

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης, όχι η υπερομοκυστεϊναιμία, σχετίζονται με το ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής σε Έλληνες ασθενείς**B. Αράπογλου¹, Δ. Ρίζος², Α. Γεωργιακάκης¹, Θ. Κώτσος¹, Κ. Κατσένος¹****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Σκοπός: Ο προσδιορισμός των παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης, οι οποίοι σχετίζονται με την εμφάνιση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ), σε Έλληνες ασθενείς. Κλινική μελέτη.

Υλικό και Μέθοδοι: Από τον Ιούνιο του 2002 μέχρι το Δεκέμβριο του 2006, ασθενείς οι οποίοι παραπέμφθηκαν στην αγγειοχειρουργική μονάδα και διαγνώστηκαν για πρώτη φορά ασυμπτωματικό, μη ραγέν (ΑΚΑ), συγκρίθηκαν με ασθενείς χωρίς (ΑΚΑ) και αθηρωματική νόσο, νοσηλευόμενους στους θαλάμους της χειρουργικής κλινικής, στο Αρεταίειο Νοσοκομείο. Μελετήθηκαν στις δύο ομάδες οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης και τα επίπεδα της ολικής ομοκυστεϊνής του πλάσματος (οΟκ).

Αποτελέσματα: Από τα 79 (ΑΚΑ) που διαγνώστηκαν, τα 76 (96,2%) διαπιστώθηκαν σε άνδρες μέσης ηλικίας 69,1 ετών. Το κάπνισμα (OR) 7,19 (95% C.I 3,09-16,72) $p=0,01$, η διάρκεια του καπνίσματος (OR) 10,82 (95% C.I 3,83-30,58) (>40 έτη) και η υπέρταση (OR) 4,6 (95% C.I 1,2-18,1) $p=0,03$ ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου (ΑΚΑ). Η υπερχολεστερολαιμία, η υπερομοκυστεϊναιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης, (OR) 3 (95% C.I 0,8 -10,5) $p=0,09$ (OR) 1,6 (95% C.I 0,8-3,0) $p=0,17$, (OR) 1,84 (95% C.I 0,71-4,70) $p=0,95$ δεν βρέθηκε να συνδέονται με (ΑΚΑ).

Συμπέρασμα: Από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης, το ανδρικό φύλο, η ηλικία, το κάπνισμα και η υπέρταση συνδέονται με (ΑΚΑ). Η υπερομοκυστεϊναιμία δεν φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την παρουσία (ΑΚΑ).

Όροι ευρετηρίου: ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης, ομοκυστεϊνή.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το (ΑΚΑ) έχει συνδεθεί με την εντοπισμένη στο τοίχωμα της κοιλιακής αορτής και τη

¹Αγγειοχειρουργική Μονάδα
Β' Χειρουργικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών,
Αρεταίειο Νοσοκομείο
²Χημικός, Λέκτορας,
Βιοχημικό Εργαστήριο
Πανεπιστημίου Αθηνών,
Αρεταίειο Νοσοκομείο

συστηματική αθηρωμάτωση, όμως η αιτιολογική συσχέτιση τους δεν έχει αποδειχθεί¹. Μελέτες έχουν δείξει ότι το (ΑΚΑ) και η αθηρωμάτωση μοιράζονται πολλούς παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17}, καθώς και την υπερομοκυστεϊναιμία^{18,19,20,21}. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι το ανδρικό φύλο, η ηλικία και το κάπνισμα αποτελούν ισχυρούς ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου (ΑΚΑ)^{2,3,4,5,6}. Οι εργασίες για την επικινδυνότητα της υπερχολεστερολαιμίας και της υπέρτασης για την εμφάνιση (ΑΚΑ), έχουν καταλήξει σε διαφορετικά συμπεράσματα, ενώ ο σακχαρώδης διαβήτης έχει παραμείνει ο κυριότερος αρνητικός παράγοντας συσχέτισης^{5,11,13,14,15} ή δεν έχει βρεθεί στατιστικά σημαντική σχέση^{3,9,17}.

Η ομοκυστεϊνή είναι αμινοξύ, το οποίο παράγεται κατά το μεταβολισμό της μεθειονίνης. Η αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεϊνής στο πλάσμα αναφέρεται σαν υπερομοκυστεϊναιμία²². Η αύξηση της συγκέντρωσης της (οΟκ), σε ασθενείς με αθηρωματική νόσο έχει αποδοθεί σε συγγενή έλλειψη ενζύμων²³, σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η ανεπαρκής πρόσληψη φυλλικού οξέος και σε χρόνια λήψη ορισμένων φαρμάκων²⁴. Όμως είναι γνωστό ότι τα επίπεδα της (οΟκ) αυξάνονται στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια όπως και στην οξεία φάση ισχαιμικής βλάβης και επούλωσης ιστών, όπως μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου²⁵ και εγκεφαλικό επεισόδιο²⁶. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η υπερομοκυστεϊναιμία συνδέεται με τη δημιουργία αθηρωματικών και θρομβωτικών βλαβών^{27,28,29}, αν και ο αιτιολογικός της ρόλος σαν παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου αμφισβητείται³⁰, καθώς και με την αποδόμηση της ελαστίνης και του κολλαγόνου, η οποία οδηγεί στο σχηματισμό ανευρυσμάτων^{31,32,33,34,35}.

Στην εργασία αυτή μελετήθηκε η επίδραση των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης και ο ρόλος της υπερομοκυστεϊναιμίας, σαν ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου, στην εμφάνιση (ΑΚΑ) σε Έλληνες ασθενείς, επειδή πρόσφατες εργασίες έχουν δείξει ότι στον ελληνικό πληθυσμό η συχνότητα των συνήθων παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης είναι υψηλή^{36,37,37,38,39,40} και επειδή έχει αναφερθεί αύξηση των επιπέδων της (οΟκ) από την βόρεια προς τη νότια Ευρώπη, με ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα συγκέντρωσης σε Ελλάδα και Ιταλία⁴¹.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Εβδομήντα εννέα Έλληνες ασθενείς, οι οποίοι προσήλθαν στην αγγειοχειρουργική μονάδα του Αρεταίου Νοσοκομείου από τον Ιούνιο του 2002 μέχρι το Δεκέμβριο του 2006 και διαγνώστηκαν για πρώτη φορά ασυμπτωματικό, μη ραγέν (ΑΚΑ), αποτελέσαν την ομάδα μελέτης.

(ΑΚΑ) ορίσθηκε η εντοπισμένη διάταση της κοιλιακής αορτής με μέγιστη υπονεφρική διάμετρο $\geq 30\text{mm}$ ⁴². Οι μετρήσεις της διαμέτρου της κοιλιακής αορτής έγιναν με τη χρησιμοποίηση υπερηχοτομογραφήματος της κοιλιάς (ΥΗ) ή υπολογιστικής τομογραφίας της κοιλιάς (ΥΤ).

Την ομάδα ελέγχου αποτελέσαν 140 Έλληνες ασθενείς, οι οποίοι νοσηλεύθηκαν την ίδια περίοδο στους θαλάμους της χειρουργικής κλινικής του Αρεταίου Νοσοκομείου και ήταν ελεύθεροι (ΑΚΑ) (όπως αποδείχθηκε από τη μελέτη με (ΥΗ) ή (ΥΤ) που έγιναν για άλλους λόγους), καθώς και από συμπτωματική ή ασυμπτωματική αθηρωματική νόσο. Στην κατηγορία αυτή της συμπτωματικής ή αθηρωματικής νόσου περιλαμβάνονται οι παρακάτω κατηγορίες:

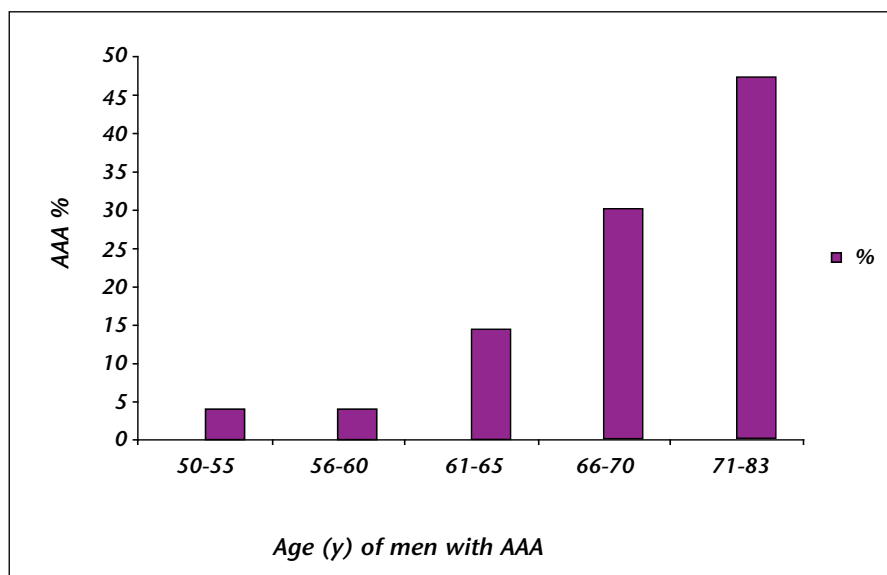
1. Στεφανιαία νόσος (έμφραγμα μυοκαρδίου ή ασταθής στηθάγχη, επεμβάσεις επαναιμάτωσης στεφανιαίων).
2. Εγκεφαλική ισχαιμία (ισχαιμική μη καρδιογενής εγκεφαλική αποπληξία, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, επεμβάσεις επαναιμάτωσης έσω καρωτίδας) και ασυμπτωματική στένωση έσω καρωτίδας >50% (υπερηχογραφικά κριτήρια Πανεπιστημίου Washington)⁴³.
3. Περιφερειακή αποφρακτική αρτηριακή νόσος (διαιλίπυσα χωλότητα, επεμβάσεις επαναιμάτωσης), ασυμπτωματική στένωση, δείκτης πίεσεως σφυρών <0,9^{44,45}.

Οι δημογραφικές πληροφορίες των ατόμων της ομάδας μελέτης και της ομάδας ελέγχου περιλάμβαναν την καταγραφή του φύλου, της ηλικίας, των παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης, του ατομικού αναμνηστικού, τη λήψη φαρμάκων. Από τη μελέτη αποκλείσθηκαν άτομα με ιστορικό νόσων ή ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής που θα μπορούσε να αυξήσει τη συγκέντρωση της (οΟκ). Επίσης αποκλείσθηκαν άτομα των οποίων τα επίπεδα της (οΟκ) θα μπορούσε να έχουν αυξηθεί κατά την οξεία φάση μετά από ισχαιμική βλάβη.

Η Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Αρεταίου Νοσοκομείου αποδέχθηκε το πρωτόκολλο της εργασίας, η οποία έγινε με τη συγκατάθεση όλων των ατόμων που συμμετείχαν.

ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- Ως υπερτασικός ορίσθηκε ο ασθενής με συστολική αρτηριακή πίεση $\geq 140\text{ mmHg}$, διαστολική αρτηριακή πίεση $\geq 90\text{ mmHg}$, ή ο ασθενής που λαμβάνει αντιυπερτασικά φάρμακα.
- Ως υπερχολεστερολαιμικός ορίσθηκε ο ασθενής με επίπεδα ολικής χοληστερόλης του ορού >200 mg/dl ή



Σχήμα 1. Συχνότητα του ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ) με την ηλικία.

ως εκείνος που λαμβάνει αντιλιπιδαιμικά φάρμακα.

- Ως διαβητικός ορίστηκε ο ασθενής με επίπεδα γλυκόζης του αίματος >110 mg/dl, ή ως εκείνος που λαμβάνει αντιδιαβητικά φάρμακα.
- Κάπνισμα, ορίστηκε η συνολική κατανάλωση περισσότερων από 100 τσιγάρων σε όλη την περίοδο της ζωής⁴⁶. Καταγράφηκε επίσης η διάρκεια του καπνίσματος από (1-30), (31-40) και >40 χρόνια.
- Υπερομοκυστεϊναιμία ορίστηκε η συγκέντρωση των επιπέδων της (οΟκ) επάνω από το 90% των επιπέδων της ομάδας ελέγχου²².

ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Μετά από ολονύκτια νηστεία λήφθηκαν δείγματα φλεβικού αίματος το πρωί της επόμενης ημέρας (8.30-9.30 π.μ.). Προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της γλυκόζης, της ολικής χοληστερόλης και της κρεατινίνης του ορού, με τη χρησιμοποίηση αυτόματου αναλυτού (Technicon Instrument Corporation, TarryTown, NY.W USA), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Οι συγκεντρώσεις της (οΟκ) έγιναν από καταψυγμένο (-700°C) ΕΤΤΑ πλάσμα σε αναλυτή Abbott IMx. (Abbott Diagnostics, Wiesbaden-Delkenheim, Germany).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη Στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS (software version 13,0. SPSS Inc, Chicago, Illinois). Οι τιμές εκφράστηκαν σαν μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση (mean \pm sd). Οι δοκιμασίες t-test, x², Pearson

εφαρμόστηκαν για τη σύγκριση των βασικών χαρακτηριστικών των ομάδων μελέτης. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση για την εκτίμηση του διαγώνιου πηλίκου (OR), των παραγόντων κινδύνου που συνδέονται με το (ΑΚΑ) χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της πολλαπλής λογαριθμικής εξάρτησης (multiple logistic regression). Το επίπεδο σημαντικότητας (p) ορίστηκε < 0.05 . Μέσες τιμές, εκατοστιαίες αναλογίες και διαγώνια πηλίκια παρουσιάστηκαν με διαστήματα αξιοπιστίας (CI) 95%.

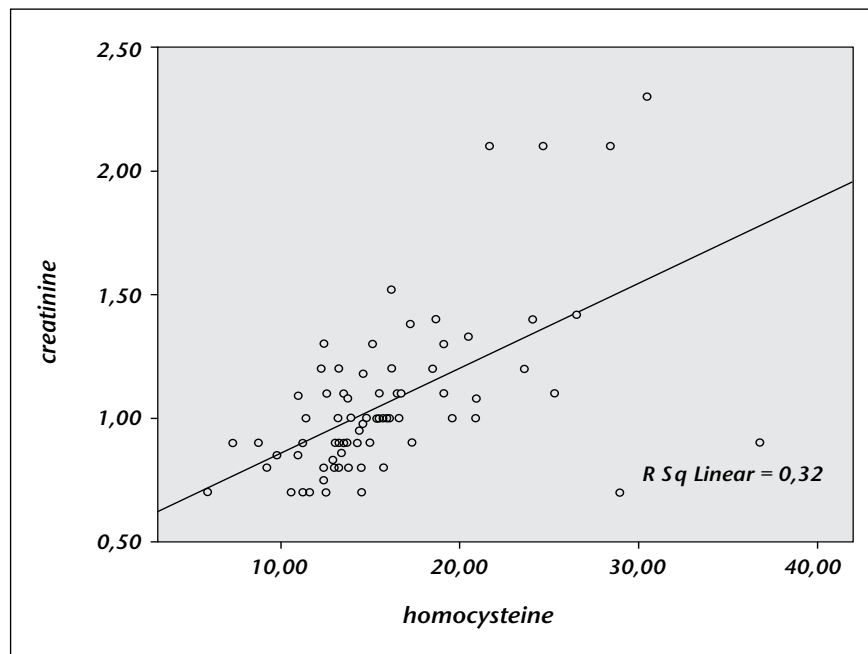
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους εβδομήντα εννέα ασθενείς με (ΑΚΑ), 76 (96,2%) ήταν άνδρες και 3 (3,8%) γυναίκες, μέσης ηλικίας 69,1 ετών (52-83) και 65,6 ετών (62-78). Από τους 140 ασθενείς της ομάδας ελέγχου, 51 ήταν άνδρες και 89 γυναίκες μέσης ηλικίας 63,3 ετών (23-94) και 64,4 (26-82) αντίστοιχα.

Ο πολύ μικρός αριθμός των γυναικών με (ΑΚΑ), καθώς και οι στατιστικά σημαντικές διαφορές στους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης και της ομοκυστεϊνης μεταξύ των δυο φύλων της ομάδας ελέγχου, (δεν παρουσιάζονται τα αποτελέσματα), δεν επέτρεψαν τη συμμετοχή των γυναικών στην περαιτέρω μελέτη.

Οι 76 άνδρες με (ΑΚΑ) (μέση διάμετρος $5,28 \pm 1,09$ cm και εύρος κατανομής 3,68-9cm) συγκρίθηκαν με τους 51 άνδρες της ομάδας ελέγχου.

Δεν διαπιστώθηκε η παρουσία (ΑΚΑ) σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 52 ετών. Η συχνότητα του (ΑΚΑ) αυξήθηκε με την ηλικία, από 3,94% (50-55 ετών) σε 47,35% σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 71 ετών



Σχήμα 2. Σημαντική συσχέτιση της ομοκυστεΐνης με την κρεατινίνη στους ασθενείς με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ).

(σχήμα 1). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της ηλικίας των ασθενών με τη διάμετρο του (ΑΚΑ) ($r=0,026$ $p > 0,05$). Σαράντα δύο από τους 76 (55,26%) ασθενείς με (ΑΚΑ) είχαν ενδείξεις ασυμπτωματικής ή συμπτωματικής αθηρωματικής νόσου, αλλά όχι σε ημέρες μετά από οξεία ισχαιμία. Ιδιαίτερα, στεφανιαία νόσος διαπιστώθηκε σε 21 (27,63%) ασθενείς με (ΑΚΑ).

Η μέση ηλικία και τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών με (ΑΚΑ) και της ομάδας ελέγχου παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Στους ασθενείς με (ΑΚΑ) η ηλικία ήταν μεγαλύτερη ($p=0,001$), η συχνότητα καπνίσματος ήταν μεγαλύτερη ($p=0,002$) όπως και η συχνότητα λήψης αντιυπερτασικών ($p=0,002$) και αντιλιπιδικών ($p=0,004$) φαρμάκων, η συγκέντρωση της κρεατινίνης του ορού ήταν υψηλότερη ($p=0,002$), καθώς και η συγκέντρωση της (οΟκ) ($p=0,008$). Συσχέτιση της διαμέτρου του (ΑΚΑ) με τη συγκέντρωση της (οΟκ) δεν παρατηρήθηκε ($r=0,082$, $p > 0,05$).

Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, στη συχνότητα του σακχαρώδους διαβήτη, στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, καθώς και στη συχνότητα της υπερομοκυστεϊναιμίας.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση μετά από διορθώσεις στην ηλικία, περιλήφθηκαν μεταβλητές, οι οποίες βρέθηκαν να συνδέονται με κίνδυνο εμφάνισης (ΑΚΑ) με $p < 0,1$ (πίνακας 2). Το κάπνισμα ήταν σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου (ΑΚΑ), επιπρόσθετα παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης (ΑΚΑ)

με τη διάρκεια του καπνίσματος. Το (OR) αυξήθηκε από 4,3 (95%CI 1,52-12,34) (1-30 έτη) σε 10,82 (95%CI 3,83-30,58) (>40 έτη) όταν συγκρίθηκε η διάρκεια του καπνίσματος από 1-30, 31-40 και >40 έτη, με μη καπνιστές. Η θεραπεία με αντιυπερτασικά φάρμακα επίσης διαπιστώθηκε ότι συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο παρουσίας (ΑΚΑ).

Για τον προσδιορισμό παραγόντων οι οποίοι αύξησαν τα επίπεδα της (οΟκ) στους ασθενείς με (ΑΚΑ), η μονοπαραγοντική ανάλυση (πίνακας 3) έδειξε ότι η κρεατινίνη του ορού είχε την ισχυρότερη συσχέτιση με την (οΟκ) ($r=0,586$ $p=0,01$) από όλες τις άλλες μεταβλητές (σχήμα 3).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Επιβεβαιώνεται ότι και στην Ελλάδα το (ΑΚΑ) προσβάλλει συχνότερα τους άνδρες και ότι η συχνότητά του αυξάνει με την ηλικία^{2,3,4,5,6,19, 47,48}.

Η συχνότητα της αθηρωματικής νόσου στους ασθενείς μας με (ΑΚΑ) ήταν (55,26%). Στεφανιαία νόσος ιδιαίτερα αναγνωρίστηκε στο 27,63% των ασθενών με (ΑΚΑ), εύρημα παρόμοιο με το 30% που αναφέρθηκε σε προηγούμενη εργασία από την Ελλάδα⁴⁹. Αν και η περίπλοκη παθογένεια του (ΑΚΑ) είναι ακόμα υπό συζήτηση⁵⁰, η ανάπτυξή του έχει αποδοθεί στην αθηρωματική αποδόμηση του τοιχώματος της αορτής. Σημαντική συσχέτιση έχει παρατηρηθεί μεταξύ αορτικού ανευρύσματος και αθηρωματικής νόσου σε πολλές

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία ομάδας ελέγχου και ασθενών με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ)

	Ομάδα ελέγχου n=51	ΑΚΑ n=76	CI 95%	P
Ηλικία	63,3 (13,1)	69,1 (6,4)	(2,3-9,2)	0,001
Κάπνισμα n(%)	20 (39,2)	51 (67,1)	(10,8-44,9)	0,002
Συστολική αρτ. Πίεση (mm Hg)	141,6 (18,6)	144,2 (19,7)	(-4,3-9,5)	0,45
Διαστολική αρτ. Πίεση (mm Hg)	81,4 (12,4)	84,1 (11,7)	(-1,6-0,7)	0,2
Αντιυπερτασική αγωγή, n(%)	17 (33,3)	45 (59,2)	(8,86-42,89)	0,002
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	210,2 (43,9)	220,3 (43)	(-5,23-25,7)	0,2
Αντιλιπιδική αγωγή n(%)	15 (29,4)	45 (55,2)	(9,08-42,6)	0,004
Σακχ. Διαβ. n(%)	7 (13,7)	19 (25,0)	(-2,29-24,83)	0,1
Ομοκυστεΐνη μmol/L	13,5 (3,6)	15,9 (5,4)	(0,69-4,10)	0,008
Κρεατινίνη mg/dl	0,9 (0,1)	1,05 (0,32)	(0,05-0,24)	0,002
90% Ομοκυστεΐνης μmol/L	18,9			
>90% Ομοκυστεΐνης n(%)	4 (7,84)	11 (14,47)	(-4,19-17,44)	0,25

Οι τιμές είναι μέση τιμή με σταθερή απόκλιση n% στην παρένθεση

μελέτες^{2,3,6,7,8, 9,19,48}.

Η μελέτη των παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης, οι οποίοι συνδέονται με (ΑΚΑ) στους ασθενείς μας, έδειξε ότι το κάπνισμα ήταν ο ισχυρότερος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης του ανευρύσματος κατά 10 φορές όταν η διάρκεια του καπνίσματος ήταν μεγαλύτερη από 40 έτη. Το ιστορικό του καπνίσματος, όπως και η διάρκειά του, φαίνεται ότι είναι οι σπουδαιότερες μεταβλητές του καπνίσματος που σχετίζονται με τον κίνδυνο ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής^{6,51,52,53,54}. Έχει δειχθεί ότι ο αριθμός των τσιγάρων που καπνίζονται ημερησίως από αυτούς τους μακροχρόνιους καπνιστές δεν παίζει σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης του ανευρύσματος^{6,52,53}, αν και πρόσφατα έχει αναφερθεί ότι το επίπεδο του καπνίσματος είναι ισχυρότερος δείκτης κινδύνου από τη διάρκεια του καπνίσματος⁷.

Στην εργασία μας, όπως είχε περιγραφεί σε προηγούμενη μελέτη⁶, η θεραπεία με αντιυπερτασικά φάρμακα βρέθηκε να αποτελεί σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου (ΑΚΑ), αυτό υποστηρίζει το ρόλο της υπέρτασης, επειδή πιθανώς η αντιυπερτασική αγωγή υποδηλώνει έμμεσα τη μακροχρόνια υπέρταση⁶.

Πολλές μελέτες συμφωνούν ότι η υπέρταση συνδέεται με το (ΑΚΑ)^{2,4,6,7,9,19,52}, ενώ σε άλλες αναφορές αυτή η σχέση δεν βρέθηκε^{10,11,17,55}. Στη μεγάλη μελέτη, Aneurysm Detection and Management, (ADAM) study⁵¹, η σχέση υπέρτασης και (ΑΚΑ) ήταν οριακή.

Η επίδραση της αρτηριακής πίεσης στην αύξηση της διαμέτρου του ανευρύσματος και στον κίνδυνο ρήξης έχει αναφερθεί^{50,56,57}. Με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης του αίματος, μεταλλοπρωτεΐνάσες (ΜΠ) οι οποίες ενεργοποιούνται με την τάση του τοιχώματος της αορτής, φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην αποδόμηση του τοιχώματος και την δημιουργία του ανευρύσματος^{58,59,60,61}.

Τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών μας με (ΑΚΑ) και της ομάδας ελέγχου. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν εργασίες που υποστηρίζουν ότι η συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου (ΑΚΑ)^{2,8,9,11} ή ότι αποτελεί σχετικά μικρό κίνδυνο⁶ και άλλες που δείχνουν ότι τα υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης είναι σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης (ΑΚΑ)^{3,5,19,52}. Στη μελέτη μας η αντιλιπιδική αγωγή δεν φάνηκε να συσχετίζεται με το (ΑΚΑ).

Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με άλλες εργασίες, ότι ο σακχαρώδης διαβήτης δεν είναι παράγοντας κινδύνου (ΑΚΑ)^{3,9,17}. Έχει βρεθεί ότι τα υψηλά επίπεδα της γλυκόζης απενεργοποιούν τις (ΜΠ), οι οποίες είναι υπεύθυνες για την αποδόμηση του αορτικού τοιχώματος⁶² και αναφέρεται ότι ίσως να είναι αυτός ο μηχανισμός για τη χαμηλή συχνότητα και το μικρότερο βαθμό αύξησης του μεγέθους των (ΑΚΑ) στους διαβητικούς^{5,52,63,64}.

Τα ευρήματά μας δείχνουν ότι τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης του πλάσματος δεν αποτελούν ανεξάρτητο

Πίνακας 2. Διαγώνια πηλικά (OR) παραγόντων κινδύνου που συνδέονται με ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής

		Odds ratio	95% CI	P
Κάπνισμα		7,19	3,09-16,72	0,01
Διάρκεια καπνίσματος	1-30 έτη	4,33	1,52-12,34	
	31-40	7,13	2,07-24,55	
	>40	10,82	3,83-30,58	
Υπέρταση		4,6	1,2-18,1	0,03
Υπερχοληστερολαιμία		3	0,8-10,5	0,09
Σακχ. Διαβ.		1,84	0,71-4,70	0,95
Υπερομοκυστεϊναιμία		1,6	0,8-3,0	0,17

Πίνακας 3. Συσχέτιση ομοκυστεϊνής με άλλες μεταβλητές

	Spearman correlation	P
Κρεατινίνη	0,586	0,01
Ηλικία	0,135	0,2
Αντιυπερτασική αγωγή	0,119	0,3
Αντιλιπιδική αγωγή	0,101	0,3
Κάπνισμα	0,034	0,7
Σακχ. Διαβ.	0,207	0,7
Ολική χοληστερόλη	0,019	0,8

παραγόντα κινδύνου (ΑΚΑ), ούτε συσχετίζονται με το μέγεθος του ανευρύσματος.

Η συχνότητα της υπερομοκυστεϊναιμίας 7,84%, στην ομάδα ελέγχου της εργασίας μας ήταν λίγο υψηλότερη από το 5-7% που έχει αναφερθεί σε άλλες μελέτες^{21,65,66}. Όμως, το αποτέλεσμα μας, ότι 14,47% των ασθενών με (ΑΚΑ) είχαν υπερομοκυστεϊναιμία, χωρίς να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου (ΑΚΑ), είναι σε αντίθεση με άλλους συγγραφείς, οι οποίοι βρήκαν τη συχνότητα της υπερομοκυστεϊναιμίας να είναι 48-68%^{19,20,21,67} σε ασθενείς που πάσχουν από ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής. Στους ασθενείς μας τα επίπεδα της (οΟκ) βρέθηκε να συνδέονται με το (ΑΚΑ) στην μονοπαραγοντική ανάλυση, όμως στην πολυπαραγοντική ανάλυση αυτή η σχέση εξαφανίστηκε. Διαπιστώθηκε μια ισχυρή συσχέτιση των επιπέδων της (οΟκ) με τη συγκέντρωση της κρεατινίνης του ορού. Αυτό υποστηρίζει τις ενδείξεις ότι η ομοκυστεϊνή και το (ΑΚΑ) δεν έχουν αιτιολογική συσχέτιση χωρίς την επίδραση δευτερογενών παραγόντων.

Στις λίγες εργασίες που έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της (οΟκ) είναι αυξημένα σε ασθενείς με (ΑΚΑ) δεν έχει υπολογισθεί ότι τα επίπεδα της (οΟκ) εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες, όπως το φύλο, η ηλικία και ιδιαίτερα τη νεφρική λειτουργία^{68,69,70,71} και σε πολλούς ασθενείς με (ΑΚΑ) υπάρχει επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας.

Όλα τα ανευρύσματα στην εργασίας μας ήταν ασυμπτωματικά, μη ραγέντα, για να αποκλεισθεί ότι μέρος της αυξημένης (οΟκ) θα μπορούσε να οφείλεται σε βλάβη ιστών. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η συγκέντρωση της (οΟκ) μπορεί να αυξηθεί σαν μέρος της οξείας ανταπόκρισης μετά από βλάβη ιστών^{20,25,26,69}, επιπλέον πρόσφατα έχει διαπιστωθεί συσχέτιση των επιπέδων της (οΟκ) με το βαθμό αύξησης του μεγέθους ανευρύσματος⁶⁷. Οι υψηλότερες τιμές της (οΟκ) σε ασθενείς με ταχύτερη αύξηση της διαμέτρου του ανευρύσματος τους θα μπορούσε να είναι δείκτης της ανευρυσματικής διάτασης λόγω της βλάβης του τοιχώματος της αορτής.

Από πολλές ενδείξεις η μετάλλαξη C677T της MTHFR θεωρείται η συνηθέστερη αιτία της υπερομοκυστεϊναιμίας⁴¹. Η συχνότητα αυτής της μετάλλαξης διαφέρει κατά πολύ σε όλο τον κόσμο. Αύξηση της συχνότητάς της έχει διαπιστωθεί από τη βόρειο προς την νότιο Ευρώπη⁴¹. Ο γονότυπος της MTHFR δεν καθορίστηκε στους ασθενείς μας, όμως η μετάλλαξη C677T της MTHFR δεν βρέθηκε να συνδέεται με (ΑΚΑ) σε πρόσφατες εργασίες που έγιναν στην Ιταλία^{19,73} και τη Νέα Ζηλανδία⁷², αν και μελέτη από την Πολωνία παρέχει ενδείξεις ότι η C677T μετάλλαξη της MTHFR αποτελεί παράγοντα κινδύνου (ΑΚΑ)⁷⁴.

Συμπερασματικά, η ηλικία, το κάπνισμα και η υπέρταση, όχι η υπερομοκυστεϊναιμία, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ανευρύσματος

της κοιλιακής αορτής σε Έλληνες ασθενείς.

Σημειώνεται ότι οι Έλληνες κατέχουν μια από τις υψηλότερες θέσεις στο κάπνισμα παγκοσμίως και την υψηλότερη στην Ευρώπη⁷⁵. Περίπου 2,8 εκατομμύρια ενήλικων Ελλήνων έχουν υπέρταση, 37% των ανδρών και 25% των γυναικών, αναλογίες που είναι παρόμοιες με άλλων δυτικών χωρών³⁶. Η συχνότητα του ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής στον ελληνικό πληθυσμό ή στην περιοχή της Μεσογείου, δεν είναι γνωστή. Προτείνεται η μελέτη της συχνότητας και η περαιτέρω διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής στον ελληνικό πληθυσμό. Στη Γένοβα της Ιταλίας, η συχνότητα του ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής είχε εκτιμηθεί ότι ήταν 4,4% (8,8% στους άνδρες και 0,6% στις γυναίκες)⁹. Στη Αυστραλία (Western Australian AAA Screening Program)⁷⁶ παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος του (ΑΚΑ) στους άνδρες με Μεσογειακή προέλευση ήταν 4%, μικρότερος κατά το ήμισυ σε σχέση με τους άνδρες που γεννήθηκαν στην Αυστραλία (7,6%) ή στην βόρειο Ευρώπη (7,8%), θέτοντας το ερώτημα αν υπάρχει κάποιο «Μεσογειακό παράδοξο» για το (ΑΚΑ).

Για να διαπιστωθεί όμως αν το «Μεσογειακό παράδοξο» προσφέρει προστασία και για το (ΑΚΑ), κυρίως από τους προστατευτικούς παράγοντες από την κατανάλωση λαχανικών, είναι ανάγκη να προσδιορισθούν αυτοί οι παράγοντες και να συνδυασθούν με τις διατροφικές συνήθειες και τους αγγειακούς κινδύνους τόσο στους μετανάστες Μεσογειακής προέλευσης, όσο και στους κατοίκους της Μεσογείου⁷⁷.

ABSTRACT

Traditional atherosclerotic risk factors, not hyperhomocysteinemia, are associated with abdominal aortic aneurysm in Greek patients

Arapoglou V¹, Rizos D², Georgiakakis A¹, Kotsis Th¹, Katsenis K¹

¹Vascular Surgical Unit, 2nd Surgical Department, Aretaieion Hospital, Athens University, Greece

²Biochemical Laboratory, Aretaieion Hospital, Athens University, Greece

Objectives: To define atherosclerotic risk factors associated with the development of abdominal aortic aneurysm (AAA) in Greek patients, a hospital based-study.

Material and methods: Between June 2002 and

December 2006, newly diagnosed patients with asymptomatic, not ruptured AAA referred to the vascular surgical unit, were compared with sex-matched patients without AAA, of general surgery clinic, at Aretaieion University Hospital in Athens Greece. Traditional atherosclerotic risk factors and plasma levels of total homocysteine (tHcy) in both cohorts were compared.

Results: Of 79 AAAs detected, 76(96,2%) were found in men, mean age 69,1 years old. Smoking (OR) 7,19 (95% C.I 3,09-16,72) p=0.01, duration of smoking (OR) 10,82 (95%CI 3,83-30,58) (>40 years) and hypertension (OR) 4,6 (95% C.I 1,2-18,1) p=0,03 were associated with AAA. Hypercholesterolemia, homocysteine levels and diabetes mellitus (OR) 3 (95% C.I 0,8 -10,5) p=0.09 (OR) 1,6 (95% C.I 0,8-3,0) p=0,17, (OR) 1,84 (95% C.I 0,71-4,70) p=0,95 were not associated with AAA.

Conclusion: Among traditional risk factors for atherosclerosis, male gender, age, smoking and hypertension were associated with AAA. Hyperhomocysteinemia does not appear to be an independent risk factor in the development of AAA.

Keywords: abdominal aortic aneurysm, atherosclerotic risk factors, homocysteine.

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Βασίλειος Αράπογλου. Αγγειοχειρουργική Μονάδα, Β΄ Χειρουργικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών Αρεταίειο Νοσοκομείο, Λεωφ. Βασ. Σοφίας 76, 11528 Αθήνα
Τηλ.: 2107286152, 6976798535
Fax: 2107286158
e-mail: arapoglu@aretaieio.uoa.gr

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thompson RW, Geraghty PJ, Lee JK. Abdominal aortic aneurysms: basic mechanisms and clinical implications. *Curr Probl Surg* 2002; 39:110-230.
2. Krohn C, Kullmann G, Kvernebo K, Rosén L and Kroese A. Ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Surg* 1992; 158:527-530.
3. Pleumeekers H, Hoes A, van der Does E, van Urk H, Hoffman A and de Jong P, Grobbee DE. Aneurysms of the abdominal aorta in older adults. The Rotterdam study. *Am J Epidemiol* 1995; 142:1291-1299.
4. Jamrozik K, Norman P, Spencer C, Parsons R, Tuohy R, Lawrence-Brown M and Dickinson J. Screening for abdominal aortic

- aneurysm lessons from a population-based study. *MJA* 2000; 173:345-350.
5. Lederle F, Johnson G, Wilson S, Chute E, Hye R and Makaroun M, et al. The Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. The aneurysm detection and management study screening program. Validation cohort and final results. *Arch Intern Med* 2000; 160:1425-1430.
 6. Singh K, Bönaa K, Jacobsen B, Björk L and Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study. The Tromsø study. *Am J Epidemiol* 2001; 154:236-244.
 7. Vardulaki K, Walker N, Day N, Duffy S, Ashton H, Scott A. Quantifying the risk of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2000; 87:195-200.
 8. Wanhainen D, Bergqvist K, Boman T, Nilsson K, Rutegård J, M. Björck. Risk factors associated with abdominal aortic aneurysm: A population-based study with historical and current data. *J Vasc Surg* 2005; 41:390-396.
 9. Simoni G, Pastorino C, Perrone R, Ardia A, Gianrossi R and Decian F, et al. Screening for abdominal aortic aneurysms and associated risk factors in a general population. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10:207-210.
 10. Bengtsson H, Bergqvist D, Ekberg O, Janzon L. A population based screening of abdominal aortic aneurysms (AAA). *Eur J Vasc Surg* 1991; 5:53-57.
 11. Blanchard J, Armenian H and Friesen P. Risk factors for abdominal aortic aneurysm results of a case-control study. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 575-583.
 12. Lindblad B, Borner G and Gottsater A. Factors Associated with Development of Large Abdominal Aortic Aneurysm in Middle-aged. *Men Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30:346-352.
 13. Kang SS, Littooy FN, Gupta SR, Johnson G, Fisher SG and WL Cote GF Steffen, Mansour MA, Labropoulos N, Maggio JC. Higher prevalence of abdominal aortic aneurysms in patients with carotid stenosis but without diabetes. *Surgery* 126 1999; 126:687-692.
 14. Goessens BM, Visseren FL, Algra A, Banga JD, Y van der Graaf. SMART Study Group Screening for asymptomatic cardiovascular disease with noninvasive imaging in patients at high-risk and low-risk according to the European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention: The SMART study *J Vasc Surg* 2006; 43:525-532.
 15. Shteinberg D, Halak M, Shapiro S, Kinarty A, Sobol E and Lahat N, et al. Abdominal aortic aneurysm and aortic occlusive disease: a comparison of risk factors and inflammatory response. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20:462-465.
 16. Weiss JS and Sumpio BE. Review of Prevalence and Outcome of Vascular Disease in Patients with Diabetes J.S. Weiss and B.E. Sumpio *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 31:143-150.
 17. Smith FCT, Grimshaw GM, Paterson IS, Shearman CP and Hamer JD. Ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysm in an urban community. *Br J Surg* 1993; 80:1406-1409.
 18. Boers GH. Mild hyperhomocysteinemia is an independent risk factor of arterial vascular disease. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:291-295.
 19. Brunelli T, Prisco D, Fedi S, Rogolino A, Farsi A, Marcucci R, Giusti B, Pratesi C, Pulli R, Gensini GF, Abbate R, Pepe G. High pre R valence of mild hyperhomocysteinemia in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2000; 32:531-536.
 20. Spark JI, Laws P and Fitridge R. The Incidence of Hyperhomocysteinemia in Vascular Patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26:558-561.
 21. Warsi A, Davies B, Morris-Stiff G, Hullin D and Lewis MH. Abdominal Aortic Aneurysm and its Correlation to Plasma Homocysteine, and Vitamins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27:75-79.
 22. Fortin LG and Genest J. Jr. Measurement of homocyst(e)ine in the prediction of arteriosclerosis. *Clin Biochem* 1995; 28:155-162.
 23. Refsum H, Ueland PM, Nygard O and Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998; 49:31-62.
 24. Hankey GJ and Eikelboom JW, Ho WK, van Bockxmeer FM. Homocysteine and vascular disease. *MJA* 2004; 181:314-318.
 25. Egerton W, Silberberg JS, Crooks R, Ray C, Xie L and Dudman NPB. Plasma levels of homocyst(e)ine during the acute phase response. *Am J Cardiol* 1996; 77:759-761.
 26. Lindgren A, Brattstrom LE, Norrving B, Hultberg B, Andersson A and Johansson BB. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phase after stroke. *Stroke* 1995; 26:795-800.
 27. Matthias D, Becker CH, Riezler R, Kindling PH. Homocysteine induced arteriosclerosis-like alterations of the aorta in normotensive and SHR following application of high doses of methionine. *Atherosclerosis* 1996; 122:201-216.
 28. Hofmann MA. Homocysteine induces vascular activation in vitro and in vivo accelerated atherosclerosis develops in apo E null mice with hyperhomocysteinemia. *Circulation* 1999; 100:1-44.
 29. Jovin IS. Plasma homocysteine levels are not associated with extent of coronary artery calcification in asymptomatic persons. *Circulation* 1999; 100:1-25.
 30. PM Ueland, H Refsum, SA Beresford and SE Vollset. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 72:324-332.
 31. Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ, Bhopatkar MY, Faraci FM, Malinow MR, DD, Heistad DD. Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98:24-29.
 32. SC Tyagi. Homocysteine redox receptor and regulation of extracellular matrix components in vascular cells. *Am J Physiol* 1998; 274:396-405.
 33. Jourdeuil-Rahmani D, Rolland PH, Rosset E, Branchereau A, Garcon D. Homocysteine induces synthesis of a serine elastase in arterial smooth muscle cells from multi-organ donors. *Cardiovas Res* 1997; 34:597-602.
 34. Rolland PH, Friggi A, Barlatier A, Piquet P, Latrille V, Faye MM, Guillou J, Charpiot P, Bodard H, Ghininghelli O, Calaf R, Luccioni R, Garcon D. Hyperhomocysteinemia-induced vascular damage in the minipigs. *Circulation* 1995; 91:1161-1174.
 35. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest*

- 1993; 91:308-318.
36. Pitsavos C, Panagiotakos D, Chrysohoou C and Stefanadis C. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health* 2003; 3:32.
 37. Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D and Trichopoulou A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26 913 adults in the Greek EPIC study *International Journal of Epidemiology* 33(2004); p. 1345-1352.
 38. Milias G, Panagiotakos D, Pitsavos C, Xenaki D, Panagopoulos G, Stefanadis C. Prevalence of self-reported hypercholesterolaemia and its relation to dietary habits, in Greek adults, a national nutrition & health survey. *Lipids in Health and Disease* 5 2006; 5:5.
 39. Huisman M, Kunst AE and Mackenbach JP. Educational inequalities in smoking among men and women aged 16 years and older in 11 European countries. *Tobacco Control* 2005; 14:106-113.
 40. Panagiotakos D, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C. Diabet Med. The epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Greek adults: the ATTICA study. *Diabet Med* 2005; 22:1581-1558.
 41. Gudnason V, Stansbie D, Scott J, Bowron A, Nicaud V and Humphries S. C677T (thermolabile alanine/valine) polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): its frequency and impact on plasma homocysteine concentrations in different European populations (EARS group). *Atherosclerosis* 1998; 136:347-354.
 42. McGregor JC, Pollock JG and Anton HC. The value of ultrasonography in the diagnosis of abdominal aortic aneurysm. *Scott Med J* 1975; 20:133-137.
 43. Strandness DEJ. Extracranial arterial disease. In: D.E.J. Strandness, Editor, Duplex scanning in vascular disorders, Raven Press, New York 1993; 113-157.
 44. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344:1608-1621.
 45. getABI. Study Group. getABI: German epidemiological trial on ankle brachial index for elderly patients in family practice to detect peripheral arterial disease, significant marker for high mortality. *VASA* 2002; 31:241-248.
 46. Schoenborn CA, Adams PF, Barnes PM, Vickerie JL, Schiller JS. Health behaviors of adults: United States, 1999-2001. *National Center for Health Statistics. Companion Table 4.1. Vital Health Statistics. 2004; 10(219). Accessed at http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_219companion.pdf on 15 November 2004.*
 47. Liapis C, Sechas M, Iliopoulos D, Dousaitoy B, Verikokos C, Patapis P, Zografos G, Kolyva B, Skalkeas G. Seasonal variation in the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg* 6 1992; p. 416-418.
 48. García-Madrid C, Josa M, Rimbau V, Mestres C-A, Muntañ a J and Mulet J. Endovascular Versus Open Surgical Repair of Abdominal Aortic Aneurysm: A Comparison of Early and Intermediate Results in Patients Suitable for Both Techniques. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2004; 28:365-372.
 49. Gerassimidis TS, Papazoglou KO, Kamparoudis AG, Konstantinidis K, Karkos CD, Karamanos D, Sfyroeras G. Endovascular management of ruptured abdominal aortic aneurysms: 6-year experience from a Greek center. *J Vasc Surg* 2005; 42:615-623.
 50. Wassef M, Baxter BT, Chisholm RL, Dalman RL, Fillinger MF and Heinecke J, et al. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: a multidisciplinary research program supported by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Vasc Surg* 2001; 34:730-738.
 51. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk Krupsk W, Barone, Acher C, Ballard D. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. *Aneurysm Detection and Management (ADAM). Veterans Affairs Cooperative Study Group. Ann Intern Med* 1997; 126:441-449.
 52. Törnwall M, Virtamo J, Haukka J, Albanes D and Huttunen J. Life-style factors and risk for abdominal aortic aneurysm in a cohort of Finnish male smokers. *Epidemiology* 2001; 12:94-100.
 53. Strachan DP. Predictors of death from aortic aneurysm among middle-aged men: the Whitehall Study. *Br J Surg* 1991; 78:401-404.
 54. Best VA, Price JF and Fowkes FGR. Persistent increase in the incidence of abdominal aortic aneurysm in Scotland, 1981-2000 *Br J Surg* 2003; 90:1510-1515.
 55. Lindholm L, Ejlertsson G, Forsberg L and Norgren L. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm in hypertensive patients. *Acta Med Scand* 1985; 218:305-310.
 56. Szilagy DE, Elliot JP and Smith RF. Clinical fate of the patient with asymptomatic abdominal aortic aneurysm and unfit for surgical treatment. *Arch Surg* 1972; 104:600-606.
 57. Cronqvist JL, Sargent SK, Wall MH, Hawkes ML, Freeman DH and Dain BJ, et al. Variables that affect the expansion rate and outcome of small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1990; 11:260-269.
 58. Freestone T, Turner RJ, Coady A, Higman DJ, Greenhalgh RM and Powell JT. Inflammation and metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1145-1151.
 59. McMillan WD, Tamarina NA, Cipollone M, Johnson DA, Parker MA and Pearce WH, Size matters. The relationship between MMP-9 expression and aortic diameter. *Circulation* 1997; 96:2228-2232.
 60. O'Callaghan CJ and Williams B. Mechanical strain-induced extracellular matrix production by human vascular smooth muscle cells. Role of TGF-β1. *Hypertension* 2000; 36:319-324.
 61. Burbridge MF, Cogé F, Galizzi JP, Boutin JA, West DC and Tucker GC. The role of matrix metalloproteinases during in vitro vessel formation. *Angiogenesis* 5 2002; p. 215-226.
 62. Åstrand H, Rydén-Ahlgren A, Sundkvist G, Sandgren T and Länne T. Reduced Aortic Wall Stress in Diabetes Mellitus *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 9:[Epub ahead of print].
 63. LaMorte WW, Scott TE and Menzoian JO. Racial differences in the incidence of femoral bypass and abdominal aortic aneurysmectomy in Massachusetts: relationship to cardiovascular risk factors. *J Vasc Surg* 1995; 21:422-431.
 64. Brady AR, Thompson SG, Fowkes GR, Greenhalgh RM and Powell JT. Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation* 2004;

- 110:16-21.
65. Ueland P and Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Clin Med* 1989; 114:473-501.
 66. K.S. McCully. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996; 2:386-389.
 67. Halazun KJ, Bofkin KA, Asthana S, Evans C, Henderson M and Spark JI. Hyperhomocysteinemia is Associated with the Rate of Abdominal Aortic Aneurysm Expansion. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2006 Article in Press.
 68. Kang S-S, Wong PWK and Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12:279-289.
 69. Dudman NPB. An alternative view of homocysteine. *Lancet* 1999; 354:2072-2074.
 70. Bostom AG & Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52:10-20.
 71. Mezzano D, OPais E, Aranda E, Panes O, Downey P, Ortiz M, Tagle R, González F, Quiroga T, Caceres MS, Leighton F and Pereira J. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney International* 2001; 60:1844-1850.
 72. Jones GT, Harris EL, Phillips LV, van Rij AM. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism does not associate with susceptibility to abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30:137-42.
 73. Sofi F, Marcucci R, Giusti B, Pratesi G, Lari BI, Sestini, Lo Sapio P, Pulli R, Pratesi C, Abbate R, Gensini GF. High levels of homocysteine, lipoprotein (a) and plasminogen activator inhibitor-1 are present in patients with abdominal aortic aneurysm. *Thrombosis and Haemostasis* 2005; 94:1094-1098.
 74. Strauss E, Waliszewski K, Gabriel M, Zapalski S and Pawlak AL. Increased risk of the abdominal aortic aneurysm in carriers of the MTHFR 677T allele. *J Appl Genet* 2003; 44:85-93.
 75. Loewenberg S. Spaniards sceptical of new smoking ban. *Lancet* 2006; 367:464.
 76. Lawrence-Brown MM, Norman PE, Jamrozik K, Semmens JB, Donnelly NJ, Spencer C, Tuohy R. Initial results of ultrasound screening for aneurysm of the abdominal aorta in Western Australia: relevance for endoluminal treatment of aneurysm disease. *Cardiovasc Surg* 2001; 9:234-240.
 77. Powles J. Mediterranean paradoxes continue to provoke *International Journal of Epidemiology* 2001; 30:1076-1077.



Από το
*Thesaurus
Anatomicus
του Frederic
Ruysch, 1701.*