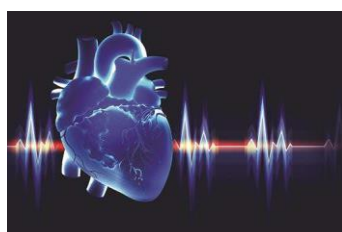




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Καρδιακή ανεπάρκεια και μικροκυκλοφορία»

υπό

Ζάγκα Κωνσταντίνου

Καρδιολόγου, Επιμελητή Β΄

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

Λάρισα, Ιούνιος 2023

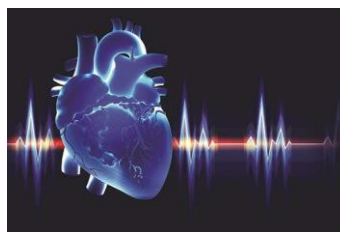


ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Heart failure and microcirculation

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

ΖΑΓΚΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2023

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων)
2. Αλέξανδρος Ανυφαντάκης, Επιμελητής Α' Καρδιολογίας, ΠΓΝ Λάρισας
3. Ανδρέας Ξανθόπουλος, Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, ΠΓΝ Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Γρηγόριος Γιαμούζης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Heart failure and microcirculation

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή μου, κύριο Ιωάννη Σκουλαρίγκη για την επιστημονική του καθοδήγηση, το ενδιαφέρον και τις υποδείξεις του.

Επίσης ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στον σύμβουλο της διπλωματικής μου εργασίας, Διδάκτορα Καρδιολογίας, κύριο Αλέξανδρο Ανυφαντάκη για τις εποικοδομητικές του υποδείξεις, τις συμβουλές και την ευγενική διαθεσιμότητα του σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της.

Τέλος θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένεια μου και τη σύζυγο μου για τη στήριξη, τη συμπαράσταση και την κατανόηση τους, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΖΑΤΚΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

Περίληψη

Αντικείμενο της παρούσης διπλωματικής εργασίας, αποτελεί η μελέτη της βιβλιογραφίας, σχετικά με τον ρόλο που διαδραματίζει η μικροκυκλοφορία στη νοσολογική οντότητα της καρδιακής ανεπάρκειας. Στο κείμενο αυτό παρατίθενται τα ευρήματα των μελετών, που τις τελευταίες δεκαετίες ανέδειξαν την ύπαρξη δομικών αλλά και λειτουργικών μεταβολών στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Για την κατανόηση αυτών των αλλαγών, αρχικά γίνεται αναφορά στο ενδοθήλιο και τις φυσιολογικές του λειτουργίες, οι οποίες αποσκοπούν στη διατήρηση της φυσιολογικής αγγειακής ομοιόστασης. Δίνεται έμφαση στη δράση του παραγόμενου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα μονοξειδίου του αζώτου, μορίου μεσολαβητή σε μια σειρά φυσιολογικών λειτουργιών του ενδοθηλίου. Ακολούθως, εισάγεται η έννοια της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και εξηγείται η επίδραση του οξειδωτικού στρες στο αγγειακό τοίχωμα και στο μονοξείδιο του αζώτου, ως βασικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών πρόκλησης της. Περαιτέρω, παρουσιάζεται η συσχέτιση των γνωστών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου με την πρόκληση οξειδωτικού στρες κι ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η τελευταία όπως δεικνύεται, προκαλείται και από την ίδια την καρδιακή ανεπάρκεια, μέσω του φλεγμονώδους περιβάλλοντος που αυτή επάγει. Ακόμη, σε επόμενη ενότητα παρατίθενται κι επεξηγούνται οι επεμβατικές μέθοδοι μελέτης της φυσιολογίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας και οι φυσικές αρχές στις οποίες αυτές στηρίζονται. Περιγράφονται επίσης και οι μη επεμβατικές μέθοδοι, που επωφελούνται από την χρήση ήδη υπαρχόντων, εύκολα διαθέσιμων τεχνικών, όπως η διαθωρακική υπερηχογραφία, ή πιο εξεζητημένων, όπως η μαγνητική καρδιάς, ενώ παρουσιάζονται και νεότερες λειτουργικές μέθοδοι εκτίμησης της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας. Ιδιαίτερα δε, παρουσιάζονται τα ευρήματα που προέκυψαν από την εφαρμογή όλων αυτών των τεχνικών στη μελέτη των παθολογικών μεταβολών στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία, των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και έχουν διαγνωστική αλλά και προγνωστική αξία. Επιπλέον, γίνεται συνολική παρουσίαση των μεταβολών που παρατηρούνται στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία, ξεχωριστά για την καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό και με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Τέλος, παρουσιάζεται μια θεραπευτική προσέγγιση με στόχευση στη μικροκυκλοφορία, συνοψίζοντας τα έως τώρα δεδομένα από την χρήση ήδη γνωστών ή νεότερων φαρμάκων.

Λέξεις-κλειδιά: Ενδοθήλιο, NO, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, μικροκυκλοφορία.

Abstract

The object of this thesis is the study of the literature, regarding the role played by the microcirculation in the nosological entity of heart failure. In this text, the findings of the studies, which in the last decades have shown the existence of structural as well as functional changes in the coronary microcirculation of patients with heart failure, are listed. In order to understand these changes, reference is first made to the endothelium and its physiological functions, which are aimed at maintaining normal vascular homeostasis. Emphasis is placed on the action of endothelial cell-produced nitric oxide, a mediator molecule in a range of normal endothelial functions. Subsequently, the concept of endothelial dysfunction is introduced and the effect of oxidative stress on the vascular wall and nitric oxide is explained, as the main pathophysiological mechanisms of its induction. Furthermore, the association of known cardiovascular risk factors with the induction of oxidative stress and endothelial dysfunction is presented. The latter, as shown, is also caused by heart failure itself, through the inflammatory environment it induces. Also, in the next section, the invasive methods of studying the physiology of the coronary microcirculation and the physical principles on which they are based are listed and explained. Non-invasive methods are also described, which benefit from the use of already existing, easily available techniques, such as transthoracic ultrasound, or more sophisticated ones, such as cardiac magnetic resonance, while newer functional methods for assessing coronary microcirculation are also presented. In particular, the findings resulting from the application of all these techniques in the study of pathological changes in the coronary microcirculation, of patients with heart failure, are presented and have diagnostic as well as prognostic value. In addition, a comprehensive presentation of the changes observed in the coronary microcirculation is made, separately for heart failure with a low and preserved ejection fraction. Finally, a therapeutic approach targeting the microcirculation is presented, summarizing the data so far obtained from the use of already known or newer drugs.

Key words: Endothelium, NO, endothelial dysfunction, heart failure, microcirculation.

Πίνακας περιεχομένων

Ευχαριστίες	
Περίληψη	
Abstract	
Εισαγωγή	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Δομή και λειτουργία του ενδοθηλίου	1
1.1 Το αγγειακό τοίχωμα	1
1.2 Το ενδοθήλιο και η φυσιολογική του δράση	2
1.3 Αγγειοδραστικές ουσίες του ενδοθηλίου	3
1.3.1 Αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες	3
α) Μονοξείδιο του αζώτου (NO)	3
β) Προστακυκλίνη (PGI ₂)	5
γ) Βραδυκινίνη	5
δ) Ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης	6
1.3.2 Αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες	7
α) Ενδοθηλίνη (ET-1)	7
β) Προσταγλανδίνη H ₂ (PGH ₂) - Θρομβοξάνη (TXA ₂)	7
γ) Αγγειοτενσίνη II (AT-II)	7
1.4 Λοιπές δράσεις του ενδοθηλίου	8
1.4.1 Αντιθρομβωτικές ιδιότητες	8
1.4.2 Ινωδολυτική δράση	9
1.4.3 Αναστολή των αιμοπεταλίων	9
1.4.4 Αντιοξειδωτική δράση	9
1.4.5 Προθρομβωτική δράση	10
1.4.6 Φλεγμονώδης αντίδραση	10
1.5 Η στεφανιαία μικροκυκλοφορία	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και καρδιακή ανεπάρκεια.	13
2.1 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	13
2.2 Παθοφυσιολογία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας	14
2.3 Παράγοντες κινδύνου.	15
2.3.1 Υπερλιπιδαιμία.	15
2.3.2 Αρτηριακή υπέρταση	15
2.3.3 Σακχαρώδης διαβήτης.....	16
2.3.4 Κάπνισμα	16
2.3.5 Ηλικία.	17
2.3.6 Υπερομοκυστεϊνέμία.	17
2.3.7 Παχυσαρκία.	17
2.4 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην καρδιακή ανεπάρκεια	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Μέθοδοι εκτίμησης της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας	22
3.1 Ταξινόμηση.....	22
3.1.1 Επεμβατικές μέθοδοι εκτίμησης της μικροκυκλοφορίας.	22
α) Επεμβατική στεφανιαία εφεδρεία ροής (iCFR)	22
β) Κλασματική εφεδρεία ροής (Fractional Flow Reserve-FFR)	26

γ) Στιγμιαίο ελεύθερο κύματος πηλίκιο (instantaneous wave-free Ratio-iFR)	27
δ) Δείκτης μικροαγγειακής αντίστασης (Index of Microvascular Resistance-IMR)	28
ε) Υπεραιμική μικροαγγειακή αντίσταση (Hyperemic Microvascular Resistance-HMR).....	28
στ) Resistive Reserve Ratio-RRR	29
ζ) Ελάχιστη μικροαγγειακή αντίσταση (minimal Microvascular Resistance-mMR).....	29
η) Λοιποί δείκτες	29
3.1.2 Μη επεμβατικές μέθοδοι εκτίμησης της μικροκυκλοφορίας.	30
α) Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)	30
β) Μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR)	31
γ) Υπερηχογραφία Doppler του προσθίου κατιόντα κλάδου.	31
δ) Δείκτης μικροαγγειακής αντίστασης από αγγειογραφία αντίθεσης (cAngio-IMR).....	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Μέθοδοι εκτίμησης της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας στην καρδιακή ανεπάρκεια.	33
4.1 Στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR)	33
4.2 Δείκτης μικροαγγειακής αντίστασης (IMR)	35
4.3 Λοιποί δείκτες στεφανιαίας μικροαγγειακής δυσλειτουργίας.....	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Η μικροκυκλοφορία στην HFpEF και την HFrEF.	37
5.1 Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF)	37
5.2 Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF).	38
5.3 Θεραπευτική παρέμβαση στην καρδιακή ανεπάρκεια και τα οφέλη της στη μικροκυκλοφορία	39
ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ	42
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	45

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπόθεση της εμπλοκής παθολογικών μεταβολών στο επίπεδο της μικροκυκλοφορίας, ως ενός εκ των κύριων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που ευθύνονται για την ανάπτυξη του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας, ξεκίνησε να απασχολεί πολύ νωρίς τους ερευνητές. Την παραπάνω υπόθεση ήρθε να υποστηρίξει η εύρεση δομικών και λειτουργικών αλλαγών στη μυοκαρδιακή αλλά και περιφερική μικροκυκλοφορία, σε μια σειρά φαινοτύπων καρδιακής ανεπάρκειας, όπως η ισχαιμική κι η διατατική, αλλά και σε μυοκαρδιοπάθειες, όπως η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (1-4). Είναι γνωστή επίσης η περίπτωση της υπερτασικής αιτιολογίας καρδιακής ανεπάρκειας, όπου υπάρχουν ενδείξεις εμπλοκής των μηχανισμών αναδιαμόρφωσης στο επίπεδο όχι μόνο του μυοκαρδίου, αλλά και της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας, που πυροδοτούνται από την αρτηριακή υπέρταση (5). Η επίπτωση δε της τελευταίας στον πληθυσμό της HFpEF είναι αυξημένη, ενώ σημαίνουσα είναι η συμβολή της δυσλειτουργίας της μυοκαρδιακής μικροκυκλοφορίας στην παθοφυσιολογία αυτού του τύπου καρδιακής ανεπάρκειας (6, 7).

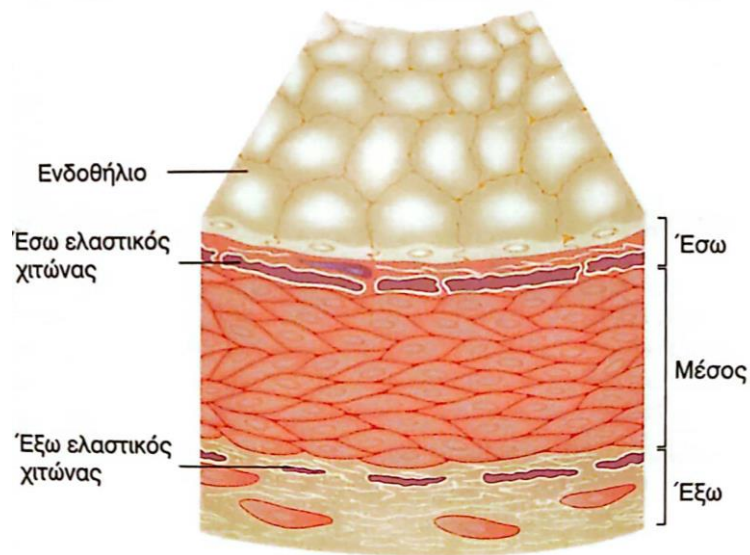
Επιπλέον, η ενεργοποίηση των νευροορμονικών μηχανισμών, κυρίως στην καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF) (8-10), φαίνεται ότι παίζει κομβικό ρόλο στην ανάπτυξη δυσλειτουργίας των περιφερικών αγγείων με αποτέλεσμα την επιδείνωση της παθολογικής αναδιαμόρφωσης και πρόοδο της καρδιακής ανεπάρκειας (11).

Είναι χαρακτηριστικό ότι λίγα στοιχεία είναι γνωστά σχετικά με τις μοριακές και δομικές αλλαγές που επισυμβαίνουν στη μικροκυκλοφορία των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Κι αυτό, παρ' όλη την πρόοδο που έχει συντελεστεί στη διερεύνηση αυτών των παθολογικών διαταραχών, χρησιμοποιώντας νέες τεχνικές όπως τη μέτρηση της στεφανιαίας εφεδρείας ροής, τη μαγνητική τομογραφία, την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), την υπερηχογραφία αντίθεσης και τη μέτρηση της πυκνότητας των τριχοειδών με ιστολογικές μεθόδους (12).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Δομή και λειτουργία του ενδοθηλίου.

1.1 Το αγγειακό τοίχωμα.

Το τοίχωμα των αγγείων περιλαμβάνει τρία ανατομικά και λειτουργικά στρώματα ή χιτώνες: 1) Τον έσω χιτώνα (tunica intima), που σχηματίζεται από μια στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων που επικάθονται στη βασική μεμβράνη και από την εξωκυττάρια ουσία, 2) τον μέσο χιτώνα (tunica media), που αποτελείται κυρίως από λεία μυϊκά κύτταρα και ίνες ελαστίνης και οριοθετείται από την έσω κι έξω ελαστική μεμβράνη, 3) τον έξω χιτώνα (tunica adventitia), που αποτελείται από ινοελαστικό ιστό, ινοβλάστες, αγγεία για τη θρέψη (vasa vasorum) και νεύρα (εικόνα 1). Στα τριχοειδή αγγεία δεν υπάρχει μέσος και έξω χιτώνας. Στον έσω χιτώνα επιτελείται το σύνολο των διεργασιών που είναι απαραίτητες για τη διατήρηση της αγγειακής ομοιόστασης, με τις οποίες είναι επιφορτισμένο το ενδοθήλιο, ενώ ο μέσος και έξω χιτώνας, έχουν ρυθμιστικό ρόλο στην αιματική ροή και στηρικτικό αντίστοιχα (13).



Εικόνα 1: Το αγγειακό τοίχωμα.

(Ανατύπωση από: Scott M. Grundy, ΑΤΛΑΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ, 4^η Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Βαγιονάκης, Αθήνα 2007)

1.2 Το ενδοθήλιο και η φυσιολογική του δράση.

Η εσωτερική επιφάνεια των αγγείων επαλείφεται από μια συνεχή, λεία, μονήρη στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων, που αποτελούν ένα είδος φραγμού μεταξύ του τοιχώματος των αγγείων και του αίματος, καλύπτοντας συνολικά μια επιφάνεια εμβαδού πάνω από 1000m² (14). Η παλαιότερη θεώρηση του ενδοθηλίου ως ενός στατικού φυσικού φραγμού και αδρανούς χιτώνα κυττάρων, έχει ανασκευαστεί πλήρως. Έχει πλέονδειχθεί ότι εκτός από την στρατηγική τοποθέτηση του, που αποτρέπει την προσκόλληση των στοιχείων του αίματος στο αγγειακό τοίχωμα, είναι ενεργό όργανο το οποίο ανταποκρίνεται σε ποικίλα ερεθίσματα, χάρη στην παρουσία υποδοχέων που φέρει στην κυτταρική του μεμβράνη. Τα ερεθίσματα αυτά επάγουν στη συνέχεια την παραγωγή από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αγγειοδραστικών ουσιών και παραγόντων αιμόστασης, με αυτοκρινή, παρακρινική και ενδοκρινική δράση (15). Αποτελεί δηλαδή ένα ρυθμιστικό όργανο με πολλαπλές δράσεις υπό φυσιολογικές και παθολογικές συνθήκες, η δομική και λειτουργική ακεραιότητα του οποίου είναι ως εκ τούτου, κεφαλαιώδους σημασίας για τη διατήρηση του αγγειακού τοιχώματος και τη λειτουργία της κυκλοφορίας.

Το ενδοθήλιο εμπλέκεται σε μια ποικιλία μηχανισμών διατήρησης της αγγειακής ομοιόστασης. Έτσι παίζει μείζονα ρόλο στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και της αιματικής ροής, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, συμμετέχει στην αιμόσταση, αναστέλλει την ενεργοποίηση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων, ενώ ελέγχει τη διαπερατότητα των στοιχείων του πλάσματος από το αγγειακό τοίχωμα και τη διακίνηση των λευκών αιμοσφαιρίων από το αίμα στους ιστούς. Τέλος, έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες αποτρέποντας την προσκόλληση των μακροφάγων και μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα, και αντιθρομβωτική και ινωδολυτική δράση (16).

1.3 Αγγειοδραστικές ουσίες του ενδοθηλίου.

Κυρίαρχη λειτουργία του ενδοθηλίου αποτελεί η ρύθμιση της διαμέτρου των αγγείων. Η αιματική ροή προκαλεί μεταβολές στη διατμητική τάση (shear stress) στο τοίχωμα των αγγείων, που γίνεται αντιληπτή από μηχανοϋποδοχείς στην επιφάνεια του ενδοθηλιακού κυττάρου και ακολουθεί η απελευθέρωση αγγειοδραστικών ουσιών από το ενδοθήλιο (17, 18). Επίσης, κυκλοφορούσες χημικές αγγειοδραστικές ουσίες, όπως η ακετυλχολίνη, βραδυκίνη, θρομβίνη, σεροτονίνη, διεγείρουν ή αναστέλλουν, μέσω των επιφανειακών υποδοχέων, την ενδοθηλιακή παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ή αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, που επιδρούν στις υποκείμενες λείες μυϊκές ίνες των αγγείων (16). Στις αγγειοδιασταλτικές ουσίες ανήκουν το μονοξείδιο του αζώτου (NO) ή ενδοθηλιακός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας (Endothelium Derived Relaxing Factor-EDRF), η προστακυκλίνη (PGI_2), η βραδυκίνη και ο ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης (Endothelial-Derived Hyperpolarizing Factor-EDHF), ενώ στις αγγειοσυσπαστικές, η ενδοθηλίνη (ET-1), η προσταγλανδίνη (PGH_2), η αγγειοτενσίνη II (AT II) και η θρομβοξάνη (TXA_2).

1.3.1 Αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες.

α) Μονοξείδιο του αζώτου (NO).

Κύριος ρυθμιστής της αγγειακής λειτουργίας είναι αναμφίβολα το παραγόμενο από το ενδοθήλιο μονοξείδιο του αζώτου (Endothelium Derived Nitric Oxide-EDNO). Το NO είναι ένα μικρό, ασταθές μόριο, με πολλαπλές δράσεις και χρόνο ημίσειας ζωής μερικών δευτερολέπτων. Αποτελεί μεσολαβητή της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής και το κυριότερο ερέθισμα για την παραγωγή του είναι η διατμητική τάση (shear stress), που αναπτύσσεται στο τοίχωμα των αγγείων, λόγω αύξησης της ταχύτητας της αιματικής ροής, ενώ η παραγωγή του επάγεται και από χημικούς και ορμονικούς παράγοντες (16, 18). Στα ενδοθηλιακά κύτταρα, η σχετιζόμενη με την κυτταρική μεμβράνη συνθετάση του NO (eNOS), καταλύει τη μετατροπή (οξείδωση)

ενός αμινοξέος, της L-αργινίνης σε κιτρουλλίνη και NO. Συνένζυμα της eNOS είναι το FAD (Φλάβινο Αδένινο Δινουκλεοτίδιο), το NADPH (Νικοτινάμιδο αδένινο φωσφορικό δινουκλεοτίδιο) κι η τετραϋδροβιοπτερίνη (BH₄) ενώ η διαδικασία επιταχύνεται από την παρουσία αμινοξέων, όπως η κυστεΐνη (19). Η σύνθεση του NO από την eNOS στο ενδοθήλιο, ελέγχεται στενά και συσχετίζεται με τις μεταβολές της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου και την καλμοδοουλίνη (Ca²⁺ dependent) (20). Διάφοροι αγωνιστές όπως ακετυλχολίνη, βραδυκινίνη, η ουσία P και η σεροτονίνη που παράγεται από τα αιμοπετάλια, διεγείρουν υποδοχείς της ενδοθηλιακής μεμβράνης, οδηγώντας σε απελευθέρωση ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα κι αύξηση της δραστηριότητας της eNOS και συνεπώς της παραγωγής NO (21). Η δραστηριότητα της eNOS επίσης αυξάνεται από την αύξηση της διατμητικής τάσης (shear stress) η οποία προκαλεί διάνοιξη διαύλων καλίου, ενεργοποιούμενων από το ασβέστιο με αποτέλεσμα την υπερπόλωση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων (22, 23). Η ακόλουθη αύξηση του ενδοκυττάριου Ca⁺⁺ ενεργοποιεί την eNOS3 που αυξάνει την παραγωγή του NO, προσαρμόζοντας την αιμάτωση των οργάνων στις μεταβολές της καρδιακής παροχής (15). Υπάρχουν τρεις κύριες ισομορφές της NOS. 1) η συστατική, ενδοθηλιακή, eNOS ή NOS3, 2) η νευρωνική, nNOS ή NOS1 και 3) η μακροφαγική ή επαγώγιμη (inducible), iNOS ή NOS2 που συνεκφράζονται σε διαφορετικό ποσοστό στα κύτταρα που παράγουν NO. Έχουν περίπου 50% δομική ομολογία μεταξύ τους, ενώ οι NOS1 και NOS3 παράγουν σταθερή ποσότητα NO σε φυσιολογικές συνθήκες. Η επαγώγιμη μορφή, η iNOS, είναι ανεξάρτητη του ασβεστίου (Ca²⁺ independent) (17) και σε περιβάλλον υποξίας και φλεγμονής, εκφράζεται στα μακροφάγα, παράγοντας αυξημένες ποσότητες NO (24). Το παραγόμενο NO απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και λόγω της μεγάλης διαχυτικής του ικανότητας, διαπερνά το αγγειακό τοίχωμα προκαλώντας χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων. Η επαγόμενη από το NO ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή, επιτυγχάνεται μέσω ενός ενδοκυττάριου ενζύμου, της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης (sGC), με τη δράση της οποίας αυξάνεται η παραγωγή της ενδοκυττάριας κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) (17). Η τελευταία προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών ελαττώνοντας τη σύνδεση της τροπονίνης με το ασβέστιο και προάγει την επαναπρόσληψη ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο (25), ενώ έχει και ανασταλτικές του κυτταρικού πολλαπλασιασμού ιδιότητες (16). Υπάρχουν νεότερα δεδομένα που επιβεβαιώνουν ότι το NO δρα με έναν επίσης σημαντικό μηχανισμό, καθώς συνδέεται με θειϊκές ομάδες (S-nitrosylation) της κυστεΐνης, σε πολυάριθμες ομάδες πρωτεϊνών (26). Επίσης έχει

δειχθεί πως το NO προκαλεί αγγειοδιαστολή και μέσω της υπερπόλωσης των λείων μυϊκών ινών, κατόπιν διέγερσης διαύλων καλίου της κυτταρικής τους μεμβράνης (27).

β) Προστακυκλίνη (PGI₂).

Η προστακυκλίνη αποτελεί την πρώτη ουσία που ταυτοποιήθηκε ως παράγοντας χάλασης των λείων μυϊκών ινών που παράγεται από το ενδοθήλιο (15). Παράγεται από το αραχιδονικό οξύ μετά από τη δράση της κυκλοοξυγενάσης (COX-2) και της συνθετάσης της προστακυκλίνης (PGIS) (28). Το αραχιδονικό οξύ απελευθερώνεται από τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης με τη δράση της φωσφολιπάσης Α. Η προστακυκλίνη είναι ένα προστανοειδές που, όπως και το NO, δεν αποθηκεύεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά αντίθετα απελευθερώνεται ταχέως από αυτά υπό την επίδραση της διατμητικής τάσης, της υποξίας και παραγόντων που προκαλούν την απελευθέρωση και του NO (17, 18, 29). Ασκει την αγγειοδιασταλτική της δράση μέσω της σύνδεσης της στους υποδοχείς IP των λείων μυϊκών ινών, στις οποίες επάγει την αύξηση της ενδοκυττάριας κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP), μέσω ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης (28). Έχει ακόμη αναφερθεί η ενεργοποίηση διαύλων καλίου με ακόλουθη υπερπόλωση των λείων μυϊκών ινών, ως ένας ακόμη μηχανισμός αγγειοδιαστολής που επάγεται από την προστακυκλίνη (27). Επίσης μέσω του μηχανισμού αύξησης του cAMP, είναι ισχυρός φυσικός αναστολέας της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, που επίσης φέρουν τον υποδοχέα IP, ενισχύοντας την αντ αιμοπεταλιακή δράση του NO, ενώ αναστέλλει και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (17, 28).

γ) Βραδυκινίνη.

Η βραδυκινίνη είναι ένα πεπτίδιο που συντίθεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα κι έχει ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση που ασκείται μέσω διέγερσης των B2 υποδοχέων (B2R) (30). Οι τελευταίοι βρίσκονται στην επιφάνεια του ενδοθηλίου και των λείων μυϊκών ινών του αγγειακού τοιχώματος. Μέσω αυτών, η βραδυκινίνη επάγει την

αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου στα ενδοθηλιακά κύτταρα (31) και προκαλεί την χάλαση των αγγειακών λείων μυϊκών ινών, καθώς διεγείρει την απελευθέρωση NO, προστακυκλίνης και του ενδοθηλιακού παράγοντα υπερπόλωσης (EDHF) από το ενδοθήλιο (30). Η βραδυκινίνη τέλος προάγει την ινωδόλυση, διεγείροντας την απελευθέρωση του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PA-Plasminogen Activator) από το ενδοθήλιο (30).

δ) Ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης (Endothelial Derived Hyperpolarizing Factor-EDHF).

Ο όρος αυτός περιλαμβάνει μια σειρά ουσιών, που επίσης παράγονται από το ενδοθήλιο αλλά προκαλούν αγγειοδιαστολή, μέσω ενός άλλου μονοπατιού, εκείνου της υπερπόλωσης των λείων μυϊκών ινών (16, 32). Έχει δειχθεί σε διαφορετικά ήδη ιστών, ότι η επαγόμενη από το NO και τη προστακυκλίνη αγγειοδιαστολή δεν αρκεί για να εξηγήσει πλήρως την παρατηρούμενη αγγειοδιασταλτική απάντηση (32). Πλείστες ουσίες ενδοθηλιακής προέλευσης, όπως το μονοξείδιο του άνθρακα (CO), ρίζες οξυγόνου, μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος που προκύπτουν από τη δράση κυκλοοξυγενάσης και λιποοξυγενάσης, μεταβολίτες του κυτοχρώματος P450, το νατριουρητικό πεπτίδιο C, το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H₂O₂) ακόμη και το NO, ενεργοποιούν διαφορετικούς τύπους διαύλων καλίου και προκαλούν υπερπόλωση και χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων (32). Επιπρόσθετα η υπερπόλωση μπορεί να αφορά αρχικά και το ενδοθήλιο, προκαλούμενη από την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου. Αυτή οδηγεί σε διάνοιξη διαύλων καλίου εξαρτώμενων από τη συγκέντρωση ασβεστίου και υπερπόλωση, η οποία ακολουθείται από υπερπόλωση των λείων μυϊκών κυττάρων, μέσω της μυοενδοθηλιακής ζεύξης (27, 32).

1.3.2 Αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες.

α) Ενδοθηλίνη (ET-1).

Είναι ένα πεπτίδιο παραγόμενο από το ενδοθήλιο και μια από τις ισχυρότερες αγγειοσυσπαστικές ουσίες (33). Έχει παρακρινική δράση που ασκείται μέσω των υποδοχέων ET_B που βρίσκονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και των ET_A και ET_B που βρίσκονται στις λείες μυϊκές ίνες του αγγειακού τοιχώματος και τους ινοβλάστες (34). Διαμέσου των ET_B στα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή μέσω της απελευθέρωσης NO (16, 34), ενώ επιδρώντας στις λείες μυϊκές ίνες και τους ινοβλάστες, επάγει φλεγμονή, αγγειοσύσπαση, κυτταρικό πολλαπλασιασμό και ίνωση (34).

β) Προσταγλανδίνη H₂ (PGH₂) - Θρομβοξάνη (TXA₂).

Η προσταγλανδίνη H₂ προκύπτει από το αραχιδονικό οξύ, με την επίδραση μιας συνθετάσης της PGH₂, γνωστής ως κυκλοοξυγενάσης (COX). Η τελευταία διακρίνεται σε COX-1, που βρίσκεται σε όλα τα κύτταρα και σε COX-2, η παραγωγή της οποίας διεγείρεται από προ-φλεγμονώδεις παράγοντες σε παθολογικές καταστάσεις (35, 36). Η PGH₂ περαιτέρω μεταβολίζεται σε TXA₂ με την επίδραση της συνθετάσης της θρομβοξάνης. Η TXA₂ παράγεται κυρίως στα αιμοπετάλια, στα οποία προκαλεί τη συγκόλληση και στο ενδοθήλιο (35). Αμφότερες δρουν μέσω υποδοχέων στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων στα οποία τελικά προκαλούν αγγειοσύσπαση.

γ) Αγγειοτενσίνη II (AT-II).

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης είναι γνωστό για τη δράση του στη ρύθμιση της ομοιόστασης των υγρών και της αρτηριακής πίεσης. Μελέτες έχουν αποδείξει την

ύπαρξη τοπικών συστημάτων ρενίνης-αγγειοτενσίνης σε διαφορετικούς ιστούς και στα αγγεία, πέραν του συστηματικού-νεφρικού συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, τα οποία έχουν αυτοκρινή και παρακρινική δράση (37). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν στη μεμβράνη τους το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) (17), που μετατρέπει την αγγειοτενσίνη Ι σε ΙΙ (38). Η ΑΤ-ΙΙ ασκεί τις δράσεις της μέσω των υποδοχέων ΑΤ-1R, που βρίσκονται στα αγγεία, την καρδιά, τους νεφρούς και τα επινεφρίδια. Προκαλεί αγγειοσύσπαση, αντιτιθέμενη στη δράση του ΝΟ (38), έχει προθρομβωτική, προφλεγμονώδη και αντιϊνωδολυτική δράση, διεγείρει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αυξάνει τον τόνο του συμπαθητικού και διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης (19). Στο νεφρό, ξανά μέσω των ΑΤ-1R υποδοχέων, διεγείρει την κατακράτηση νατρίου και ύδατος (19).

1.4 Λοιπές δράσεις του ενδοθηλίου.

1.4.1 Αντιθρομβωτικές ιδιότητες.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν στην επιφάνεια τους τη θειϊκή ηπαράνη η οποία επιταχύνει την απενεργοποίηση της θρομβίνης και των παραγόντων ΙΧα, Χα, ΧΙΙα από την αντιθρομβίνη ΙΙΙ (ΑΤ-ΙΙΙ) προλαμβάνοντας έτσι τη δημιουργία θρόμβων (14, 15). Την ίδια δράση ασκούν οι γλυκοζαμινογλυκάνες που βρίσκονται στη θεμέλια ουσία που περιβάλλει το ενδοθήλιο. Επίσης, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν τον αναστολέα του μονοπατιού του ιστικού παράγοντα (ΤFPI), ο οποίος ενώνεται στον παράγοντα Χα αναστέλλοντας τον κι επομένως αναστέλλει και το σύμπλοκο του ιστικού παράγοντα (ΤF)/VΙΙα/Χα, αποτρέποντας τη δημιουργία θρομβίνης (15). Ακόμη, το ενδοθήλιο συνθέτει θρομβομοντουλίνη (ΤΜ), έναν υποδοχέα μεμβράνης, που ενώνεται με τη θρομβίνη και την μετατρέπει σε ενεργοποιητή της πρωτεΐνης C. Η τελευταία απενεργοποιεί τους παράγοντες Vα και VΙΙα, παρουσία της πρωτεΐνης S (15).

1.4.2 Ινωδολυτική δράση.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα συνθέτουν κι εκκρίνουν μια πρωτεάση, τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA), που μετατρέπει το πλασμινογόνο σε πλασμίνη και η τελευταία διασπά την ινική (16). Έχειδειχθεί η ύπαρξη υποδοχέων του tPA στα ενδοθηλιακά κύτταρα, η σύνδεση στους οποίους ενισχύει την ινωδολυτική του ικανότητα (15). Εκκρίνεται μετά από την επίδραση θρομβίνης ή διαφόρων κυτταροκινών.

1.4.3 Αναστολή των αιμοπεταλίων.

Όπως ειπώθηκε προηγουμένως, τα ενδοθηλιακά κύτταρα συνθέτουν PGI_2 , η οποία μέσω της αύξησης του cAMP, αναστέλλει ισχυρά την ενεργοποίηση, προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων, τα οποία επίσης φέρουν τον υποδοχέα IP, ενώ ενισχύει την αντιαιμοπεταλιακή δράση του NO (28). Το NO επάγει ανάλογες δράσεις με την προστακυκλίνη, μέσω αύξησης του cGMP στα αιμοπετάλια (39), ενώ επιπρόσθετα αναστέλλει την παραγωγή θρομβίνης.

1.4.4 Αντιοξειδωτική δράση.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, κατά τον αερόβιο μεταβολισμό, παράγεται μια σειρά ισχυρά οξειδωτικών προϊόντων, όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), το ανιόν υπεροξειδίου (O_2^-), ρίζες υδροξυλίου ($\text{OH}^\cdot$), ο υπεροξυνιτρίτης (ONOO^-) και το υποχλωριώδες οξύ (HOCL), τα οποία αναφέρονται ως δραστικές ρίζες οξυγόνου (Reactive Oxygen Species-ROS). Οι ROS έχουν τη δυνατότητα να αντιδρούν με διάφορα βιολογικά μόρια. Είναι μεσολαβητές της κυτταρικής βλάβης, επάγουν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο και μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του NO (40). Η δράση τους εξισορροπείται α) από τα αντιοξειδωτικά ένζυμα της δισμουτάσης του υπεροξειδίου, της καταλάσης και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, που

μετατρέπουν τις ROS σε νερό και οξυγόνο αλλά και β) από μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά όπως η λιποδιαλυτή βιταμίνη E και η υδατοδιαλυτή βιταμίνη C που εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες και προλαμβάνουν την βλάβη του οξειδωτικού στρες στα κύτταρα και τους ιστούς (19).

1.4.5 Προθρομβωτική δράση.

Στο ενδοθήλιο συντίθεται κι εκκρίνεται ο παράγοντας von Willebrand (vWF), μια γλυκοπρωτεΐνη που υποβοηθάει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο υπενδοθήλιο, μέσω υποδοχέων που αυτά φέρουν στην κυτταρική τους μεμβράνη, συμμετέχοντας έτσι στην αιμόσταση (14). Η θρομβίνη επίσης, επάγει την απελευθέρωση του vWF από το ενδοθήλιο (14). Ακόμη, σε αγγειακή βλάβη, ο ιστικός παράγοντας (TF) της θεμέλιας ουσίας, ο οποίος υπάρχουν ενδείξεις ότι εκφράζεται σε μικρό ποσοστό και στο ενδοθήλιο (15), αυξάνει την ενεργοποίηση των παραγόντων IX και X από τον παράγοντα VIIa, εκκινώντας τη διαδικασία της πήξης. Τέλος, το ενδοθήλιο μπορεί να μειώσει την ινωδολυτική του δράση, μέσω της έκφρασης του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1). Η σύνθεση του επάγεται από τη θρομβίνη, ενδοτοξίνες και άλλα φλεγμονώδη ερεθίσματα και αναστέλλει την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου από τον tPA.

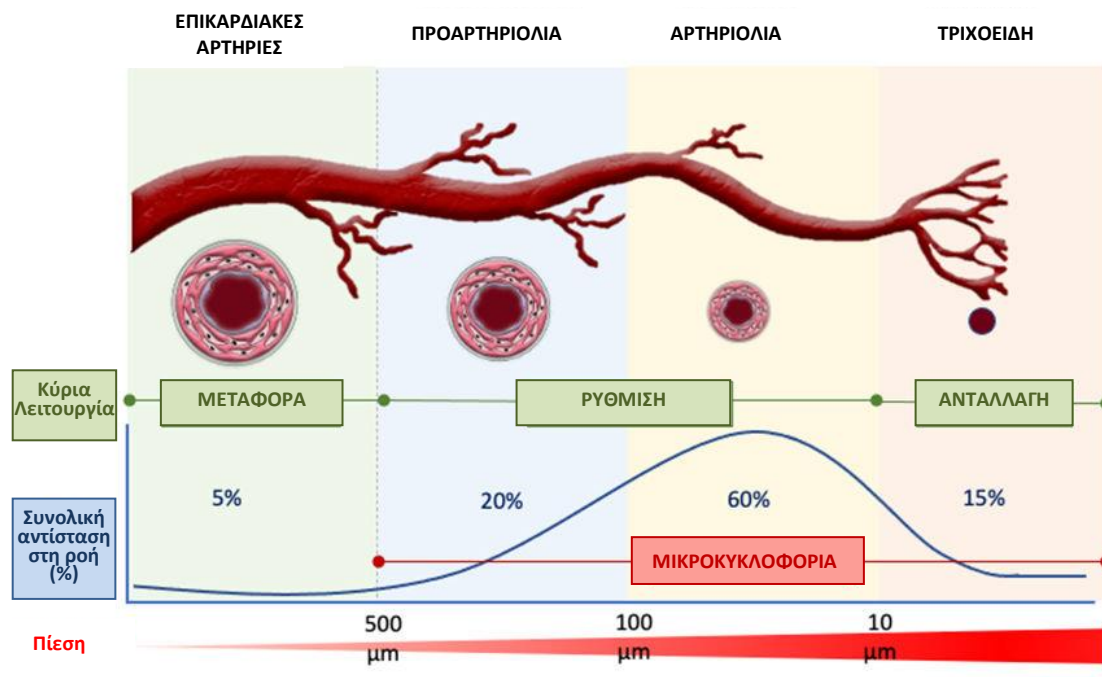
1.4.6 Φλεγμονώδης αντίδραση.

Το ενδοθήλιο εμπλέκεται ενεργά και στη διακίνηση λευκοκυττάρων από την κυκλοφορία στους ιστούς. Στην επιφάνεια του, σε φυσιολογικές ή παθολογικές συνθήκες, εκφράζει γλυκοπρωτεϊνικά μόρια προσκόλλησης, τις σελεκτίνες, με το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο και τα λευκοκύτταρα να εκφράζουν τις E-σελεκτίνες, τα αιμοπετάλια και τα διεγερμένα από την θρομβίνη ενδοθηλιακά κύτταρα τις P-σελεκτίνες, ενώ E και P ενώνονται με συνδέτες στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων (15). Μέσω της L-σελεκτίνης τα τελευταία ενισχύουν την ανοσολογική απάντηση στα σημεία της φλεγμονής. Ανάλογες δράσεις ασκούνται μέσω των πρωτεϊνών, ICAM-1/2,

VCAM-1, PECAM (15, 41). Το παραγόμενο από τα ενδοθηλιακά κύτταρα NO, αναστέλλει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης, συνεπώς και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο (41).

1.5 Η στεφανιαία μικροκυκλοφορία.

Το στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο μπορεί να διαχωριστεί σε τρία διακριτά επίπεδα, που χαρακτηρίζονται από διαφορετικό μέγεθος και λειτουργία. Το πρώτο, εγγύς, είναι δίκτυο χαμηλής αντίστασης στην αιματική ροή και περιλαμβάνει αγγεία με διάμετρο μεταξύ 5,0 και 0,5mm. Περικλείει ουσιαστικά τα μεγάλα επικαρδιακά αγγεία, που έχουν λειτουργία χωρητικότητας και τα οποία δομικά εμφανίζουν τρεις χιτώνες. Το δεύτερο, ενδιάμεσο δίκτυο, αποτελείται από τα προαρτηριόλια, διαμέτρου μεταξύ 100 και 500μm και είναι δίκτυο χαμηλής πίεσης και αυξημένης αντίστασης στην αιματική ροή. Μπορεί περαιτέρω να διακριθεί σε εγγύς και άπω, με διάμετρο που κυμαίνεται από 500 έως 150 μm για το εγγύς και από 150 έως 100μm για το άπω τμήμα του. Το εγγύς τμήμα είναι πιο ευαίσθητο στις μεταβολές της ροής και το άπω πιο ευαίσθητο σε μεταβολές της πίεσης. Το τρίτο, άπω τμήμα του στεφανιαίου αρτηριακού δικτύου, αποτελείται από ενδοτοιχωματικά αρτηριόλια, διαμέτρου κάτω των 100 μm, που έχουν ως βασικό τους ρόλο τη ρύθμιση της παροχής αίματος στο μυοκάρδιο αναλόγως με την κατανάλωση οξυγόνου. Τα αρτηριόλια είναι ευαίσθητα στις ενδομυοκαρδιακές μεταβολές συγκέντρωσης των μεταβολιτών κι έχουν κομβικό ρόλο στη μεταβολική ρύθμιση της στεφανιαίας ροής αίματος. Συνολικά, η στεφανιαία μικροκυκλοφορία αποτελείται, κατά σειρά φθίνοντος μεγέθους, από τα προ-αρτηριόλια, τα αρτηριόλια και τα τριχοειδή (42) (Εικόνα 2). Ως στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία (Coronary Microvascular Dysfunction-CMD), ορίζεται δε, η διαταραχή στη δομή και τη λειτουργία της, που οδηγεί σε ανεπαρκή παροχή αίματος στο μυοκάρδιο (42).



Εικόνα 2: Χαρακτηριστικά της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας.
(Ανατύπωση από: Marco Giuseppe Del Buono et al. J Am Coll Cardiol 2021; 78:1352-1371)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και καρδιακή ανεπάρκεια.

2.1 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Ως ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ή ενδοθηλιακή ενεργοποίηση (16, 19), ορίζεται η απώλεια των φυσιολογικών ιδιοτήτων του ενδοθηλίου, με μεταβολή της ισορροπίας προς μια αγγειοσυσπαστική, προθρομβωτική και προφλεγμονώδη κατάσταση (40). Αναφέρεται συχνά στην ελάττωση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (43), ωστόσο, δεν περιλαμβάνει μόνο την έλλειψη ισορροπίας μεταξύ αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, αλλά και τη δυσλειτουργία οποιουδήποτε εκ των φυσιολογικών ενδοθηλιακών μηχανισμών που αναλύθηκαν προηγουμένως (44, 45). Έτσι, ο όρος περιλαμβάνει και τη διαταραχή της αντιθρομβωτικής και αντιφλεγμονώδους δράσης του ενδοθηλίου, με αποτέλεσμα την έκφραση μορίων προσκόλλησης, διείσδυση λευκοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και διέγερση του πηκτικού μηχανισμού (40, 46).

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχειδειχθεί ότι αποτελεί το αρχικό γεγονός στη δημιουργία και ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας (40) αλλά είναι σημαντικός παράγοντας και στα μετέπειτα στάδια, καθώς μπορεί να οδηγήσει στην αποσταθεροποίηση της (47). Μπορεί να είναι αίτιο ή συνέπεια μιας καρδιαγγειακής νόσου (17) κι έχει επιβεβαιωθεί σε πολυάριθμες παθολογικές καρδιαγγειακές οντότητες, κοινός παρονομαστής των οποίων είναι το οξειδωτικό στρες, όπως η στεφανιαία νόσος, οι διαβητικές αγγειοπάθειες, η μικροαγγειακή στηθάγχη, η περιφερική αρτηριακή νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια (40).

2.2 Παθοφυσιολογία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Η ελάττωση του NO, αποτελεί παράγοντα ιδιαίτερης σημασίας στην εμφάνιση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Οφείλεται στην ελάττωση της δραστηριότητας της eNOS αλλά και της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας του NO (40). Οι δραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS) εξουδετερώνουν το NO και ακόμη, κυρίως το ανιόν υπεροξειδίου, αντιδρούν με το NO, μετατρέποντας το σε υπεροξυνιτρίτη (ONOO^-), ένα οξειδωτικό με κυτταροτοξική δράση, που επίσης εξουδετερώνει το NO, μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του και προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, ενώ ταυτόχρονα επιτείνει το οξειδωτικό στρες (19, 48, 49). Ακόμη μεσολαβεί στην οξείδωση της LDL, επομένως και της αθηρογένεσης (50). Επιπλέον, ο υπεροξυνιτρίτης προκαλεί αποδόμηση κι ελάττωση του συμπαραγόντα της eNOS, τετραϋδροβιοπτερίνης (BH_4), με αποτέλεσμα την αποσύζευξη της eNOS, που οδηγεί σε ελάττωση παραγωγής NO και επάγει την περαιτέρω παραγωγή ROS, που επιτείνουν το οξειδωτικό στρες κι επομένως την ενδοθηλιακή βλάβη (40, 51). Το οξειδωτικό στρες επάγει την φλεγμονή στο αγγειακό τοίχωμα, η οποία προκαλεί την έκφραση μορίων προσκόλλησης (VCAM-1, ICAM-1) στο ενδοθήλιο κι ελαττώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO (40).

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι απότοκος δράσης των γνωστών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, κοινό χαρακτηριστικό των οποίων αποτελεί η ελάττωση των αντιοξειδωτικών ενζύμων, η ενεργοποίηση της NA(D)PH οξειδάσης (NOX) κι επομένως η πρόκληση οξειδωτικού στρες (52), στο οποίο τα αυξημένα επίπεδα ROS προκαλούν την οξείδωση μακρομορίων όπως νουκλεϊκών οξέων, λιπιδίων και πρωτεϊνών (43). Οι ROS στα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγονται κυρίως από την οξείδωση της ξανθίνης (XO), τις NADPH οξειδάσες, την αποσυζευγμένη eNOS και από την δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων (48), υπό την επίδραση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου που παρατίθενται στη συνέχεια.

2.3 Παράγοντες κινδύνου.

2.3.1 Υπερλιπιδαιμία.

Έχειδειχθεί ότι η υπερχοληστερολαιμία διαταράσσει την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (53). Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προκαλείται από την οξειδωμένη LDL χοληστερόλη, η οποία ελαττώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO, καθώς αναστέλλει την έκφραση της ενδοθηλιακής NOS, ενώ εξουδετερώνει το NO μέσω παραγωγής ανιόντων υπεροξειδίου (54, 55). Ακόμη ελαττώνει την παραγωγή NO αλλά και της BH₄, επάγοντας την αποσύζευξη της eNOS και αυξάνοντας έτσι το οξειδωτικό στρες (40, 52), ενώ ενεργοποιεί τη NA(D)PH οξειδάση μειώνοντας περαιτέρω τη βιοδιαθεσιμότητα του NO (56). Επίσης η υπερχοληστερολαιμία αυξάνει τα επίπεδα της ενδοθηλίνης, ανταγωνιστή του NO και οδηγεί σε συσσώρευση ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης (ADMA), ενδογενούς αναστολέα της eNOS (57, 58).

2.3.2 Αρτηριακή υπέρταση.

Η υπέρταση προκαλεί αύξηση της διατμητικής τάσης των αγγείων, αλλά και μεταβολή της αιματικής ροής από γραμμική (laminar) σε ταλαντευόμενη (oscillatory), φαινόμενα που οδηγούν σε ενεργοποίηση των NA(D)PH οξειδασών και αύξηση παραγωγής ROS (59, 60). Το οξειδωτικό στρες οδηγεί σε αποσύζευξη της eNOS και μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα NO, με αποτέλεσμα την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (59, 60). Ακόμη, η NA(D)PH οξειδάση στην υπέρταση, ενεργοποιείται από τα αυξημένα επίπεδα AT-II (59), η οποία ενεργοποιεί και την ενδοθηλίνη (61).

2.3.3 Σακχαρώδης διαβήτης.

Και στην υπεργλυκαιμία, το οξειδωτικό στρες αποτελεί την κύρια αιτία πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η υπεργλυκαιμία προκαλεί αυξημένη παραγωγή ROS μέσω ποικίλων μοριακών μονοπατιών (62). Η αυτοοξείδωση της γλυκόζης στην υπεργλυκαιμία, προκαλεί την άμεση παραγωγή ROS, καθώς οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή ανιόντων υδροξυλίου ($\text{OH}^\cdot$) (63). Ακόμη, η μη ενζυματική αντίδραση της γλυκόζης με τις πρωτεΐνες οδηγεί στην παραγωγή τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End products-AGEs), διαδικασία που απελευθερώνει ROS, ενώ τα ίδια τα AGEs επάγουν την παραγωγή ROS και οξειδωτική βλάβη των αγγείων (19, 63). Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης αυξάνουν επίσης την παραγωγή ROS στα μιτοχόνδρια, λόγω της αυξημένης οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (63) και την δραστηριότητα της NA(D)PH οξειδάσης, που οδηγεί σε παραγωγή υπεροξειδίου το οποίο απενεργοποιεί το NO (64). Τέλος, η υπεργλυκαιμία επάγει την αυξημένη παραγωγή υπεροξυνιτρίτη, ο οποίος προκαλεί την οξείδωση της BH_4 και αποσύζευξη της eNOS (64).

2.3.4 Κάπνισμα.

Οι οξειδωτικοί παράγοντες του τσιγάρου, όπως ελεύθερες ρίζες, με κυριότερο το ανιόν υπεροξειδίου, οδηγούν σε παραγωγή υπεροξυνιτρίτη, ελαττώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα του NO, που οδηγεί σε έκφραση μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο, προσκόλληση αιμοπεταλίων και μακροφάγων στο αγγειακό τοίχωμα και πρόκληση φλεγμονής (65, 66). Επίσης, το κάπνισμα προκαλεί οξείδωση της LDL, ελάττωση της δραστηριότητας και αποσύζευξη της eNOS, ενώ οι αλδεΐδες του καπνού αυξάνουν τις ROS ενεργοποιώντας τις NA(D)PH οξειδάσες και οι οξειδάσες της ξανθίνης κι η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, επιτείνουν το οξειδωτικό στρες στο αγγειακό τοίχωμα (65). Τέλος, οι ROS επάγουν την απόπτωση και νέκρωση των ενδοθηλιακών κυττάρων προκαλώντας θρομβογένεση και φλεγμονή (65).

2.3.5 Ηλικία.

Η προχωρημένη ηλικία συνδέεται με απώλεια των φυσιολογικών λειτουργιών του ενδοθηλίου και μεταβολή προς μια προφλεγμονώδη κατάσταση κι ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (46). Η γήρανση χαρακτηρίζεται από μειωμένη δυνατότητα παραγωγής NO, λόγω ελαττωμένων επιπέδων BH₄, δυσλειτουργίας και αποσύζευξης της eNOS (67). Ακόμη οι ROS, μειώνουν περαιτέρω τη βιοδιαθεσιμότητα του NO, όπως και το ανión υπεροξειδίου, που επιπλέον οδηγεί σε παραγωγή υπεροξυνιτρίτη, ενώ με την πάροδο των ετών αυξάνονται τα επίπεδα ενδοθηλίνης, που μειώνουν την αγγειοδιασταλτική ικανότητα των αγγείων (67).

2.3.6 Υπερομοκυστεϊνεία.

Οξειδωτικό stress προκαλούν και τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεϊνης, καθώς προκαλούν μέσω αποσύζευξης της eNOS, την παραγωγή υπεροξειδίου που αντιδρά με το NO παράγοντας υπεροξυνιτρίτη, ο οποίος όμως παράγεται και από άλλες ενζυματικές οδούς (68). Ακόμη, ελαττώνουν τη δραστηριότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης και της δισμουτάσης του υπεροξειδίου, γεγονός που οδηγεί σε περαιτέρω παραγωγή υπεροξειδίου, που απενεργοποιεί το NO, μειώνοντας έτσι τη διαθεσιμότητα του, με αποτέλεσμα την πρόκληση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (68).

2.3.7 Παχυσαρκία.

Οι κύριοι παράγοντες πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην παχυσαρκία, περιλαμβάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, την οξείδωση της LDL, την φλεγμονή και τη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO (46). Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από συστηματική φλεγμονή, με αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών από τον λιπώδη ιστό, όπως παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-α) και ιντερλευκίνη 6 (IL-6), που μειώνουν την έκφραση της eNOS και επάγουν την παραγωγή ROS από το ενδοθήλιο,

μειώνοντας τη διαθεσιμότητα του NO (69). Το αυξημένο οξειδωτικό stress οφείλεται και στην αποσύζευξη της eNOS, λόγω και της ελαττωμένης βιοδιαθεσιμότητας BH₄, αλλά και στην ενεργοποίηση της NA(D)PH οξειδάσης και της XO (46).

2.4 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν συστηματική αγγειοσύσπαση και ελαττωμένη περιφερική αιμάτωση, που αποτελούν από τα κυριότερα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου και στα οποία, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού και του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης, έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζουν μείζονα ρόλο (10). Έχει όμωςδειχθεί, ότι υπάρχει μικρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των νευροορμονών στο αίμα και του βαθμού της παρατηρούμενης αγγειοσύσπασης (70). Επίσης, έχειδειχθεί σε πλήθος μελετών ότι οι ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια έχουν και γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (71-73) τόσο των περιφερικών, όσο και των στεφανιαίων αρτηριών (1-3, 73). Η διαστολή των αγγείων που ακολουθεί την αύξηση της διατμητικής τάσης (shear stress), λόγω της αιματικής ροής και την παραγωγή NO από το ενδοθήλιο, είναι γνωστή ως ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (16, 17). Συνέπεια της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι η ανεπαρκής διαστολή των περιφερικών αγγείων, ως απάντηση σε φυσιολογικά ερεθίσματα, φαινόμενο που έχει επίσης συσχετισθεί με τη συστηματική αγγειοσύσπαση και την ελαττωμένη περιφερική αιμάτωση που χαρακτηρίζει το σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας (73). Ανεξάρτητα από τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που προαναφέρθηκαν, η ίδια η καρδιακή ανεπάρκεια προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, που εντοπίζεται στις μεγάλες αρτηρίες αγωγής, συμπεριλαμβανομένων των στεφανιαίων αρτηριών, αλλά και στις μικρές αρτηρίες αντίστασης (72). Όπως αναλύθηκε πρωτύτερα, η ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή επάγεται από τη δράση του παραγόμενου από το ενδοθήλιο, NO (17, 74), ενώ κι η έκφραση της eNOS αυξάνεται με την αύξηση της διατμητικής τάσης στο τοίχωμα των αγγείων, λόγω της αιματικής ροής (16, 74). Δεδομένα από μελέτες, έχουν επιβεβαιώσει την ύπαρξη ελαττωμένης ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής στις αρτηρίες αντίστασης, της περιφερικής (2, 3, 75) και της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας (1), στους σκελετικούς μύες (3) και στην πνευμονική κυκλοφορία (76) ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, η

οποία όπως ειπώθηκε, οφείλεται στην ελαττωμένη δραστηριότητα του μονοπατιού σύνθεσης NO από την L-αργινίνη (77) και στην απενεργοποίηση του NO από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (40). Η ανεπαρκής καρδιά χαρακτηρίζεται από διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ διαθεσιμότητας του NO και οξειδωτικού στρες (26). Υπάρχουν δεδομένα ότι οι ROS αυξάνονται στην καρδιακή ανεπάρκεια λόγω ελάττωσης της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου ή λόγω υπερφόρτισης πίεσης ή όγκου, καταστάσεων που επάγουν μυοκαρδιακή ισχαιμία (78). Η ισχαιμία οδηγεί σε αυξημένη δράση της XO στην καρδιά (79) και στα αγγεία (80), καθώς και της NADPH οξειδάσης, οι οποίες αποτελούν σημαντικές πηγές ROS στην καρδιακή ανεπάρκεια (80). Ταυτόχρονα οδηγεί και σε ελαττωμένη δραστηριότητα της δισμουτάσης του υπεροξειδίου και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, φαινόμενα που συνδυαστικά οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου κι ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (78, 80). Η τελευταία αυξάνει τα επίπεδα κυττοκινών, καταστέλλει την eNOS κι επιτείνει το οξειδωτικό στρες (73). Οι ROS προάγουν την μυοκαρδιακή βλάβη διαμέσου οξείδωσης κυτταρικών δομών, όπως πρωτεϊνών του μυοκαρδίου (26). Ταυτόχρονα ελαττώνουν τη δράση του NO, είτε με απευθείας απενεργοποίηση του, είτε οξειδώνοντας θέσεις σε πρωτεϊνικά μόρια μέσω των οποίων ασκεί την δράση του, είτε με απορρύθμιση της σύνδεσης του με θεϊκές ομάδες των πρωτεϊνών, ή με αλλοστερική τροποποίηση τους (26). Ακόμη, οι ROS αντιδρώντας με το NO σχηματίζουν υπεροξυνιτρίτη, μειώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα του, ενώ ταυτόχρονα επιτείνουν το οξειδωτικό stress (81). Η καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται και από αυξημένη παραγωγή κυττοκινών (TNF- α , IL-1, IL-6) οι οποίες προκαλούν ελάττωση της έκφρασης της eNOS (81). Η μειούμενη διαθεσιμότητα NO κι η επιδεινούμενη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία οδηγούν σε πρόοδο της καρδιακής ανεπάρκειας (73).

Ακόμη, η ελάττωση της διατημητικής τάσης, ως αποτέλεσμα της μειωμένης αιματικής ροής στην καρδιακή ανεπάρκεια, μειώνει την έκφραση της δισμουτάσης του υπεροξειδίου και συνεπώς την εξουδετερωτική της δράση έναντι των ROS (74). Υπάρχουν ακόμη, δεδομένα ύπαρξης μειωμένης απόκρισης των λείων μυϊκών ινών στο NO, λόγω διαταραχών στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση του cGMP κι επιπλέον, λόγω διαταραχής στη διάχυση του NO, διαμέσου του αρτηριακού τοιχώματος (82), φαινόμενα που συντελούν στην περαιτέρω ελάττωση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής.

Μελέτες έχουν δείξει ελάττωση και της μη ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, όπου η σταδιακή επιδείνωση της λειτουργικής κλάσης, συνοδεύεται από αλλοιώσεις στη δομή του αγγειακού τοιχώματος κι αυξημένη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών (83, 84). Οι μεταβολές αυτές οφείλονται στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, στη μακροχρόνια ελάττωση της αιματικής ροής, στη νευροορμονική ενεργοποίηση, την έκθεση στις κυττοκίνες και στο αυξημένο οξειδωτικό στρες, που συνδυαστικά οδηγούν σε πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών κι ελάττωση της ελαστικότητας των αγγείων (83, 84).

Έχει ακόμη παρατηρηθεί ότι, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου στην καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με ελαττωμένη αιμάτωση των περιφερικών οργάνων, μικρή ανοχή στην κόπωση, σύσπαση των στεφανιαίων αρτηριών και διαταραχή αιμάτωσης του μυοκαρδίου (71). Ταυτόχρονα οδηγεί σε πρόοδο της καρδιακής ανεπάρκειας μέσω δράσης σε περιφερικό και κεντρικό επίπεδο. Σε περιφερικό καθώς αυξάνει το μεταφόρτιο και την τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας προάγοντας την καρδιακή αναδιαμόρφωση (remodelling) και περαιτέρω ανεπάρκεια αυτής (72). Σε κεντρικό, η δυσλειτουργία των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών και της μυοκαρδιακής μικροκυκλοφορίας μειώνει τη ροή αίματος στα στεφανιαία αγγεία κι επάγει ή επιτείνει τη μυοκαρδιακή ισχαιμία, οδηγώντας σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (72).

Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνουν: 1) την ελαττωμένη αιματική ροή στο περιφερικό δίκτυο, αντανakλώντας τη μειωμένη διατμητική τάση στο τοίχωμα των αγγείων (85), 2) την μειωμένη παραγωγή NO και την αυξημένη αποδόμηση του, 3) την αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών, 4) την αυξημένη δραστηριότητα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, 5) το αυξημένο οξειδωτικό στρες και 6) την αυξημένη παραγωγή ενδοθηλίνης (72, 81). Η μείωση της αιματικής ροής στα περιφερικά αγγεία, η παραγωγή κυτταροκινών κι η αυξημένη δραστηριότητα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης οδηγούν σε ελαττωμένη σύνθεση του NO, το οξειδωτικό στρες, μέσω των ROS, μειώνει τη διαθεσιμότητα του και τέλος, η αυξημένη σύνθεση ενδοθηλίνης, επιτείνει την αγγειοσύσπαση, ανταγωνιζόμενη την αγγειοδιασταλτική δράση του NO (72, 81). Ακόμη, υπάρχουν δεδομένα ότι το αυξημένο οξειδωτικό στρες και οι κυττοκίνες στην καρδιακή ανεπάρκεια επάγουν την απόπτωση των ενδοθηλιακών

κυττάρων και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (86). Προστιθέμενα στις παραπάνω διεργασίες, συνολικά οδηγούν στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και σε επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας.

Η διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας έχει επίσης συσχετιστεί με την έκβαση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτως αιτιολογίας (87). Όπως δεικνύεται από μελέτες, οι ασθενείς που εμφάνιζαν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου αλλά και νοσηρότητας (71, 72, 87). Περαιτέρω, η παρουσία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας έχει αναδειχθεί σε ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη προόδου της αθηροσκληρωτικής νόσου και μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων (40, 47), σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία και περιφερική αρτηριακή νόσο (88-90).

Έχει ακόμη δειχθεί σε πρόσφατη προοπτική μελέτη ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί και να προηγείται της εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση αυτής (91).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Μέθοδοι εκτίμησης της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας.

3.1 Ταξινόμηση.

Η αδυναμία να εκτιμηθεί η λειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας με την απλή στεφανιαία αγγειογραφία, ώθησε στην ανάπτυξη νέων τεχνικών για την αξιολόγηση της, επεμβατικών ή μη επεμβατικών (92). Στις επεμβατικές ανήκουν η επεμβατικά μετρούμενη στεφανιαία εφεδρεία ροής (invasive Coronary Flow Reserve-iCFR), ο δείκτης μικροαγγειακής αντίστασης (Index of Microvascular resistance-IMR), η κλασματική εφεδρεία ροής (Fractional Flow Reserve-FFR) και το στιγμιαίο ελεύθερο κύματος πηλίκο (instantaneous wave-free ratio-iFR) (93).

Στις μη επεμβατικές ανήκουν η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (Cardiac Magnetic Resonance-CMR) και η υπερηχοκαρδιογραφία Doppler του πρόσθιου κατιόντα κλάδου. Αυτές στηρίζονται στην εκτίμηση της στεφανιαίας αγγειακής λειτουργίας με τη μέτρηση της περιοχικής και της συνολικής μυοκαρδιακής αιματικής ροής (Myocardial Blood Flow-MBF), στην ηρεμία και υπό stress, στη μέτρηση της μικροαγγειακής αντίστασης, καθώς και της στεφανιαίας εφεδρείας ροής (Coronary Flow Reserve-CFR) (93).

3.1.1 Επεμβατικές μέθοδοι εκτίμησης της μικροκυκλοφορίας.

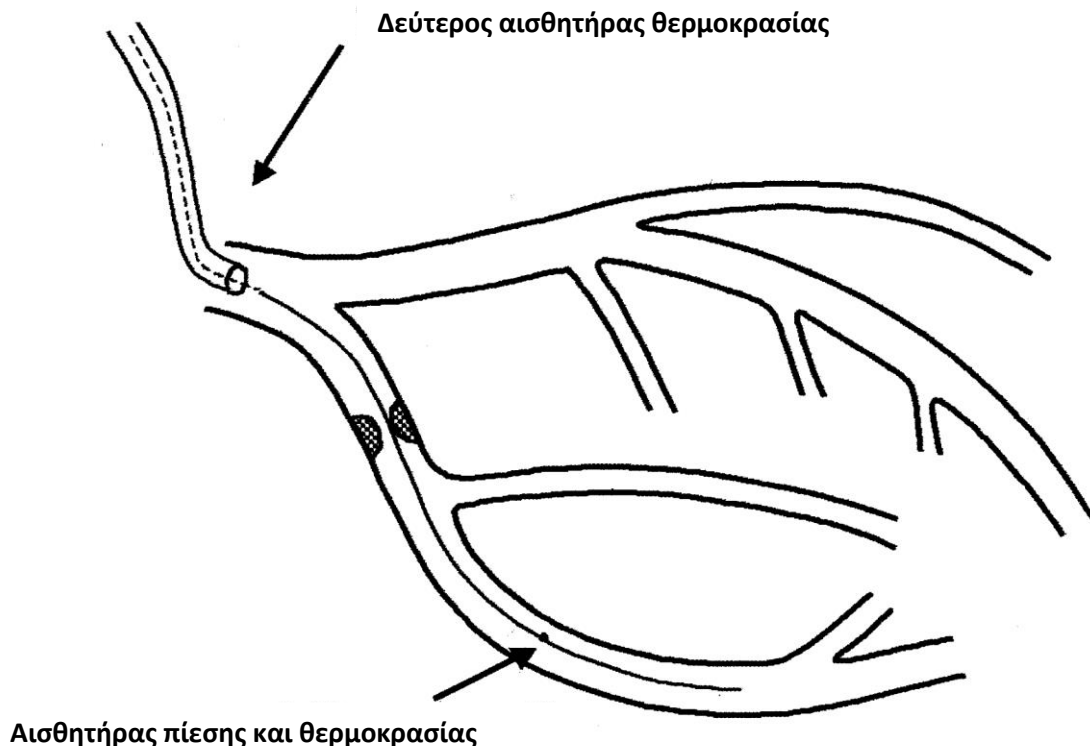
α) Επεμβατική στεφανιαία εφεδρεία ροής (iCFR).

Η στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR) αντανακλά τη δυνατότητα των στεφανιαίων αγγείων να αυξήσουν την αιματική ροή, ως απάντηση στις αυξημένες μυοκαρδιακές απαιτήσεις σε οξυγόνο (94). Ορίζεται ως ο λόγος της στεφανιαίας ροής F που μπορεί να επιτευχθεί με τη διαστολή των στεφανιαίων αγγείων, σε συνθήκες αντιδραστικής

υπεραιμίας που προκαλείται φαρμακευτικά (με ενδοφλέβια έγχυση αδενοσίνης ή διπυριδαμόλης), προς τη στεφανιαία ροή στην ηρεμία: $CFR = F_{υπεραιμίας} / F_{ηρεμίας}$ (95). Μπορεί να υπολογισθεί επεμβατικά, κατά τη διάρκεια του καρδιακού καθετηριασμού, με δύο τρόπους:

i) Με την εισαγωγή στα στεφανιαία αγγεία, καθετήρα στεφανιογραφίας στο τοίχωμα του οποίου έχει τοποθετηθεί πιεζοηλεκτρικός κρύσταλλος που συνδέεται με διάταξη μέτρησης Doppler (96) ή οδηγού σύρματος στην άκρη του οποίου προσαρμόζεται μετατροπέας Doppler (97), ώστε να υπολογιστεί η ταχύτητα ροής στις δύο φάσεις, της ηρεμίας και της υπεραιμίας. Η CFR εκτιμάται εφόσον μετρηθεί η στεφανιαία εφεδρεία ταχύτητας ροής (Coronary Flow Velocity Reserve-CFVR). Η CFVR είναι το κλάσμα της μέγιστης ταχύτητας ροής στο peak της αγγειοδιαστολής προς την ταχύτητα ροής στην ηρεμία (95). Μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι οι μεταβολές στην ταχύτητα της στεφανιαίας αιματικής ροής, αντανakλούν με ακρίβεια τις μεταβολές της στεφανιαίας ροής (98). Κι εφόσον η ταχύτητα είναι ανάλογη της ροής, η CFVR αντανakλά την CFR (98).

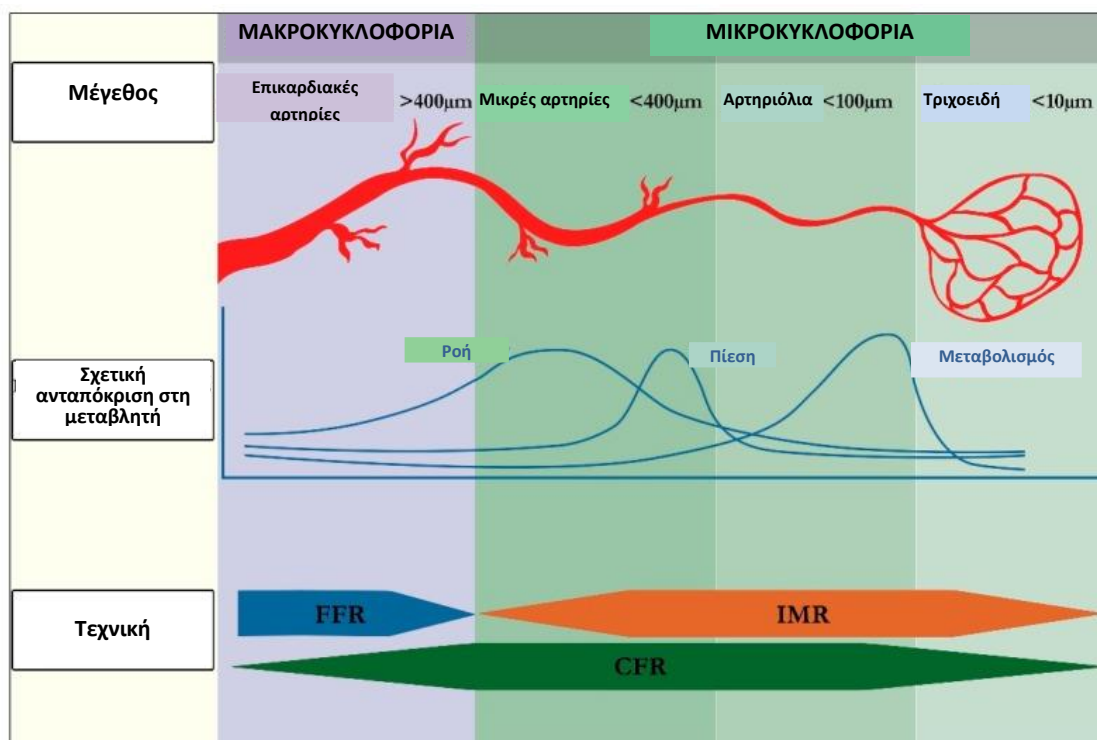
ii) Με τη μέθοδο της θερμοαραίωσης (thermodilution), όπου χρησιμοποιείται οδηγός καθετήρας ο οποίος, σε απόσταση 3 εκατοστών από το άκρο του φέρει μικροαισθητήρα πίεσης και θερμοκρασίας, ενώ ο ίδιος ο καθετήρας (το σώμα του), λειτουργεί ως δεύτερος αισθητήρας θερμοκρασίας (99). Ακολουθούν διαδοχικά, τρεις ενδοστεφανιαίες, bolus εγχύσεις διαλύματος φυσιολογικού ορού σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, στην ηρεμία και μετράται ο μέσος χρόνος μετάβασης (mean transit time- T_{mn}) του διαλύματος, από την άκρη του καθετήρα (εγγύς αισθητήρας θερμοκρασίας), στον άπω αισθητήρα (εικόνα 3) (99), ο οποίος είναι αντιστρόφως ανάλογος της ροής (100). Επαναλαμβάνεται η ίδια διαδικασία και στην υπεραιμία, μετά από έγχυση του αγγειοδιασταλτικού φαρμάκου. Η έγχυση διαλύματος στην άκρη του οδηγού καθετήρα καταγράφεται από τη μεταβολή στη θερμοκρασία του στελέχους του καθετήρα. Η CFR_{thermo} ορίζεται ως ο λόγος της στεφανιαίας ροής F στην υπεραιμία προς τη ροή στην ηρεμία ($F_{υπεραιμίας} / F_{ηρεμίας}$), όπου $F = V / T_{mn}$ και V είναι ο αγγειακός όγκος μεταξύ του σημείου έγχυσης και του άπω αισθητήρα. Υποθέτοντας ότι ο επικαρδιακός όγκος παραμένει σταθερός τότε η CFR ορίζεται ως T_{mn} στην ηρεμία / T_{mn} στην υπεραιμία (101).



Εικόνα 3: Υπολογισμός της στεφανιαίας εφεδρείας ροής με θερμοαραίωση.
(Ανατύπωση από: Nico H.J. Pijls. Circulation. Coronary Thermodilution to Assess Flow Reserve, Volume: 105, Issue: 21, Pages: 2482-2486)

Η CFR θεωρείται φυσιολογική όταν η τιμή του λόγου είναι $>2,0$ με την μέθοδο της θερμοαραίωσης και $>2,5$ με την μέθοδο Doppler (100). Ο λόγος αυτός μπορεί να αυξηθεί μέχρι και 4 φορές κατά τη διάρκεια της άσκησης και δείχνει ότι σε αυτές τις συνθήκες, η αντίσταση της μικροκυκλοφορίας μπορεί αντίστοιχα να ελαττωθεί κατά 4 φορές (102). Η CFR θεωρήθηκε αρχικά ένας χρήσιμος δείκτης για την εύρεση λειτουργικά σημαντικών στενώσεων των στεφανιαίων αρτηριών (94, 98). Γίνεται μέτρηση της ροής σε ένα στεφανιαίο αγγείο, πριν και μετά την χορήγηση της αγγειοδιασταλτικής ουσίας και υπολογίζεται ο λόγος των δύο τιμών. Έτσι προκύπτει η στεφανιαία εφεδρεία ροής για την περιοχή κατανομής του αγγείου, που δείχνει την ύπαρξη ή όχι σημαντικής στένωσης. Μια στένωση προκαλεί αύξηση της αγγειακής αντίστασης στη ροή και η επίδραση της στην άρδευση του καρδιακού μυός, εξαρτάται από τη δυνατότητα αντιστάθμισης της διαμέσου της αγγειοδιαστολής στο επίπεδο των αρτηριολίων, ώστε να διατηρηθεί σταθερή η αιματική ροή για τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο (103). Η αυξημένη αγγειοδιαστολή στη μικροκυκλοφορία

μειώνει τη διαθέσιμη μέγιστη εφεδρεία ροής και οποιαδήποτε αύξηση των μυοκαρδιακών αναγκών σε οξυγόνο, ή η υπεραιμία, οδηγεί σε μικρότερη αύξηση της ροής μετά την στένωση σε σχέση με τη ροή που θα είχε επιτευχθεί εάν δεν υπήρχε η στένωση (104). Έχειδειχθεί ότι, όταν με την χρήση του αγγειοδιασταλτικού φαρμάκου επιτευχθεί η μέγιστη διαστολή, η ροή αίματος αυξάνει πολύ περισσότερο στα φυσιολογικά αγγεία απ' ό,τι σε εκείνα με σημαντική στένωση (105). Έτσι, η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου, αλλά περαιτέρω και για τον έλεγχο της βατότητας μιας μεθόδου επαναιμάτωσης, αγγειοπλαστικής ή μοσχεύματος (106, 107). Όμως παρά τα πλεονεκτήματα του εύκολου υπολογισμού και της ασφάλειας της (100), η επεμβατική CFR για την εκτίμηση στενώσεων των επикаρδιακών αρτηριών επηρεάζεται από αιμοδυναμικές παραμέτρους, όπως η καρδιακή συχνότητα, ο χρόνος διαστολής, η συσταλτικότητα και το προφόρτιο (102, 103, 108), ενώ η έγχυση εξαρτάται ως έναν βαθμό από την τεχνική του χειριστή (100). Ακόμη, επηρεάζεται από την παρουσία κριτικής νόσου των επикаρδιακών αρτηριών (109). Εξάλλου, η CFR αποτελεί μια εκτίμηση του συνόλου των αγγειακών αντιστάσεων, τόσο των επикаρδιακών αγγείων, όσο και της μικροκυκλοφορίας (εικόνα 4) (110). Επομένως, επί απουσίας αποφρακτικής νόσου των επикаρδιακών αγγείων, η αντίσταση στη ροή καθορίζεται από τη μικροκυκλοφορία κι έπεται ότι η CFR εκτιμά τη μικροαγγειακή λειτουργία (111). Παθολογική CFR, σε αυτή την περίπτωση, είναι δείκτης αυξημένων αντιστάσεων και στεφανιαίας μικροαγγειακής δυσλειτουργίας (CMD) (112).



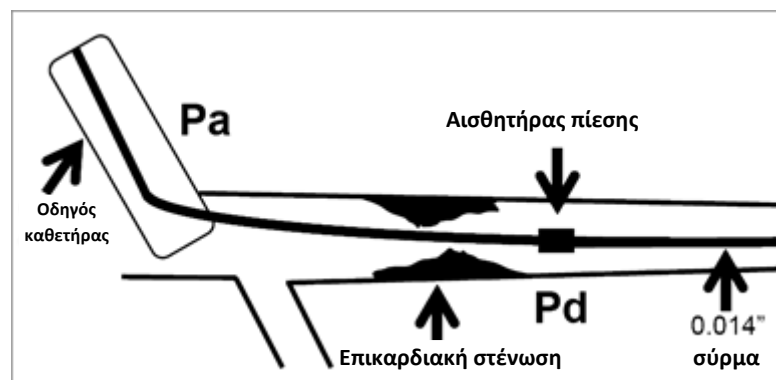
Εικόνα 4: Ανατομία και φυσιολογία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας.

(Ανατύπωση από: Clarke JD et al. Invasive Evaluation of the Microvasculature in Acute Myocardial Infarction: Coronary Flow Reserve versus the Index of Microcirculatory Resistance. J Clin Med. 2019;9(1).)

β) Κλασματική εφεδρεία ροής (Fractional Flow Reserve-FFR).

Στηρίζεται στην αρχή ότι μια στένωση σημαντικού βαθμού σε επικαρδιακό αγγείο, προκαλεί απώλεια κινητικής ενέργειας λόγω τυρβώδους ροής και τριβών, με αποτέλεσμα την ελάττωση της πίεσης στα μεταστενωτικά στεφανιαία αγγεία (113). Επομένως δημιουργείται κλίση πίεσης μεταξύ της οδηγού αορτικής πίεσης και της πίεσης στα ευρισκόμενα μετά την στένωση αγγεία (104). Ορίζεται ως το κλάσμα της μέγιστης στεφανιαίας αιματικής ροής που διαπερνά ένα στενωμένο αγγείο προς τη μέγιστη ροή που θα διαπερνούσε την ίδια αρτηρία επί απουσίας της στένωσης (114). Η πτώση της πίεσης κατά μήκος της στένωσης είναι ευθέως ανάλογη της ροής και αυξάνεται εκθετικά όσο μεγαλύτερη είναι η στένωση του αγγείου (104, 113). Υπολογίζεται ως ο λόγος της πίεσης στα μεταστενωτικά στεφανιαία αγγεία P_d και της πίεσης στην αορτή P_a , οι οποίες μετρώνται μόνο στη φάση της μέγιστης υπεραιμίας όπου οι αντιστάσεις στα επικαρδιακά αγγεία και στη μικροκυκλοφορία είναι ελάχιστες

$FFR = P_{d_{υπεραιμίας}} / P_{a_{υπεραιμίας}}$ (104) (εικόνα 5). Η FFR αντανακλά την έκταση κατά την οποία ελαττώνεται η μυοκαρδιακή άρδευση εξ αιτίας μιας στένωσης (104) και είναι δείκτης της αγωγιμότητας των επικαρδιακών αγγείων επειδή αντιπροσωπεύει την κλίση πίεσης κατά μήκος μιας στένωσης (93). Χρησιμοποιείται για να εκτιμηθεί η κλινική σημασία μιας στένωσης και για να κατευθύνει την κλινική απόφαση σχετικά με την επαναιμάτωση της (93). Επί δυσλειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας, η εύρεση φυσιολογικής FFR για μια στένωση, δεικνύει ότι αυτή δεν συνεισφέρει καθοριστικά στη διαταραχή της μυοκαρδιακής άρδευσης, άρα η επαναιμάτωση δεν θα επέφερε φυσιολογικοποίηση της (104). Επομένως χρησιμοποιείται συνδυαστικά με την CFR για την εκτίμηση των επικαρδιακών αγγείων και της μικροκυκλοφορίας. Πλεονεκτεί σε σχέση με την CFR καθώς είναι ανεξάρτητη από αιμοδυναμικές παραμέτρους όπως η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση (115). Η FFR έχει φυσιολογική τιμή το 1.0 για κάθε ασθενή και κάθε στεφανιαίο αγγείο (114), ενώ τιμή $<0,8$ δεικνύει λειτουργικά σημαντική στένωση (110).



Εικόνα 5: Εκτίμηση στένωσης με την FFR.

(Ανατύπωση από: Corcoran D et al. Fractional flow reserve: a clinical perspective. Int J Cardiovasc Imaging. 2017;33(7):961-74.)

γ) Στιγμιαίο ελεύθερο κύματος πηλίκο (instantaneous wave-free Ratio-iFR).

Δείκτης παρόμοιος με την FFR για την εκτίμηση της σοβαρότητας μιας στένωσης, ο οποίος, αντίθετα με αυτή, δεν απαιτεί την πρόκληση υπεραιμίας (116). Χρησιμοποιεί ανάλυση έντασης κυμάτων για να εντοπίσει συγκεκριμένη φάση της διαστολής (το μεσο-τελοδιαστολικό στιγμιαίο ελεύθερο κύματος διάστημα), στην οποία η αντίσταση

στα στεφανιαία είναι ελάχιστη κι επομένως παρόμοια με την παρατηρούμενη με την FFR στη φάση της υπεραιμίας, μετά την χορήγηση αδενοσίνης (116). Μετράται το κλάσμα της πίεσης μετά τη στένωση στη συγκεκριμένη φάση της διαστολής (wave-free period), προς την πίεση στην αορτή, στην ίδια περίοδο (116). Ο δείκτης iFR έχει φυσιολογικό όριο την τιμή $> 0,89$ (93) και σχετίζεται στενά με την FFR (116).

δ) Δείκτης μικροαγγειακής αντίστασης (Index of Microvascular Resistance-IMR).

Ο δείκτης αυτός υπολογίζεται με τη χρήση της μεθόδου θερμοαραίωσης που περιγράφηκε πρωτύτερα για την CFR (100). Ορίζεται ως το κλάσμα της πίεσης στα άπω στεφανιαία αγγεία P_d στην υπεραιμία, προς το αντίστροφο του χρόνου T_{mn} στην υπεραιμία (117). Από το νόμο του Ohm, η αντίσταση R των αγγείων είναι ίση με την διαφορά πίεσης ΔP προς τη ροή Q ($R = \Delta P / Q$), όπου η ροή, όπως έχει δειχθεί, είναι αντιστρόφως ανάλογη του χρόνου T_{mn} ($1/T_{mn}$) (101). Ακόμη $\Delta P = (P_d - P_v)$ όπου P_d η πίεση στα άπω στεφανιαία αγγεία και P_v η φλεβική πίεση που είναι περίπου 0. Επομένως, $IMR = P_d \times T_{mn}$ (100). Ο IMR είναι δείκτης των αντιστάσεων της μικροκυκλοφορίας, εύκολα μετρήσιμος στο αιμοδυναμικό εργαστήριο και ανεξάρτητος από την παρουσία στένωσης των επικαρδιακών αγγείων (117) και από αιμοδυναμικές παραμέτρους (118, 119). Φυσιολογική τιμή του δείκτη είναι ≤ 25 , ενώ τιμές > 25 δεικνύουν αυξημένες αντιστάσεις στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία (119, 120).

ε) Υπεραιμική μικροαγγειακή αντίσταση (Hyperemic Microvascular Resistance-HMR).

Παρόμοια με την IMR, που υπολογίζεται με τη μέθοδο της θερμοαραίωσης, είναι η HMR, η οποία υπολογίζεται συνδυάζοντας τεχνική Doppler για την επεμβατική εκτίμηση των αντιστάσεων της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας (100). Ορίζεται ως η πίεση στα άπω στεφανιαία P_d στην υπεραιμία προς την ταχύτητα στεφανιαίας ροής (Coronary Flow Velocity) στην υπεραιμία, $HMR = P_{d \text{ hyper}} / CFV_{\text{hyper}}$ η οποία καταγράφεται με ενδοστεφανιαίο Doppler, με τιμές $> 2,5$ να αντανakλούν αυξημένες

αντιστάσεις στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία (120). Η HMR επηρεάζεται από την παρουσία κριτικής νόσου των επικαρδιακών αρτηριών (109).

στ) Resistive Reserve Ratio-RRR.

Δείκτης που χρησιμοποιεί την CFR, υπολογιζόμενη μέσω της θερμοαραίωσης και την πίεση στα άπω στεφανιαία αγγεία P_d , με την τελευταία να μετράται στην ηρεμία και την υπεραιμία $RRR = CFR \times (P_d \text{ στην ηρεμία} / P_d \text{ στην υπεραιμία})$ (120). Δείχνει την ικανότητα της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας να μεταβάλλει την αντίσταση μέσω αγγειοδιαστολής μετά από χορήγηση αδενοσίνης (100). Θεωρείται φυσιολογική τιμή $>3,5$ (120), ενώ χαμηλές τιμές αποτυπώνουν τη χαμηλή αγγειοδιασταλτική ικανότητα της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας (100).

ζ) Ελάχιστη μικροαγγειακή αντίσταση (minimal Microvascular Resistance-mMR).

Επεμβατική μέθοδος με τεχνική Doppler, που ορίζεται ως ο λόγος της πίεσης P_d στα άπω στεφανιαία αγγεία και της ταχύτητας ροής στην υπεραιμία, κατά τη διάρκεια συγκεκριμένης φάσης στη διαστολή, δηλαδή στην ελεύθερη κύματος περίοδο (wave-free period), η οποία εντοπίζεται από τη φασική ανάλυση της σχέσης πίεσης-ροής, κατ' αναλογία με την iFR. $mMR = P_d / Q_s [\text{wf period υπεραιμίας}]$ (100, 120). Πλεονεκτεί στην εκτίμηση της μικροκυκλοφορίας, καθώς δεν επηρεάζεται από την παρουσία κριτικής αποφρακτικής νόσου των επικαρδιακών αγγείων (109, 120).

η) Λοιποί δείκτες.

Τέλος, νέες τεχνικές συνεχούς έγχυσης αλατούχου διαλύματος και θερμοαραίωσης επιτρέπουν τη μέτρηση της απόλυτης στεφανιαίας ροής (Absolute Coronary Flow) στην ηρεμία και την υπεραιμία, για τον υπολογισμό της CFR, χωρίς την ανάγκη χρήσης

φαρμάκου για την πρόκληση υπεραιμίας, ενώ και η εφεδρεία μικροαγγειακής αντίστασης (Microvascular Resistance Reserve-MRR), βασίζεται σε απόλυτες τιμές πίεσης και στεφανιαίας ροής (100, 120). Και για τις δύο αυτές μεθόδους εκτίμησης της μικροαγγειακής λειτουργίας δεν έχουν ακόμη θεσπιστεί φυσιολογικές τιμές (120).

3.1.2 Μη επεμβατικές μέθοδοι εκτίμησης της μικροκυκλοφορίας.

α) Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET).

Η PET θεωρείται μέθοδος gold-standard για τη μη επεμβατική εκτίμηση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης (myocardial perfusion), χαρακτηριζόμενη από υψηλή διαγνωστική ακρίβεια (121). Η μελέτη της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με αυτή την μέθοδο περιλαμβάνει τη μέτρηση της ολικής μυοκαρδιακής αιματικής ροής (global Myocardial Blood Flow-MBF) και τον υπολογισμό της CFR, δύο παραμέτρων που προσδιορίζονται με ακρίβεια με την PET (122, 123). Εγχύεται ραδιοϊχνηθέτης της αιματικής ροής, συνήθως ραδιενεργό ρουβίδιο ($^{82}\text{Rubidium}$) ή αμμωνία ($^{13}\text{N-ammonia}$) και λαμβάνονται εικόνες της μυοκαρδιακής αιμάτωσης στην ηρεμία και μετά από χορήγηση αγγειοδιασταλτικού φαρμάκου (93). Η PET επιτρέπει τη δυναμική απεικόνιση του ραδιοφαρμάκου κατά τη μετάβαση του μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας στο μυοκάρδιο (124). Επομένως, επιτρέπει την ποσοτικοποίηση της τοπικής και ολικής μυοκαρδιακής αιματικής ροής (global MBF) (σε ml/min/gr μυοκαρδιακού ιστού) και τον υπολογισμό της CFR ως το πηλίκο της MBF στην υπεραιμία προς την αντίστοιχη στην ηρεμία (122). Αυτές οι δύο παράμετροι αντανακλούν τη λειτουργικότητα της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας κι επί απουσίας επικαρδιακών στενώσεων εκτιμούν την μικροαγγειακή λειτουργία (122).

β) Μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR).

Η CMR, κατ' αναλογία με την PET, χρησιμοποιείται επίσης για την ποσοτικοποίηση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης (Myocardial Perfusion) (93). Την έγχυση γαδολινίου ακολουθεί η λήψη εικόνων της μυοκαρδιακής αιμάτωσης πρώτης διόδου, στην ηρεμία και κατόπιν έγχυσης του αγγειοδιασταλτικού φαρμάκου (93). Κατά τη φάση πρώτης διόδου, η διάχυση του γαδολινίου από την μικροκυκλοφορία στον διάμεσο χώρο, αυξάνει την ένταση του T1 σήματος, η οποία είναι ανάλογη του όγκου αίματος και της αιμάτωσης του μυοκαρδίου (125). Η μαγνητική μυοκαρδιακής αιμάτωσης πρώτης διόδου κατά την αγγειοδιαστολή, χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση της ολικής μυοκαρδιακής αιμάτωσης (global myocardial perfusion-MP) μέσω υπολογισμού είτε της CFR, είτε του δείκτη εφεδρείας μυοκαρδιακής αιμάτωσης (Myocardial Perfusion Reserve index-MPRI) (93), ο οποίος υπολογίζεται με χρήση λογισμικού επεξεργασίας (126), καθώς και για την εκτίμηση της ελάττωσης της μικροαγγειακής αιματικής ροής, χάρη στην υψηλή διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου (125).

Προσφάτως, στη CMR χρησιμοποιούνται τεχνικές χαρτογράφησης του χρόνου T1 στην ηρεμία και κατόπιν αγγειοδιαστολής, χωρίς τη χρήση γαδολινίου, για την εκτίμηση της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας των στεφανιαίων αγγείων (93). Οι τιμές T1 αυξάνονται με την αύξηση της περιεκτικότητας του νερού, ενδοκυττάριου ή εξωκυττάριου, συμπεριλαμβανομένου του ενδοαγγειακού και του διαμέσου χώρου (125). Κατά την υπεραιμία αυξάνεται ο όγκος αίματος που φτάνει στο μυοκάρδιο λόγω αγγειοδιαστολής και μετράται με την T1 χαρτογράφηση. Η μέθοδος υπολογίζει την ποσοστιαία μεταβολή των τιμών του T1 από την ηρεμία στην υπεραιμία ($\Delta T1$) και είναι δείκτης εκτίμησης της μικροκυκλοφορίας, επί απουσίας επικαρδιακών στενώσεων (125).

γ) Υπερηχογραφία Doppler του προσθίου κατιόντα κλάδου.

Η υπερηχογραφία με τη χρήση παλμικού Doppler χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της ταχύτητας στεφανιαίας ροής (CFV), η οποία εκτιμάται στο peak της τιμής της στη διαστολή, στις φάσεις της ηρεμίας και του peak της υπεραιμίας (93). Κατόπιν,

υπολογίζεται η στεφανιαία εφεδρεία ταχύτητας ροής (CFVR), ως το κλάσμα της CFV στην υπεραιμία προς την CFV στην ηρεμία (95). Η CFVR αντανakλά τη CFR, καθώς έχειδειχθεί ότι μεταβολές της CFV στην αγγειοδιαστολή αντανakλούν μεταβολές στην αιματική ροή (96). Χρησιμοποιείται η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία Doppler (127-129), μια ευρέως διαθέσιμη, χωρίς κίνδυνο έκθεσης σε ακτινοβολία και χαμηλού κόστους μέθοδος (95), ενώ εναλλακτικά, μπορεί να διενεργηθεί διοισοφάγιος μελέτη (105, 130). Η CVFR, επί εύρεσης φυσιολογικών επικαρδιακών αγγείων, είναι δείκτης εκτίμησης της στεφανιαίας μικροαγγειακής λειτουργίας (95).

δ) Δείκτης μικροαγγειακής αντίστασης από αγγειογραφία αντίθεσης - Contrast flow Angiography derived IMR (cAngio-IMR).

Η εκτίμηση των αντιστάσεων της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας, προσφάτως κατέστη εφικτή με νέες τεχνικές λειτουργικής στεφανιαίας αγγειογραφίας (Functional Coronary Angiography-FCA-techniques), εναλλακτικές της επεμβατικής IMR, όπως η cAngio-IMR (131). Αυτές βασίζονται στη συμβατική στεφανιαία αγγειογραφία ηρεμίας και δεν απαιτούν τη χρήση καθετήρων πίεσης, φαρμάκων πρόκλησης υπεραιμίας ή θερμοαραίωση (132, 133). Διενεργείται κλασσική στεφανιαία αγγειογραφία με έγχυση σκιαγραφικού και χρησιμοποιείται η μαθηματική εξίσωση $Angio-IMR = (Pa - [0.1 \times Pa]) \times QFR \times e^{-Tmn}$ για την εκτίμηση της IMR, χρησιμοποιώντας μετρήσεις ηρεμίας για την εκτίμηση τριών παραμέτρων στην υπεραιμία (131). Της αορτικής πίεσης, Pa, που υπολογίζεται με τον καθετήρα στεφανιογραφίας, της QFR (Quantitative Flow Ratio) που είναι επίσης μια εκτίμηση της FFR με λειτουργικές μεθόδους και του e^{-Tmn} , εκτίμησης του χρόνου μετάβασης κατά την υπεραιμία από ποσοτική αγγειογραφική ανάλυση (131). Αυτές οι παράμετροι έχουν καλή συσχέτιση με τις αντίστοιχες επεμβατικά μετρούμενες, ενώ η μέθοδος έχει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια για τον εντοπισμό αυξημένων μικροαγγειακών αντιστάσεων και καλή συσχέτιση με την επεμβατική IMR (131, 133).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Μέθοδοι εκτίμησης της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας στην καρδιακή ανεπάρκεια.

4.1 Στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR).

Ο υπολογισμός της CFR μέσω διαθωρακικής υπερηχογραφίας του προσθίου κατιόντα κλάδου, χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της στεφανιαίας ροής στην καρδιακή ανεπάρκεια. Έτσι, σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η διαστολική ταχύτητα ροής στην ηρεμία αυξάνεται, οδηγώντας σε ελάττωση της CFR και μειώνεται κατόπιν θεραπευτικής παρέμβασης, βελτιώνοντας την τιμή της CFR, που παραμένει χαμηλότερη του φυσιολογικού, ενώ η μέγιστη ταχύτητα ροής στην υπεραιμία παραμένει σταθερή (134). Η μείωση της CFR οφείλεται στην αυξημένη καρδιακή συχνότητα και στο αυξημένο προφορτίο, που οδηγούν σε αυξημένη ταχύτητα ροής στη στεφανιαία κυκλοφορία στην ηρεμία (134). Ακόμη, η ελαττωμένη CFR οφείλεται στην υπερφόρτιση όγκου ή πίεσης, που αυξάνει την τοιχωματική τάση και την κατανάλωση οξυγόνου της αριστερής κοιλίας και οδηγεί σε αύξηση της στεφανιαίας ροής στην ηρεμία (134). Επίσης, επί παρουσίας ισχαιμικής καρδιοπάθειας επιπλέον της καρδιακής ανεπάρκειας, η CFR ελαττώνεται ακόμη περισσότερο, λόγω στένωσης των επικαρδιακών αγγείων (134).

Μελέτες με την Doppler υπερηχοκαρδιογραφία του προσθίου κατιόντα κλάδου, δεικνύουν ότι επηρεασμένη CFR είναι συχνή σε ασθενείς με μη ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια και αποδίδεται στις αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις και σε μικροαγγειακή δυσλειτουργία, ενώ έχει και προγνωστική αξία, καθώς σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου κι επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας (135). Επίσης, η εύρεση χαμηλής $CFR < 1,5$ με την υπερηχογραφία αντίθεσης, είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης θνητότητας σε ασθενείς με ισχαιμική ή μη καρδιακή ανεπάρκεια (136).

Επιπλέον, σε μελέτες με PET έχειδειχθεί ότι η CFR είναι ελαττωμένη στη μη ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, ενώ υπάρχει συσχέτιση του βαθμού

ελάττωσης της CFR με την λειτουργική κλάση κατά NYHA (New York Heart Association), με την CFR να ανευρίσκεται περισσότερο ελαττωμένη στις κλάσεις III-IV (137). Έχει επίσηςδειχθεί ότι η εύρεση σοβαρά ελαττωμένης CFR με την PET, στη μη ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια, ενέχει τριπλάσιο κίνδυνο θανάτου ή επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας (138). Τα δεδομένα αυτά δεικνύουν, ότι η ίδια η καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, επηρεάζει την αγγειοδιασταλτική ικανότητα της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας, προκαλώντας αγγειοσύσπαση, πιθανότερα λόγω ενεργοποίησης των νευροορμονικών μηχανισμών (137). Περαιτέρω, άλλες μελέτες με PET έχουν δείξει ότι η καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω αυξημένου τοιχωματικού stress ή μικροαγγειακής δυσλειτουργίας, οδηγεί σε μυοκαρδιακή ισχαιμία (139). Ακόμη, η PET έχει δείξει ότι η CFR είναι σημαντικά χαμηλότερη στην ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια, σε σχέση με τη μη ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ τιμές $CFR < 1,65$ συσχετίστηκαν με διπλάσια συχνότητα για μείζονα καρδιαγγειακά συμβλήματα ανεξαρτήτως αιτιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας (140).

Μελέτες με CMR δεικνύουν ελαττωμένη CFR σε ασθενείς με ισχαιμική και μη καρδιακή ανεπάρκεια (141, 142), ενώ και προγνωστικά, η εύρεση χαμηλής CFR στην CMR, αποτελεί παράγοντα που συντελεί στην προοδευτική ελάττωση της συστολικής λειτουργίας (141).

Ακόμη, επεμβατικές μέθοδοι εκτίμησης της CFR, δεικνύουν ελάττωση της τιμής της στην καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα (HFrEF), λόγω μειωμένης αιματικής ροής στην υπεραιμία (143, 144), κι επιβεβαιώνουν την ύπαρξη διαταραχής στην ενδοθηλιοεξαρτώμενη και μη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή, στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία (1, 143), ενώ άλλες μελέτες αποδίδουν την μείωση της CFR κυρίως στην αυξημένη καρδιακή συχνότητα και στις αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις στην αριστερή κοιλία, που οδηγούν σε αύξηση της ροής στην ηρεμία (145). Επίσης, προγνωστικά η ελαττωμένη CFR συσχετίστηκε με μεγαλύτερη θνητότητα στους ασθενείς αυτούς σε σχέση με τους έχοντες διατηρημένη CFR (145).

Τέλος, ελαττωμένη CFR ανευρίσκεται είτε επεμβατικά (146), είτε με την PET (147) είτε με την CMR (148) στην HFpEF, οφειλόμενη κυρίως σε μειωμένη αγγειοδιασταλτική ικανότητα της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας στη φάση του stress και όχι μόνο σε αυξημένο διπλό γινόμενο στην ηρεμία, λόγω αυξημένων μεταβολικών

αναγκών (147). Προγνωστικά, τιμή CFR<2 στην HFpEF, έχει συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακού θανάτου και νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (148).

4.2 Δείκτης μικροαγγειακής αντίστασης (IMR).

Η μικροαγγειακή αντίσταση, μετρούμενη με τον IMR, ανευρίσκεται σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με HFpEF και προκαλείται από την μικροαγγειακή ερήμωση που οδηγεί σε ελάττωση της στεφανιαίας ροής στην ηρεμία και στην υπεραιμία και από τη μειωμένη αγγειοδιαστολή στη μικροκυκλοφορία, λόγω μειωμένης διαθεσιμότητας NO (149). Ακόμη, συσχετίσθηκε με αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις της αριστερής κοιλίας και διαστολική δυσλειτουργία στην HFpEF (149). Εξάλλου, σε πρόσφατη μελέτη,δείχθηκε αυξημένος IMR σε ασθενείς με διατακτική καρδιακή ανεπάρκεια, σε συνδυασμό με ελαττωμένη CFR, που αντανακλά την ύπαρξη μικροαγγειακής δυσλειτουργίας (150).

4.3 Λοιποί δείκτες στεφανιαίας μικροαγγειακής δυσλειτουργίας.

Για την υπεραιμική μικροαγγειακή αντίσταση (HMR) δεν υπάρχουν προς το παρόν δεδομένα για την εφαρμογή της στην καρδιακή ανεπάρκεια. Χρησιμοποιείται στο αιμοδυναμικό εργαστήριο για την εκτίμηση της στεφανιαίας μικροαγγειακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου, όπου προγνωστικά, παθολογικές τους τιμές συνδέονται με μετέπειτα αυξημένο κίνδυνο θανάτου και νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (151).

Για την mMR επίσης δεν υπάρχουν δεδομένα για την χρήση της στην καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ για το RRR και την MRR υπάρχουν λίγα δεδομένα που αναφέρουν ελάττωση τους στην καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω της ελαττωμένης αγγειοδιαστολής στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία (152), με τον RRR επιπλέον να χρησιμοποιείται για την πρόγνωση ασθενών με οξεία και χρόνια στεφανιαία σύνδρομα (120).

Τέλος, υπάρχουν δεδομένα από την εφαρμογή της cAngio-IMR στην πρόγνωση ασθενών με διατατική καρδιακή ανεπάρκεια, όπου υψηλότερες τιμές συσχετίζονται με χαμηλότερη επιβίωση κι αυξημένο κίνδυνο επανανοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (153). Ακόμη, η εκτίμηση της μικροαγγειακής δυσλειτουργίας με την ίδια μέθοδο έχει προγνωστική αξία, καθώς τιμές $>40U$ συσχετίζονται μακροπρόθεσμα με αυξημένο κίνδυνο θανάτου ή εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου ή μετά από αγγειοπλαστική (132, 154, 155).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Η μικροκυκλοφορία στην HFpEF και την HFrEF.

5.1 Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF).

Η HFpEF, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, θεωρείται αποτέλεσμα συστηματικής φλεγμονής, οφειλόμενης στη δράση των κλασσικών παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση, η παχυσαρκία, και ο σακχαρώδης διαβήτης, οι οποίοι προκαλούν φλεγμονή στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία και μικροαγγειακή κι ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (156, 157). Κύριο χαρακτηριστικό της τελευταίας είναι η προκαλούμενη από τη φλεγμονώδη διαδικασία, μείωση της βιοδιαθεσιμότητας NO, που οδηγεί σε ελαττωμένη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (157). Σε μελέτες ασθενών με HFpEF δείχθηκε ότι το 75% είχαν στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία (CMD), για την πρόκληση της οποίας ευθύνονται ενδοθηλιοεξαρτώμενοι και ανεξάρτητοι του ενδοθηλίου μηχανισμοί (158, 159). Οι πρώτοι οφείλονται στην ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα NO, ενώ οι δεύτεροι σε διαταραχή χάλασης των λείων μυικών ινών των αγγείων (159). Η στεφανιαία μικροκυκλοφορία στην HFpEF χαρακτηρίζεται από εξαρτώμενη από το NO ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που αυξάνει την μυοκαρδιακή τάση λόγω της έλλειψης NO και από ανεξάρτητη από το NO δυσλειτουργία, η οποία επάγει την παραγωγή κολλαγόνου (160). Συνολικά, στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία στην HFpEF, παρουσιάζεται μείωση της πυκνότητας των τριχοειδών και φλεγμονή του ενδοθηλίου με αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης, ενώ συνυπάρχει υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων παράλληλα με ίνωση στο διάμεσο χώρο, διεισδυση μακροφάγων και μικρότερη απώλεια μυοκαρδιακών κυττάρων (12). Έπεται η ελαττωμένη αιματική ροή στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία, ενώ έχειδειχθεί ότι η μειωμένη πυκνότητα αρτηριολίων και τριχοειδών συσχετίζεται με μείωση της CFR κι εντοπίζεται υποεπικαρδιακά, στο μέσο του μυοκαρδιακού τοιχώματος, υπενδοκαρδιακά και στους θηλοειδείς μύες (161). Η ίνωση προάγεται από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία σχετίζεται με ελάττωση του NO, οξειδωτικό στρες και φλεγμονή, παράγοντες που στο σύνολο τους διεγείρουν την διαφοροποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων σε ινοβλάστες (157). Ακόμη η έκφραση μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο (VCAM, E-σελεκτίνες), ευοδώνει τη μετανάστευση

λευκοκυττάρων που απελευθερώνουν αυξητικό παράγοντα μετατροπής (TGF-β), διεγείροντας την μετατροπή των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες, που εναποθέτουν κολλαγόνο στον διάμεσο χώρο (156). Η ίνωση και η υπερτροφία προκαλούν ακολούθως υπενδοκαρδιακή ισχαιμία (157).

Η ελαττωμένη διαθεσιμότητα NO κι η επακόλουθη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίζεται αιτιολογικά με την HFpEF. Η μείωση του διαθέσιμου NO οδηγεί σε ελάττωση της sGC των μυοκαρδιακών κυττάρων, που ακολουθείται από ελάττωση και της συγκέντρωσης της cGMP και τελικά μείωση της δραστηριότητας της πρωτεϊνικής κινάσης G (PKG). Ο περιορισμός στη δράση της PKG οδηγεί σε αύξηση της τάσης στα μυοκαρδιακά κύτταρα, λόγω ελαττωμένης φωσφορυλίωσης της τιτίνης και τελικά, σε μυοκαρδιακή υπερτροφία, διαταραχή της χάλασης κι αυξημένη σκληρία του μυοκαρδίου (12).

5.2 Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF).

Όπως αναλύθηκε πρωτύτερα, η CFR κι η ροή στη μικροκυκλοφορία ελαττώνονται στην HFpEF. Η στένωση και απόφραξη των επикаρδιακών αρτηριών οδηγούν σε μείωση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου και μικροαγγειακή δυσλειτουργία (12). Προκαλείται μαζική απώλεια μυοκαρδιακών κυττάρων και ουλή, που αρχικά αντισταθμίζεται με αύξηση της πυκνότητας των τριχοειδών και υπερτροφία των υγιών μυοκαρδιακών κυττάρων. Η αύξηση της πυκνότητας των τριχοειδών επάγεται από την υποξία μέσω διέγερσης παραγωγής αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) στο μυοκάρδιο (12). Παρόλα αυτά, στα μετέπειτα στάδια η πυκνότητα των τριχοειδών ελαττώνεται και οδηγεί σε μειωμένη παροχή οξυγόνου στο υπερτροφικό μυοκάρδιο, ενώ συνυπάρχει φλεγμονή του ενδοθηλίου, ίνωση του διαμέσου χώρου και διείσδυση μακροφάγων (12). Ακόμη, παρατηρούνται μεταβολές και στη μορφολογία των τριχοειδών στην καρδιακή ανεπάρκεια, όπου εμφανίζουν αυξημένη διάμετρο, ακανόνιστη διάταξη κι εξαιρετικά μικρού μεγέθους διακλαδώσεις (διαμέτρου $<3\mu\text{m}$), που δεν επιτρέπουν την διάβαση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (12). Παράλληλα, στην εμφραγματική περιοχή διαταράσσεται η ανάπτυξη των τριχοειδών, ενώ όπως αναλύθηκε, η στεφανιαία νόσος επάγει την παραγωγή ROS, την φλεγμονή και την μείωση της βιοδιαθεσιμότητας NO,

οδηγώντας σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (12) και οι συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση, προκαλούν μείωση της πυκνότητας των τριχοειδών (162, 163). Πέραν όμως της HFrEF ισχαιμικής αιτιολογίας, μελέτες έχουν δείξει ελαττωμένη πυκνότητα των τριχοειδών και στην HFrEF μη ισχαιμικής αιτιολογίας, όπου υπάρχουν δεδομένα που αναφέρουν συσχέτιση της με καταστολή των επιπέδων mRNA του VEGF (144). Παρατηρείται μείωση του εμβαδού του αυλού των τριχοειδών, λόγω των αυξημένων τελοδιαστολικών πιέσεων κι επιπλέον, με την πρόοδο της δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου, η πυκνότητα των τριχοειδών ελαττώνεται περαιτέρω και οδηγεί σε μειούμενη αιματική ροή στη μικροκυκλοφορία, με αποτέλεσμα την επιδείνωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας κι επομένως και της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας (144).

5.3 Θεραπευτική παρέμβαση στην καρδιακή ανεπάρκεια και τα οφέλη της στη μικροκυκλοφορία.

Η ευεργετική επίδραση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στη μικροκυκλοφορία,δείχθηκε σε μελέτες που ανέφεραν αναστροφή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (61). Η επίδραση τους αυτή οφείλεται στην αναστολή μιας σειράς δράσεων της AT-II, δηλαδή της ενεργοποίησης της NADPH οξειδάσης κι επομένως της δημιουργίας ανιόντων υπεροξειδίου που απενεργοποιούν το NO, στην αναστολή της ενδοθηλίνης, της υπερτροφίας και του πολλαπλασιασμού των λείων μυικών ινών και στην αύξηση των επιπέδων βραδυκινίνης, άρα και των επιπέδων του NO (61). Αναστροφή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας επιτυγχάνουν και οι αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II οι οποίοι αυξάνουν τη δραστηριότητα του NO κι ελαττώνουν εκείνη της ενδοθηλίνης (164, 165). Αν και οι δύο κατηγορίες φαρμάκων συνιστώνται στη θεραπεία της HFrEF, εντούτοις δεν έδειξαν ελάττωση της θνητότητας και της νοσηρότητας στην HFrEF (166).

Οι τρίτης γενιάς β-αναστολείς έχουν επίσης δείξει ευνοϊκή επίδραση στο ενδοθήλιο. Ειδικότερα, η νεμπιβολόλη εμφανίζει αγγειοδιασταλτική δράση και βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία καθώς ενεργοποιεί την eNOS για την παραγωγή NO από την L-αργινίνη, ενώ ακόμη εμφανίζει και αντιοξειδωτική δράση, καθώς αναστέλλει τη

δραστηριότητα της NADPH οξειδάσης και την αποσύζευξη της eNOS (167, 168). Η καρβεδιλόλη βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία κυρίως λόγω αντιοξειδωτικής δράσης που εντοπίζεται στη δυνατότητα εξουδετέρωσης των ROS και μείωσης της παραγωγής τους από το ενδοθήλιο (169). Οι β-αναστολείς αποτελούν βασική θεραπεία στην HFrEF, εντούτοις δεν έχει επιβεβαιωθεί όφελος από την χρήση τους στην HFpEF (166).

Οι αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης (angiotensin-receptor/neprilysin inhibitors-ARNIs), που πέραν της HFrEF, χρησιμοποιούνται πλέον και στην HFpEF, βάσει των αμερικανικών κατευθυντηρίων οδηγίων (170), αναστέλλουν την αποδόμηση των νατριουρητικών πεπτιδίων από τη νεπριλυσίνη, δράση που προκαλεί αγγειοδιαστολή, ενώ αυξάνει και την βραδυκίνητη επάγοντας την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (171). Ακόμη ο συνδυασμός σακουμπιτρίλης-βαλσαρτάνης έχει δειχθεί πρόσφατα ότι εμφανίζει αντιφλεγμονώδεις κι αντιοξειδωτικές δράσεις, καθώς ελαττώνει τα επίπεδα κυτταροκινών και δεικτών φλεγμονής, πιθανώς λόγω αναστολής των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, ενώ αναφέρεται κι ελάττωση ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (172).

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2 inhibitors-SGLT2i) έχουν δείξει σε μελέτες πλειότροπες δράσεις, μεταξύ των οποίων, βελτίωση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής, μείωση του οξειδωτικού στρες (173, 174) κι ελάττωση έκφρασης μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο (175). Τα οφέλη από την χρήση τους εστιάζονται στη μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου και των νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (176-178), ενώ αποτελούν πλέον, βάσει κατευθυντηρίων οδηγίων, αγωγή πρώτης γραμμής στη θεραπεία της HFrEF για τη μείωση της θνητότητας και της νοσηρότητας σε διαβητικούς και μη ασθενείς (166). Παρόμοια ευρήματα επιβεβαιώθηκαν σε νεότερες μελέτες από την χορήγηση τους και σε ασθενείς με HFpEF (179, 180).

Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (Mineralocorticoid Receptor Antagonists-MRAs), ανταγωνιζόμενοι τις δράσεις της αλδοστερόνης, αναστρέφουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αυξάνοντας την διαθεσιμότητα NO κι αποτελούν συνιστώμενη αγωγή στην HFrEF (171).

Οι στατίνες ασκούν επίσης ευμενείς επιδράσεις στο ενδοθήλιο. Αυξάνουν την έκφραση και την λειτουργία της eNOS, η οποία οδηγεί σε αύξηση παραγωγής NO, ενώ εμφανίζουν αντιοξειδωτική δράση αναστέλλοντας την παραγωγή ROS (181). Εντούτοις, δεδομένα παρατήρησης που αρχικά ανέφεραν όφελος από την χρήση τους στην καρδιακή ανεπάρκεια, δεν επιβεβαιώθηκαν από μετέπειτα μετά-αναλύσεις (182, 183).

Τέλος, η άσκηση βελτιώνει την ενδοθηλιοεξαρτώμενη λειτουργία μέσω αύξησης της διατμητικής τάσης στα αγγεία, αυξάνει τη λειτουργία της eNOS, τη βιοδιαθεσιμότητα NO και την έκφραση αντιοξειδωτικών ενζύμων, ενώ βελτιώνει την ικανότητα προς κόπωση και την ποιότητα ζωής (171).

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

HFrEF: Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης

HFpEF: Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

PET: Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων

NO: Μονοξείδιο του αζώτου

EDRF: Ενδοθηλιακός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας

PGI₂: Προστακυκλίνη

EDHF: Ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης

ET-1: Ενδοθηλίνη

PGH₂: Προσταγλανδίνη

AT II: Αγγειοτενσίνη II

TXA₂: Θρομβοξάνη

eNOS: Συνθετάση του NO

FAD: Φλάβινο αδένινο δινουκλεοτίδιο

NADPH: Νικοτινάμιδο αδένινο φωσφορικό δινουκλεοτίδιο

BH₄: Τετραϋδροβιοπτερίνη

nNOS: Νευρωνική συνθετάση του NO

iNOS: Επαγωγή συνθετάση του NO

sGC: Διαλυτή γουανυλική κυκλάση

cGMP: Κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη

COX: Κυκλοοξυγενάση

cAMP: Κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη

EDHF: Ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης

PA: Ενεργοποιητής του πλασμινογόνου

H₂O₂: Υπεροξειδίο του υδρογόνου

AT-II: Αγγειοτενσίνη II

MEA: Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης

AT-1R: Υποδοχείς αγγειοτενσίνης τύπου I

AT-III: Αντιθρομβίνη III

TFPI: Αναστολέας του μονοπατιού του ιστικού παράγοντα

TM: Θρομβομοντουλίνη

tPA: Ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου

O₂⁻ : Ανιόν υπεροξειδίου

OH⁻ : Ρίζες υδροξυλίου

ONOO⁻: Υπεροξυνιτρίτης

HOCL: Υποχλωριώδες οξύ

ROS: Δραστικές ρίζες οξυγόνου

vWF: Παράγοντας von Willebrand

TF: Ιστικός παράγοντας

PAI-1: Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου

ICAM-1: Διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης

VCAM-1: Μόριο προσκόλλησης αγγειακού κυττάρου

PECAM: Αιμοπεταλιακό ενδοθηλιακό μόριο προσκόλλησης

LDL: Λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας

XO: Οξειδάση της ξανθίνης

NOX: Οξειδάση του NA(D)PH

ADMA: Ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη

AGEs: Τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης

TNF- α : Παράγοντας νέκρωσης όγκου α

IL-6: Ιντερλευκίνη 6

iCFR: Επεμβατική στεφανιαία εφεδρεία ροής

CFR: Στεφανιαία εφεδρεία ροής

IMR: Δείκτης μικροαγγειακής αντίστασης

FFR: Κλασματική εφεδρεία ροής

iFR: Στιγμιαίο ελεύθερο κύματος πηλίκo

CMR: Μαγνητική τομογραφία καρδιάς

MBF: Μυοκαρδιακή αιματική ροή

CFVR: Στεφανιαία εφεδρεία ταχύτητας ροής

CMD: Στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία

HMR: Υπεραιμική μικροαγγειακή αντίσταση

CFV: Ταχύτητα στεφανιαίας ροής

RRR: Πηλίκo εφεδρείας αντίστασης

mMR: Ελάχιστη μικροαγγειακή αντίσταση

MRR : Εφεδρεία μικροαγγειακής αντίστασης

MPRI: Δείκτης εφεδρείας μυοκαρδιακής αιμάτωσης

cAngio-IMR: Δείκτης μικροαγγειακής αντίστασης από αγγειογραφία αντίθεσης

TGF- β : Αυξητικός παράγοντας μετατροπής

PKG: Πρωτεϊνική κινάση G

VEGF: Ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

ARNIs: Αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης

SGLT2i: Αναστολείς του συµµεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2

MRAs: Ανταγωνιστές του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Treasure CB, Vita JA, Cox DA, Fish RD, Gordon JB, Mudge GH, et al. Endothelium-dependent dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1990;81(3):772-9.
2. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, Williams RE, Heifetz SM. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation*. 1991;84(4):1589-96.
3. Katz SD, Biasucci L, Sabba C, Strom JA, Jondeau G, Galvao M, et al. Impaired endothelium-mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(5):918-25.
4. Krams R, Kofflard MJ, Duncker DJ, Von Birgelen C, Carlier S, Kliffen M, et al. Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation. *Circulation*. 1998;97(3):230-3.
5. Escaned J, Lerman LO. Coronary microcirculation and hypertensive heart failure. *Eur Heart J*. 2020;41(25):2376-8.
6. Miličić D, Jakuš N, Fabijanović D. Microcirculation and Heart Failure. *Current Pharmaceutical Design*. 2018;24(25):2954-9.
7. Teramoto K, Teng TK, Chandramouli C, Tromp J, Sakata Y, Lam CS. Epidemiology and Clinical Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Card Fail Rev*. 2022;8:e27.
8. Benedict CR, Weiner DH, Johnstone DE, Bourassa MG, Ghali JK, Nicklas J, et al. Comparative neurohormonal responses in patients with preserved and impaired left ventricular ejection fraction: results of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Registry. The SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4 Suppl A):146A-53A.
9. Jimenez-Marrero S, Moliner P, Rodriguez-Costoya I, Enjuanes C, Alcobarro L, Yun S, et al. Sympathetic activation and outcomes in chronic heart failure: Does the neurohormonal hypothesis apply to mid-range and preserved ejection fraction patients? *Eur J Intern Med*. 2020;81:60-6.
10. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(1):263-76.
11. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):30-8.
12. Luxan G, Dimmeler S. The vasculature: a therapeutic target in heart failure? *Cardiovasc Res*. 2022;118(1):53-64.
13. Uflacker R. Atlas of vascular anatomy : an angiographic approach. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. xiv, 905 p. p.
14. Jaffe EA. Cell biology of endothelial cells. *Hum Pathol*. 1987;18(3):234-9.
15. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998;91(10):3527-61.

16. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22 Suppl 4:S1-14.
17. Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol.* 1997;20(11 Suppl 2):II-3-10.
18. Ballermann BJ, Dardik A, Eng E, Liu A. Shear stress and the endothelium. *Kidney Int Suppl.* 1998;67:S100-8.
19. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol.* 2006;5:4.
20. Losano G, Pagliaro P, Gattullo D, Marsh NA. Control of coronary blood flow by endothelial release of nitric oxide. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994;21(10):783-9.
21. Fleming I, Busse R. Signal transduction of eNOS activation. *Cardiovasc Res.* 1999;43(3):532-41.
22. Nishida K, Harrison DG, Navas JP, Fisher AA, Dockery SP, Uematsu M, et al. Molecular cloning and characterization of the constitutive bovine aortic endothelial cell nitric oxide synthase. *J Clin Invest.* 1992;90(5):2092-6.
23. Miura H, Wachtel RE, Liu Y, Loberiza FR, Jr., Saito T, Miura M, et al. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca(2+)-activated K(+) channels. *Circulation.* 2001;103(15):1992-8.
24. Schulz R, Rassaf T, Massion PB, Kelm M, Balligand JL. Recent advances in the understanding of the role of nitric oxide in cardiovascular homeostasis. *Pharmacol Ther.* 2005;108(3):225-56.
25. Feliciano L, Henning RJ. Coronary artery blood flow: physiologic and pathophysiologic regulation. *Clin Cardiol.* 1999;22(12):775-86.
26. Hare JM, Stamler JS. NO/redox disequilibrium in the failing heart and cardiovascular system. *J Clin Invest.* 2005;115(3):509-17.
27. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1996;23(12):1082-90.
28. Dorris SL, Peebles RS, Jr. PGI₂ as a regulator of inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:926968.
29. Camacho M, Rodriguez C, Guadall A, Alcolea S, Orriols M, Escudero JR, et al. Hypoxia upregulates PGI-synthase and increases PGI(2) release in human vascular cells exposed to inflammatory stimuli. *J Lipid Res.* 2011;52(4):720-31.
30. Girolami JP, Bouby N, Richer-Giudicelli C, Alhenc-Gelas F. Kinins and Kinin Receptors in Cardiovascular and Renal Diseases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(3).
31. Buchan KW, Martin W. Bradykinin induces elevations of cytosolic calcium through mobilisation of intracellular and extracellular pools in bovine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 1991;102(1):35-40.
32. Feletou M, Vanhoutte PM. EDHF: an update. *Clin Sci (Lond).* 2009;117(4):139-55.
33. Yanagisawa M, Masaki T. Molecular biology and biochemistry of the endothelins. *Trends Pharmacol Sci.* 1989;10(9):374-8.
34. Iglarz M, Clozel M. Mechanisms of ET-1-induced endothelial dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;50(6):621-8.
35. Zhou Y, Khan H, Xiao J, Cheang WS. Effects of Arachidonic Acid Metabolites on Cardiovascular Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21).
36. Wang B, Wu L, Chen J, Dong L, Chen C, Wen Z, et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):94.
37. Lavoie JL, Sigmund CD. Minireview: overview of the renin-angiotensin system--an endocrine and paracrine system. *Endocrinology.* 2003;144(6):2179-83.
38. Raj L. Workshop: hypertension and cardiovascular risk factors: role of the angiotensin II-nitric oxide interaction. *Hypertension.* 2001;37(2 Pt 2):767-73.
39. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets. *Br J Pharmacol.* 1987;92(1):181-7.

40. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):1983-92.
41. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth.* 2004;93(1):105-13.
42. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(13):1352-71.
43. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000;87(10):840-4.
44. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(3):631-8.
45. Farouque HM, Meredith IT. The assessment of endothelial function in humans. *Coron Artery Dis.* 2001;12(6):445-54.
46. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules.* 2020;10(2).
47. Charakida M, Masi S, Luscher TF, Kastelein JJ, Deanfield JE. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2854-61.
48. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev.* 2021;73(3):924-67.
49. Ahmad R. Peroxynitrite induced cytotoxicity and detection in cardiovascular, neurodegenerative and inflammatory disorders. *Int J Health Sci (Qassim).* 2022;16(6):1-2.
50. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation.* 2003;108(16):1912-6.
51. Wu Y, Ding Y, Ramprasath T, Zou MH. Oxidative Stress, GTPCH1, and Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling in Hypertension. *Antioxid Redox Signal.* 2021;34(9):750-64.
52. Jiang H, Zhou Y, Nabavi SM, Sahebkar A, Little PJ, Xu S, et al. Mechanisms of Oxidized LDL-Mediated Endothelial Dysfunction and Its Consequences for the Development of Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:925923.
53. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest.* 1990;86(1):228-34.
54. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest.* 1993;91(6):2546-51.
55. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem.* 1995;270(1):319-24.
56. Guzik TJ, West NE, Black E, McDonald D, Ratnatunga C, Pillai R, et al. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. *Circ Res.* 2000;86(9):E85-90.
57. Tsao PS, Cooke JP. Endothelial alterations in hypercholesterolemia: more than simply vasodilator dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;32 Suppl 3:S48-53.
58. Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK. Endothelium-dependent effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(5):729-36.
59. Harrison DG, Widder J, Grumbach I, Chen W, Weber M, Searles C. Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. *J Intern Med.* 2006;259(4):351-63.
60. Amponsah-Offeh M, Diaba-Nuhoho P, Speier S, Morawietz H. Oxidative Stress, Antioxidants and Hypertension. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(2).
61. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation.* 1996;94(3):258-65.
62. Bhatti JS, Sehrawat A, Mishra J, Sidhu IS, Navik U, Khullar N, et al. Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. *Free Radic Biol Med.* 2022;184:114-34.

63. Rajlic S, Treede H, Munzel T, Daiber A, Duerr GD. Early Detection Is the Best Prevention-Characterization of Oxidative Stress in Diabetes Mellitus and Its Consequences on the Cardiovascular System. *Cells*. 2023;12(4).
64. Hink U, Li H, Mollnau H, Oelze M, Matheis E, Hartmann M, et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res*. 2001;88(2):E14-22.
65. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(3):509-15.
66. Hahad O, Arnold N, Prochaska JH, Panova-Noeva M, Schulz A, Lackner KJ, et al. Cigarette Smoking Is Related to Endothelial Dysfunction of Resistance, but Not Conduit Arteries in the General Population-Results From the Gutenberg Health Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:674622.
67. Sepulveda C, Palomo I, Fuentes E. Mechanisms of endothelial dysfunction during aging: Predisposition to thrombosis. *Mech Ageing Dev*. 2017;164:91-9.
68. Weiss N, Heydrick SJ, Postea O, Keller C, Keaney JF, Jr., Loscalzo J. Influence of hyperhomocysteinemia on the cellular redox state--impact on homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(11):1455-61.
69. Iantorno M, Campia U, Di Daniele N, Nistico S, Forleo GB, Cardillo C, et al. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014;28(2):169-76.
70. Kubo SH. Neurohormonal activation and the response to converting enzyme inhibitors in congestive heart failure. *Circulation*. 1990;81(2 Suppl):III107-14.
71. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J*. 2005;26(1):65-9.
72. Meyer B, Mortl D, Strecker K, Hulsmann M, Kulemann V, Neunteufl T, et al. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1011-8.
73. Marti CN, Gheorghiade M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1455-69.
74. Drexler H. Endothelium as a therapeutic target in heart failure. *Circulation*. 1998;98(24):2652-5.
75. Drexler H, Hayoz D, Munzel T, Hornig B, Just H, Brunner HR, et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1992;69(19):1596-601.
76. Porter TR, Taylor DO, Cygan A, Fields J, Bagley CW, Pandian NG, et al. Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(5):1418-24.
77. Katz SD, Khan T, Zeballos GA, Mathew L, Potharlanka P, Knecht M, et al. Decreased activity of the L-arginine-nitric oxide metabolic pathway in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1999;99(16):2113-7.
78. Belch JJ, Bridges AB, Scott N, Chopra M. Oxygen free radicals and congestive heart failure. *Br Heart J*. 1991;65(5):245-8.
79. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, Berger RD, Rosas GO, Kobeissi ZA, et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104(20):2407-11.
80. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation*. 2002;106(24):3073-8.
81. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Inflammation and endothelial dysfunction as therapeutic targets in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2005;100(3):347-53.
82. Maguire SM, Nugent AG, McGurk C, Johnston GD, Nicholls DP. Abnormal vascular responses in human chronic cardiac failure are both endothelium dependent and endothelium independent. *Heart*. 1998;80(2):141-5.

83. Negrao CE, Hamilton MA, Fonarow GC, Hage A, Moriguchi JD, Middlekauff HR. Impaired endothelium-mediated vasodilation is not the principal cause of vasoconstriction in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(1):H168-74.
84. Klosinska M, Rudzinski T, Grzelak P, Stefanczyk L, Drozd J, Krzeminska-Pakula M. Endothelium-dependent and -independent vasodilation is more attenuated in ischaemic than in non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(8):765-70.
85. Drexler H, Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol*. 1999;31(1):51-60.
86. Rossig L, Haendeler J, Mallat Z, Hugel B, Freyssinet JM, Tedgui A, et al. Congestive heart failure induces endothelial cell apoptosis: protective role of carvedilol. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2081-9.
87. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005;111(3):310-4.
88. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101(16):1899-906.
89. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 2001;104(2):191-6.
90. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1769-75.
91. Arnlov J, Sang Y, Ballew SH, Vaidya D, Michos ED, Jacobs DR, Jr., et al. Endothelial dysfunction and the risk of heart failure in a community-based study: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):4231-40.
92. Susic L, Maricic L, Vincelj J, Vadoci M, Susic T. Understanding the association between endothelial dysfunction and left ventricle diastolic dysfunction in development of coronary artery disease and heart failure. *Acta Biomed*. 2021;92(3):e2021204.
93. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2625-41.
94. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol*. 1974;33(1):87-94.
95. Civieri G, Montisci R, Kerkhof PLM, Iliceto S, Tona F. Coronary Flow Velocity Reserve by Echocardiography: Beyond Atherosclerotic Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2).
96. Wilson RF, Laughlin DE, Ackell PH, Chilian WM, Holida MD, Hartley CJ, et al. Transluminal, subselective measurement of coronary artery blood flow velocity and vasodilator reserve in man. *Circulation*. 1985;72(1):82-92.
97. Doucette JW, Corl PD, Payne HM, Flynn AE, Goto M, Nassi M, et al. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation*. 1992;85(5):1899-911.
98. Marcus ML, Wilson RF, White CW. Methods of measurement of myocardial blood flow in patients: a critical review. *Circulation*. 1987;76(2):245-53.
99. Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation*. 2002;105(21):2482-6.
100. Mangiacapra F, Viscusi MM, Verolino G, Paolucci L, Nusca A, Melfi R, et al. Invasive Assessment of Coronary Microvascular Function. *J Clin Med*. 2021;11(1).
101. De Bruyne B, Pijls NH, Smith L, Wievegg M, Heyndrickx GR. Coronary thermodilution to assess flow reserve: experimental validation. *Circulation*. 2001;104(17):2003-6.

102. Hoffman JI. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation*. 1984;70(2):153-9.
103. Klocke FJ. Measurements of coronary flow reserve: defining pathophysiology versus making decisions about patient care. *Circulation*. 1987;76(6):1183-9.
104. Kern MJ. Coronary physiology revisited : practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation*. 2000;101(11):1344-51.
105. Iliceto S, Marangelli V, Memmola C, Rizzon P. Transesophageal Doppler echocardiography evaluation of coronary blood flow velocity in baseline conditions and during dipyridamole-induced coronary vasodilation. *Circulation*. 1991;83(1):61-9.
106. Wilson RF, White CW. Does coronary artery bypass surgery restore normal maximal coronary flow reserve? The effect of diffuse atherosclerosis and focal obstructive lesions. *Circulation*. 1987;76(3):563-71.
107. Wilson RF, Johnson MR, Marcus ML, Aylward PE, Skorton DJ, Collins S, et al. The effect of coronary angioplasty on coronary flow reserve. *Circulation*. 1988;77(4):873-85.
108. McGinn AL, White CW, Wilson RF. Interstudy variability of coronary flow reserve. Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. *Circulation*. 1990;81(4):1319-30.
109. de Waard GA, Nijjer SS, van Lavieren MA, van der Hoeven NW, Petraco R, van de Hoef TP, et al. Invasive minimal Microvascular Resistance Is a New Index to Assess Microcirculatory Function Independent of Obstructive Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12).
110. Clarke JD, Kennedy R, Duarte Lau F, Lancaster GI, Zarich SW. Invasive Evaluation of the Microvasculature in Acute Myocardial Infarction: Coronary Flow Reserve versus the Index of Microcirculatory Resistance. *J Clin Med*. 2019;9(1).
111. Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018;254:1-9.
112. Nakanishi K, Fukuda S, Shimada K, Miyazaki C, Otsuka K, Maeda K, et al. Impaired coronary flow reserve as a marker of microvascular dysfunction to predict long-term cardiovascular outcomes, acute coronary syndrome and the development of heart failure. *Circ J*. 2012;76(8):1958-64.
113. Crystal GJ, Klein LW. Fractional flow reserve: physiological basis, advantages and limitations, and potential gender differences. *Curr Cardiol Rev*. 2015;11(3):209-19.
114. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*. 1995;92(11):3183-93.
115. de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation*. 1996;94(8):1842-9.
116. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(15):1392-402.
117. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, Caffarelli AD, Robbins RC, Fitzgerald PJ, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation*. 2003;107(25):3129-32.
118. Ng MK, Yeung AC, Fearon WF. Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. *Circulation*. 2006;113(17):2054-61.
119. Fearon WF, Kobayashi Y. Invasive Assessment of the Coronary Microvasculature: The Index of Microcirculatory Resistance. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(12).
120. Travieso A, Jeronimo-Baza A, Faria D, Shabbir A, Mejia-Renteria H, Escaned J. Invasive evaluation of coronary microvascular dysfunction. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(5):2474-86.

121. Bengel FM, Higuchi T, Javadi MS, Lautamaki R. Cardiac positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1):1-15.
122. Kaufmann PA, Camici PG. Myocardial blood flow measurement by PET: technical aspects and clinical applications. *J Nucl Med*. 2005;46(1):75-88.
123. Feher A, Sinusas AJ. Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function: Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(8).
124. Schindler TH, Schelbert HR, Quercioli A, Dilsizian V. Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(6):623-40.
125. Levelt E, Piechnik SK, Liu A, Wijesurendra RS, Mahmood M, Ariga R, et al. Adenosine stress CMR T1-mapping detects early microvascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without obstructive coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):81.
126. Morton G. Reproducibility of a cardiac magnetic resonance derived myocardial perfusion reserve index. *J Thorac Dis*. 2013;5(3):211-2.
127. Ross JJ, Jr., Mintz GS, Chandrasekaran K. Transthoracic two-dimensional high frequency (7.5 MHz) ultrasonic visualization of the distal left anterior descending coronary artery. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(2):373-7.
128. Kenny A, Wisbey CR, Shapiro LM. Measurement of left anterior descending coronary artery flow velocities by transthoracic Doppler ultrasound. *Am J Cardiol*. 1994;73(13):1021-2.
129. Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T, et al. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation*. 1998;97(16):1557-62.
130. Redberg RF, Sobol Y, Chou TM, Malloy M, Kumar S, Botvinick E, et al. Adenosine-induced coronary vasodilation during transesophageal Doppler echocardiography. Rapid and safe measurement of coronary flow reserve ratio can predict significant left anterior descending coronary stenosis. *Circulation*. 1995;92(2):190-6.
131. Mejia-Renteria H, Lee JM, Choi KH, Lee SH, Wang L, Kakuta T, et al. Coronary microcirculation assessment using functional angiography: Development of a wire-free method applicable to conventional coronary angiograms. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;98(6):1027-37.
132. Dai N, Che W, Liu L, Zhang W, Yin G, Xu B, et al. Diagnostic Value of Angiography-Derived IMR for Coronary Microcirculation and Its Prognostic Implication After PCI. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:735743.
133. Mejia-Renteria H, Wang L, Chipayo-Gonzales D, van de Hoef TP, Travieso A, Espejo C, et al. Angiography-derived assessment of coronary microcirculatory resistance in patients with suspected myocardial ischaemia and non-obstructive coronary arteries. *EuroIntervention*. 2022.
134. Neishi Y, Akasaka T, Tsukiji M, Kume T, Wada N, Watanabe N, et al. Reduced coronary flow reserve in patients with congestive heart failure assessed by transthoracic Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(1):15-9.
135. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Pratali L, Cortigiani L, Sicari R, et al. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1319-23.
136. Anantharam B, Janardhanan R, Hayat S, Hickman M, Chahal N, Bassett P, et al. Coronary flow reserve assessed by myocardial contrast echocardiography predicts mortality in patients with heart failure. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(1):69-75.
137. Coma-Canella I, Garcia-Velloso MJ, Macias A, Villar L, Cosin-Sales J, Marti-Climent JM, et al. [Impaired coronary flow reserve in patients with non-ischemic heart failure]. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(4):354-60.

138. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L, et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2002;105(2):186-93.
139. van den Heuvel AF, Bax JJ, Blanksma PK, Vaalburg W, Crijns HJ, van Veldhuisen DJ. Abnormalities in myocardial contractility, metabolism and perfusion reserve in non-stenotic coronary segments in heart failure patients. *Cardiovasc Res*. 2002;55(1):97-103.
140. Majmudar MD, Murthy VL, Shah RV, Kolli S, Mousavi N, Foster CR, et al. Quantification of coronary flow reserve in patients with ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(8):900-9.
141. Aras A, Anik Y, Demirci A, Balci NC, Kozdag G, Ural D, et al. Magnetic resonance imaging measurement of left ventricular blood flow and coronary flow reserve in patients with chronic heart failure due to coronary artery disease. *Acta Radiol*. 2007;48(10):1092-100.
142. Gulati A, Ismail TF, Ali A, Hsu LY, Goncalves C, Ismail NA, et al. Microvascular Dysfunction in Dilated Cardiomyopathy: A Quantitative Stress Perfusion Cardiovascular Magnetic Resonance Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8 Pt 2):1699-708.
143. Skolidis EI, Parthenakis FI, Patrianakos AP, Hamilos MI, Vardas PE. Regional coronary flow and contractile reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(10):2027-32.
144. Tsagalou EP, Anastasiou-Nana M, Agapitos E, Gika A, Drakos SG, Terrovitis JV, et al. Depressed coronary flow reserve is associated with decreased myocardial capillary density in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(17):1391-8.
145. Joh HS, Shin D, Lee JM, Lee SH, Hong D, Choi KH, et al. Prognostic Impact of Coronary Flow Reserve in Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(15):e025841.
146. Dryer K, Gajjar M, Narang N, Lee M, Paul J, Shah AP, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314(5):H1033-H42.
147. Srivatharajah K, Coutinho T, deKemp R, Liu P, Haddad H, Stadnick E, et al. Reduced Myocardial Flow in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2016;9(7).
148. Kato S, Fukui K, Kodama S, Azuma M, Nakayama N, Iwasawa T, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of coronary flow reserve improves risk stratification in heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021;23(1):112.
149. Xu Z, Gu HP, Gu Y, Sun W, Yu K, Zhang XW, et al. Increased index of microcirculatory resistance in older patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(11):687-94.
150. Tebaldi M, Leone AM, Biscaglia S, Di Cesare A, Erriquez A, Campo G. Index of microcirculatory resistance assessment in patients with new diagnosis of left ventricular dilatation without significant coronary artery lesions: IMPAIRED pilot trial. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):561-3.
151. de Waard GA, Fahrni G, de Wit D, Kitabata H, Williams R, Patel N, et al. Hyperaemic microvascular resistance predicts clinical outcome and microvascular injury after myocardial infarction. *Heart*. 2018;104(2):127-34.
152. Yamazaki T, Saito Y, Yamashita D, Kitahara H, Kobayashi Y. Factors Associated with Impaired Resistive Reserve Ratio and Microvascular Resistance Reserve. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(5).
153. Li M, Su H, Zuo Z, Zhang Z, Li M, Su F, et al. The role of the angiography-derived index of microcirculatory resistance in the prognosis of patients with dilated cardiomyopathy. *Quant Imaging Med Surg*. 2023;13(4):2647-59.
154. Choi KH, Dai N, Li Y, Kim J, Shin D, Lee SH, et al. Functional Coronary Angiography-Derived Index of Microcirculatory Resistance in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(15):1670-84.

155. Kotronias RA, Terentes-Printzios D, Shanmuganathan M, Marin F, Scarsini R, Bradley-Watson J, et al. Long-Term Clinical Outcomes in Patients With an Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Stratified by Angiography-Derived Index of Microcirculatory Resistance. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:717114.
156. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71.
157. Camici PG, Tschope C, Di Carli MF, Rimoldi O, Van Linthout S. Coronary microvascular dysfunction in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):806-16.
158. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan RS, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J*. 2018;39(37):3439-50.
159. Yang JH, Obokata M, Reddy YNV, Redfield MM, Lerman A, Borlaug BA. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):432-41.
160. Giamouzis G, Schelbert EB, Butler J. Growing Evidence Linking Microvascular Dysfunction With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2).
161. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131(6):550-9.
162. Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, Schiekofer S, Ito M, Liao R, et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *J Clin Invest*. 2005;115(8):2108-18.
163. Hinkel R, Howe A, Renner S, Ng J, Lee S, Klett K, et al. Diabetes Mellitus-Induced Microvascular Destabilization in the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(2):131-43.
164. Ghiadoni L, Virdis A, Magagna A, Taddei S, Salvetti A. Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 2000;35(1 Pt 2):501-6.
165. Schmieder RE. Mechanisms for the clinical benefits of angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens*. 2005;18(5 Pt 1):720-30.
166. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(6):523.
167. Mollnau H, Schulz E, Daiber A, Baldus S, Oelze M, August M, et al. Nebivolol prevents vascular NOS III uncoupling in experimental hyperlipidemia and inhibits NADPH oxidase activity in inflammatory cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(4):615-21.
168. Mason RP, Kubant R, Jacob RF, Walter MF, Boychuk B, Malinski T. Effect of nebivolol on endothelial nitric oxide and peroxynitrite release in hypertensive animals: Role of antioxidant activity. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;48(1):862-9.
169. Zepeda RJ, Castillo R, Rodrigo R, Prieto JC, Aramburu I, Brugere S, et al. Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;111(5):309-16.
170. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e876-e94.
171. Tsigkou V, Oikonomou E, Anastasiou A, Lampsas S, Zakynthinos GE, Kalogeris K, et al. Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications of Endothelial Dysfunction in Patients with Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5).

172. Cassano V, Armentaro G, Magurno M, Aiello V, Borrello F, Miceli S, et al. Short-term effect of sacubitril/valsartan on endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with chronic heart failure. *Front Pharmacol.* 2022;13:1069828.
173. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):138.
174. Semo D, Obergassel J, Dorenkamp M, Hemling P, Strutz J, Hiden U, et al. The Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitor Empagliflozin Reverses Hyperglycemia-Induced Monocyte and Endothelial Dysfunction Primarily through Glucose Transport-Independent but Redox-Dependent Mechanisms. *J Clin Med.* 2023;12(4).
175. Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lodi M, Herwig M, Carrizzo A, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase Galpha oxidation. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):495-507.
176. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
177. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
178. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57.
179. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61.
180. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089-98.
181. Gorabi AM, Kiaie N, Hajighasemi S, Banach M, Penson PE, Jamialahmadi T, et al. Statin-Induced Nitric Oxide Signaling: Mechanisms and Therapeutic Implications. *J Clin Med.* 2019;8(12).
182. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9645):1231-9.
183. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, Nymo SH, Hulthe J, Muntendam P, et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Eur Heart J.* 2012;33(18):2290-6.

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>