

Μελέτη συσχέτισης στεφανιαίας νόσου και περιφερικής αρτηριοπάθειας: Καθορισμός και μέτρηση τῆς πιθανότητας

Δημήτριος Α. Πρωτόγερος

Αν. Διευθυντής Β' Καρδιοχειρουργικής Κλινικής, Ἐρρῖκος Ντυνάν Hospital Center

Εἶναι γνωστό, πὼς τὸ πρῶτο σύστημα ποῦ ἐμφανίζεται ἡ ἀθηροσκλήρυνση εἶναι τὸ στεφανιαῖο δίκτυο καὶ μάλιστα τὸ ἐγγὺς τμήμα τοῦ προσθίου κατιόντα κλάδου τῆς ἀριστερῆς στεφανιαίας ἀρτηρίας. Ἡ ἡλικία, συνήθως, ἐμφάνισής της εἶναι τὸ 20-25 ἔτος, ἐνῶ στὸ ὑπόλοιπο ἀρτηριακὸ δίκτυο ἐμφανίζεται με δεκαετῆ περίπου καθυστέρηση. Μεγάλη ἔμφαση ἔχει δοθεῖ στὴν ἀθηροσκλήρυνση τῶν στεφανιαίων καὶ ἐγκεφαλικῶν ἀγγείων λόγῳ τῆς μεγάλης κλινικῆς σημασίας τους. Δὲν παύει ὅμως νὰ ἐμφανίζεται καὶ στὸ ὑπόλοιπο ἀρτηριακὸ δίκτυο, κυρίως τῶν κάτω ἄκρων, τῆς μεσεντερίου ἀρτηρίας καὶ τῶν νεφρικῶν ἀρτηριῶν.^{1,2} Ἐπομένως ἡ ἀθηροσκλήρυνση θεωρεῖται γενικευμένη νόσος τοῦ καρδιαγγειακοῦ συστήματος. Ἡ ἐντόπισή της δὲ, σὲ κάποιο κεντρικὸ ἀγγεῖο, συνήθως συνδυάζεται με τὴν προσβολὴ καὶ ἄλλων περιφερικῶν ἀγγείων.³ Ἀπὸ κλινικὲς καὶ ἐπιδημιολογικὲς μελέτες, ἔχει βρεθεῖ ὅτι ἡ ἀθηροσκλήρυνση τῶν περιφερικῶν ἀγγείων συσχετίζεται με τὴ στεφανιαία νόσο.^{4,5} Ἡ σχέση αὐτὴ ἀφορᾷ τόσο στὴ συμπτωματικὴ, ὅσο καὶ στὴν ἀσυμπτωματικὴ περιφερικὴ νόσο. Ἡ ἀκριβὴς ὥστόσο σχέση στεφανιαίας καὶ περιφερικῆς νόσου δὲν ἔχει σαφῶς καθορισθεῖ.

Σκοπὸς λοιπὸν τῆς μελέτης ἦταν νὰ διερευνησομε τὴν ἀκρίβεια ἐμφάνισης περιφερικῆς νόσου σὲ ἀσθενεῖς με νοσοῦν στεφανιαῖο δίκτυο.

Στὴν ἐπόμενη δεκαετία, τόσο οἱ ἀσθενεῖς ὅσο καὶ οἱ γιατροὶ τῆς πρωτοβάθμιας κυρίως περίθαλψης θὰ ἀναγνωρίζουν ὅλο καὶ περισσότερο τὴν κλινικὴ βαρῦτητα τῆς περιφερικῆς ἀρτηριακῆς νόσου (PAD).^{6,7} Καθὼς οἱ ἐξελιξομεν στὴ θεραπεία

τῆς στεφανιαίας νόσου συμβάλλουν δραστικὰ στὴ συνεχῆ μείωση τῆς νοσηρότητας καὶ τῆς θνητότητας, οἱ γιατροὶ θὰ ἔρχονται ὅλο καὶ συχνότερα ἀντιμέτωποι με τὸ πρόβλημα τῆς ταυτόχρονης “μὴ στεφανιαίας” νόσου. Τόσο οἱ γιατροὶ τῆς πρωτοβάθμιας περίθαλψης ὅσο καὶ οἱ γιατροὶ καρδιαγγειακῶν ειδικοτήτων θὰ πρέπει νὰ ἀναλάβουν ἓνα πιὸ ἐνεργὸ κλινικὸ ρόλο, ὥστε νὰ ἐνθαρρύνουν νέες θεραπευτικὲς δυνατότητες γιὰ τὴ θεραπεία τῆς ἀρτηριακῆς νόσου, ποῦ ἐμφανίζεται ταυτόχρονα σὲ διαφορετικὰ ἀγγειακὰ δίκτυα.^{8,9} Χρειάζονται πολυαγγειακὲς θεραπευτικὲς προσεγγίσεις, ἐπειδὴ πρόκειται γιὰ κοινὴ συστηματικὴ παθογένεια, ποῦ ἐπηρεάζει ταυτόχρονα διαφορετικὲς ἀγγειακὲς κυκλοφορίες.

Κατανομὴ ἀθηρωμάτωσης (παθοφυσιολογία)

Ἡ παθογένεια τῆς ἀθηρωμάτωσης,¹⁰ παρὰ τὴν πρόοδο ποῦ ἔχει ἐπιτευχθεῖ σὲ ἐρευνητικὸ πεδίο, δὲν ἔχει ἀποσαφηνιστεῖ πλήρως. Διαφοροποίηση παρατηρεῖται μεταξὺ τῶν ἀθηρωματικῶν βλαβῶν καὶ ἔχει ἐπιβεβαιωθεῖ με νεκροτομικὲς παρατηρήσεις ἀλλὰ καὶ ἀπὸ μελέτες με ἐνδοστεφανιαῖο ὑπερηχογράφημα (IVUS – intravascular ultrasonography) καὶ ἀφορᾷ στὸ εἶδος καὶ τὸ εὔρος τῆς ἀρτηριακῆς ἀναδιαμόρφωσης. Παρόλο ποῦ τὰ περισσότερα ἀθηρωματικὰ ἀρτηριακὰ τμήματα ἐμφανίζουν ἓναν ἱκανοποιητικὸ βαθμὸ θετικῆς ἀναδιαμόρφωσης (ἀντιροροπιστικῆς διάταξης), σὲ κάποια ἄλλα ἡ ἀναδιαμόρφωση αὐτὴ εἶναι ἀνεπαρκῆς γιὰ νὰ ἀντισταθμίσει τὴν αὐξησὴ τοῦ πάχους τοῦ τοιχώματος καὶ τὸν ἐπακόλουθο περιορισμὸ τοῦ εὔρους τοῦ αὐλοῦ, ἐνῶ ἔχουν διαπιστωθεῖ -σπανιότερα- καὶ τμήματα με παράδοξη

πρώιμη συρρίκνωση του αρτηριακού αυλού (αρτηνική αναδιαμόρφωση). Η σημασία αυτής της ποικίλης αντίδρασης του αρτηριακού τοιχώματος αναδεικνύεται από το γεγονός ότι το μέγεθος της ένδοαυλικής στένωσης φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με την κατεύθυνση (προς τα μέσα ή προς τα έξω) και την έκταση της αρτηριακής αναδιαμόρφωσης και λιγότερο με το ίδιο το μέγεθος της αθηρωματικής βλάβης.

Το είδος και το μέγεθος της αρτηριακής αναδιαμόρφωσης φαίνεται να εξαρτάται και από το είδος του αρτηριακού δικτύου που προσβάλλεται από αθηρωμάτωση. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι οι στεφανιαίες αρτηρίες εμφανίζουν συνήθως θετική αναδιαμόρφωση στις περιοχές των αθηρωματικών βλαβών, σε αντιδιαστολή με τις νεφρικές αρτηρίες, στις οποίες η αρτηριακή αναδιαμόρφωση δεν είναι συχνή. Οι λαγονομυριαίες αρτηρίες με τη σειρά τους έχουν την τάση να εμφανίζουν ανεπαρκή θετική αναδιαμόρφωση ή ακόμα και αρνητική αναδιαμόρφωση. Οι λόγοι αυτής της περιοχικής ετερογένειας της αναδιαμορφωτικής αντίδρασης δεν είναι ξεκάθαροι, πιθανόν όμως αντανακλούν την ποικιλομορφία των ένδοθηλιακών αντιδράσεων στις διαφορετικές αιμοδυναμικές συνθήκες ροής.

Μελέτη

Η μελέτη περιελάμβανε:

- Λήψη ατομικού αναμνηστικού
- Πλήρη εργαστηριακό έλεγχο
- Στεφανιογραφία
- Άγγειογραφία
- B-mode υπερηχογραφικό έλεγχο καρωτίδων

Οι παράγοντες που μελετήθηκαν ήταν οι κάτωθι:

- Lp(A)
- Χοληστερίνη
- Τριγλυκερίδια
- Υπερομοκυστεϊναιμία
- Αρτηριακή υπέρταση
- Σακχαρώδης Διαβήτης
- Πάχος ένδοθηλίου καρωτίδων
- Κάπνισμα
- Κληρονομικότητα

○ Ως κάπνιστής¹¹ θεωρήθηκε ο ασθενής που κάπνιζε καθημερινά περισσότερα από ένα τσιγάρο.

○ Ως υπερχοληστερολαιμία ορίστηκε τιμή όλι-

κής χοληστερόλης όρου μεγαλύτερη από 200mg/dl τους προηγούμενους 12 μήνες ή η λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής.

○ Ως υπερτριγλυκεριδαμία ορίστηκε τιμή τριγλυκεριδίων μεγαλύτερη 200mg/dl τους προηγούμενους 12 μήνες ή η λήψη σχετικής αγωγής.

○ Ως υπερομοκυστεϊναιμία¹² ορίστηκε η συγκέντρωση ομοκυστεΐνης πλάσματος μεγαλύτερη των 15μmol/ml.

○ Όσον αφορά στην αύξηση του πάχους μέσου-έσω χιτώνα των καρωτίδων,¹³ έγινε υπερηχογραφική εκτίμηση και ορίστηκε ως οριακή η τιμή 1.2mm, πάνω από την οποία υπήρχε αύξημένη πιθανότητα συνυπάρχουσας νόσου.

○ Ως υπερτασικός ορίστηκε ο ασθενής, ο οποίος γνώριζε ότι πάσχει από αρτηριακή υπέρταση και βρίσκεται υπό αγωγή ή ο ασθενής, ο οποίος δεν γνώριζε ότι πάσχει από αρτηριακή υπέρταση, αλλά πληρούσε τα κριτήρια του υπερτασικού, δηλαδή συστολική πίεση >140mmHg και διαστολική πίεση >90mmHg, μετά από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στο νοσοκομείο.

○ Τα κριτήρια ένταξης των ασθενών στην κατηγορία του σακχαρώδους διαβήτη¹⁴ ήταν: α) Ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη β) η ανεύρεση στον όρο νήστεως επιπέδων γλυκόζης >126mg/dl ή >200mg/dl δυο ώρες μετά το φαγητό.

○ Το οικογενειακό ιστορικό ορίστηκε ως “θετικό”, αν συγγενής πρώτου βαθμού είχε παρουσιάσει επεισόδιο στεφανιαίας νόσου (θάνατο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αορτοστεφανιαία παράκαμψη, αγγειοπλαστική) ή αγγειακό έγκεφαλικό επεισόδιο ή νόσο των περιφερικών αγγείων, απεικονιστικά τεκμηριωμένη, ή είχε υποβληθεί σε επεμβατική θεραπεία περιφερικών αγγείων πριν την ηλικία των 60 ετών.

○ Ως παχύσαρκος ορίστηκε ο ασθενής που παρουσίαζε Δείκτη Μάζας Σώματος >30.

○ Παθολογική ορίστηκε η συγκέντρωση Lp(a) >30mg/dl (75nmol/l).

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δυο ομάδες με βάση τη συνύπαρξη ή μη στεφανιαίας νόσου και περιφερικής αρτηριοπάθειας. Έτσι δημιουργήθηκαν:

Ομάδα I: Ασθενείς με στεφανιαία νόσο και περιφερική αρτηριοπάθεια.

Όμαδα II: Άσθενείς με στεφανιαία νόσο χωρίς περιφερική αρτηριοπάθεια.

Έγινε ανάλυση των κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών, των βλαβών των στεφανιαίων αγγείων, τόσο ως προς τη θέση όσο και ως προς το ποσοστό στένωσης, καθώς και των συχνότερα ένεχομένων περιφερικών αγγείων σε σχέση με την παθολογία των στεφανιαίων αρτηριών.

Από τις πρώτες παρατηρήσεις που κάναμε είναι ότι:

1. Συνήθως πρόκειται για ασθενείς πολυπαράγοντικούς, όσον αφορά στους κινδύνους.

2. Η βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου αυξάνει την πιθανότητα ύπαρξης πολυεστιακής αρτηριοπάθειας.

3. Ο αριθμός των νοσούντων στεφανιαίων αγγείων μεγαλώνει αυξανόμενων των παραγόντων κινδύνου, αλλά και οι βλάβες στα περιφερικά αγγεία παρουσιάζονται σε ποσοστό που αυξάνει ανάλογα με την αύξηση του αριθμού των νοσούντων στεφανιαίων αγγείων.

Ύλικό και μέθοδοι

Το ύλικό της μελέτης αποτέλεσαν 300 διαδοχικοί ασθενείς (264 άνδρες και 36 γυναίκες, μέσης ηλικίας 58 ± 9 ετών). Οι ασθενείς είχαν ενημερωθεί και είχαν δώσει την σχετική συγκατάθεσή τους για τη μελέτη. Όλοι οι ασθενείς όδηγήθηκαν στο αίμοδυναμικό εργαστήριο για διερεύνηση προκάρδιου άλγους. Πριν από τον καθετηριασμό έγινε λήψη ιστορικού, κλινική εξέταση, ακτινογραφία θώρακος, ΗΚΓγράφημα, υπερηχογράφημα καρδιάς και καρωτίδων. Επίσης έγινε αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος. Η μελέτη περιελάμβανε εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου, υπερηχογράφημα καρωτίδων, στεφανιογραφία και αγγειογραφία νεφρικών αρτηριών και αρτηριών των κάτω άκρων στον ίδιο χρόνο.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν:

- Άσθενείς με προηγούμενο αγγειακό έγκεφαλικό επεισόδιο.
- Άσθενείς με μη έλεγχομενη αρτηριακή υπέρταση.
- Άσθενείς με άσταθη στηθάγχη ή με όξιο έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- Άσθενείς στους οποίους ή στεφανιογραφία ή

ή Duplex υπερηχογραφία δεν απεικόνιζε καλά τα στεφανιαία ή τα καρωτιδικά αγγεία, αντίστοιχα.

- Άσθενείς με αορτοστεφανιαία παράκαμψη, διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων ή με ένδαρτηρεκτομή καρωτίδων.
- Άσθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια, μυοκαρδιοπάθεια ή βαλβιδοπάθεια.
- Άσθενείς με συνυπάρχουσα συστηματική νόσο.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Από τους ασθενείς 264 (88%) ήταν άνδρες και 36 (12%) γυναίκες. Η ηλικία των ασθενών κυμαίνονταν μεταξύ 35 και 77 ετών (μέση ηλικία 58 ± 9 έτη). Καπνιστές ήταν 188 (62%), διαβητικοί 36 (12%), υπερχοληστερολαιμία εμφάνισαν 154 (51%), οικογενειακό ιστορικό 33 (11%) και υπέρταση 73 (24%).

Αποτελέσματα

Συνύπαρξη στεφανιαίας και καρωτιδικής νόσου

Παρατηρείται μια αύξηση των ασθενών με καρωτιδική νόσο ανάμεσα στους ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο. Καρωτιδική στένωση μεγαλύτερη του 50% είχαν 3.6%, 5.3%, 15.4%, 24.5% και 40% των ασθενών με φυσιολογικά στεφανιαία, νόσο ενός, δύο, τριών αγγείων και νόσο στελέχους αντίστοιχα. Επίσης από τους 15 ασθενείς με καρωτιδική νόσο, ένας ασθενής είχε φυσιολογικά στεφανιαία, 1 είχε νόσο ενός αγγείου, 3 είχαν νόσο δύο αγγείων, 4 είχαν νόσο τριών αγγείων και 6 είχαν νόσο στελέχους. Η έκταση της καρωτιδικής αθηροσκλήρυνσης είχε ισχυρή σχέση με την έκταση της στεφανιαίας νόσου, αλλά και με τη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου. Δηλαδή με την ύπαρξη της νόσου του στελέχους. Η συχνότητα της καρωτιδικής νόσου ήταν 3.6% στους ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο και 19.7% στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Η έκταση της στεφανιαίας νόσου συσχετιζόταν με την παρουσία ($p < 0.001$) και με τη σοβαρότητα ($p < 0.001$) της καρωτιδικής νόσου. Βρήκαμε, επίσης, ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ νόσου του στελέχους και της καρωτιδικής νόσου ($p < 0.001$). Η παρουσία καρωτιδικής νόσου είχε 95% θετική προγνωστική αξία για τη συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου και 88.2% αρνητική προγνωστική αξία για τη συνύπαρξη νόσου του στελέχους.

Πίνακας 1

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ	ΟΜΑΔΑ I (N=104)		ΟΜΑΔΑ II (N=196)	
	ΑΡΙΘΜΟΣ	%	ΑΡΙΘΜΟΣ	%
ΗΛΙΚΙΑ	38-79 ($\mu = 60 \pm 8$)		35-77 ($\mu = 58 \pm 9$)	
ΦΥΛΟ (Α-Γ)	104	88-12	196	67-33
ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ	63	61	75	38
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	26	25	10	5
ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΑΙΜΙΑ	56	54	98	50
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	15	14	18	9
ΥΠΕΡΤΑΣΗ	38	36	35	18
ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΑ	33	32	22	11
ΠΑΧΟΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ	66	63	39	20
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	23	22	35	18
Lp(α)	45	44	76	39

Η διαγνωστική ακρίβεια της καρωτιδικής νόσου ως προγνωστικός δείκτης για την στεφανιαία νόσο.

Πίνακας 2

	Εύαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	Θετική Προγνωστική Άξια (%)	Άρνητική Προγνωστική Άξια (%)
Στεφανιαία νόσος	18.3	92.9	94.7	13.9
Νόσος στελέχους	37.1	86.8	34.2	88.2

Συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου και νόσου των νεφρικών αρτηριών

Παρατηρείται αύξημένος αριθμός ασθενών με στένωση νεφρικών αρτηριών σε στεφανιαία νόσο

3 αγγείων ή στελέχους. Κλινικά οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν στο σύνολό τους αρτηριακή υπέρταση, δύσκολα ελεγχόμενη φαρμακευτικά, αλλά και νεφρική δυσλειτουργία.

Πίνακας 3

ΣΧΕΣΗ ΣΤΕΝΩΣΗΣ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ - ΗΛΙΚΙΑΣ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΟΜΑΔΑ I	ΟΜΑΔΑ II
ΗΛΙΚΙΑ	64.6 \pm 6.3	61.7 \pm 9.4
ΥΠΕΡΤΑΣΗ	100%	18%

Πίνακας 4

ΠΛΗΘΟΣ ΕΝΤΟΠΙΣΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ ΣΤΗΝ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

	ΑΡΙΘΜΟΣ	%	ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ
ΚΑΡΩΤΙΔΕΣ	53	17.67	άνω του 60% στένωση σύνολο 85 (28.33%)
ΝΕΦΡΙΚΕΣ	38	12.67	
ΛΑΓΟΝΙΕΣ	35	11.67	
ΜΗΡΙΑΙΕΣ	50	16.67	

Πίνακας 5

ΣΤΕΝΩΣΕΙΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ	ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ ΣΤΕΝΩΣΕΙΣ	ΣΧΕΤΙΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (ΕΠΙ ΣΥΝΟΛΟΥ 61) (ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ P)
0	4	0.06557
1	4	0.06557
2	14	0.22951
3	39	0.63934
ΣΥΝΟΛΑ	61	1.00000

Πίνακας 6

	ΣΤΕΝΩΣΕΙΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ	P
ΣΤΕΝΩΣΕΙΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ	1.00000	0.89870 (p=.101)
P	0.89870 (p=.101)	1.00000

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η συνύπαρξη αθηρωμάτωσης καρωτίδων, νεφρικών αρτηριών και αρτηριών των κάτω άκρων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο είναι αρκετά συχνή (34.6% στο σύνολο των ασθενών με στεφανιαία νόσο) και η συχνότητά της φαίνεται να σχετίζεται με την έκταση της στεφανιαίας νόσου.

Προσπαθούμε να αναδείξουμε την πιθανή σχέση ανάμεσα στη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου, ανάλογα με τον αριθμό των νοσούντων στεφανιαίων αγγείων και τον αριθμό ατόμων που παρουσιάζουν (μία ή περισσότερες) περιφερικές στενώσεις ή ισοδύναμα, με την σχετική συχνότητα ατόμων που παρουσιάζουν (μία ή περισσότερες) περιφερικές στενώσεις.

Έξετάζοντας πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των δύο αυτών μεταβλητών καταλήγουμε στον Πίνακα 6 συσχέτισης.

Αν και φαίνεται να υπάρχει μια στενή σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών (0.8987), δεν προκύπτει να είναι στατιστικά σημαντική, αφού το αντίστοιχο p είναι $p=.101>.05$. Θα χρειαζόταν ένα μεγαλύτερο στατιστικό δείγμα για να ξεκαθαρίσει αυτή η πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου, ανάλογα με τον αριθμό των νοσούντων στεφανιαίων αγγείων, και της σχετικής συχνότητας ατόμων με (μία ή περισσότερες) περιφερικές στενώσεις. Έχοντας υπ' όψιν τα παραπάνω, εφαρμόζουμε τη μέθοδο

της γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression), ώστε να παράγουμε την συναρτησιακή εξάρτηση της σχετικής συχνότητας ατόμων με (μία ή περισσότερες) περιφερικές στενώσεις από τον αριθμό των νοσούντων στεφανιαίων αγγείων.

Καθώς περισσότερα δεδομένα θα κάνουν την ανάλυσή μας πιο ισχυρή, θα κάνουμε την ακόλουθη υπόθεση και θα επανεπεξεργαστούμε τη μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης. Η υπόθεσή μας είναι ότι η στένωση στο κύριο στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας ισοδυναμεί με νόσο τεσσάρων στεφανιαίων στενώσεων σε αυτή την ανάλυση. Τότε ο Πίνακας 6 δεδομένων έχει τη μορφή (Πίνακας 7).

Όπου οι σημειωμένες με κόκκινο συσχετίσεις στον Πίνακα 8 είναι στατιστικά σημαντικές με $p = .016$. Η μέθοδος της γραμμικής παλινδρόμησης δίνει τώρα $P = -.0173 + .10865C$, όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.

Οι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης αθηρωμάτωσης στις καρωτίδες, τις νεφρικές αρτηρίες και τις αρτηρίες των κάτω άκρων φαίνεται να εμφανίζουν κάποια διαφοροποίηση, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης.

Έτσι η εμφάνιση και η βαρύτητα της αθηρωμάτωσης των καρωτίδων φαίνεται να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την ηλικία, την υπερχοληστερόλη, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό

Πίνακας 7

ΣΤΕΝΩΣΕΙΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ	ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ ΣΤΕΝΩΣΕΙΣ	ΣΧΕΤΙΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (ΕΠΙ ΣΥΝΟΛΟΥ 104) (ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ P)
0	4	0.03846
1	4	0.03846
2	14	0.13462
3	39	0.37500
4	43	0.41346
ΣΥΝΟΛΑ	104	1.00000

Ο πίνακας συσχέτισης είναι τώρα (Πίνακας 8).

Πίνακας 8

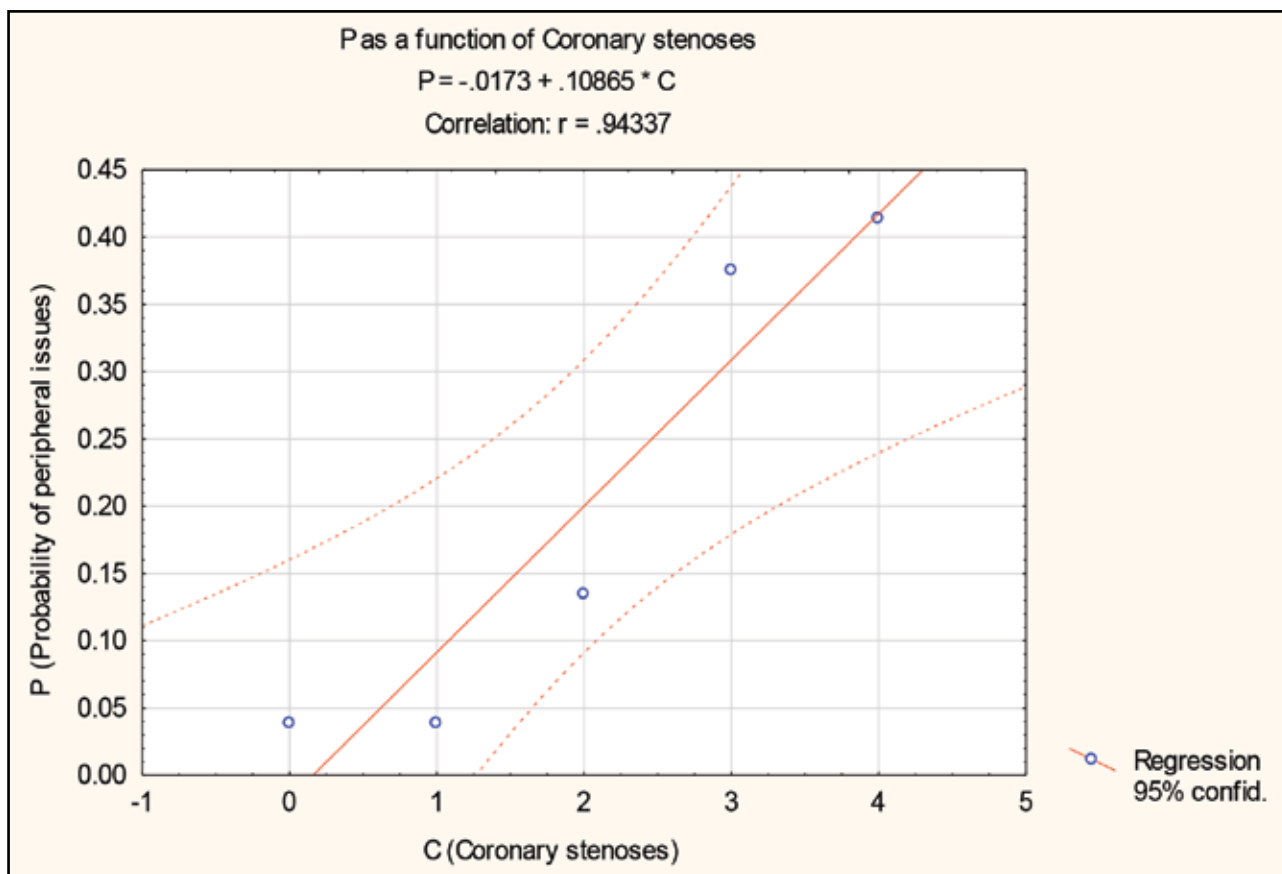
ΣΤΕΝΩΣΕΙΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ	ΣΤΕΝΩΣΕΙΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ	P
ΣΤΕΝΩΣΕΙΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ	1.00000	0.94337 (p=.016)
P	0.94337 (p=.016)	1.00000

στεφανιαίας νόσου, την αρτηριακή υπέρταση και τη νεφρική δυσλειτουργία. Η εμφάνιση και η βαρύτητα της αθηρωμάτωσης των νεφρικών αρτηριών^{15,16,17} φαίνεται να συσχετίζεται ασθενέστερα με την ηλικία των ασθενών, αλλά υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, την αρτηριακή υπέρταση και τη νεφρική δυσλειτουργία, ή όποια μπορεί να είναι και το αποτέλεσμα της αθηρωματικής νεφρικής αρτηριακής νόσου. Η εμφάνιση στενώσεων στα κάτω άκρα φαίνεται να συσχετίζεται σημαντικά με την ηλικία, τον σακχαρώδη διαβήτη, το οικογενειακό ιστορικό, το κάπνισμα και ασθενέστερα με την υπέρταση και την υπερλιπιδαιμία.

Συζήτηση

Η αθηρωμάτωση αποτελεί μια διάχυτη, σιωπηρά εξελισσόμενη νόσο, με έστιακες κλινικές εκδηλώσεις, οι οποίες εμφανίζονται συνήθως ως αποτέλεσμα θρομβωτικών επιπλοκών σε διαβρωμένες ή διαρρηγμένες αθηρωματικές πλάκες. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έρχονται να επιβεβαιώσουν τη συστηματική φύση της αθηρωματικής νόσου. Αποδεικνύεται ότι η αθηρωμάτωση αποτελεί πάθηση του αρτηριακού τοιχώματος, ή όποια τείνει σε πολλούς ασθενείς να προσβάλλει

περισσότερα του ένδου αρτηριακά δίκτυα. Η ανάδειξη της προσβολής ένδου οργάνου από αθηρωμάτωση του αρτηριακού του δικτύου πρέπει πάντα να εγείρει το ερώτημα της πιθανότητας προσβολής και άλλου οργάνου ή και άλλων οργάνων στον κλινικό γιατρό. Η διαφορά στην βαρύτητα της επίδρασης των κλασικών παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης αθηρωμάτωσης πιθανόν να σχετίζεται με τις διαφορετικές αιμοδυναμικές συνθήκες που επικρατούν στα διαφορετικά αρτηριακά δίκτυα, οι οποίες, όπως είναι γνωστό, διαδραματίζουν τον δικό τους ξεχωριστό ρόλο στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. Η σημασία του ρόλου των αιμοδυναμικών παραγόντων στην ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης φαίνεται να αναδεικνύεται και από μια άλλη ενδιαφέρουσα παρατήρηση των αποτελεσμάτων, που αφορά στη σύγκριση της σοβαρότητας της αθηρωμάτωσης μεταξύ άριστης και δεξιάς καρωτίδας σε σχέση με τις νεφρικές και τις αρτηρίες των κάτω άκρων. Στη μελέτη μας η αθηρωμάτωση των καρωτίδων είναι σοβαρότερη άριστερα σε σχεδόν διπλάσιο αριθμό ασθενών, συγκρινόμενη με τους ασθενείς όπου υπερισχύει η νόσος της δεξιάς καρωτίδας. Από την άλλη, στην περίπτωση των νεφρικών αρτηριών και των αρτηριών των κάτω άκρων, διαπιστώνεται μια σχεδόν πλήρης ισορροπία μεταξύ άριστης και



Εικόνα 1

δεξιάς προσβολής. Είναι γνωστό πώς τόσο η δεξιά όσο και η αριστερά νεφρική αρτηρία εκφύονται σχεδόν κάθετα από την κοιλιακή αορτή, ενώ, αντίστοιχα, οι αρτηρίες των κάτω άκρων παρουσιάζουν συμμετρική, ως προς την κοιλιακή αορτή, κατανομή, με αποτέλεσμα να χαρακτηρίζονται από παρόμοιες αιμοδυναμικές συνθήκες ροής. Αντίθετα, η υπό σχεδόν μηδενική γωνία έκφυση της δεξιάς καρωτίδας από την ανώνυμη αρτηρία και η σχεδόν κάθετη έκφυση της αριστερής καρωτίδας από το αορτικό τόξο από την άλλη δημιουργούν διαφορετικές αιμοδυναμικές συνθήκες ροής, που πιθανόν επηρεάζουν σε διαφορετικό βαθμό την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης, εις βάρος της αριστερής πλευράς.

Τέλος σημαντικότερη παρατήρηση της μελέτης αποτελεί η συχνή (72.7%) διαπίστωση αιμοδυναμικά σημαντικής αθηρωματικής νόσου των νεφρικών αρτηριών σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και νεφρική δυσλειτουργία. Εκτιμάται ότι η αθηρωμάτωση των νεφρικών αρτηριών προσ-

βάλλει περίπου το 7% των ανθρώπων ηλικίας άνω των 65 ετών, το 22% ως 59% των ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο και το 10% έως 35% των ασθενών με στεφανιαία νόσο, σύμφωνα με τα αποτελέσματα διαφόρων επιδημιολογικών μελετών. Παρά την αύξημένη συχνότητα νεφρικής αρτηριακής νόσου στον αρτηριοσκληρυντικό πληθυσμό παραμένει ακόμα δύσκολο να αποσαφηνιστεί, ποιες από αυτές τις αθηρωματικές βλάβες των νεφρικών αρτηριών θα προκαλέσουν σημαντικά κλινικά αποτελέσματα (αρτηριακή υπέρταση - νεφρική ανεπάρκεια). Με βάση αυτά τα δεδομένα κρίνεται πως δεν είναι σκόπιμος ο συστηματικός αγγειογραφικός έλεγχος (ρουτίνας) των νεφρικών αρτηριών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε στεφανιογραφικό έλεγχο. Ο αγγειογραφικός έλεγχος των νεφρικών αρτηριών κατά τη διάρκεια της στεφανιογραφίας, για τη διαπίστωση σημαντικής αθηρωματικής νεφρικής αρτηριακής στένωσης, ίσως είναι λογικό να γίνεται σε ασθενείς με πολυαγγειακή σοβαρή προσβολή

των στεφανιαίων αρτηριών (Class IIb, Level of Evidence B).

Συμπεράσματα

Από τον απεικονιστικό έλεγχο του στεφανιαίου, καρωτιδικού, νεφρικού δικτύου και αρτηριακού δικτύου των κάτω άκρων ασθενών με τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο προέκυψαν εύρηματα, που συνοψίζονται στα παρακάτω συμπεράσματα:

1. Η αθηρωμάτωση είναι μια συστηματική νοσολογική οντότητα, με συχνή προσβολή περισσότερων του ενός αρτηριακών δικτύων στον ίδιο ασθενή. Ειδικότερα, το ένα τρίτο περίπου των ασθενών με στεφανιαία νόσο φαίνεται να εμφανίζει αθηρωμάτωση τόσο στις καρωτίδες όσο και στις νεφρικές αλλά και τις αρτηρίες των κάτω άκρων.

2. Η αθηρωμάτωση των καρωτίδων είναι ιδιαίτερα συχνό εύρημα στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

3. Η αθηρωμάτωση των νεφρικών αρτηριών είναι επίσης συχνό εύρημα στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ιδιαίτερα σε όσους από αυτούς εμφανίζουν και νεφρική δυσλειτουργία.

4. Η στεφανιαία νόσος τριών αγγείων, πέρα από τους σοβαρούς κινδύνους που έγκυμονεί για την ίδια την καρδιά, φαίνεται να σηματοδοτεί ένα προχωρημένο στάδιο αθηρωμάτωσης, με αυξημένη πιθανότητα συνύπαρξης βλαβών και σε άλλα αρτηριακά δίκτυα.

5. Η πιθανότητα σημαντικής αθηρωματικής στένωσης των νεφρικών αρτηριών είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, που εμφανίζουν νεφρική δυσλειτουργία και δύσκολα ελεγχόμενη φαρμακευτικά αρτηριακή υπέρταση.

6. Η βαρύτητα των κλασικών παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη αθηρωμάτωσης φαίνεται να ποικίλει στα διάφορα αρτηριακά δίκτυα. Για την ανάπτυξη και την εξέλιξη των αθηρωματικών βλαβών, άλλωστε, έχει προταθεί ένας κοινός πιθανός παθογενετικός μηχανισμός, με έτερογενή, όμως, τελική φαινοτυπική έκφραση, που φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από τις αιμοδυναμικές συνθήκες ροής και την έμβρυϊκή-μεσεγγυματική προέλευση, που χαρακτηρίζουν τις αρτηρίες των διαφόρων οργάνων και συστημάτων.

7. Η άριστη καρωτίδα φαίνεται να είναι περισσότερο εύαλωτη στην ανάπτυξη σημαντικού μεγέθους αθηρωματικών βλαβών σε σχέση με τη δεξιά καρωτίδα, παρατήρηση που πιθανόν σχετίζεται με τις διαφορετικές αιμοδυναμικές συνθήκες ροής που τις χαρακτηρίζουν.

8. Αντίθετη φαίνεται η εικόνα στις νεφρικές αρτηρίες και τις αρτηρίες των κάτω άκρων, οι οποίες εμφανίζουν όμοιμη προσβολή από αθηρωμάτωση, τόσο δεξιά όσο και άριστερά.

9. Οι ασθενείς προχωρημένης ηλικίας με νόσο τριών αγγείων ή στελέχους, καπνιστές, σακχαροδιαβητικοί ή/και παχύσαρκοι έχουν σημαντική πιθανότητα παρουσίας σοβαρής νόσου των αρτηριών των κάτω άκρων και αυξημένο κίνδυνο σοβαρού καρδιακού επεισοδίου.

10. Η στατιστική μας ανάλυση ανέδειξε ότι η πιθανότητα περιφερικών εντοπίσεων P έξαρτάται από τη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου C σύμφωνα με το μοντέλο $P = -.0173 + .10865C$.

Η συμβολή της παρούσας μελέτης στη διερεύνηση και την όσο το δυνατόν αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των ασθενών με ενδείξεις αθηρωματικής προσβολής των αρτηριών τους συνίσταται κυρίως στην ανάδειξη της συστηματικής φύσης της αθηρωματικής νόσου. Η αριότερη, επομένως, κατά το δυνατόν, αντιμετώπιση του ασθενούς στον οποίο έχει καταδειχθεί και τεκμηριωθεί αθηρωματική προσβολή ενός αρτηριακού δικτύου, πέρα από την επικέντρωση στο αντίστοιχο όργανο που αίματώνει και την καταπολέμηση των παραγόντων που προάγουν την αθηρωμάτωση, θα πρέπει πάντα να συμπεριλαμβάνει και την αξιολόγηση της πιθανότητας προσβολής και άλλων αρτηριακών δικτύων.

Βιβλιογραφία

1. Hansen KJ. Prevalence of ischemic nephropathy in the atherosclerotic population. *Am J Kidney Dis* 1994;24:615-621
2. Harding MB, Smith LR, Himmelstein I et al. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterisation. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1608-1616
3. Yosefy C. Hyperglycaemia and its relation to cardiovascular morbidity and mortality: has it been resolved? *Acta Diabetol* 2003;Suppl 2:S380-388
4. Hyperhomocysteinemia: marker of systemic atherosclerosis in peripheral arterial disease. Taute BM, Taute R, Heins

- S, Behrmann C, Podhaisky H. *Int Angiol.* 2004 Mar; 23(1): 35-40
5. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksass A. *Swiss Med Wkly.* 2012 Oct 25;142:0. doi: 10.4414/smw.2012.13705
 6. The prevalence and predictors of an abnormal ankle-brachial index in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. Singh PP, Abbott JD, Lombardero MS, Sutton-Tyrrell K, Woodhead G, Venkitachalam L, Tsapatsaris NP, Piemonte TC, Lago RM, Rutter MK, Nesto RW; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Study Group. *Diabetes Care.* 2011 Feb;34(2):464-7
 7. Prevalence of peripheral arterial disease in subjects with moderate cardiovascular risk: Italian results from the PANDORA study Data from PANDORA (Prevalence of peripheral Arterial disease in subjects with moderate CVD risk, with No overt vascular Diseases nor Diabetes mellitus). Sanna G, Alesso D, Mediati M, Cimminiello C, Borghi C, Fazzari AL, Mangrella M; PANDORA study investigators. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011 Oct 7;11:59
 8. The management of combined coronary artery disease and peripheral vascular disease Andrew Cassar, Don Poldermans, Charanjit S. Rihal, and Bernard J. Gersh* Division of Cardiovascular Diseases, Mayo College of Medicine, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, USA; and Department of Anesthesiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands *European Heart Journal* (2010) 31, 1565–1572
 9. Prognosis and management of patients with acute coronary syndrome and polyvascular disease. Ferreira-Gonzalez I, Permanyer Miralda G, Heras M, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, Aros F, Bueno H, Sanchez PL, Cunat J, Civeira E, Marrugat J; Investigadores del Estudio MASCARA. *Rev Esp Cardiol.* 2009 Sep;62(9):1012-21
 10. Cardiovascular Disease. Walden R, Tomlinson B. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects.* 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press; 2011. Chapter 16
 11. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Wolfson Unit for the Prevention of Peripheral Vascular Diseases, Public Health Sciences, University of Edinburgh, UK. *Eur Heart J.* 1999 Mar; 20(5):344-53
 12. Hyperhomocysteinemia: marker of systemic atherosclerosis in peripheral arterial disease. Taute BM, Taute R, Heins S, Behrmann C, Podhaisky H. *Int Angiol.* 2004 Mar; 23(1): 35-40
 13. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksass A. *Swiss Med Wkly.* 2012 Oct 25;142:0. doi: 10.4414/smw.2012.13705
 14. Yosefy C. Hyperglycaemia and its relation to cardiovascular morbidity and mortality: has it been resolved? *Acta Diabetol* 2003;Suppl 2:S380-388
 15. Park S, Jung JH, Seo HS et al. The prevalence and clinical predictors of atherosclerotic renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography. *Heart Vessels* 2004;19:275-279
 16. Meissner MD, Wilson AR, Jessup M. Renal artery stenosis in heart failure. *Am J Cardiol* 1988;62 1307-1308
 17. Metcalfe W, Reid AW, Geddes CC. Prevalence of angiographic atherosclerotic renal artery disease and its relationship to the anatomical extent of peripheral vascular atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:105-108

