει εάν το NT-proBNP βοηθά στον εντοπισμό ατόμων με υψηλότερο κίνδυνο για συμβάντα καρδιαγγειακής νόσου στις κατηγορίες συστολικής αρτηριακής πίεσης (SBP), διαστολικής αρτηριακής πίεσης (DBP) ή παλμικής πίεσης (PP). Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η αυξημένη συγκέντρωση NT-proBNP σχετίζεται ανεξάρτητα με την καρδιαγγειακή νόσο και τη θνησιμότητα στις κατηγορίες SBP, DBP και PP, ενώ συνδράμει στον εντοπισμό ατόμων με υψηλότερο κίνδυνο. Συγκεκριμένα, οι συμμετέχοντες με υπέρταση στάδιο 1, αλλά υψηλό NT-proBNP, παρουσίασαν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με εκείνους με υπέρταση στάδιο 2, αλλά χαμηλό NT-proBNP [78].

Σε ένα άλλο ερευνητικό έργο, που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Hypertension Research, εξετάστηκε η υπόθεση ότι η σχέση μεταξύ του NT-proBNP και της καρδιαγγειακής νόσου (CVD) οφείλεται στην αρτηριακή πίεση τη νύχτα στο σπίτι [79]. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η αρτηριακή πίεση τη νύχτα στο σπίτι λειτουργεί ως ενδιάμεσος παράγοντας στη σύνδεση μεταξύ NT-proBNP και καρδιαγγειακής νόσου (CVD), επισημαίνοντας τον πιθανό ρόλο του NT-proBNP ως δείκτη για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Συνολικά, τα δεδομένα από αυτές τις ερευνητικές μελέτες υποδηλώνουν ότι το NT-proBNP αποτελεί πολύτιμο δείκτη για τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Οι αυξημένες

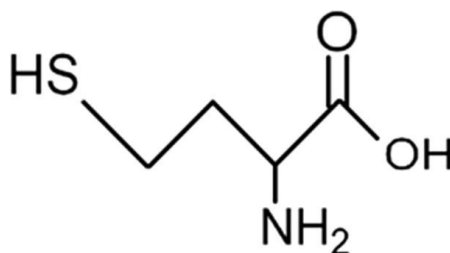
συγκεντρώσεις NT-proBNP συσχετίζονται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και θνησιμότητας σε διάφορα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Η χρήση του NT-proBNP ως βιοδείκτη μπορεί να συμβάλει στον εντοπισμό ατόμων με υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο. Εντούτοις, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την πλήρη κατανόηση του πιθανού ρόλου του NT-proBNP στην κλινική πράξη και τη συμβολή του στην αξιολόγηση και διαχείριση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.

7.6 Ομοκυστεΐνη

Η ομοκυστεΐνη αποτελεί ένα μη πρωτεϊνογόνο αμινοξύ που περιέχει σουλφύδρυλο, προερχόμενο από τη μεθειονίνη, και αντιστοιχεί σε ομόλογο της κυστεΐνης. Από δύο βασικές οδούς ρυθμίζεται η συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης :

- Επαναμεθυλίωση με μεθειονίνη
- Μεταθείωση σε κυστεΐνη με την ταυτόχρονη υδρόθειου [80]

Το 1932 έγινε η σύνθεση της ομοκυστεΐνης από τον Vincent du Vigneaud, ο οποίος μελετούσε το θείο της ινσουλίνης [81].



Εικόνα 7.6-1 Δομή της Ομοκυστεΐνης

Η αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης, γνωστή ως υπερομοκυστεϊναιμία (hHcy), μπορεί να προκύψει από διάφορους παράγοντες, όπως διατροφή, τρόπος ζωής, διάφορα φάρμακα ή γενετικοί παράγοντες. Αυτή η υπερεπίπεδη ομοκυστεΐνη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για συστηματική αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακή νόσο (CVD) [80].

Ωστόσο, υπάρχει μια διαφορετική ιατρική κατάσταση που χαρακτηρίζεται ως υπερομοκυστεϊναιμία, και αυτή αντιστοιχεί σε ένα ασυνήθιστα υψηλό επίπεδο ομοκυστεΐνης στο αίμα, δηλαδή πάνω από 15 $\mu\text{mol/L}$. Στη γενική πληθυσμιακή στάθμη, τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα κυμαίνονται συνήθως από 5,0 έως 15,0 $\mu\text{mol/L}$ όταν μετρώνται με χρήση υψηλής απόδοσης υγρής χρωματογραφίας (HPLC), ενώ με μεθόδους

ανοσοπροσδιορισμού οι μετρήσεις κυμαίνονται από 5,0 έως 12,0 $\mu\text{mol/L}$. Η υπερομοκυστεϊναιμία εμφανίζεται όταν τα ένζυμα που απαιτούνται για τη μείωση της ομοκυστεϊνης έχουν μια μετάλλαξη που ενδέχεται να μειώσει τη δράση τους, όπως η μετάλλαξη C677T στην MTHFR.

Είναι γνωστό ότι η στεφανιαία νόσος προκύπτει από τη στένωση ή απόφραξη των αρτηριών και των αγγείων που παρέχουν οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά στην καρδιά. Από το 1990, η ομοκυστεϊνη έχει προσδιοριστεί ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου. Σε παράλληλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε για αναλύσεις υποομάδας, διαπιστώθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεϊνης αλληλεπιδρούν με υψηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική δυσλειτουργία. [83].

Στο αίμα και στους ιστούς, η υψηλή ομοκυστεϊνη μπορεί να επιφέρει οξειδωτικό στρες, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και σκλήρυνση των αγγείων. Παράλληλα, η ομοκυστεϊνη συμβάλλει στην ανάπτυξη των κλασικών παραγόντων των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η μείωση της υπερομοκυστεϊναιμίας μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση φολικού οξέος, καθώς και των βιταμινών B2, B6 και B12. Ωστόσο, παρά τη μείωση αυτή, δεν έχει παρατηρηθεί συνοδευτική μείωση των επιπλοκών της στεφανιαίας νόσου. Παρά ταύτα, σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες ενημερώσεις από την Ευρωπαϊκή και Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, η ομοκυστεϊνη δεν αναφέρεται πλέον ως παράγοντας πρόληψης των καρδιαγγειακών επεισοδίων.

7.7 Ινωδογόνο

Το ινωδογόνο είναι μια πολύπλοκη και ινώδης γλυκοπρωτεΐνη που αποτελείται από τρία ζεύγη πολυπεπτιδικών αλυσίδων α , β και γ , συνδεδεμένων μεταξύ τους με 29 δισουλφιδικούς δεσμούς. Τα γονίδια FGA, FGB και FGG είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση των πολυπεπτιδικών αλυσίδων α , β και γ αντίστοιχα.

Το ινωδογόνο παρουσιάζει μήκος 45 nm και περιλαμβάνει σφαιρικές περιοχές σε κάθε άκρο. Η παρουσία ισχυρών και ασθενώς συνδεδεμένων ιόντων ασβεστίου αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για τη διατήρηση της δομής και της λειτουργίας του ινωδογόνου [84].



Εικόνα 7.7-1 Η δομή του Ινωδογόνου

Το ινωδογόνο παράγεται και εκκρίνεται στο αίμα από τα ηπατοκύτταρα, ενώ μικρές ποσότητες φαίνεται να εντοπίζονται στα κύτταρα του ενδοθηλίου. Αυτή η γλυκοπρωτεϊνική ουσία αντιπροσωπεύει έναν δείκτη φλεγμονής, ενώ αποτελεί και κύριο καθοριστικό παράγοντα της θρόμβωσης και αιμορραγίας. Σύμφωνα με κλινικά επιδημιολογικά δεδομένα, η υψηλότερη συγκέντρωση ινωδογόνου στον ορό αποτελεί προγνωστικό δείκτη για τον κίνδυνο ανάπτυξης πρωτοπαθών καρδιαγγειακών παθήσεων στον γενικό πληθυσμό, αλλά επίσης για τον κίνδυνο ανάπτυξης δευτερογενών καρδιαγγειακών συμβάντων μεταξύ ασθενών [85].

Το ινωδογόνο μπορεί να επηρεάσει την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων, ιδίως της στεφανιαίας νόσου. Σε ανδρικό και γυναικείο πληθυσμό, κάθε αύξηση των επιπέδων ινωδογόνου συνδέεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων [86]. Σύμφωνα με τη μελέτη Framingham, πραγματοποιήθηκε η μέτρηση του ινωδογόνου ταυτόχρονα με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως το κάπνισμα. Παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα υπερβαίνουν τα 450 mg/dl, ανεξαρτήτως φύλου [87]. Τέλος, σύμφωνα με ερευνητικές εργασίες, το ινωδογόνο αναδεικνύεται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα [88].

7.8 Ιντερλευκίνη 6 – IL-6

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) αποτελεί μια κυτοκίνη που λειτουργεί ως κλειδί για τη διατήρηση της ομοιόστασης. Σε περιπτώσεις όπου η ομοιόσταση διαταράσσεται λόγω μολύνσεων ή ιστικών τραυματισμών, η IL-6 παράγεται άμεσα, συμβάλλοντας στην άμυνα του οργανισμού έναντι του αναδυόμενου στρες. Αυτό συμβαίνει μέσω της ενεργοποίησης των αποκρίσεων οξείας φάσης και του ανοσοποιητικού. Παρόλα αυτά, η υπερβολική και επίμονη παραγωγή της IL-6 μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικές επιδράσεις [89].

Το γονίδιο για την IL-6 στον άνθρωπο έχει εντοπιστεί στο χρωμόσωμα 7 και εμπλέκεται στον έλεγχο της ενεργοποίησης, του πολλαπλασιασμού, καθώς και στην επιβίωση και απόπτωση των κυττάρων. Η IL-6 παράγεται από διάφορα κύτταρα και ιστούς, όπως τα λευκοκύτταρα, τα λιποκύτταρα και το ενδοθήλιο. Αποτελεί έναν σημαντικό βιοδείκτη καρδιακής λειτουργίας και δυσλειτουργίας [90].

Η IL-6 μπορεί να συμβάλλει στην πρόοδο της βλάβης του μυοκαρδίου και τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, με τα υψηλά επίπεδα της συνδεόμενα ακόμη και με σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Όταν τα επίπεδα της IL-6 αυξάνονται έντονα και συνεχώς, αυτό μπορεί να προκαλέσει τραυματισμό του μυοκαρδίου, διασπά τα δίκτυα των κυτοκινών και οδηγεί στην κάθαρση του ιού κατά την ιογενή μυοκαρδίτιδα [91].

7.9 Κινάση κρεατίνης-MB (CK-MB)

Η κινάση κρεατίνης-MB (CK-MB) αντιπροσωπεύει έναν σημαντικό δείκτη που εφαρμόζεται για τη διάγνωση του καρδιακού εμφράγματος και άλλων καρδιακών

παθήσεων. Πρόκειται για ένα διμερές ένζυμο που καταλύει την αναστρέψιμη φωσφορυλίωση της κρεατίνης από το ATP. Το CK-MB εντοπίζεται στο μυοκάρδιο και τους σκελετικούς μύες, αν και σε μικρότερες ποσότητες. Η παρουσία του CK-MB στο μυοκάρδιο το καθιστά έναν εξαιρετικά ειδικό και ευαίσθητο δείκτη για την ανίχνευση μυοκαρδιακής βλάβης. Αυξημένα επίπεδα CK-MB στο αίμα παρουσιάζουν εξαιρετική ειδικότητα και ευαισθησία στον προσδιορισμό εμφράγματος του μυοκαρδίου [92].

Η τυποποίηση των αναλύσεων μάζας CK-MB αναδείχθηκε ως ένα ενδιαφέρον θέμα στην ιατρική κοινότητα. Η Αμερικανική Ένωση για την Κλινική Χημεία (AACC) οργάνωσε μια επιτροπή με σκοπό τον εντοπισμό και την επικύρωση ενός τυπικού υλικού CK-MB, με σκοπό τη βελτίωση της συγκρισιμότητας των αναλύσεων CK-MB. Η επιτροπή χρησιμοποίησε το ανασυνδυασμένο CK-MB ως υλικό αναφοράς για την τυποποίηση των προσδιορισμών μάζας CK-MB [93]. Στο πλαίσιο της λήψης αποφάσεων σχετικά με τον πόνο στο στήθος, έχει διερευνηθεί η χρήση του CK-MB συναρτήσει με άλλους βιοδείκτες, όπως η μυοσφαιρίνη και η συνολική CPK. Ο στόχος αυτών των μελετών είναι να διαπιστωθεί ο ρόλος του CK-MB στην έγκαιρη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου και στη διαχείριση ασθενών που παρουσιάζουν πόνο στο στήθος [94]. Ερευνητικά ευρήματα έχουν αποκαλύψει την σύνδεση της CK-MB με την καρδιαγγειακή αιμοδυναμική, και η αναστολή της έχει αποδειχθεί ότι επιφέρει μείωση της αρτηριακής πίεσης [95]. Η προσπάθεια τυποποίησης των αναλύσεων μάζας CK-MB αποτελεί κεντρικό θέμα έρευνας, με στόχο τη βελτίωση της συγκρισιμότητας των μετρήσεων CK-MB. Σε αυτήν την προσπάθεια, εξετάζεται η χρήση ανασυνδυασμένου CK-MB ως υλικού αναφοράς [96].

Συνολικά, η CK-MB αποδεικνύεται ως πολύτιμος δείκτης για τη διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και άλλων καρδιαγγειακών παθήσεων. Η έρευνα έχει επικεντρωθεί στην τυποποίηση των αναλύσεων μάζας CK-MB και στην ανάδειξη της συσχέτισης τους με την καρδιαγγειακή αιμοδυναμική. Παρόλο που το CK-MB δεν είναι απόλυτα ειδικό για την καρδιά, η σημαντική παρουσία του στο μυοκάρδιο το καθιστά έναν εξαιρετικά ειδικό και ευαίσθητο δείκτη για την ανίχνευση μυοκαρδιακής βλάβης.

8 Μέθοδοι προσδιορισμού καρδιαγγειακών βιοδεικτών

8.1 Μέτρηση CRP

Η νεφελομετρία αντιπροσωπεύει μια ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική για την ανίχνευση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) σε κλινικό περιβάλλον. Στο πλαίσιο αυτής της μεθόδου, χρησιμοποιείται ένα νεφελόμετρο για την ακριβή μέτρηση της συγκέντρωσης της CRP σε ένα δείγμα, βασισμένο στις ιδιότητες διάχυσης του φωτός από τον αντισώμα-αντιγόνο σύμπλεγμα που δημιουργείται με τα σωματίδια λατέξ στο δείγμα εξέτασης. Οι ποσοτικοί προσδιορισμοί της CRP έχουν αποδείξει την κλινική τους χρησιμότητα για διάφορες παθήσεις, ιδίως ως απάντηση σε φλεγμονώδη ερεθίσματα.

Μέτρηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στο αίμα:

Η νεφελομετρία με λέιζερ αποτελεί μια τεχνική που εφαρμόζεται για τον εντοπισμό της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στο αίμα. Αυτή η μέθοδος βασίζεται στις μεταβολές στη διάχυση του φωτός που προκαλούνται από την παρουσία CRP στο δείγμα. Η διαδικασία περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια :

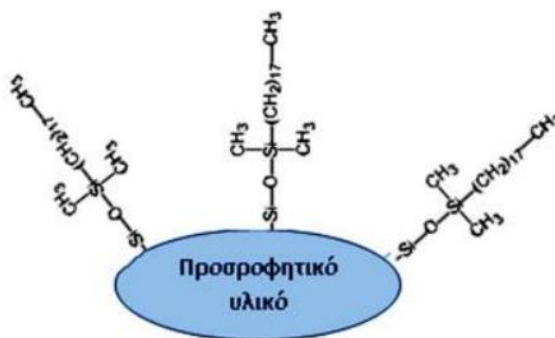
- Προετοιμασία δείγματος : Το δείγμα αίματος αραιώνεται και αναμιγνύεται με ένα αντιδραστήριο που περιέχει αντισώματα κατά της CRP.
- Επώαση : Το μείγμα επωάζεται για μια συγκεκριμένη περίοδο, επιτρέποντας στα αντισώματα αντι-CRP να συνδεθούν με τα μόρια CRP στο δείγμα.
- Νεφελομετρία : Το μείγμα στη συνέχεια εισάγεται σε ένα νεφελόμετρο λέιζερ, το οποίο μετρά την ποσότητα του φωτός που σκεδάζεται από τα σωματίδια στο δείγμα. Η ένταση του σκεδαζόμενου φωτός είναι ανάλογη με τη συγκέντρωση της CRP στο δείγμα.
- Ποσοτικοποίηση : Η ένταση του σκεδαζόμενου φωτός χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση της συγκέντρωσης της CRP στο δείγμα.

Αυτή η τεχνική έχει εφαρμοστεί σε διάφορες ερευνητικές εργασίες για τον καθορισμό των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στο αίμα. Χρησιμοποιείται, για παράδειγμα, για τον εντοπισμό φλεγμονωδών καταστάσεων και την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

8.2 Μέτρηση Ομοκυστεΐνης

Η Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης Αντίστροφης Φάσης (RP-HPLC) αποτελεί μια αποτελεσματική αναλυτική μέθοδο που χρησιμοποιείται για τον διαχωρισμό, την ταυτοποίηση και τον ποσοτικό προσδιορισμό βιομορίων σε πολύπλοκα μείγματα. Ευρέως χρησιμοποιείται στον τομέα της έρευνας για βιοδείκτες καρδιαγγειακών παθήσεων (CVD) με σκοπό την ανάλυση διαφόρων βιομορίων, όπως πρωτεΐνες, πεπτίδια και μεταβολίτες.

Η RP-HPLC βασίζεται στην αρχή της χρωματογραφίας κατάτμησης, όπου η στατική φάση είναι μη πολική, ενώ η κινητή φάση είναι πολική. Στην RP-HPLC, η στατική φάση αποτελείται από ένα μη πολικό υδρόφοβο υλικό, όπως μια στήλη πυριτίου με δεσμό C18, ενώ η κινητή φάση είναι ένας πολικός διαλύτης, όπως το νερό ή το ακετονιτρίλιο. Το δείγμα που θέλουμε να αναλύσουμε διαλύεται στην κινητή φάση και εισέρχεται στο σύστημα HPLC. Καθώς το δείγμα διέρχεται από τη στήλη, οι μη πολικές ουσίες αλληλεπιδρούν με τη μη πολική στατική φάση, με αποτέλεσμα να παραμένουν περισσότερο στη στήλη. Οι αναλυόμενες ουσίες στη συνέχεια απελευθερώνονται από τη στήλη, αυξάνοντας την πολικότητα της κινητής φάσης, και οι χρόνοι κατακράτησης τους καταγράφονται.



Εικόνα 8.2-1 Σχηματική αναπαράσταση της στατικής φάσης μίας στήλης C18

Επίσης, η RP-HPLC είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο στην έρευνα των βιοδεικτών για καρδιαγγειακές παθήσεις, προσφέροντας ανάλυση ποικίλων βιομορίων, όπως πρωτεΐνες, πεπτίδια και μεταβολίτες. Μια από τις βασικές εφαρμογές της RP-HPLC στην έρευνα των καρδιαγγειακών βιοδεικτών είναι η ανάλυση των προφίλ πρωτεΐνης του ορού σε ασθενείς με διάφορες καρδιακές παθήσεις. Μια μελέτη που δημοσιεύτηκε στο PMC χρησιμοποίησε την ευαίσθητη τεχνική HPLC-LIF για την ανάλυση του ορού αίματος ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα. Η έρευνα κατέγραψε τα προφίλ πρωτεΐνης του ορού, συγκρίνοντας υγιείς εθελοντές με ασθενείς που έπασχαν από διάφορες καρδιακές παθήσεις, χρησιμοποιώντας το σύστημα HPLC-LIF που αναπτύχθηκε στο εργαστήριο τους [97]. Με αυτήν την προσέγγιση, ήταν δυνατός ο εντοπισμός πιθανών βιοδεικτών για καρδιαγγειακή νόσο μέσω της ανάλυσης των διαφορών στα προφίλ πρωτεΐνης στον ορό υγιών ατόμων σε σύγκριση με αυτόν των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο.

Η RP-HPLC αποτελεί ισχυρή αναλυτική τεχνική που χρησιμοποιείται εκτενώς στην έρευνα των βιοδεικτών για καρδιαγγειακές παθήσεις, επιτρέποντας τον διαχωρισμό και τον προσδιορισμό ποικίλων βιομορίων, όπως πρωτεΐνες, πεπτίδια και μεταβολίτες. Έχει χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση των προφίλ πρωτεϊνών στον ορό ασθενών με διάφορες

καρδιακές παθήσεις και τη μέτρηση βιοδεικτών που σχετίζονται με την οξειδωαναγωγή στην καρδιαγγειακή νόσο. Η εφαρμογή της RP-HPLC στην έρευνα των βιοδεικτών για καρδιαγγειακές παθήσεις έχει προσφέρει σημαντικές γνώσεις για την παθογένεση της νόσου, καθώς και για τον εντοπισμό πιθανών βιοδεικτών προς χρήση στην έγκαιρη διάγνωση και διαχείριση της.

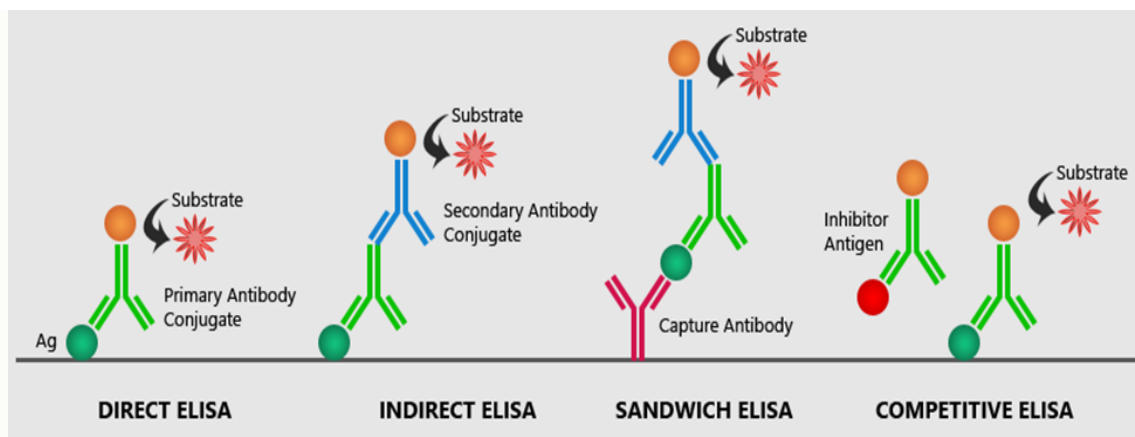
Μέτρηση της Ομοκυστεΐνης:

Η αντίστροφη φάση υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (RP-HPLC) αποτελεί μια τεχνική που χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό της ομοκυστεΐνης, ενός θειικού αμινοξέος. Η ομοκυστεΐνη λειτουργεί ως μεσαίος προϊόντος στο μεταβολικό μονοπάτι από τη μεθειονίνη προς την κυστεΐνη. Υπάρχουν πολλές μέθοδοι HPLC για τον προσδιορισμό της ομοκυστεΐνης, και μία από αυτές βασίζεται στα ακόλουθα στάδια :

- Προετοιμασία δείγματος : Το δείγμα αίματος αραιώνεται και αναμειγνύεται με ένα αντιδραστήριο που περιέχει έναν αναγωγικό παράγοντα, όπως τρις-(2-καρβοξυαιθυλο)-φωσφίνη, και έναν παράγοντα παραγωγοποίησης, όπως αμμώνιο 7-φθοροβενζο-2-οξα-1,3 -διαζολο-4-σουλφονικό.
- Επώαση : Το μείγμα επώάζεται για μια συγκεκριμένη περίοδο, επιτρέποντας στον αναγωγικό παράγοντα να μειώσει τους δισουλφιδικούς δεσμούς στην ομοκυστεΐνη και στον παράγοντα παραγωγοποίησης να παραγωγοποιήσει την ανηγμένη ομοκυστεΐνη.
- Χρωματογραφία : Το μίγμα στη συνέχεια εισάγεται σε ένα σύστημα HPLC ανάστροφης φάσης, το οποίο διαχωρίζει την ομοκυστεΐνη από άλλες θειόλες με βάση τις χημικές τους ιδιότητες. Η κινητή φάση τυπικά αποτελείται από ένα ρυθμιστικό διάλυμα, όπως 0,1 mol/l KH_2PO_4 , με 5% μεθανόλη, ρυθμισμένο σε pH 2,7 με ορθοφωσφορικό οξύ.
- Ανίχνευση : Η διαχωρισμένη ομοκυστεΐνη ανιχνεύεται χρησιμοποιώντας έναν κατάλληλο ανιχνευτή, όπως έναν ανιχνευτή UV ή έναν ανιχνευτή φθορισμού.
- Ποσοτικοποίηση : Η ένταση του ανιχνευόμενου σήματος χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση της συγκέντρωσης ομοκυστεΐνης στο δείγμα.

8.3 Μέτρηση της καρδιακής τροπονίνης I (cTnI)

Η Ενζυμική Ανοσοροφητική Δοκιμασία (ELISA) αποτελεί σημαντική αναλυτική τεχνική στην κλινική διάγνωση και έρευνα, χρησιμοποιούμενη ευρέως για τον ποσοτικό προσδιορισμό και την ανίχνευση αντιγόνων ή αντισωμάτων σε βιολογικά δείγματα. Βασίζεται στην αλληλεπίδραση αντιγόνου-αντισώματος, όπου το ειδικό αντίσωμα συλλαμβάνει το αντίστοιχο αντιγόνο, ενώ ένα δευτερεύον αντίσωμα που συνδέεται με ένζυμο χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό του δεσμευμένου αντιγόνου. Έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι ELISA η άμεση (Direct), η έμμεση, η ανταγωνιστική (Competitive), η διπλή (Sandwich), η ανάστροφη (Reverse) και η άμεση και έμμεση κυτταρική ELISA. Στην εικόνα απεικονίζονται οι διάφοροι τύποι ELISA.



Εικόνα 8.3 -1 Τύποι ELISA

Η τεχνική της ενζυμικής Ανοσοροφητικής δοκιμασίας (ELISA) αποτελεί μια δημοφιλή μέθοδο για τον εντοπισμό της καρδιακής τροπονίνης I (cTnI) στον ορό του ανθρώπου. Οι διαδικασίες της μεθόδου ELISA περιλαμβάνουν τα ακόλουθα στάδια :

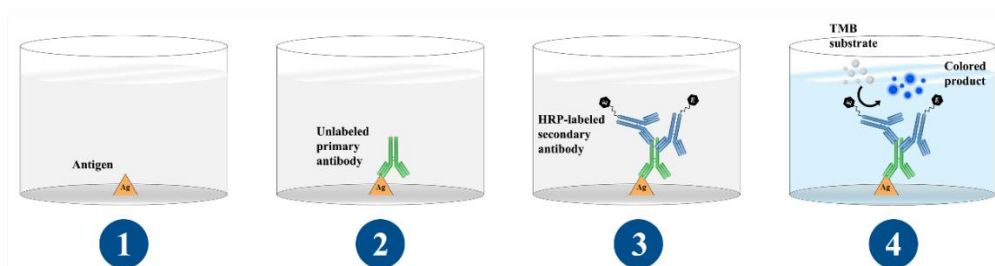
- Προετοιμασία δείγματος : Το δείγμα αίματος αραιώνεται και αναμιγνύεται με ένα αντιδραστήριο που περιέχει αντισώματα anti-cTnI.
- Επώαση : Το μείγμα επωάζεται για μια συγκεκριμένη περίοδο, επιτρέποντας στα αντισώματα anti-cTnI να συνδεθούν με τα μόρια cTnI στο δείγμα.
- Πλύσιμο : Οι μη δεσμευμένες πρωτεΐνες και τα αντιδραστήρια απομακρύνονται με πλύσιμο των φρεατίων με ρυθμιστικό διάλυμα.
- Ανίχνευση : Ένα δευτερεύον αντίσωμα, συζευγμένο με ένα ένζυμο όπως η υπεροξειδάση του αγριοραπάνου (HRP), προστίθεται στα φρεάτια. Αυτό το αντίσωμα συνδέεται με το σύμπλεγμα cTnI-αντισώματος, σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο ενζύμου-αντισώματος-στόχου.

- Προσθήκη υποστρώματος : Προστίθεται διάλυμα υποστρώματος που αντιδρά με το σύμπλοκο ενζύμου-αντισώματος-στόχου για να παραχθεί ένα έγχρωμο προϊόν. Η ένταση αυτού του σήματος είναι ευθέως ανάλογη με τη συγκέντρωση του cTnI στο δείγμα.
- Μέτρηση απορρόφησης : Η ανάπτυξη χρώματος διακόπτεται με την προσθήκη ενός διαλύματος τερματισμού, αλλάζοντας το χρώμα σε κίτρινο. Η συγκέντρωση του cTnI είναι ευθέως ανάλογη με την ένταση χρώματος του δείγματος δοκιμής. Η απορρόφηση μετράται φασματοφωτομετρικά στα 450 nm.

Η τεχνική ELISA είναι μια μέθοδος ενζυμικής ανοσοανάλυσης, όπου ένα μη ειδικό ή ομοιοπολικό αντιγόνο απορροφάται σε μια στερεά φάση, όπως ένας μικροτιτλοδότης, ένα μαγνητικό σωματίδιο ή ένα πλαστικό σφαιρίδιο. Αυτή η προσάρτηση διευκολύνει τον διαχωρισμό αντιδραστηρίων που δεσμεύονται από αντισώματα από αυτά που παραμένουν ελεύθερα. Στην πιο συνηθισμένη προσέγγιση της τεχνικής ELISA, το αντιγόνο που πρόκειται να ποσοτικοποιηθεί προστίθεται σε ένα δείγμα ή ένα βαθμονομητή και συνδέεται με ένα αντίσωμα στερεάς φάσης. Μετά το πλύσιμο, προστίθεται ένα επισημασμένο με ένζυμο αντίσωμα, δημιουργώντας ένα "σύμπλεγμα σάντουιτς" ενζύμου στερεάς φάσης Ab-Ag-Ab. Το μη δεσμευμένο αντίσωμα στη συνέχεια ξεπλένεται, και προστίθεται ένζυμικό υπόστρωμα. Η ποσότητα του παραγόμενου προϊόντος σχετίζεται με την ποσότητα του αντιγόνου στο δείγμα. [98].

Έμμεση ELISA

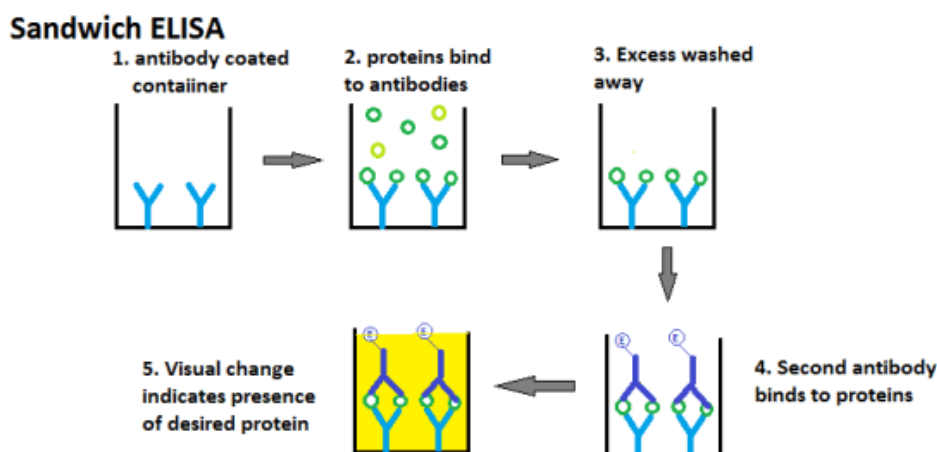
Η έμμεση ELISA είναι μια τεχνική ανοσοανάλυσης που επιτρέπει την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση ενός αντισώματος. Σε αυτήν τη μέθοδο, ο ορός ή άλλο δείγμα που περιέχει το πρωτογενές αντίσωμα τοποθετείται σε ένα φρεάτιο πλάκας μικροτιτλοδότησης. Το πρωτογενές αντίσωμα, το οποίο είναι επικαλυμμένο με το αντιγόνο, αντιδρά με το ακινητοποιημένο αντιγόνο στο φρεάτιο. Αφού απομακρυνθούν τα ελεύθερα μόρια πρωτογενούς αντισώματος, πραγματοποιούνται εκπλύσεις, και η παρουσία αντισώματος δεσμευμένου στο αντιγόνο ανιχνεύεται με την προσθήκη συζευγμένου με αντίσωμα δευτερογενούς αντισώματος. Με εκπλύσεις αφαιρούνται τα ελεύθερα μόρια δευτερογενούς αντισώματος, και προστίθεται στο υπόστρωμα του ενζύμου. Χρησιμοποιώντας ειδικούς φασματοφωτομετρικούς μετρητές πλακών, μπορεί να μετρηθεί η ποσότητα του έγχρωμου προϊόντος, επιτρέποντας τη μέτρηση της απορρόφησης σε μια πλάκα 96 θέσεων από όλα τα φρεάτια μερικών δευτερολέπτων.



Εικόνα 8.3-2 Παρουσίαση της ρύθμισης της χρωματομετρικής έμμεσης ELISA

ELISA τύπου σάντουιτς

Σε αυτήν την τεχνική αντί για αντιγόνο ακινητοποιείται το αντίσωμα στο φρεάτιο πλάκας μικροτιτλοδότησης. Δείγμα το οποίο περιέχει αντιγόνο προστίθεται και αφήνεται να αντιδράσει με το ακινητοποιημένο αντίσωμα. Αφού πραγματοποιηθεί έκπλυση στο φρεάτιο, προστίθεται ένα δευτερογενές συζευγμένο με ένζυμο αντίσωμα, με ειδικότητα έναντι διαφορετικού επιτόπου του αντιγόνου και αφήνεται να αντιδράσει με το δεσμευμένο αντιγόνο. Μετά την απομάκρυνση των ελεύθερων δευτερογενών αντισωμάτων με έκπλυση, προστίθεται το υπόστρωμα και μετριέται το έγχρωμο προϊόν της αντίδρασης.

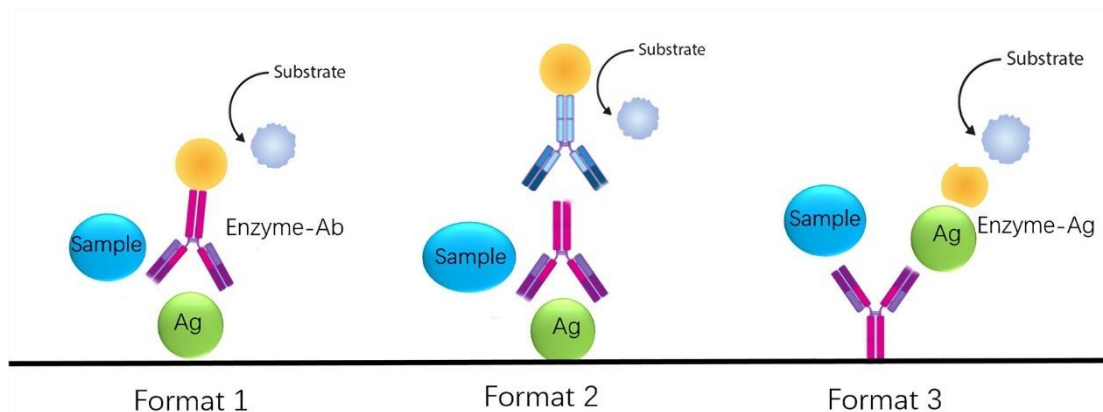


Εικόνα 8.3-3 Sandwich ELISA

Ανταγωνιστική ELISA

Η διαδικασία ξεκινά με την επώαση του αντισώματος σε ένα διάλυμα που περιέχει το αντιγόνο. Έπειτα, το μείγμα αντιγόνου-αντισώματος προστίθεται σε ένα φρεάτιο πλάκας μικροτιτλοδότησης, το οποίο είναι επικαλυμμένο με το αντιγόνο. Ακολούθως, προστίθεται δευτερογενές αντίσωμα που είναι συζευγμένο με ένζυμο και έχει ειδικότητα έναντι του ισοτύπου του πρωτογενούς αντισώματος. Αυτό γίνεται με σκοπό τον προσδιορισμό της ποσότητας του κύριου αντισώματος που έχει δεσμευτεί στο φρεάτιο.

Στην ανταγωνιστική ELISA, η απορρόφηση είναι αντίστροφα ανάλογη με τη συγκέντρωση του αντιγόνου στο αρχικό δείγμα. Με άλλα λόγια, όσο υψηλότερη είναι η συγκέντρωση του αντιγόνου, τόσο πιο χαμηλή είναι η απορρόφηση που καταγράφεται στο τέλος της ανάλυσης.



Εικόνα 8.3-4 Ανίχνευση αντιγόνου με την ανταγωνιστική ELISA.

8.4 Μέτρηση της Λιποπρωτεΐνης α

Η φασματομετρία μάζας έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τον εντοπισμό και την παρακολούθηση λιποπρωτεΐνων, συμπεριλαμβανομένης της λιποπρωτεΐνης α. Αυτή η μέθοδος επιτρέπει την ποσοτική ανάλυση των λιποπρωτεϊνών και των τροποποιήσεών τους, παρέχοντας ταυτόχρονα μετρήσεις για την ποσότητα και την ποιότητα των απολιποπρωτεϊνών, που αποτελούν τα πρωτεϊνικά στοιχεία των λιποπρωτεϊνών. Η φασματομετρία μάζας αναδεικνύεται ως προοπτική και αξιόπιστη εναλλακτική λύση για την ποσοτική ανάλυση της απολιποπρωτεΐνης, προσφέροντας πλεονεκτήματα όπως η ανεξαρτησία από αντισώματα και η άμεση ανίχνευση τροποπιδίων πεπτιδίων στις λιποπρωτεΐνες. Η εφαρμογή της υγρής χρωματογραφίας-διαδοχικής φασματομετρίας μάζας (LC-MS/MS) έχει ιδιαίτερη σημασία για την αξιολόγηση των οξειδώσεων των λιποπρωτεϊνών και την ποσοτική ανάλυση των απολιποπρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένης της λιποπρωτεΐνης α, στον ορό. Αυτή η προσέγγιση δυνητικά παρέχει ολοκληρωμένη κατανόηση της σύνθεσης και των τροποποιήσεων των λιποπρωτεϊνών, συσχετιζόμενων με καρδιαγγειακές παθήσεις και σχετικούς παράγοντες κινδύνου.

Η φασματομετρία μάζας (MS) αποτελεί μια ισχυρή αναλυτική τεχνική που έχει επαναστατήσει στον τομέα της πρωτεομικής και της ανακάλυψης βιοδεικτών. Ευρέως χρησιμοποιείται στην έρευνα βιοδεικτών καρδιαγγειακών παθήσεων (CVD) με στόχο την αναγνώριση, ποσοτικοποίηση και χαρακτηρισμό πρωτεϊνών και πεπτιδίων σε βιολογικά δείγματα. Η πρωτεομική που βασίζεται στην MS έχει παράσχει σημαντικές γνώσεις για την παθογένεση της καρδιαγγειακής νόσου και έχει οδηγήσει στον εντοπισμό πιθανών βιοδεικτών για την έγκαιρη διάγνωση και διαχείριση της νόσου. Η τεχνική της φασματομετρίας μάζας (MS) μετρά την αναλογία μάζας προς φορτίο των φορτισμένων σωματιδίων και αποτελείται από τρία βασικά στάδια: ιονισμό, ανάλυση μάζας και ανίχνευση. Στο στάδιο του ιονισμού, το δείγμα υποβάλλεται σε ιονισμό, παράγοντας έτσι φορτισμένα σωματίδια. Στη φάση της ανάλυσης μάζας, τα φορτισμένα σωματίδια

διαχωρίζονται βάσει της αναλογίας μάζας προς φορτίο, χρησιμοποιώντας ηλεκτρικό ή μαγνητικό πεδίο. Στη φάση της ανίχνευσης, ανιχνεύονται τα διαχωρισμένα, φορτισμένα σωματίδια και καταγράφεται η αναλογία μάζας προς φορτίο. Το παραγόμενο φάσμα μάζας παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη μάζα και την ποσότητα των φορτισμένων σωματιδίων στο δείγμα.

Τα πρωτεομικά που βασίζονται σε φασματομετρία μάζας (MS) έχουν ευρύ φάσμα χρήσεων στην έρευνα βιοδεικτών καρδιαγγειακής νόσου, καθώς χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση και ποσοτικοποίηση πρωτεϊνών και πεπτιδίων σε βιολογικά δείγματα. Στην έρευνα βιοδεικτών καρδιαγγειακής νόσου, ένα από τα κύρια πεδία εφαρμογής της τεχνικής είναι η στοχευμένη ανακάλυψη υψηλής δυνατότητας σε ομάδα δειγμάτων. Προσεγγίσεις πρωτεομικής με στόχο, όπως η παρακολούθηση πολλαπλών αντιδράσεων, χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση περιορισμένου αριθμού αναλυτών με προκαθορισμένο τρόπο. Αυτή η προσέγγιση επαληθεύει μια ομάδα υποψηφίων βιοδεικτών CVD σε ένα όριο ποσοτικοποίησης (LOQ) και προσδιορίζει ποσοτικά μετα-μεταφραστικά τροποποιημένες πρωτεΐνες με ειδικότητα θέσης [99].

Τα πρωτεομικά που βασίζονται σε φασματομετρία μάζας (MS) έχουν εφαρμοστεί επίσης για τον ποσοτικό προσδιορισμό των βιοδεικτών καρδιαγγειακών παθήσεων στα ανθρώπινα αιμοπετάλια. Μια έρευνα που δημοσιεύτηκε στο Εθνικό Κέντρο Πληροφοριών Βιοτεχνολογίας (NCBI) κατέδειξε ότι η φασματομετρία πλάκας αποτελεί ένα υποσχόμενο εργαλείο για τον καθορισμό προσδιορισμών που σχετίζονται με τη διάγνωση της καρδιαγγειακής νόσου, καθώς δίνει τη δυνατότητα για τον ποσοτικό προσδιορισμό πολλών πρωτεϊνών στα ανθρώπινα αιμοπετάλια. Η εν λόγω μελέτη χρησιμοποίησε στοχευμένη προσέγγιση μάζας για τον ποσοτικό προσδιορισμό βιοδεικτών καρδιαγγειακών παθήσεων στα ανθρώπινα αιμοπετάλια, συμπεριλαμβανομένων της απολιποπρωτεΐνης A1, της απολιποπρωτεΐνης C-III, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, της πρωτεΐνης box-1 της ομάδας υψηλής κινητικότητας και του αυξητικού παράγοντα I που μοιάζει με ινσουλίνη [100].

Ακόμη, προσφέρει σημαντικές γνώσεις σχετικά με την προέλευση και την εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και έχει οδηγήσει στον εντοπισμό πιθανών βιοδεικτών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόγνωση, έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική διαχείριση της νόσου. Έχει χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση και τον ποσοτικό προσδιορισμό πρωτεϊνών και πεπτιδίων σε βιολογικά δείγματα, καθώς επίσης και για τον προσδιορισμό των χαρακτηριστικών πολυδιάστατων πρωτεϊνικών παραμέτρων στην έρευνα των μηχανισμών ασθενειών. Η πρωτεομική που βασίζεται στη φασματομετρία μάζας έχει χρησιμοποιηθεί επιπλέον για την ερμηνεία και την επικύρωση πρωτεϊνικών δεδομένων, καθώς και για την παρακολούθηση περιορισμένου αριθμού αναλυτών με προκαθορισμένο τρόπο. Η εισαγωγή μιας νέας γενιάς, υψηλής ανάλυσης και ευαισθησίας έχει προωθήσει περαιτέρω την περιοχή της πρωτεϊνικής φασματομετρίας μάζας οδηγώντας σε σημαντικές εξελίξεις στον εντοπισμό και τον ποσοτικό προσδιορισμό βιοδεικτών καρδιαγγειακής νόσου [101].

8.5 Μέτρηση της Ιντερλευκίνης 6 (IL-6)

Η ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο, γνωστή ως qPCR, αποτελεί μια ιδιαίτερα ευαίσθητη μέθοδος που χρησιμοποιεί μικρά δείγματα και σύντομα χρονικά πλαίσια πειραματισμού. Επιτρέπει τον πραγματικό χρόνο παρακολούθησης της αντίδρασης PCR και την ποσοτική εκτίμηση του ενισχυμένου DNA. Στην ποσοτική PCR πραγματικού χρόνου, χρησιμοποιείται μια φθορίζουσα βαφή ή ανιχνευτής για την παρακολούθηση της αύξησης του ενισχυμένου DNA κατά τη διάρκεια

της αντίδρασης PCR. Το σήμα φθορισμού μετριέται σε κάθε κύκλο, επιτρέποντας την πραγματικού χρόνου ποσοτικοποίηση του DNA. Η qPCR αποτελεί ισχυρό εργαλείο για την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση πυρηνικών οξέων, συμπεριλαμβανομένων του DNA και του RNA, σε βιολογικά δείγματα.

Η τεχνική ποσοτικής αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) σε πραγματικό χρόνο έχει ευρύ φάσμα χρήσεων στην έρευνα των βιοδεικτών καρδιαγγειακών παθήσεων (CVD), εστιάζοντας στην ανίχνευση και ποσοτικοποίηση γενετικών παραλλαγών και στα πρότυπα έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με τις CVD. Ένα άρθρο που δημοσιεύτηκε στο Journal of the American College of Cardiology εξέτασε τη χρήση της ποσοτικής PCR σε πραγματικό χρόνο για τον εντοπισμό γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με τις CVD, όπως ο πολυμορφισμός εισαγωγής/διαγραφής του γονιδίου του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ACE). Η μελέτη υπογράμμισε τη σημασία των γενετικών παραλλαγών στην εξέλιξη των καρδιαγγειακών παθήσεων και την ικανότητα της ποσοτικής PCR σε πραγματικό χρόνο να τις ανιχνεύει και να τις ποσοτικοποιεί [102].

Η τεχνική της ποσοτικής PCR σε πραγματικό χρόνο έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για την ποσοτική αξιολόγηση των μοντέλων γονιδιακής έκφρασης που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο. Μια δημοσίευση στο Journal of Molecular and Cellular Cardiology αναφέρθηκε στη χρήση της ποσοτικής PCR σε πραγματικό χρόνο για τον προσδιορισμό των επιπέδων έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με την καρδιακή ανεπάρκεια. Η έρευνα χρησιμοποίησε την τεχνική της ποσοτικής PCR σε πραγματικό χρόνο για τον ποσοτικό προσδιορισμό της έκφρασης γονιδίων που συμμετέχουν στη διαδικασία εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, όπως το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και το σύστημα βήτα-αδρενεργικών υποδοχέων. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ποσοτική PCR σε πραγματικό χρόνο αποτελεί ισχυρό εργαλείο για τον προσδιορισμό της ποσότητας των γονιδιακών προτύπων που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο. Επιπλέον, η τεχνική αυτή διαθέτει τη δυνατότητα ανίχνευσης νέων στόχων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση και τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.

Ανίχνευση της έκφρασης της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) σε διάφορα βιολογικά δείγματα, συμπεριλαμβανομένης της καλλιέργειας αίματος, ιστού και κυττάρων:

Η μέθοδος qPCR περιλαμβάνει τα ακόλουθα βήματα:

- Απομόνωση RNA και σύνθεση cDNA : Το ολικό RNA εξάγεται από το δείγμα και το cDNA συντίθεται χρησιμοποιώντας ένζυμο αντίστροφης μεταγραφάσης και εκκινητές ολιγο-dT.
- Ενίσχυση qPCR : Το cDNA ενισχύεται χρησιμοποιώντας ειδικούς εκκινητές που στοχεύουν το γονίδιο IL-6. Η ενίσχυση πραγματοποιείται με χρήση θερμικού κυκλοποιητή και φθορίζουσας βαφής που συνδέεται με το δίκλωνο DNA.
- Ανίχνευση και ποσοτικοποίηση : Το σήμα φθορισμού ανιχνεύεται και ποσοτικοποιείται σε κάθε κύκλο της διαδικασίας ενίσχυσης. Η ποσότητα του

φθορισμού είναι ανάλογη με την ποσότητα του ενισχυμένου DNA, η οποία είναι ανάλογη με την ποσότητα του IL-6 mRNA στο δείγμα.

- Ανάλυση δεδομένων : Τα δεδομένα αναλύονται χρησιμοποιώντας λογισμικό που υπολογίζει την τιμή Ct, που είναι ο αριθμός κύκλου στον οποίο το σήμα φθορισμού φτάνει σε ένα προκαθορισμένο όριο. Η τιμή Ct χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της σχετικής έκφρασης της IL-6 mRNA στο δείγμα, σε σύγκριση με ένα γονίδιο αναφοράς.

Λίγα λόγια για την PCR

Η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) αναπτύχθηκε από τον Kary Mullis τη δεκαετία του 1980 και αποτελεί διαδεδομένη τεχνική στον τομέα της μοριακής βιολογίας, επιτρέποντας τον ενισχυτικό πολλαπλασιασμό ενός συγκεκριμένου τμήματος του DNA. Στην έρευνα για τους βιοδείκτες καρδιαγγειακών παθήσεων (CVD), η PCR έχει εκτεταμένη χρήση για τον εντοπισμό και τον ποσοτικό προσδιορισμό γενετικών παραλλαγών και μοτίβων έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Η αντίδραση περιλαμβάνει 20-40 επαναλαμβανόμενους κύκλους και κάθε κύκλος αποτελείται από τρία στάδια:

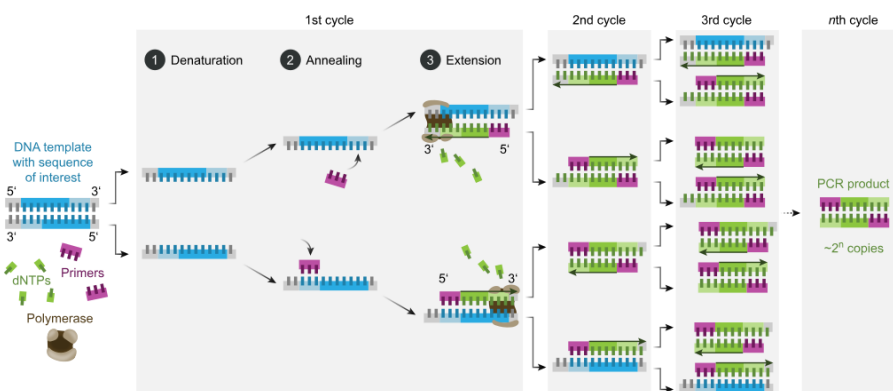
- Αποδιάταξη του εκμαγείου DNA στους 94-96 Βαθμούς Κελσίου για 20-60 δευτερόλεπτα. Στο στάδιο αυτό ο DNA-στόχος επωάζεται σε υψηλή θερμοκρασία με σκοπό οι έλικες στόχοι να τήκονται και να διαχωρίζονται για να υβριδοποιηθούν με εκκινητές.
- Σύνδεση εκκινητών με τις συμπληρωματικές αλυσίδες τους στους 50-60 Βαθμούς Κελσίου για 20-60 δευτερόλεπτα. Η θερμοκρασία μειώνεται με σκοπό οι εκκινητές να συνδεθούν με τις συμπληρωματικές αλυσίδες στόχους.
- Επέκταση των συνδεδεμένων εκκινητών και σύνθεση DNA με κατεύθυνση 5' προς 3' στους 72 Βαθμούς Κελσίου για 0.5 με 2 λεπτά. Οι εκκινητές επεκτείνονται σύμφωνα με το συμπληρωματικό DNA στόχο με dNTPs και την βοήθεια μιας DNA πολυμεράσης.

Τις πιο πολλές φορές μετά το τέλος των κύκλων της PCR αντίδρασης γίνεται ακόμη ένα στάδιο τελικής επέκτασης των εκκινητών που ελέγχει τυχόν λάθη στην προσθήκη νουκλεοτιδίων και καλύπτει κενά με ελεύθερα νουκλεοτίδια.

Τα αντιδραστήρια της PCR:

- DNA-στόχος (0.1-1 μg ανθρώπινου γονιδιώματος)

- Εκκινητές (10-100 pmol από κάθε εκκινητή)
- Δεοξυριβονουκλεοτίδια (ίση ποσότητα 200μM από κάθε d ATP, DTTP, d GPT, d CTP)
- Ρυθμιστικό διάλυμα (τυπικά 20mM Tris-Hcl pH 8 . 50 mM KCL 0,01% ζελατίνη)
- $MgCl^2$ (1.5-2.5 mM)
- DdH_2O
- Master Mix (κεντρικό μείγμα)



Εικόνα 8.2.2-1 Αλυσιδωτή Αντίδραση της Πολυμεράσης (PCR)

Η τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς στην έρευνα για βιοδείκτες καρδιαγγειακών παθήσεων (CVD), επιτρέποντας την ανίχνευση και την ποσοτική προσδιορισμό γενετικών παραλλαγών που συνδέονται με τις CVD. Αυτές οι παραλλαγές περιλαμβάνουν πολυμορφισμούς μεμονωμένων νουκλεοτιδίων (SNPs) και παραλλαγές αριθμού αντιγράφων (CNVs). Σε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε στο Journal of the American College of Cardiology, εξετάστηκε η χρήση της PCR για τον εντοπισμό γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με CVD, όπως ο πολυμορφισμός εισαγωγής/διαγραφής του γονιδίου του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ACE). Η μελέτη υπογράμμισε τη σημασία αυτών των γενετικών παραλλαγών στην εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων και τον ρόλο της PCR στην ανίχνευση και ποσοτικοποίησή τους [105].

9 Τρέχουσες Θεραπείες Καρδιαγγειακών νοσημάτων

9.1 Αγγειοπλαστική και στεντ

Η αγγειοπλαστική και το στεντ είναι μη χειρουργικές επεμβάσεις που χρησιμοποιούνται για το άνοιγμα στενών ή φραγμένων στεφανιαίων αρτηριών λόγω υποκείμενης αθηροσκλήρωσης. Αυτές οι επεμβάσεις έχουν καθιερωθεί ως η προτιμώμενη θεραπεία για καταστάσεις όπως η ασταθής στηθάγχη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η αυθόρμητη διάτρηση των στεφανιαίων αρτηριών [104]. Ο κύριος στόχος αυτών των διαδικασιών είναι η αποκατάσταση της φυσιολογικής ροής του αίματος προς τον καρδιακό μυ, με σκοπό τη μείωση του κινδύνου ενδεχόμενων επιπλοκών.

Τα στεφανιαία στεντ τοποθετούνται κανονικά για τη θεραπεία και την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Παρ' όλα αυτά, τα υφιστάμενα μοντέλα στεφανιαίων στεντ υφίστανται πιθανόν μπλοκαρίσματα, όπως θρόμβωση μέσα στο στεντ και επαναστένωση μέσα στο στεντ. Μια εμπειριστατωμένη ανασκόπηση του σχεδιασμού των υφισταμένων μοντέλων στεφανιαίων στεντ, των δομικών τους ιδιοτήτων και των τρόπων εφαρμογής τους πραγματοποιήθηκε, με έμφαση στους σχετικούς κινδύνους θρόμβωσης μέσα στο στεντ και επαναστένωσης μέσα στο στεντ. Σκοπός είναι η εντοπιστική αναγνώριση των βέλτιστων χαρακτηριστικών σχεδίασης στεντ προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος θρόμβωσης και επαναστένωσης μέσα στο στεντ [105].

Μια ανασκόπηση και μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή πραγματοποιήθηκαν για να συγκριθεί η κλινική αποτελεσματικότητα της διαδερμικής διααυλικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής ρουτίνας με στεντ έναντι της αγγειοπλαστικής ρουτίνας μόνο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα στεντ μείωσαν τα ποσοστά μείζονων ανεπιθύμητων καρδιακών ενεργειών και μετεγχειρητικών επανααγγειώσεων σε σύγκριση με την αγγειοπλαστική ρουτίνας, τόσο στους 6 μήνες όσο και στους 12 μήνες. Παρόλα αυτά, η αναφορά συνδυασμένων μεγάλων ανεπιθύμητων καρδιακών συμβάντων ήταν ασυνεπής σε όλες τις μελέτες, με τα περισσότερα συμβάντα να συνδέονται με επανααγγειώσεις που μπορεί να οφείλονταν σε αγγειογραφήματα που απαιτούνταν από το πρωτόκολλο [106].

Σε μια άλλη έρευνα, εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα του στεφανιαίου στεντ σε σύγκριση με την αγγειοπλαστική με μπαλόνι σε μικρές στεφανιαίες αρτηρίες. Αποδείχτηκε ότι η εκλεκτική τοποθέτηση στεντ παρείχε ανώτερα αγγειογραφικά και κλινικά αποτελέσματα σε σχέση με την αγγειοπλαστική με μπαλόνι σε αγγεία με μέγεθος ελαφρώς μικρότερο από 3 mm. Στους 6 μήνες, τα στεντ μείωσαν τα ποσοστά δυαδικής επαναστένωσης στην αγγειογραφία, ενώ η επιβίωση χωρίς συμβάντα επιτεύχθηκε στο 78% της ομάδας με στεντ έναντι 67% της ομάδας με αγγειοπλαστική με μπαλόνι μέσα σε 1 έτος [107].

Σε ασθενείς που υπέστησαν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μια ερευνητική μελέτη αξιολόγησε τη χρήση στεφανιαίων στεντ με ή χωρίς την προσθήκη του αναστολέα της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων IIb/IIIa, γνωστού ως abciximab, σε συνδυασμό με διαδερμική διααυλική στεφανιαία αγγειοπλαστική. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χρήση μόνο του στεντ MultiLink εμφάνισε ποσοστό πρωτογενούς τελικού σημείου 11,5%, ενώ η χρήση στεντ σε συνδυασμό με το abciximab είχε ποσοστό 10,2%. Η διαφορά στην επίδραση στο πρωτεύον τελικό σημείο οφειλόταν εξ ολοκλήρου στις διαφορές στα ποσοστά επανααγγειώσεων των στόχων, με τη χρήση στεντ και abciximab να παρουσιάζει σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά σε σύγκριση με τη μόνο χρήση στεντ [108].

9.2 Αορτοστεφανιαία παράκαμψη

Η χειρουργική επέμβαση του μοσχεύματος παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας αποτελεί σημαντική διαδικασία για τη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου, καθώς αντιμετωπίζει τα αθηρωματικά αποφράγματα στις στεφανιαίες αρτηρίες με τη χρήση συλλεγμένων φλεβικών ή αρτηριακών αγωγών. Αυτή η διαδικασία αποκαθιστά τη ροή του αίματος προς το ισχαιμικό μυοκάρδιο, επαναφέροντας τη λειτουργία και τη βιωσιμότητα του μυοκαρδίου και ανακουφίζοντας από τα συμπτώματα της στηθάγχης. Με περίπου 400.000 εκτελέσεις ετησίως, η παράκαμψη στεφανιαίας αρτηρίας αποτελεί μία από τις πιο συχνές μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις [109].

Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι χειρουργικών επεμβάσεων παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας: η on-pump και η off-pump. Η βασική διαφοροποίηση μεταξύ αυτών των δύο τύπων επικεντρώνεται στη χρήση είτε ενός κυκλώματος καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και μιας καρδιακής ανακοπής για τη λειτουργία κατά τη διάρκεια μιας παρεμβολής παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας σε ένα "on-pump" σενάριο, ενώ το CABG εκτός αντλίας χρησιμοποιεί μια καρδιά που χτυπά ανεξάρτητα από τη χρήση ενός τέτοιου κυκλώματος, επιτρέποντας τη λειτουργία χωρίς αυτό. Οι αγωγοί που χρησιμοποιούνται ως μοσχεύματα παράκαμψης συνήθως περιλαμβάνουν τη χρήση της αριστερής εσωτερικής μαστικής αρτηρίας και μοσχεύματα σαφηνούς φλέβας από τα κάτω άκρα. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθούν και άλλοι αγωγοί, όπως η δεξιά γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία και η εσωτερική μαστική αρτηρία [109].

Και οι δύο επιλογές, τόσο η χειρουργική παράκαμψη στεφανιαίας αρτηρίας όσο και η διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, θεωρούνται λογικές για ασθενείς με προχωρημένη στεφανιαία νόσο. Συνολικά, οι ασθενείς με διαβήτη φαίνεται να έχουν καλύτερα αποτελέσματα με τη χειρουργική παράκαμψη στεφανιαίας αρτηρίας. Σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση που εξέτασε την αποτελεσματικότητα της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης έναντι της χειρουργικής παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας σε ασθενείς με συγκεκριμένες παθήσεις, τα κλινικά αποτελέσματα ήταν παρόμοια ή ακόμη και καλύτερα με τη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, ιδίως σε περιπτώσεις πολυαγγειακής στεφανιαίας νόσου, διαβήτη ή δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας [110].

9.3 Ηχοκαρδιογράφημα

Το ηχοκαρδιογράφημα αποτελεί μια μη επεμβατική τεχνική απεικόνισης, κατά την οποία χρησιμοποιούνται υπερήχοι για την αξιολόγηση των δομικών στοιχείων της καρδιάς. Αυτή η μέθοδος παρέχει πραγματικού χρόνου πληροφορίες που είναι ζωτικής σημασίας και έχει καθιερωθεί ως ένα βασικό διαγνωστικό εργαλείο για πολλές καρδιακές παθήσεις. Η τεχνική έχει υποστεί σημαντική εξέλιξη από την εποχή της ανακάλυψής της και εφαρμόζεται με διάφορους τρόπους, καλύπτοντας πολλούς τομείς της κλινικής.

Το ηχοκαρδιογράφημα χρησιμοποιείται κυρίως για την εκτίμηση της συσταλτικότητας της καρδιάς, της όγκου της, και των περικαρδιακών συλλογών. Επιπλέον, μπορεί να ανιχνεύσει το στελέχος της δεξιάς κοιλίας, το οποίο μπορεί να προκληθεί από σημαντική πνευμονική εμβολή. Το υπερηχοκαρδιογράφημα είναι επίσης χρήσιμο για την καθοδήγηση της διαχείρισης υγρών και αποτελεί την πρώτη επιλογή για τη δομική και λειτουργική αξιολόγηση της καρδιάς του ανθρώπου [111]. Το ηχοκαρδιογράφημα μπορεί

να εκτελείται με χρήση διαφόρων τεχνικών, όπως η δισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία, η ηχοκαρδιογραφία M-mode και η υπερηχοκαρδιογραφία Doppler. Κάθε μια από αυτές τις τεχνικές έχει τα δικά της πλεονεκτήματα και περιορισμούς, και η επιλογή της εξαρτάται από το συγκεκριμένο κλινικό ερώτημα που τίθεται. Για παράδειγμα, η δισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία παρέχει λεπτομερή εικόνα των δομών της καρδιάς, ενώ η ηχοκαρδιογραφία Doppler χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ροής του αίματος και των διαβαθμίσεων της πίεσης εν τός της καρδιάς [112,113].

Όπως κάθε ιατρική διαδικασία, έτσι και το υπερηχοκαρδιογράφημα συνεπάγεται με κάποιους κινδύνους, όχι τόσο έντονους. Πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με το ηχοκαρδιογράφημα περιλαμβάνουν αντιδράσεις στο σκιαγραφικό, αιμορραγίες, μώλωπες ή μόλυνση στο σημείο εισαγωγής του καθετήρα και βλάβες στην αρτηρία όπου εισήχθη ο αισθητήρας. Εντούτοις, σπάνια εμφανίζονται πιο σοβαρές επιπλοκές, όπως καρδιακή προσβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, οι οποίες όμως συμβαίνουν πολύ σπάνια σε σύγκριση με άλλες επεμβάσεις καρδιάς, όπως το μόσχευμα στεφανιαίας παράκαμψης [111,114]

9.4 Βηματοδότες

Οι βηματοδότες είναι ηλεκτρονικές συσκευές που χρησιμοποιούνται για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού, εκπέμποντας ηλεκτρικούς παλμούς στον μυ καρδιάς. Αυτές οι συσκευές εφαρμόζονται στη θεραπεία διαφόρων παθήσεων, όπως η βραδυκαρδία, η ταχυκαρδία και ο καρδιακός αποκλεισμός, και αποτελούν ένα αποτελεσματικό μέσο για τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν αυτές τις παθήσεις.

Η ανάπτυξη των βηματοδοτών ανιχνεύθηκε στα τέλη του 1700, όταν ο Luigi Galvani ανακάλυψε τη δυνατότητα προκαλέσεως συστολής στην καρδιά ενός βατράχου με τη μεταφορά ηλεκτρικού ρεύματος μέσω αυτής [115]. Το 1958 πραγματοποιήθηκε η πρώτη επιτυχημένη εμφύτευση τεχνητού βηματοδότη σε άνθρωπο. Από τότε, η τεχνολογία των βηματοδοτών έχει εξελιχθεί σημαντικά, προκαλώντας τη δημιουργία μικρότερων, πιο αποτελεσματικών και μακροχρόνιων συσκευών. Οι βηματοδότες λειτουργούν εκπέμποντας ηλεκτρικούς παλμούς που ενεργοποιούν τον καρδιακό μυ, προκαλώντας τη συστολή του. Ο γιατρός μπορεί να προσαρμόσει τον ρυθμό παλμού, το πλάτος και την τάση των παλμών ανάλογα με τις συγκεκριμένες ανάγκες του ασθενούς. Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι βηματοδοτών:

- Οι βηματοδότες διπλού θαλάμου είναι συσκευές που διαθέτουν δύο θαλάμους, έναν στον δεξιό κόλπο και έναν στη δεξιά κοιλία, και χρησιμοποιούνται για ασθενείς με πιο πολύπλοκες καρδιακές παθήσεις.
- Οι βηματοδότες μονής κοιλότητας είναι συσκευές που διαθέτουν έναν μόνο θάλαμο, συνήθως στη δεξιά κοιλία, και χρησιμοποιούνται για ασθενείς με λιγότερο πολύπλοκες καρδιακές παθήσεις.

Με το πέρασμα του χρόνου, έχουν σημειωθεί πολλές εξελίξεις στην τεχνολογία των βηματοδοτών, όπως οι εξής:

- Βηματοδότες χωρίς μόλυβδο: Αυτές οι συσκευές εμφυτεύονται άμεσα στον καρδιακό μυ, εξαλείφοντας την ανάγκη για τον περασμό ενός καλωδίου μέσω φλέβας. Οι βηματοδότες χωρίς μόλυβδο προσφέρουν πολλά πλεονεκτήματα, όπως μειωμένος κίνδυνος μόλυνσης και βελτιωμένη άνεση για τον ασθενή, αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να καθοριστεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητά τους.
- Μπαταρίες ιόντων λιθίου: ανοίγουν τον δρόμο για μικρότερους και ισχυρότερους βηματοδότες, επεκτείνοντας τη διάρκεια ζωής της συσκευής και βελτιώνοντας την απόδοση για τους ασθενείς.
- Προηγμένες δυνατότητες προγραμματισμού: Σύγχρονοι βηματοδότες προσφέρουν προηγμένες δυνατότητες προγραμματισμού, επιτρέποντας στους ιατρούς να προσαρμόζουν τις ρυθμίσεις της συσκευής για να ανταποκρίνονται καλύτερα στις συγκεκριμένες ανάγκες του ασθενούς.

Παρά τις προόδους στην τεχνολογία βηματοδότη, εξακολουθούν να υπάρχουν προκλήσεις στη συντήρηση αυτών των συσκευών:

- Αντικατάσταση μπαταρίας: Ένα από τα κύρια προβλήματα στη συντήρηση του βηματοδότη είναι η αναγκαιότητα αντικατάστασης της μπαταρίας της συσκευής, η οποία συνήθως προκύπτει κάθε 5 έως 10 χρόνια. Αυτή η διαδικασία μπορεί να είναι περίπλοκη και ενδέχεται να απαιτεί χειρουργική επέμβαση για την πρόσβαση στη συσκευή.
- Λοίμωξη: Αν και σπανίως, υπάρχει η πιθανότητα εμφάνιση λοιμώξεων που σχετίζονται με τη χρήση βηματοδότη, οι οποίες ενδέχεται να απαιτήσουν την αφαίρεση και αντικατάσταση της συσκευής. Αυτό μπορεί να έχει σοβαρές επιπλοκές και να αυξήσει το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης.
- Δυσλειτουργία συσκευής: Οι βηματοδότες μπορεί να αντιμετωπίσουν δυσλειτουργίες, οι οποίες απαιτούν άμεση ιατρική παρέμβαση για την επίλυση του προβλήματος. Αυτές οι δυσλειτουργίες μπορεί να προκαλείται από διάφορους παράγοντες, όπως αστοχία του ηλεκτροδίου, αστοχία της μπαταρίας ή λανθασμένο προγραμματισμό της συσκευής.
- Αποδοχή από τον ασθενή: Οι ασθενείς που φέρουν βηματοδότες μπορεί να αντιμετωπίσουν διάφορα συναισθήματα σχετικά με τη συσκευή τους, συμπεριλαμβανομένων του άγχους, του φόβου και της απογοήτευσης. Οι επαγγελματίες υγείας διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παροχή υποστήριξης

και εκπαίδευσης προκειμένου να βοηθήσουν τους ασθενείς να προσαρμοστούν στη ζωή με βηματοδότη.

9.5 Εμφυτεύσιμος καρδιομετατροπέας απινιδωτής

Ο εμφυτεύσιμος απινιδωτής καρδιομετατροπέας (ICD) είναι ένα ιατρική συσκευή που σώζει ζωές, παρέχοντας ένα υψηλής ενέργειας ηλεκτροσοκ στην καρδιά για να αντιμετωπίσει απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες, όπως η κοιλιακή μαρμαρυγή ή η κοιλιακή ταχυκαρδία. Εφαρμόζονται σε ασθενείς που εκτίθενται σε υψηλό κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου λόγω αυτών των συνθηκών [116]. Ο εμφυτεύσιμος απινιδωτής καρδιομετατροπέας λειτουργεί με τον τρόπο της ανίχνευσης μη φυσιολογικών καρδιακών ρυθμών και εφαρμόζουν κραδασμούς υψηλής ενέργειας στην καρδιά, με σκοπό την αποκατάσταση ενός φυσιολογικού ρυθμού. Επιπλέον, μπορούν να παρέχουν παρορμήσεις χαμηλής ενέργειας για τη διόρθωση μη φυσιολογικών καρδιακών παλμών και ρυθμών. Ο σύγχρονος εμφυτεύσιμος απινιδωτής καρδιομετατροπέας διαθέτει επίσης λειτουργία βηματοδότη, επιτρέποντάς τους να αντιμετωπίζουν τόσο τη βραδυκαρδία όσο και την ταχυκαρδία.

9.6 Φάρμακα

Τα φάρμακα διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη θεραπεία καρδιαγγειακών παθήσεων, συμβάλλοντας στον έλεγχο διαφόρων καρδιακών παθήσεων και στη μείωση του κινδύνου επιπλοκών. Υπάρχουν διάφορες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιαγγειακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων των στατινών, γνωστών και ως αναστολείς αναγωγής HMG-CoA. Αυτά τα φάρμακα συμβάλλουν στη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης, με σκοπό τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιακής προσβολής και εγκεφαλικού. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (AMEA) και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II (AT1), αποτελούν φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτά τα φάρμακα διευρύνουν τις αρτηρίες και διευκολύνουν την καρδιά στο έργο της αντλίας του αίματος. Οι της β-αναστολείς συμβάλλουν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, μειώνουν το φόρτο εργασίας της καρδιάς και επηρεάζουν τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού. Τα νιτρικά είναι φάρμακα, όπως η νιτρογλυκερίνη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της στηθάγχης και άλλων καρδιακών παθήσεων. Βοηθούν στη διαστολή των αιμοφόρων αγγείων και προάγουν τη βελτίωση της ροής του αίματος. Οι αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες, όπως η ασπιρίνη, εμποδίζουν τον σχηματισμό θρόμβων στο αίμα, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής προσβολής και εγκεφαλικού. Τα αντιπηκτικά φάρμακα, όπως η βαρφαρίνη, συμβάλλουν στην πρόληψη της σχηματοποίησης θρόμβων στο αίμα και στη μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ή άλλες διαταραχές του καρδιακού ρυθμού.

Παράλληλα με την λήψη φαρμάκων, τα άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα θα πρέπει να υιοθετήσουν αλλαγές στον τρόπο ζωής για τον αποτελεσματικό χειρισμό της κατάστασής τους. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Ακολούθηση μιας υγιεινής διατροφής, όπως η μεσογειακή διατροφή, πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, ολικής αλέσεως δημητριακά, χαμηλά λιπαρές πρωτεΐνες και υγιείς πηγές λιπαρών.

- Συμμετοχή σε τακτική φυσική δραστηριότητα, με στόχο τουλάχιστον 150 λεπτά μέτριας έντασης άσκησης κάθε εβδομάδα.
- Διατήρηση υγιούς βάρους, καθώς η παχυσαρκία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων.
- Διακοπή του καπνίσματος, καθώς το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιακές παθήσεις.
- Περιορισμός της κατανάλωσης αλκοόλ, με σύσταση για ένα ποτό την ημέρα για γυναίκες και δύο ποτά ημερησίως για άνδρες.
- Διαχείριση του στρες και διατήρηση υγιούς ψυχικής ευεξίας, καθώς το άγχος μπορεί να συνδέεται με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων.

10. Νεότερες θεραπείες καρδιαγγειακών νοσημάτων

10.1 Σερελαξίνη

Η σερελαξίνη αποτελεί έναν ερευνητικό παράγοντα που χορηγείται ενδοφλέβια και έχει επιδείξει ικανότητες στη θεραπεία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Η δράση της εκδηλώνεται μέσω ποικίλων μονοπατιών, βελτιώνοντας την αιμοδυναμική σε αγγειακά, καρδιακά και νεφρικά επίπεδα, παρέχοντας αποτελεσματική ανακούφιση από τη συμφόρηση [117,118]. Προκλινικές και κλινικές μελέτες έχουν επίσης υποδείξει ότι η σερελαξίνη μπορεί να ενεργεί με ποικίλους τρόπους για να διορθώσει ανισορροπίες στην αιμοδυναμική και να ανακουφίσει από τη συμφόρηση. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την αναστολή της φλεγμονής και τη μείωση του οξειδωτικού στρες [118]. Η θεραπευτική ικανότητα της σερελαξίνης οφείλεται στη δυνατότητά της να ρυθμίζει διάφορες φυσιολογικές διεργασίες που σχετίζονται με την καρδιακή ανεπάρκεια, όπως η αγγειοδιαστολή, η φλεγμονή και η ίνωση των ιστών. Παρότι απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για την πλήρη κατανόηση της αποτελεσματικότητας και του προφίλ ασφάλειας, τα υπάρχοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η σερελαξίνη ενδέχεται να αποτελέσει πολύτιμη προσθήκη στο θεραπευτικό πρότυπο για την αντιμετώπιση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

Η σερελαξίνη πιστεύεται ότι επιδρά αναστέλλοντας την αγγειοτενσίνη II και την ενδοθελίνη, προκαλώντας διαστολή στο σύστημα αγγείων τόσο σε επίπεδο σώματος όσο και στα νεφρικά, και έχει παρατηρηθεί ότι επηρεάζει διάφορες πτυχές του αιμοδυναμικού προφίλ. Αυτές οι πολυπλοκότητες καθιστούν τη σερελαξίνη επιλογή μεγάλης αξίας στη θεραπεία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας [117]. Πρόκειται για μια αναδιαμορφωμένη εκδοχή της ανθρώπινης ρελαξίνης, που αποτελεί μια πεπτιδική ορμόνη που παράγεται από το ωχρό σώμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η έρευνα έχει αναδείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με σερελαξίνη μειώνει τις ανεπιθύμητες αλλαγές σε ένα πειραματικό μοντέλο ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ποντίκια και ρυθμίζει την βιολογική σηματοδότηση που σχετίζεται με τα λιπίδια [119].

Ωστόσο, ένα άρθρο που δημοσιεύτηκε στο New England Journal of Medicine αναφέρει πως η ενδοφλέβια χορήγηση σερελαξίνης δεν οδήγησε σε μειωμένο ρυθμό θανάτου από καρδιαγγειακές αιτίες σε διάστημα 180 ημερών ή σε επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε διάστημα 5 ημερών [120]. Παρόλο που αυτή η έρευνα προσφέρει μια διαφορετική οπτική, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη η συνολική εικόνα των δεδομένων κατά την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της σερελαξίνης στη θεραπεία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

10.2 Ουλαριτίδη

Η ουλαριτίδη ανήκει σε μια συνθετική μορφή της ουροδilatίνης, που είναι ένα νατριουρητικό πεπτίδιο που παράγεται στα νεφρά και διαθέτει αγγειοδιασταλτικές και διουρητικές ιδιότητες. Έχει ερευνηθεί για τυχόν θεραπευτικά οφέλη στην αντιμετώπιση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (AHF). Σύμφωνα με τα δεδομένα από έρευνες, η ουλαριτίδη έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, μειώνει τη δύσπνοια και αυξάνει την παραγωγή ούρων σε ασθενείς που πάσχουν από οξεία καρδιακή ανεπάρκεια [121].

Μια ερευνητική μελέτη διερεύνησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ουλαριτιδης σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ουλαριτιδίδη βελτίωσε διάφορες αιμοδυναμικές παραμέτρους. Αυτές περιλάμβαναν την πίεση σφήνας των πνευμονικών τριχοειδών, την καρδιακή παροχή και τη συστηματική αγγειακή αντίσταση, σε σύγκριση με ένα εικονικό φάρμακο [122]. Σε ένα άλλο ερευνητικό έργο, παρατηρήθηκε ότι η ουλαριτιδίδη μείωσε τα συμπτώματα δύσπνοιας και ενίσχυσε την ουροπαραγωγή σε ασθενείς που πάσχουν από οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η ουλαριτιδίδη μπορεί να αποτελεί μια ελπιδοφόρα επιλογή θεραπείας για ασθενείς που αντιμετωπίζουν οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.

Ωστόσο, σε μια πρόσφατη δοκιμή με την ονομασία TRUE-AHF, εξετάστηκε η μακροπρόθεσμη καρδιαγγειακή θνησιμότητα μετά από μια εντός 48 ωρών εντατική θεραπεία με ουλαριτιδίδη. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν θετική και διατεταμένη επίδραση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [121]. Η δοκιμή αυτή υπογραμμίζει την ανάγκη για επιπλέον έρευνα προκειμένου να κατανοήσουμε πλήρως τα πιθανά οφέλη και περιορισμούς της ουλαριτιδης στη θεραπεία καρδιαγγειακών παθήσεων.

10.3 Cardiotrophin-1 (CT-1)

Καρδιοτροφίνη - 1(CT-1) ανήκει στην οικογένεια των κυτοκινών της ιντερλευκίνης (IL)-6 και έχει αναγνωριστεί για τις ποικίλες λειτουργίες του στο καρδιαγγειακού συστήματος [123,124]. Παράγεται κυρίως από την καρδιά και βρίσκεται στην κυκλοφορία του αίματος [124]. Επιπλέον, η έκφρασή της παρατηρείται στο λιπώδη ιστό και ρυθμίζεται προς τα επάνω σε περιπτώσεις όπως το μεταβολικό σύνδρομο [125].

Η CT-1 έχει επιβεβαιωθεί ότι προωθεί τον ετεροδιμερισμό του gp130 με τον υποδοχέα LIFR2. Αυτή η αλληλεπίδραση οδηγεί σε υπερτροφική αντίδραση στα νεογνικά καρδιακά μυοκύτταρα [126]. Αυτό υποδηλώνει ότι η CT-1 εμπλέκεται στον έλεγχο της ανάπτυξης των μυϊκών κυττάρων της καρδιάς. Η CT-1 συμμετέχει στην εκδήλωση και αποτελεί βιοδείκτη της αθηροσκλήρωσης, μιας κατάστασης όπου υπάρχει συσσώρευση λιπών, χοληστερόλης και άλλων ουσιών στις στεφανιαίες αρτηρίες. Επιστημονικές έρευνες έχουν αποκαλύψει ότι η CT-1 συμβάλλει στην προώθηση της αθηροσκλήρωσης μέσω της προαγωγής φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες. Επιπλέον, η παρουσία υψηλών επιπέδων CT-1 στο πλάσμα συνδέεται με υπερτασική καρδιακή νόσο, υποδηλώνοντας την πιθανή χρησιμότητα της CT-1 ως βιοδείκτη για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου [125].

10.4 Γονιδιακή θεραπεία

Όπως προαναφέρθηκε, οι καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) αποτελούν την κυρίαρχη αιτία θανάτου παγκοσμίως και απαιτούν άμεσα καινοτόμες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η γονιδιακή θεραπεία αναδεικνύεται ως υποσχόμενη στρατηγική που έχει εξεταστεί για τη θεραπεία των καρδιαγγειακών παθήσεων. Αυτή η προσέγγιση περιλαμβάνει τη χρήση της τεχνολογίας γονιδιακής διαμόρφωσης με σκοπό τη θεραπεία της μη φυσιολογικής έκφρασης γονιδίων υπό συνθήκες νόσου [127]. Η γονιδιακή θεραπεία περιλαμβάνει τη μεταφορά γενετικού υλικού στα κύτταρα, με σκοπό τη διόρθωση ή την αντικατάσταση ελαττωματικών γονιδίων, καθώς και την εισαγωγή νέων γονιδίων που μπορούν να συμβάλουν στη θεραπεία ή την πρόληψη ασθενειών [128].

Η γονιδιακή θεραπεία για καρδιαγγειακά νοσήματα έχει υποστεί εκτενή έρευνα επί πολλά έτη, και οι πρόσφατες εξελίξεις στις μεθόδους μεταφοράς γονιδίων και στους αποτελεσματικότερους φορείς έχουν δημιουργήσει νέες προσεγγίσεις. Αυτές οι νέες προσεγγίσεις είναι υπό δοκιμή για ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε κλινικές δοκιμές [127]. Ανάμεσα στους πιθανούς στόχους για τη γονιδιακή θεραπεία περιλαμβάνονται σοβαρές περιπτώσεις καρδιακής και περιφερικής ισχαιμίας, καρδιακή ανεπάρκεια, έλλειψη αποτελεσματικότητας φλεβικού μοσχεύματος και κάποιες μορφές δυσλιπιδαιμίας [128]. Η γονιδιακή θεραπεία έχει τη δυνατότητα να παρέχει μακροπρόθεσμα οφέλη σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα, αντιμετωπίζοντας τις ενδότερες γενετικές αιτίες της ασθένειας.

Ένα από τα κύρια εμπόδια στη γονιδιακή θεραπεία για καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς, που ενδέχεται να αποτρέψει την εισβολή του ιού αδενο-σχετιζόμενου (AAV). Επιπλέον, υπάρχει η πρόκληση της ενδεχόμενης επιδείνωσης της απόδοσης της θεραπείας μακροπρόθεσμα. Παρά αυτά, η γονιδιακή θεραπεία έχει αποδειχθεί ως εξαιρετικά ελπιδοφόρα για τη θεραπεία καρδιαγγειακών νοσημάτων. Για παράδειγμα, η ενίσχυση γονιδίων όπως τα SERCA2a, SUMO1 και PP1 inhibitor-1 μπορεί να αναδειχθεί ως το μέλλον της σύγχρονης καρδιολογίας [129].

Πρόσφατες ερευνητικές εξελίξεις εξετάζουν την εφαρμογή της τεχνολογίας CRISPR/Cas για τον γονιδιακό επεξεργασία στον τομέα των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η τεχνολογία CRISPR/Cas δίνει τη δυνατότητα ακριβούς και αποτελεσματικής επεξεργασίας του γονιδιώματος, με τη δυνατότητα επιδιόρθωσης γενετικών μεταλλάξεων που είναι υπεύθυνες για καρδιαγγειακά νοσήματα. Παρ' όλα αυτά, περαιτέρω έρευνα απαιτείται προκειμένου να κατανοήσουμε πλήρως την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της τεχνολογίας CRISPR/Cas στη θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων [127].

Παρότι η γονιδιακή θεραπεία φαίνεται υποσχόμενη για την αντιμετώπιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, υπάρχουν προκλήσεις που πρέπει να ξεπεραστούν. Αυτές περιλαμβάνουν την επιλογή του ιδανικού γονιδίου ή του σωστού συνδυασμού γονιδίων για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιαγγειακών παθήσεων, τη δυνατότητα αντιδράσεων από το ανοσοποιητικό σύστημα, καθώς και την ανάγκη για αποτελεσματικά θεραπευτικά γονίδια και κατάλληλους φορείς. Επιπλέον, η οικονομική πίεση της γονιδιακής θεραπείας, σχετικά με την παραγωγή, τη μεταφορά, την αποθήκευση, την κλινική εφαρμογή και την παρακολούθηση μετά τη θεραπεία, είναι ένα θέμα που πρέπει να αντιμετωπιστεί.

10.5 Στατίνες

Οι στατίνες ανήκουν σε μια κατηγορία φαρμάκων που έχουν επιδείξει αποτελεσματικότητα στη μείωση του κινδύνου νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο (CVD) σύμφωνα με πολλαπλές κλινικές δοκιμές [130]. Αποτελούν την πρώτη επιλογή για τη μείωση της υψηλής χοληστερόλης στο αίμα, έναν κύριο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια, κυρίως λόγω της επίδρασής τους στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης. Η συνδυασμένη χρήση στατινών με ασπιρίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι πιο ευεργετική σε σχέση με τη χρήση ασπιρίνης μόνης για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και της στεφανιαίας νόσου [131].

Παρά τα παραπάνω, η αποτελεσματικότητα της εντατικής θεραπείας με στατίνες στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβμάτων σε ασθενείς που ζουν με HIV (PLHIV) παραμένει υπό εξέταση. Η συμμόρφωση στη θεραπεία με στατίνες αναδεικνύεται ως ζωτική

για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, ενώ η μη συμμόρφωση και η διακοπή χρήσης στατινών έχουν αναφερθεί ως παράγοντες που επιφέρουν επιζήμιες συνέπειες στην καρδιαγγειακή υγεία [130]. Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών, όπως προβλήματα μυών, ηπατική δυσλειτουργία, νεφρική ανεπάρκεια, διαβήτης και προβλήματα στον οφθαλμό, είναι ακόμα υπό εξέταση και συνιστάται η προσαρμογή των σχημάτων στατινών για την αντιμετώπιση των ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια κατά την έναρξη της θεραπείας. Επιπλέον, η έρευνα σχετικά με τη σχέση μεταξύ διατροφής και στατινών στην καρδιαγγειακή νόσο αποτελεί έναν ενεργό τομέα ερευνητικού ενδιαφέροντος.

10.6 PCSK9 protase inhibitors

Οι αναστολείς της PCSK9 (πρωτεΐνης μετατροπέα subtilisin/kexin τύπου 9) αναπτύχθηκαν με σκοπό να επιδράσουν στην δράση της PCSK9, μιας πρωτεΐνης που επιδρά αρνητικά στους υποδοχείς LDL, προκαλώντας την αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων (CVDs), όπως εγκεφαλικά επεισόδια και αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (ASCVD) [132]. Η ανάπτυξη αναστολέων της PCSK9 έχει εμφανίσει ελπιδοφόρα αποτελέσματα με τη μείωση σημαντικών ποσοστών των επιπέδων LDL στο αίμα, συντελώντας έτσι στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων [133]. Ωστόσο, η κλινική χρήση αυτών των αναστολέων έχει αντιμετωπιστεί με δυσκολίες λόγω ανησυχιών σχετικά με το κόστος και την περιορισμένη διαθεσιμότητά τους, πράγμα που έχει επιβραδύνει την ενσωμάτωσή τους στην καθημερινή πρακτική φροντίδα [132].

Η PCSK9 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορες βιολογικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της συσχέτισής της με εμφράγματα του μυοκαρδίου που προκαλούνται από την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [133]. Η επίκεντροποίηση του PCSK9 με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έχει εμφανιστεί ως επιπλέον μέθοδος θεραπείας για τη μείωση των επιπέδων LDL και τη διαχείριση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου [134]. Έχουν διεξαχθεί πραγματικές μελέτες για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των αναστολέων της PCSK9 στη διαχείριση καρδιαγγειακών παθήσεων [138]. Άρα, παρόλο που οι αναστολείς της PCSK9 φαίνεται να έχουν δυνατότητες μείωσης των επιπέδων LDL και του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, η ευρεία εφαρμογή τους στην κλινική πράξη εξακολουθεί να αντιμετωπίζει προκλήσεις σε σχέση με το κόστος και τη διαθεσιμότητα.

Συμπέρασμα

Οι παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος αντιπροσωπεύουν έναν σημαντικό και παγκόσμιο φορέα προβλημάτων για την υγεία και την οικονομία. Αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, με την υπέρταση και τους συνακόλουθους παράγοντες ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων να συνεισφέρουν σημαντικά σε ένα υψηλό ποσοστό θνησιμότητας. Στον τομέα της προληπτικής ιατρικής, η αξιοποίηση βιοδεικτών, ειδικότερα εκείνων που ανιχνεύουν πρώιμα στάδια της καρδιαγγειακής νόσου, θα μπορούσε πιθανόν να αποτελέσει καθοριστικό παράγοντα για την πρόληψη πολλών θανάτων και την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών προβλημάτων.

Στην ιατρική πρακτική, είναι ουσιώδες να διαθέτουμε ποσοτικά δεδομένα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη, διάγνωση και παρακολούθηση της πρόοδου μιας νόσου. Γι' αυτό, είναι κρίσιμο να καθορίσουμε τους κατάλληλους βιοδείκτες. Με βάση τους παράγοντες κινδύνου για κάθε νόσο, επιλέγονται βιοδείκτες οι οποίοι, με την παρακολούθησή τους, επιτρέπουν την πρόβλεψη, διάγνωση, εξέλιξη και θεραπεία. Σε κάθε στάδιο της νόσου, οι κατάλληλοι βιοδείκτες μπορεί να διαφέρουν. Οι βιοδείκτες που έχουν καθοριστεί για τα καρδιαγγειακά νοσήματα σχετίζονται με τη φλεγμονή που εκδηλώνεται κατά την πρόοδό τους, όπως η CRP, η IL-6.

Ταυτόχρονα, η υγιεινή διατροφή, η έναρξη σωματικής άσκησης αλλά και η αποφυγή του αλκοόλ και του τσιγάρου μπορεί να βοηθήσουν στην πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πλέον υπάρχουν πολλές θεραπείες που μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων όπως η αγγειοπλαστική, οι βηματοδότες και τα φάρμακα. Καθώς η ιατρική και η τεχνολογία εξελίσσονται, συνεπώς θα εξελίσσονται και οι θεραπείες για τα καρδιαγγειακά νοσήματα με στόχο την πρόληψη από αυτά.

Βιβλιογραφία

- [1] Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2013). Κλινική Ανατομία (Clinical Anatomy). 2nd Greek Edition. Πασχαλίδης.
- [2] Tucker, W. D., Arora, Y., & Mahajan, K. (2022). Anatomy Blood Vessels.
- [3] Fan, J., & Watanabe, T. (2022). Atherosclerosis: Known and unknown. Journal of Cardiovascular Medicine, 72(3), 13202.
- [4] Rubin, E. (2010). Βασική Παθολογική Ανατομική (Basic Pathologic Anatomy). 1st Greek Edition. Πασχαλίδης.
- [5] Σκοριλάς, Α. (2020). Κλινική Βιοχημεία και Μοριακή Διαγνωστική. Βασικές αρχές και σύγχρονες προσεγγίσεις (Clinical Biochemistry and Molecular Diagnostics: Basic Principles and Modern Approaches). Πασχαλίδης.
- [6] Falk, E. (2006). Pathogenesis of Atherosclerosis. Journal of the American College of Cardiology, Department of Cardiology, Aarhus University Hospital (Skejby), Aarhus, Denmark.
- [7] Malekmohammad, K., Sewell, R. D. E., & Rafieian-Kopaei, M. (2019). Antioxidants and Atherosclerosis: Mechanistic Aspects. Biomolecules, 9(8), 301.
- [8] Sies, H., Stahl, W., & Sevanian, A. (2005). Nutritional, dietary, and postprandial oxidative stress. The Journal of Nutrition, 135(5), 969.
- [9] Gaggini, M., Gorini, F., & Vassalle, C. (2023). Lipids in Atherosclerosis: Pathophysiology and the Role of Calculated Lipid Indices in Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Hyperlipidemia. International Journal of Molecular Sciences, 24(1), 75. <https://doi.org/10.3390/ijms24010075>
- [10] Khaku, A. S., & Tadi, P. (2023). Cerebrovascular Disease. StatPearls Publishing. Bookshelf ID: NBK430927.
- [11] Leys, D., and Cordonnier, C. (2009). Stroke: Acute treatments and secondary prevention. Stroke, 40(8-9), 733-738.
- [12] Krum, H., & Abraham, W. T. (2009). Heart failure. The Lancet, PMID: 19286093, DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60236-1.
- [13] Emmons-Bell, S., Johnson, C., & Roth, G. (2021). Prevalence, incidence, and survival of heart failure: a systematic review. Heart, Advance online publication. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-320131
- [14] Ziaeian, B., & Fonarow, G. C. (2016). Epidemiology and aetiology of heart failure. Nature Reviews Cardiology, 13(6), 368-378. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.25

- [15] Groenewegen, A., Rutten, F. H., Mosterd, A., & Hoes, A. W. (2020). Epidemiology of heart failure. DOI: 10.1002/ejhf.1858
- [16] Borlaug, B. A., & Paulus, W. J. (2010). Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal*, PMID: 21138935, DOI: 10.1093/eurheartj/ehq426.
- [17] Ciarambino, T., Menna, G., Sansone, G., & Giordano, M. (2021). Cardiomyopathies: An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7722.
- [18] Brieler, J., Breeden, M. A., & Tucker, J. (2017). Cardiomyopathy: An Overview. *American Family Physician*, 96(10), 640-646.
- [19] Schultheiss, H.-P., Fairweather, D., Caforio, A. L. P., Escher, F., Hershberger, R. E., Lipshultz, S. E., Liu, P. P., Matsumori, A., Mazzanti, A., McMurray, J., & Priori, S. G. (2019). Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers*, 5(1), 32.
- [20] Wexler, R., Elton, T., Pleister, A., & Feldman, D. (2009). Cardiomyopathy: An Overview. *American Family Physician*, 79(9), 778–784. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60236-1
- [21] Dunlay, S. M., Roger, V. L., & Redfield, M. M. (2020). The Public Health Burden of Cardiomyopathies: Insights from a Nationwide Inpatient Study. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 920.
- [22] Marijon, E., Mirabel, M., Celermajer, D. S., & Jouven, X. (2012). Rheumatic heart disease. *The Lancet*, 379(9819), 953-964
- [23] Dass, C., & Kanmanthareddy, A. (2023). Rheumatic Heart Disease. StatPearls Publishing. Bookshelf ID: NBK538286.
- [24] Liu, M., Lu, L., Sun, R., Zheng, Y., & Zhang, P. (2015). Rheumatic Heart Disease: Causes, Symptoms, and Treatments. *Journal of Molecular Neuroscience*, 72(3), 861-863.
- [25] Mukamal, K. J. (2006). The effects of smoking and drinking on cardiovascular disease and risk factors. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*, 29(3), 199-202.
- [26] Luo, W.-S., Chen, F., Ji, J.-M., & Guo, Z.-R. (2020). Interaction of tobacco smoking and alcohol consumption with obesity on cardiovascular disease in a Chinese cohort. *Coronary Artery Disease*, 31(4), 372-377.
- [27] Rosoff, D. B., Smith, G. D., Mehta, N., Clarke, T.-K., & Lohoff, F. W. (2020, December 4). Evaluating the relationship between alcohol consumption, tobacco use, and cardiovascular disease: A multivariable Mendelian randomization study. *PLoS Medicine*, 17(12), e1003410.

- [28] Biddinger, K. J., Emdin, C. A., Haas, M. E., Wang, M., Hindy, G., Ellinor, P. T., Kathiresan, S., Khera, A. V., & Aragam, K. G. (2022, March 1). Association of habitual alcohol intake with risk of cardiovascular disease. *JAMA Network Open*, 5(3), e223849.
- [29] Piano, M. R. (2017). Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. *Alcohol Research: Current Reviews*, 38(2), 219–241
- [30] Arora, M., ElSayed, A., Beger, B., Naidoo, P., Shilton, T., Jain, N., Armstrong-Walenczak, K., Mwangi, J., Wang, Y., Eiselé, J.-L., Pinto, F. J., & Champagne, B. M. (2022). The Impact of Alcohol Consumption on Cardiovascular Health: Myths and Measures. *Global Health*, 17(1), 45.
- [31] Luo, W.-S., Chen, F., Ji, J.-M., & Guo, Z.-R. (2020, June). Interaction of tobacco smoking and alcohol consumption with obesity on cardiovascular disease in a Chinese cohort. *Coronary Artery Disease*, 31(4), 372-377.
- [32] Hoek, A. G., van Oort, S., Mukamal, K. J., & Beulens, J. W. J. (2022). Alcohol Consumption and Cardiovascular Disease Risk: Placing New Data in Context. *Current Atherosclerosis Reports*, 24(1), 51–59.
- [33] Lavie, C. J., Ozemek, C., Carbone, S., Katzmarzyk, P. T., & Blair, S. N. (2019). Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 62(5), 799-815
- [34] Wermelt, J. A., & Schunkert, H. (2017). Management of arterial hypertension. *Herz*, 42(5), 515-526
- [35] Oparil, S., Acelajado, M. C., Bakris, G. L., Berlowitz, D. R., Cifková, R., Dominiczak, A. F., Grassi, G., Jordan, J., Poulter, N. R., Rodgers, A., & Whelton, P. K. (2018). Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 18014
- [36] Jerie, P. (1998). What is arterial hypertension? The balance of 50 years of research and rational therapy. *Cas Lek Cesk*, 137(24), 739-742.
- [37] Bandy, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Annals of African Medicine*, 10(4), 174–188.
- [38] Sapra, A., & Bhandari, P. (2023, January). Diabetes. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jun 21. PMID: 31855345. Bookshelf ID: NBK551501.
- [39] Tan, K. T., & Cheah, J. S. (1990, July). Pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 19(4), 506-511.
- [40] Califf, R. M. (2018). Biomarker definitions and their applications. *Clinical Chemistry*, 243(3), 213–221.

- [41] Ahmad, A., Imran, M., & Ahsan, H. (2023). Biomarkers as biomedical bioindicators: Approaches and techniques for the detection, analysis, and validation of novel biomarkers of diseases. *Pharmaceutics*, 15(6), 1630
- [42] Mayeux, R. (2004). Biomarkers: Potential Uses and Limitations. *NeuroRx*, 1(2), 182-188.
- [43] Ahmad, A., Imran, M., & Ahsan, H. (2023, May 31). Biomarkers as Biomedical Bioindicators: Approaches and Techniques for the Detection, Analysis, and Validation of Novel Biomarkers of Diseases. *Pharmaceutics*, 15(6), 1630
- [44] Ptolemy, A. S., & Rifai, N. (2010). What is a biomarker? Research investments and lack of clinical integration necessitate a review of biomarker terminology and validation schema. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 242(6-14).
- [45] Parker, L. A., Chilet-Rosell, E., Hernández-Aguado, I., Pastor-Valero, M., Gea, S., & Lumbreras, B. (2018, November 1). Diagnostic Biomarkers: Are We Moving from Discovery to Clinical Application? *Clinical Chemistry*, 64(11), 1657–1667
- [46] FDA-NIH Biomarker Working Group. (2016-). BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US)
- [47] Omran, F., Kyrou, I., Osman, F., Lim, V. G., Randeva, H. S., & Chatha, K. (2022). Cardiovascular Biomarkers: Lessons of the Past and Prospects for the Future. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5680.
- [48] Chhor, M., Law, W., Pavlovic, M., Aksentijevic, D., McGrath, K., & McClements, L. (2023). Diagnostic and Prognostic Biomarkers Reflective of Cardiac Remodeling in Diabetes Mellitus: A Scoping Review. *Diabetic Medicine*, 40(5), e15064.
- [49] Lyngbakken, M. N., Myhre, P. L., Rosjo, H., & Omland, T. (2019). Novel Biomarkers of Cardiovascular Disease: Applications in Clinical Practice. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 56(1), 33–60.
- [50] Sechidis, K., Papangelou, K., Metcalfe, P. D., Svensson, D., Weatherall, J., & Brown, G. (2018). Distinguishing prognostic and predictive biomarkers: an information theoretic approach. *Bioinformatics*, 34(19), 3365–3376.
- [51] Dhingra, R., & Vasan, R. S. (2016). Biomarkers in Cardiovascular Disease: Statistical Assessment and Section on Key Novel Heart Failure Biomarkers. *The American Journal of Medicine*, DOI: [10.1016/j.tcm.2016.07.005](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.07.005)
- [52] Haben, M., Tian, L., & Ghebremichael, M. (2019). The ROC curve for regularly measured longitudinal biomarkers. *Biostatistics*, 20(3), 433-451.
- [53] Vasan, R. S. (2006). Biomarkers of cardiovascular disease: Molecular basis and practical considerations. *Circulation*, 113(19), 2335-2362

- [54] Tanindi, A., & Cemri, M. (2011). Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. *Vascular Health and Risk Management*, 7, 597–603.
- [55] Babuin, L., & Jaffe, A. S. (2005, November 8). Troponin: The biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *Canadian Medical Association Journal*, 173(10), 1191-1202.
- [56] Jeremias, A., & Gibson, C. M. (2005). Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Annals of Internal Medicine*, 142(9), 786-791.
- [57] Amorim, S., Dias, P., Rodrigues, R. A., Araújo, V., Macedo, F., Maciel, M. J., & Gonçalves, F. R. (2006). Troponin I as a marker of right ventricular dysfunction and severity of pulmonary embolism. *Respiration*, 25(2), 181-186.
- [58] Sharma, S., Jackson, P. G., & Makan, J. (2004). Cardiac troponins. *Journal of Clinical Pathology*, 57(10), 1025–1026
- [59] Ansar, W., & Ghosh, S. (2013). C-reactive protein and the biology of disease. *Immunologic Research*, 56(1), 131-142.
- [60] Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in Immunology*, 9, 754.
- [61] Nehring, S. M., Goyal, A., & Patel, B. C. (2023). C Reactive Protein. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan 2023. PMID: 28722873. Bookshelf ID: NBK441843
- [62] Ansar, W., & Ghosh, S. (2013). C-reactive protein and the biology of disease. *Immunologic Research*, 56(1), 131-142.
- [63] Castro, A. R., Silva, S. O., & Soares, S. C. (2018). The Use of High Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease Detection. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 21(1), 496-503.
- [64] Adam, S. S., Key, N. S., & Greenberg, C. S. (2009). D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*, 113(13), 2878–2887
- [65] Soheir S. Adam, Nigel S. Key, and Charles S. Greenberg. (2009, March 26). D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*, 113(13), 2878-2887.
- [66] Cheng, L., Fu, Q., Zhou, L., Fan, Y., Liu, F., Fan, Y., Zhang, X., Lin, W., & Wu, X. (2022). D-dimer as a predictor of cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus. *BMC Cardiovascular Disorders*, 22, 82
- [67] Ohara, T., Farhoudi, M., Bang, O. Y., Koga, M., & Demchuk, A. M. (2019). The emerging value of serum D-dimer measurement in the work-up and management of ischemic stroke. [Published online 2019 Sep 19]. doi: 10.1177/1747493019876538.
- [68] Simes, J., Robledo, K. P., White, H. D., Espinoza, D., et al. (2018). D-Dimer Predicts Long-Term Cause-Specific Mortality, Cardiovascular Events, and Cancer in Patients with

Stable Coronary Heart Disease: LIPID Study. Circulation, 138(7), 712-723.

[69] Cheng, L., Fu, Q., Zhou, L., Fan, Y., Liu, F., Fan, Y., Zhang, X., Lin, W., & Wu, X. (2022). D-dimer as a predictor of cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus. Journal Name, 22(1), 82.

[70] Zakai, N. A., McClure, L. A., Judd, S. E., Kissela, B., Howard, G., Safford, M. M., & Cushman, M. (2017). D-dimer and the Risk of Stroke and Coronary Heart Disease: The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS). Thrombosis and Haemostasis, 117(3), 618–624.

[71] Kamstrup, P. R. (2021). Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. Clinical Chemistry, 67(1), 154–166.

[72] Duarte Lau, F., & Giugliano, R. P. (2022). Lipoprotein(a) and its Significance in Cardiovascular Disease: A Review. JAMA Cardiology, 7(7), 760–769

[73] Reyes-Soffer, G., Ginsberg, H. N., Berglund, L., Duell, P. B., et al. (2022). Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 42(1), e48-e60

[74] Hall, C. (2004). Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. European Journal of Heart Failure, 6(3), 257–260

[75] Zhipeng Cao, Yuqing Jia, and Baoli Zhu. (2019). BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. International Journal of Molecular Sciences, 20(8), 1820.

[76] Gan, C. T., McCann, G. P., Marcus, J. T., van Wolferen, S. A., Twisk, J. W., Boonstra, A., Postmus, P. E., & Vonk-Noordegraaf, A. (2006). NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. The European respiratory journal, 28(6), 1190-1194

[77] Weber, M., & Hamm, C. (2006). Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. Heart, 92(6), 843–849

[78] Hussain, A., Sun, W., Deswal, A., de Lemos, J. A., McEvoy, J. W., Hoogeveen, R. C., Matsushita, K., Aguilar, D., Bozkurt, B., Virani, S. S., Shah, A. M., Selvin, E., Ndamule, C., Ballantyne, C. M., & Nambi, V. (2021, February). Association of NT-ProBNP, Blood Pressure, and Cardiovascular Events: The ARIC Study. Journal of the American College of Cardiology, 77(5), 559–571.

[79] Hoshida, S., Kanegae, H., & Kario, K. (2021). Nighttime home blood pressure as a mediator of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in cardiovascular events. Hypertension Research, 44, 1138–1146.

[80] Hermann, A., & Sitdikova, G. (2021). Homocysteine: Biochemistry, Molecular Biology and Role in Disease. Biomolecules, 11(5), 737.

- [81] Finkelstein, J. D., & Martin, J. J. (2000). Homocysteine. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 11(5), 737
- [82] Ganguly, P., & Alam, S. F. (2015). Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition Journal*, 14, 6
- [83] Shenoy, V., Mehendale, V., Prabhu, K., Shetty, R., & Rao, P. (2014, July). Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 29(3), 339-344
- [84] Weisel, J. W. (2005). Fibrinogen and fibrin. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 70, 247-299
- [85] Drouet, L., & Bal Dit Sollier, C. (2002, June). Fibrinogen: factor and marker of cardiovascular risk. *Thrombosis and Haemostasis*, 27(3), 143-156.
- [86] Kannel, W. B. (1997). Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs*, 54(Suppl 3), 32-40
- [87] Kannel, W. B., D'Agostino, R. B., & Belanger, A. J. (1987). Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *American Heart Journal*, 113(4), 1006-1010
- [88] Canseco-Avila, L. M., Jerjes-Sánchez, C., Ortiz-López, R., Rojas-Martínez, A., & Guzmán-Ramírez, D. (2006). Fibrinogen. Cardiovascular risk factor or marker? *Archivos de Cardiología de México*, 76(Suppl 4), S158-S172
- [89] Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2018, August 1). Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 10(8), a028456.
- [90] Yuan, S. M. (2018, March 1). Interleukin-6 and cardiac operations. *European Cytokine Network*, 29(1), 1-15
- [91] Kanda, T., & Takahashi, T. (2004, March). Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Journal of Human Hypertension*, 45(2), 183-193.
- [92] Cabaniss, C. D. (1990). Creatine Kinase. In H. K. Walker, W. D. Hall, J. W. Hurst (Eds.), *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* (3rd ed., Chapter 32). Boston: Butterworths.
- [93] Christenson, R. H., Vaidya, H., Landt, Y., Bauer, R. S., Green, S. F., Apple, F. A., Jacob, A., Magneson, G. R., Nag, S., Wu, A. H., & Azzazy, H. M. (1999). Standardization of creatine kinase-MB (CK-MB) mass assays: the use of recombinant CK-MB as a reference material. *Clinical Chemistry*, 45(9), 1414-1423.
- [94] Hedges, J. R. (1995). The role of CK-MB in chest pain decision-making. *Emergency Medicine Journal*, 12(2), 101-106

- [95] Brewster, L. M., Haan, Y. C., Zwinderman, A. H., van den Born, B. J., & van Montfrans, G. A. (2020). CK (Creatine Kinase) Is Associated with Cardiovascular Hemodynamics: The HELIUS Study. *Hypertension*, 76, 373–380.
- [96] Christenson, R. H., Vaidya, H., Landt, Y., Bauer, R. S., Green, S. F., Apple, F. A., Jacob, A., Magneson, G. R., Nag, S., Wu, A. H., & Azzazy, H. M. (1999). Standardization of creatine kinase-MB (CK-MB) mass assays: the use of recombinant CK-MB as a reference material. *Clinical Chemistry*, 45(9), 1414-1423.
- [97] John, R. V., Devasiya, T., Nidheesh, V. R., Adigal, S., Lukose, J., Kartha, V. B., & Chidangil, S. (2022). Cardiovascular biomarkers in body fluids: progress and prospects in optical sensors. *Journal Title*, 14(4), 1023–1050.
- [98] Alhajj, M., Zubair, M., & Farhana, A. (2023). Enzyme Linked Immunosorbent Assay. In *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Bookshelf ID: NBK555922.
- [99] Lam, M.P.Y., Ping, P., & Murphy, E. (2016). Proteomics Research in Cardiovascular Medicine and Biomarker Discovery. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(25), 2819–2830.
- [100] Malchow, S., Loosse, C., Sickmann, A., & Lorenz, C. (2017). Quantification of Cardiovascular Disease Biomarkers in Human Platelets by Targeted Mass Spectrometry. *Proteomes*, 5(4), 31.
- [101] Mesaros, C., & Blair, I. A. (2016). Mass spectrometry-based approaches to targeted quantitative proteomics in cardiovascular disease. *Clinical Proteomics*, 13(20).
- [102] Vasan, R. S. (2006). Biomarkers of Cardiovascular Disease: Molecular Basis and Practical Considerations. *Circulation*, 113, 2335–2362.
- [103] Towbin, J. A. (1995). Polymerase chain reaction and its uses as a diagnostic tool for cardiovascular disease. *Molecular Medicine Today*, 5(5), 175-185.
- [104] Chhabra, L., Zain, M. A., & Siddiqui, W. J. (2023). Angioplasty. StatPearls Publishing LLC. Bookshelf ID: NBK499894.
- [105] Stevens, J. R., Zamani, A., Osborne, J. I. A., Zamani, R., & Akrami, M. (2021, May 8). Critical evaluation of stents in coronary angioplasty: A systematic review. *BioMedical Engineering OnLine*, 20(1), 46.
- [106] Dündar, Y., Hill, R. A., Bakhai, A., Dickson, R., & Walley, T. (2004). Angioplasty and stents in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 38(4), 200-210.
- [107] Savage, M. P., Fischman, D. L., Rake, R., Leon, M. B., Schatz, R. A., Penn, I., Nobuyoshi, M., Moses, J., Hirshfeld, J., Heuser, R., Baim, D., Cleman, M., Brinker, J.,

Gebhardt, S., & Goldberg, S. (1998). Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries. Stent Restenosis Study (STRESS) Investigators. Journal of the American College of Cardiology, 31(2), 307-311.

[108] Stone, G. W., Grines, C. L., Cox, D. A., Garcia, E., Tcheng, J. E., Griffin, J. J., ... Lansky, A. J. (2002). Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. The New England Journal of Medicine, 346(13), 957-966.

[109] Bachar, B. J., & Manna, B. (2023). Coronary Artery Bypass Graft. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan 2023. PMID: 29939613. Bookshelf ID: NBK507836.

[110] Deb, S., Wijesundera, H. C., Ko, D. T., Tsubota, H., Hill, S., & Fremes, S. E. (2013). Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. JAMA, 310(19), 2086-2095.

[111] Perera, P., Lobo, V., Williams, S. R., & Gharahbaghian, L. (2014). Cardiac echocardiography. Critical Care Clinics, 30(1), 47-92.

[112] Mohamed, A. A., Arifi, A. A., & Omran, A. (2010). The basics of echocardiography. Journal of the Saudi Heart Association, 22(2), 71-76.

[113] Ahmed, I., & Sasikumar, N. (2023). Echocardiography Imaging Techniques. In StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. Available from: Bookshelf ID: NBK572130.

[114] Omerovic, S., & Jain, A. (2023). Echocardiogram. StatPearls Publishing. Bookshelf ID: NBK558940.

[115] Puette, J. A., Malek, R., & Ellison, M. B. (2023). Pacemaker. StatPearls Publishing LLC. Bookshelf ID: NBK526001.

[116] Ghzally, Y., & Mahajan, K. (2023). Implantable Defibrillator. StatPearls Publishing. Bookshelf ID: NBK459196.

[117] Miyares, M. A., & Davis, K. A. (2013). Serelaxin, a 'Breakthrough' Investigational Intravenous Agent for Acute Heart Failure. The Annals of Pharmacotherapy, 38(10), 606-608, 611.

[118] Díez, J., & Ruilope, L. M. (2016). Serelaxin for the treatment of acute heart failure: a review with a focus on end-organ protection. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy, 2(2), 119-130.

[119] Devarakonda, T., Raleigh, J. V., Mauro, A. G., Lambert, J. M., Cowart, L. A., & Salloum, F. N. (2022). Chronic treatment with serelaxin mitigates adverse remodeling in a murine model of ischemic heart failure and modulates bioactive sphingolipid signaling. Scientific Reports, 12, 8897.

- [120] Metra, M., Teerlink, J. R., Cotter, G., Davison, B. A., Felker, G. M., Filippatos, G., Anker, S. D., et al., for the RELAX-AHF-2 Committees Investigators†. (2019). Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 381, 716-726.
- [121] Almeida-Pinto, N., Dschietzig, T.B., Brás-Silva, C., et al. (2023). Cardiovascular effects of relaxin-2: therapeutic potential and future perspectives. *Clinical Research in Cardiology*. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02305-1>
- [122] Miyares, M. A., & Davis, K. A. (2013). Serelaxin, a 'Breakthrough' Investigational Intravenous Agent for Acute Heart Failure. *The Annals of Pharmacotherapy*, 38(10), 606-608, 611.
- [123] Stejskal, D., & Ruzicka, V. (2008). Cardiotrophin-1. Review. *Biomedical Papers*, 152(1), 9-19.
- [124] Asai, S., Saito, Y., Kuwahara, K., Mizuno, Y., Yoshimura, M., Higashikubo, C., Tsuji, T., Kishimoto, I., Harada, M., Hamanaka, I., Takahashi, N., Yasue, H., & Nakao, K. (2000). The heart is a source of circulating cardiotrophin-1 in humans. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 279(2), 320-323.
- [125] Watanabe, T., Konii, H., & Sato, K. (2018). Emerging Roles of Cardiotrophin-1 in the Pathogenesis and Biomarker of Atherosclerosis. *J*, 1(1), 94-105.
- [126] Calabrò, P., Limongelli, G., Riegler, L., Maddaloni, V., Palmieri, R., Golia, E., Roselli, T., Masarone, D., Pacileo, G., Golino, P., & Calabrò, R. (2009). Novel insights into the role of cardiotrophin-1 in cardiovascular diseases. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 46(2), 142-148.
- [127] Lu, D., Cushman, S., Thum, T., & Bär, C. (2023). Gene Therapy and Cardiovascular Diseases. In *Gene Therapy and Cardiovascular Diseases* (pp. 235-254). Singapore: Springer.
- [128] Ylä-Herttuala, S., & Baker, A. H. (2017, May 3). Cardiovascular Gene Therapy: Past, Present, and Future. *Molecular Therapy*, 25(5), 1095-1106.
- [129] Machaj, F., Dembowska, E., Rosik, J., Szostak, B., Mazurek-Mochol, M., & Pawlik, A. (2019). New therapies for the treatment of heart failure: a summary of recent accomplishments. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 15, 147–155.
- [130] Ryou, I. S., Chang, J., Son, J. S., Ko, A., Choi, S., Kim, K., Kim, S. M., & Park, S. M. (2021). Association between CVDs and initiation and adherence to statin treatment in patients with newly diagnosed hypercholesterolaemia: a retrospective cohort study. *BMJ Open*, 11(4), e045375
- [131] Liu, T., Zuo, R., Wang, J., et al. (2023). Cardiovascular disease preventive effects of aspirin combined with different statins in the United States general population. *Scientific Reports*, 13, 4585.

- [132] Bao, X., Liang, Y., Chang, H., Cai, T., Feng, B., Gordon, K., Zhu, Y., Shi, H., He, Y., & Xie, L. (2024). Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from bench to bedside. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 13.
- [133] Puteri, M. U., Azmi, N. U., Kato, M., & Saputri, F. C. (2022). PCSK9 Promotes Cardiovascular Diseases: Recent Evidence about Its Association with Platelet Activation-Induced Myocardial Infarction. *Life*, 12(2), 190.
- [134] Sundararaman, S. S., Döring, Y., & van der Vorst, E. P. C. (2021). PCSK9: A Multi-Faceted Protein That Is Involved in Cardiovascular Biology. *Biomedicines*, 9(7), 793.
- [135] Vicente-Valor, J., García-González, X., Ibáñez-García, S., Durán-García, M. E., de Lorenzo-Pinto, A., Rodríguez-González, C., Méndez-Fernández, I., Percovich-Hualpa, J. C., Herranz-Alonso, A., & Sanjurjo-Sáez, M. (2022). PCSK9 inhibitors revisited: Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitors in a real-life Spanish cohort. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 146, 112519.

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.