



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΥΠΕΡΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ  
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ



## Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**Flow mediated dilatation στην κλινική πράξη ως παράγοντα  
κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα  
και εάν ναι σε ποιες περιπτώσεις**

υπό

**Μαρτίκα Αντιγόνη**

Ειδικού Νεφρολόγου – Εντατικολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση  
των αγγειακών παθήσεων»*

Λάρισα 2019

## **Επιβλέπων:**

**Χρήστος Καραθάνος**, Επιμελητής Αγγειοχειρουργικής Π.Γ.Ν. Λάρισας

## **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. **Χρήστος Καραθάνος**, Επιμελητής Αγγειοχειρουργικής Κλινικής Π.Γ.Ν.Λάρισας

2. **Τριαντάφυλλος Γιαννακόπουλος**, Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής  
Αγγειοχειρουργικής Ν.Ν.Α.

3. **Καρδούλας Δημήτριος**, Μηχανικός Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Κρήτης

## **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

Flow mediated dilatation in clinical practice as a predictor of  
cardiovascular morbidity and mortality and if yes in which cases

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Αθανάσιο Γιαννούκα , για τη διδασκαλία του και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Στην συνέχεια θέλω να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα της διπλωματικής εργασίας, κ Χρήστο Καραθάνο για την πολύτιμη καθοδήγησή του, την ενθάρρυνση και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε.

Τις ευχαριστίες μου εκφράζω και στον κ. Δημήτριο Καρδούλα και στον κ. Τριαντάφυλλο Γιαννακόπουλο που δέχτηκαν να είναι μέλη της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της μεταπτυχιακής εργασίας.

Τέλος θέλω να ευχαριστήσω από τα βάθη της καρδιάς μου την οικογένεια μου , για την ανεκτίμητη στήριξή τους.

Μαρτίκα Αντιγόνη

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος όρος που περιγράφει οποιαδήποτε μορφή ανώμαλης λειτουργικής και αναστρέψιμης αλλοίωσης που βασίζεται σε ενδοθηλιακά κύτταρα, και έχει αναγνωριστεί ως βασικός παράγοντας στην ανάπτυξη της καρδιακής ανεπάρκειας, της υπέρτασης και της αθηροσκλήρωσης. Ένας βασικός, μη επεμβατικός τρόπος μέτρησης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας αποτελεί σήμερα η Flow mediated dilatation (FMD).

**Σκοπός:** Η παρούσα εργασία έχει ως βασικό σκοπό τη μελέτη του ρόλου της FMD στην κλινική πράξη, ως παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

**Μεθοδολογία:** Το είδος που επιλέχθηκε για την παρούσα εργασία ήταν η συστηματική ανασκόπηση, και τα απαραίτητα ερευνητικά ευρήματα αναζητήθηκαν σε δύο έγκυρες και αξιόπιστες διαδικτυακές βάσεις δεδομένων, τις βάσεις Pubmed και Google Scholar, με τη χρήση των ακόλουθων λέξεων - κλειδιών: Flow mediated dilatation, Flow mediated dilation, Risk factor, Cardiovascular morbidity, Cardiovascular risk, Cardiovascular events, Cardiovascular, Atherosclerosis, Myocardial infarction, Mortality.

**Αποτελέσματα:** Από τις δύο βάσεις δεδομένων που ελέγχθηκαν, προέκυψαν συνολικά 10 σχετικές μελέτες. Από αυτές, οι 4 αφορούσαν σε υγιή άτομα, ενώ οι 6 υπόλοιπες σε ασθενείς. Στην πλειοψηφία των μελετών αυτών, η FMD αποτελεί έναν χρήσιμο παράγοντα πρόβλεψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της θνησιμότητας.

**Συζήτηση - Συμπεράσματα:** Η FMD της βραχιόνιας αρτηρίας μπορεί να προβλέψει ανεξάρτητα τα μακροπρόθεσμα καρδιαγγειακά προβλήματα τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς, και για το λόγο αυτό, θα μπορούσε να προστεθεί στο σύνολο των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου που ήδη αξιοποιούνται για το σκοπό αυτό έως σήμερα. Ωστόσο, σε συγκεκριμένες ομάδες ατόμων, υπάρχουν και άλλοι δείκτες που θα μπορούσαν να έχουν την ίδια ή μεγαλύτερη ισχύ ως παράγοντες κινδύνου και πρόβλεψης για τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

**Λέξεις – Κλειδιά:** Flow mediated dilatation, παράγοντας κινδύνου, καρδιαγγειακή νοσηρότητα, θνησιμότητα

## **Περιεχόμενα**

<b>I ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>7</b>
Εισαγωγή.....	7
1. Καρδιαγγειακά Νοσήματα .....	9
2. Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία.....	9
3. Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία και FMD .....	11
4. FMD και Καρδιαγγειακά νοσήματα.....	11
<b>II Ειδικό Μέρος</b> .....	<b>14</b>
Σκοπός και Δευτερεύοντες στόχοι.....	14
Μεθοδολογία .....	15
Κριτήρια Συμπερίληψης.....	15
Κριτήρια Αποκλεισμού .....	16
Αποτελέσματα.....	19
Συζήτηση - Συμπεράσματα.....	32
Βιβλιογραφία.....	36

## Ι ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Εισαγωγή

Το αγγειακό ενδοθήλιο είναι ένα μεγάλο, παρακρινικό όργανο που αποτελεί κρίσιμο ρυθμιστή της αγγειακής λειτουργίας και ομοιόστασης (Tremblay & Pyke, 2018). Η διαταραχή της φυσιολογικής, ομοιοστατικής ενδοθηλιακής κατάστασης χαρακτηρίζεται ως «ενδοθηλιακή δυσλειτουργία» (Ras *et al*, 2013). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει αναγνωριστεί ως βασικός παράγοντες στην ανάπτυξη της καρδιακής ανεπάρκειας, της υπέρτασης και της αθηροσκλήρωσης (Pearson & Smart, 2017; Shechter *et al*, 2009).

Στους ανθρώπους, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να εκτιμηθεί με μη επεμβατικό τρόπο, μέσω της χρήσης της τεχνικής της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής (Flow Mediated Dilatation, FMD) (Machin *et al*, 2016). Η FMD προσδιορίζεται από την αλλαγή της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας ως απόκριση στο ερέθισμα ροής του αίματος (Ras *et al*, 2013).

Η αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως μετράται μέσω της FMD, αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τα καρδιαγγειακά γεγονότα, και παρέχει σημαντικά προγνωστικά στοιχεία επιπρόσθετα των περισσότερων παραδοσιακών, καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (Shechter *et al*, 2009). Ο παθοφυσιολογικός ρόλος της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και της καρδιαγγειακής νόσου έχει εδραιωθεί εδώ και χρόνια (Ras *et al*, 2013). Για το λόγο αυτό, μέχρι σήμερα έχουν διεξαχθεί πολλαπλές μελέτες που διερευνούν τη συσχέτιση ανάμεσα στην FMD και στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Παρόλο που η πλειοψηφία των μελετών αυτών έχουν δείξει ότι η FMD σχετίζεται αντίστροφα με μελλοντικά καρδιαγγειακά γεγονότα, μέχρι σήμερα το συγκεκριμένο ζήτημα είναι αρκετά αμφιλεγόμενο και δεν υπάρχει ακόμη ένα σαφές συμπέρασμα (Ras *et al*, 2013).

Η παρούσα εργασία έχει ως βασικό σκοπό τη μελέτη του ρόλου της FMD στην κλινική πράξη, ως παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Για το σκοπό αυτό, αρχικά, στο θεωρητικό μέρος, θα αναφερθούν ορισμένα θεωρητικά στοιχεία για την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τη FMD, ενώ, ακολούθως, στο ειδικό μέρος, θα παρατεθούν και θα αναλυθούν όλες οι μελέτες που δημοσιεύθηκαν ύστερα από το 2009 και σχετίζονται με τη FMD, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τη θνησιμότητα.



## 1. Καρδιαγγειακά Νοσήματα

Συχνά καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η στεφανιαία νόσος, η συγγενής καρδιοπάθεια, η ρευματική καρδιοπάθεια, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η αρτηριακή υπέρταση, η αθηροσκλήρωση, η περιφερική αρτηριοπάθεια, και οι περιφερικές αγγειοπάθειες.

Η αθηροσκλήρωση είναι μια φλεγμονώδης κατάσταση, όπου τα μακροφάγα, τα ενεργά λεία μυϊκά κύτταρα, καθώς και οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες που παράγονται από αυτά τα κύτταρα εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου (Szodoray *et al*, 2006). Η οξεία μορφή αθηροσκλήρωσης, καθώς και η αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα, έχουν περιγραφεί σε διάφορες συστηματικές ρευματικές ασθένειες, όπως η δερματοπολυμυοσίτιδα, η συστηματική σκλήρυνση, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και η ρευματοειδή αρθρίτιδα (Soltesz *et al*, 2009).

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα πολύπλοκο σύνδρομο που προκαλείται από λειτουργικές ή / και δομικές καρδιακές ανωμαλίες, και αποτελεί κυρίαρχη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως Pearson & Smart, 2017).

## 2. Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία

Το αγγειακό ενδοθήλιο είναι ένα μια κυτταρική μονοστιβάδα που ευθυγραμμίζει τον αυλό όλων των αιμοφόρων αγγείων και των αρτηριών (Machin *et al*, 2016). Πρόκειται για ένα μεγάλο, παρακρινικό όργανο, που αποτελεί έναν κρίσιμο προσδιοριστή της αγγειακής λειτουργίας και ομοιόστασης, και κατέχει έναν πολύ σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου (Tremblay & Pyke, 2018). Ο κρίσιμος ρόλος του αγγειακού ενδοθηλίου στην αγγειακή ομοιόσταση εξαρτάται από την έκκριση διάφορων μεσολαβητών που ρυθμίζουν τη διάμετρο και τον τόνο των αγγείων, την αγγειακή φλεγμονή, την αλληλεπίδραση των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων, τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των κυττάρων, τους

παράγοντες πήξης και τον σχηματισμό των θρομβώσεων (Shechter *et al*, 2009). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα αντιδρούν σε διάφορα ερεθίσματα, όπως οι αιμοδυναμικές αλλαγές ή τα σήματα που μεταδίδονται με το αίμα, μέσω της απελευθέρωσης αγγειοδραστικών ουσιών. Η διαταραχή της φυσιολογικής, ομοιοστατικής ενδοθηλιακής κατάστασης χαρακτηρίζεται ως «ενδοθηλιακή δυσλειτουργία» (Ras *et al*, 2013).

Υπάρχουν πολλά διαφορετικά μόρια που απελευθερώνονται από το ενδοθήλιο και μπορούν να οδηγήσουν σε ρύθμιση της διαμέτρου των αιμοφόρων αγγείων. Μεταξύ των μορίων αυτών, το κυρίαρχο αγγειοδιασταλτικό μόριο που απελευθερώνεται από το αγγειακό ενδοθήλιο σε απόκριση κάποιας διέγερσης φαίνεται να είναι το μονοξείδιο του αζώτου (NO). Στο αγγειακό ενδοθήλιο, το μονοξείδιο του αζώτου παράγεται από το ένζυμο ενδοθηλιακή συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS) και απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ ακολούθως, διαχέεται στον αγγειακό λείο μυ όπου προκαλεί αυξημένη αγγειακή διάμετρο και χαλάρωση (Machin *et al*, 2016).

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος όρος που περιγράφει οποιαδήποτε μορφή ανώμαλης λειτουργικής και αναστρέψιμης αλλοίωσης που βασίζεται σε ενδοθηλιακά κύτταρα, οδηγώντας σε μια μη φυσιολογική απόκριση σε φυσιολογικά ερεθίσματα και σε μια αλλαγή των δράσεων του ενδοθηλίου προς την προφλεγμονώδη κατάσταση, τη μειωμένη αγγειοδιαστολή, τις προθρομβωτικές και πολλαπλασιαστικές ιδιότητες (Daiber *et al*, 2017).

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει αναγνωριστεί ως βασικός παράγοντας στην ανάπτυξη της καρδιακής ανεπάρκειας, της υπέρτασης και της αθηροσκλήρωσης (Shechter *et al*, 2009). Επίσης, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίζεται με την παθογένεση και την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας, και μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο θανάτου (Pearson & Smart, 2017).

Σήμερα, έχει πλέον εδραιωθεί η σύνδεση μεταξύ της αθηροσκλήρωσης και της φλεγμονής, και οι χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι έχουν ως κοινό παθολογικό παράγοντα την απόκριση στην διαδικασία του τραυματισμού, οδηγώντας εν τέλει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Murdaca *et al*, 2012). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία οδηγεί σε αυξημένη αγγειοσυστολή, σε αυξημένο προθρομβωτικό δυναμικό και σε άφθονη παραγωγή δραστικών ενδιάμεσων του οξυγόνου. Επίσης,

έχει δειχθεί ότι οι κλασσικοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία, προάγουν το οξειδωτικό στρες και ενισχύουν περαιτέρω την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

### **3. Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία και FMD**

Στους ανθρώπους, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να εκτιμηθεί με μη επεμβατικό τρόπο, μέσω της χρήσης της τεχνικής της FMD. Η FMD έχει προταθεί ως μια λειτουργική βιοδοκιμή για τον έλεγχο της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου που προέρχεται από το ενδοθήλιο στους ανθρώπους, και αξιολογείται συνήθως στην επιφανειακή ή βραχιόνιας μηριαία αρτηρία, ως απόκριση στην αντιδραστική υπεραϊμία ύστερα από 5 λεπτά απόφραξης του άκρου (Machin *et al*, 2016). Αναλυτικότερα, η FMD προσδιορίζεται από την αλλαγή της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας ως απόκριση στο ερέθισμα ροής του αίματος. Το ερέθισμα αυτό δημιουργείται από την απελευθέρωση ενός βραχίονα που φουσκώνει σε υπερσυστολικό επίπεδο αρτηριακής πίεσης. Ως αποτέλεσμα, το μονοξείδιο του αζώτου απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και μεσολαβεί στην χαλάρωση των λείων μυϊκών κυττάρων, και ακολούθως, στη διεύρυνση της αρτηρίας (Ras *et al*, 2013).

Η FMD, ή η διαστολή με μεσολάβηση ροής (“Flow Mediated Dilatation”, FMD), όπως διαφορετικά ονομάζεται, ορίζεται ως «μια εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο διαδικασία που αντανακλά τη χαλάρωση μια αρτηρίας αγωγού όταν εκτίθεται σε αυξημένη ροή αίματος και συνεπώς, σε αυξημένη διατμητική τάση (“shear stress”)» (Stout, 2009).

### **4. FMD και Καρδιαγγειακά νοσήματα**

Η εκτίμηση της FMD της βραχιόνιας αρτηρίας περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Celermayer *et al* το 1992. Η τεχνική αυτή βασίζεται στην αρχή ότι λόγω των διατμητικών δυνάμεων που προκαλούνται από την αύξηση της ροής στη βραχιόνια αρτηρία, τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενεργοποιούνται, αυξάνεται η παραγωγή της συνθάσης μονοξειδίου του αζώτου, και ακολούθως, το μονοξείδιο του αζώτου παράγεται σε άφθονες ποσότητες από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οδηγώντας εν τέλει

στην αγγειοδιαστολή. Στην πρώιμη μορφή αθηροσκλήρωσης, η FMD, η οποία υποδεικνύει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, παρατηρείται πως παύει να είναι φυσιολογική και συνεπώς, αποτελεί έναν δείκτη της αθηροσκλήρωσης ήδη από τα πρώτα στάδια της τελευταίας (Soltesz *et al*, 2009).

Η αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως μετράται μέσω της FMD, αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τα καρδιαγγειακά γεγονότα, και παρέχει σημαντικά προγνωστικά στοιχεία επιπρόσθετα των περισσότερων παραδοσιακών, καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (Shechter *et al*, 2009).

Η FMD έχει δειχθεί ότι επηρεάζεται αντίστροφα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Σταδιακή επιδείνωση της FMD έχουν παρατηρηθεί κατά τη γήρανση, και ως υπεύθυνος μηχανισμός έχει προταθεί το αυξημένο οξειδωτικό στρες (Eskurza *et al*, 2004). Δεδομένου του σημαντικού ρόλου της χοληστερόλης στα καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως είναι η αθηροσκλήρωση, μελέτες έχουν δείξει ότι οι εγχύσεις ανασυνδυασμένης HDL βελτιώνουν τη FMD και επιδρούν σημαντικά στο ενδοθήλιο και στα επίπεδα του πλάσματος (Charakida *et al*, 2010).

Επίσης, η βλάβη της FMD έχει συσχετιστεί με τη διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη και με τα επίπεδα της LDL. Αμβλυμμένες είναι επίσης οι αποκρίσεις στη FMD μεταξύ των ατόμων με υπέρταση, και η FMD έχει συνδεθεί με τη διάρκεια και τη σοβαρότητα της αύξησης της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, η παθογένεση της σχέσης μεταξύ της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της υπέρτασης παραμένει έως σήμερα άγνωστη (Charakida *et al*, 2010). Σύμφωνα με σχετικές μελέτες, μεταξύ ατόμων με υπέρταση, τα αυξημένα επίπεδα πιθανών αγγειοσυσταλτικών παραγόντων, όπως η ενδοθηλίνη 1 και η αγγειοτενσίνη II, προάγουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ενώ, αντίθετα, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει θεωρηθεί από πολλές μελέτες ως το κύριο γεγονός που προκαλεί την αρτηριακή υπέρταση (Charakida *et al*, 2010; Taddei *et al*, 2000). Τέλος, αναφέρεται ότι και η χοληστερόλη έχει δειχθεί ότι επηρεάζει αρνητικά την ενδοθηλιακή λειτουργία των ανθρώπων, και τα επίπεδα της καταστροφής του ενδοθηλίου σχετίζονται με τα επίπεδα του Lp(a) και της LDL (Charakida *et al*, 2010).

Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η επίδραση των διάφορων κλασικών και μη κλασικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στην ενδοθηλιακή

λειτουργία μεταξύ υγιών ατόμων δεν έχει προσδιοριστεί έως σήμερα με ακρίβεια, ώστε τα ευρήματα αυτά να μπορούν να αξιοποιηθούν στην κλινική πρακτική (Shechter *et al*, 2009).

## II Ειδικό Μέρος

### Εισαγωγή

Η συσχέτιση ανάμεσα στην FMD και στον καρδιαγγειακό κίνδυνο έχει διερευνηθεί από πολλές προοπτικές μελέτες έως σήμερα. Παρόλο που η πλειοψηφία των μελετών αυτών έχουν δείξει ότι η FMD σχετίζεται αντίστροφα με μελλοντικά καρδιαγγειακά γεγονότα, μέχρι σήμερα το συγκεκριμένο ζήτημα είναι αρκετά αμφιλεγόμενο και δεν υπάρχει ακόμη ένα σαφές συμπέρασμα (Ras *et al*, 2013). Στο πλαίσιο αυτό, η παρούσα εργασία αποσκοπεί στη συγκέντρωση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας των τελευταίων χρόνων ώστε να αναδείξει, να συγκρίνει και να συνδυάσει τα κυριότερα ευρήματα που έχουν εξαχθεί από τις διάφορες μελέτες, επιχειρώντας την εξαγωγή ενός πιο συνολικού και έγκυρου συμπεράσματος.

### Σκοπός και Δευτερεύοντες στόχοι

Η παρούσα εργασία, λοιπόν, έχει ως βασικό σκοπό τη μελέτη του ρόλου της FMD στην κλινική πράξη, ως παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Βάσει του σκοπού αυτού, διαμορφώνονται οι εξής δευτερεύοντες στόχοι:

- ❖ Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της FMD και των καρδιαγγειακών προβλημάτων.
- ❖ Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της FMD και της θνησιμότητας.
- ❖ Η μελέτη της χρησιμότητας της FMD ως δείκτη για τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού προβλήματος.

## Μεθοδολογία

Το είδος που επιλέχθηκε για την παρούσα εργασία ήταν η συστηματική ανασκόπηση, διότι θα προσδώσει τη δυνατότητα συλλογής όλων των πρόσφατων ερευνητικών ευρημάτων σχετικά με τη σύνδεση της FMD με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και με τη θνησιμότητα. Στο πλαίσιο αυτό, τα απαραίτητα ερευνητικά ευρήματα αναζητήθηκαν σε δύο έγκυρες και αξιόπιστες διαδικτυακές βάσεις δεδομένων, τις βάσεις Pubmed και Google Scholar, με τη χρήση των ακόλουθων λέξεων - κλειδιών:

- Flow mediated dilatation
- Flow mediated dilation
- Risk factor
- Cardiovascular morbidity
- Cardiovascular risk
- Cardiovascular events
- Cardiovascular
- Atherosclerosis
- Myocardial infarction
- Mortality

## Κριτήρια Συμπερίληψης

Ως κριτήρια συμπερίληψης των μελετών στην εν λόγω συστηματική ανασκόπηση ορίστηκαν τα παρακάτω:

- Οι μελέτες πρέπει να έχουν γραφεί στην αγγλική γλώσσα.
- Οι μελέτες πρέπει να έχουν δημοσιευθεί μετά το έτος 2009.

- Οι λέξεις – κλειδιά των μελετών θα πρέπει να έχουν άμεση ή έμμεση σύνδεση με το βασικό θέμα της εν λόγω ανασκόπησης.
- Οι μελέτες θα πρέπει να εστιάζουν σε έρευνα που διεξήχθη σε ανθρώπους και όχι σε ζωικά μοντέλα.
- Οι μελέτες θα πρέπει να σχετίζονται άμεσα με το θέμα της εν λόγω ανασκόπησης..

## Κριτήρια Αποκλεισμού

Βάσει των κριτηρίων αποκλεισμού που ορίστηκαν για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση, από την τελευταία θα πρέπει να αποκλειστούν οι παρακάτω μελέτες:

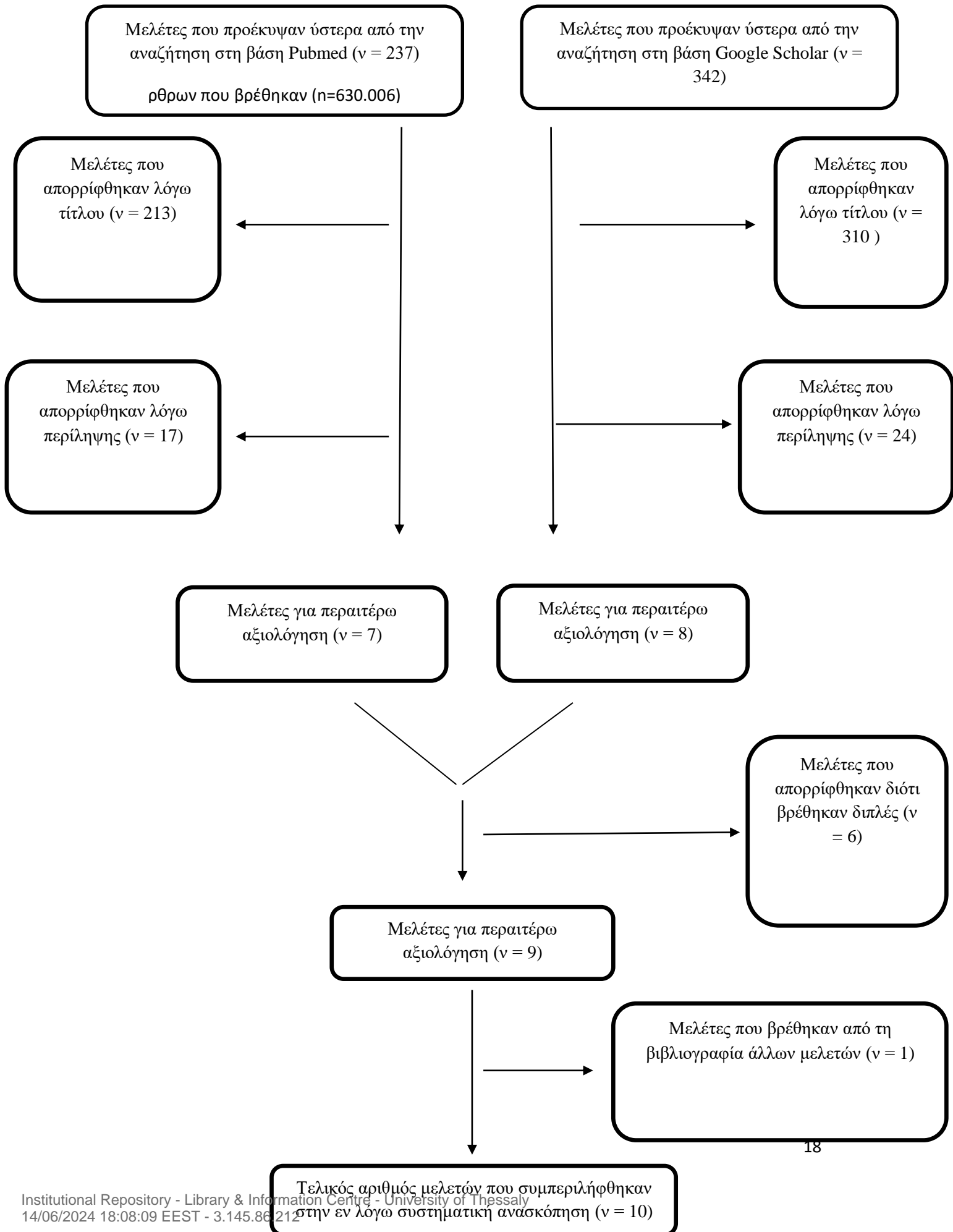
- Οι μελέτες που ανήκουν στην κατηγορία των ανασκοπήσεων, των μετα – αναλύσεων και των σύντομων αναφορών περιστατικών.

	Λέξεις - Κλειδιά	Πλήθος ερευνών
<b>FMD</b>	1. Flow mediated dilatation	6.376
	2. Flow mediated dilation	6.376
	3. FMD	7.461
<b>4. #1 OR #2 OR #3</b>		9.056
<b>Καρδιαγγειακός κίνδυνος ή Κίνδυνος θνησιμότητας</b>	5. Risk factor	1.354.711
	6. Cardiovascular morbidity	237.651
	7. Cardiovascular risk	336.462
	8. Cardiovascular events	108.671
	9. Cardiovascular	1.761.105
	10. Atherosclerosis	138.649



	11. Myocardial infarction	241.129
	12. Mortality	1.180.650
	13. Death	900.234
	<b>14. #5 OR #6 OR #7#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13</b>	3.468.911
	<b>15. #4 AND #14</b>	237

### Τα βασικά βήματα της ανασκόπησης στις δύο βάσεις δεδομένων



## **Αποτελέσματα**

Στην παρούσα μελέτη, συγκεντρώθηκαν και αναλύθηκαν συνολικά 10 μελέτες (πιν 1). Αρχικά, οι 5 από αυτές τις μελέτες αφορούσαν σε άτομα υγιά (Laosiripisan *et al*, 2017; Norioka *et al*, 2016; Philpott *et al*, 2009; Shechter *et al*, 2009; Shechter *et al*, 2014).

Κύριος σκοπός της προοπτικής μελέτης των Shechter *et al* (2009) ήταν η ανίχνευση της μακροπρόθεσμης σχέσης της περιφερικής, αγγειακής ενδοθηλιακής λειτουργίας και της κλινικής έκβασης μεταξύ υγιών ατόμων χωρίς εμφανή στεφανιαία νόσο. Για το σκοπό αυτό, αξιολογήθηκε η FMD της βραχιόνιας αρτηρίας σε 435 υγιά άτομα, μέσης ηλικίας 54 ετών. Οι συμμετέχοντες διαχωρίστηκαν σε 2 κύριες ομάδες ανάλογα με την τιμή της FMD: τα άτομα που είχαν FMD κάτω από τη μέση τιμή του 10,7% ανήκαν στην ομάδα 1, ενώ τα άτομα που είχαν μεγαλύτερη τιμή από το 10,7% ανήκαν στην ομάδα 2. Και οι δύο ομάδες παρουσίασαν συγκρίσιμα επίπεδα ως προς τη γλυκόζη νηστείας, τους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, την C αντιδρώσα πρωτεΐνη, τις λιποπρωτεΐνες, και τα συγχορηγούμενα φάρμακα. Συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις, όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο, η καρδιακή ανεπάρκεια, η μεταμόσχευση bypass στη στεφανιαία αρτηρία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι διαδερμικές στεφανιαίες παρεμβάσεις, και η θνησιμότητα για όλα τα άτια, συσχετίστηκαν σημαντικά με τα άτομα που είχαν τιμή FMD κάτω από 10,7%, σε σύγκριση με τα υπόλοιπα άτομα. Η μέση τιμή FMD μπορούσε να προβλέψει σε σημαντικό βαθμό τα διάφορα καρδιαγγειακά γεγονότα, ενώ από τους παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου, η FMD θεωρήθηκε ο καλύτερος ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης των μακροπρόθεσμων καρδιαγγειακών παρενεργειών. Ως εκ τούτου, η FMD της βραχιόνιας αρτηρίας μπορεί να προβλέψει ανεξάρτητα τα μακροπρόθεσμα καρδιαγγειακά προβλήματα σε υγιά άτομα, και για το λόγο αυτό, θα μπορούσε να προστεθεί στο σύνολο των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου που ήδη αξιοποιούνται για το σκοπό αυτό έως σήμερα.

Οι Philpott *et al* (2009) πραγματοποίησαν μια μελέτη με σκοπό την εκτίμηση των σχέσεων της διατμητικής τάσης και της ταχύτητας του αίματος κατά τη διάρκεια της υπεραιμίας με την FMD, καθώς και τον έλεγχο της σχέσης των μέτρων αυτών με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου μεταξύ 1.477 ανδρών χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης έδειξαν ότι τόσο η διατμητική τάση όσο και η ταχύτητα του αίματος κατά τη διάρκεια της υπεραιμίας

παρουσίασαν αδύναμες συσχετίσεις με τη FMD, ενώ ο μοναδικός καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου που συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τη FMD ήταν η συστολική πίεση του αίματος. Επίσης, η διατημητική τάση συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τον δείκτη μάζας σώματος με τη χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας, τη συστολική αρτηριακή πίεση, και την ηλικία, ενώ η ταχύτητα του αίματος κατά τη διάρκεια της υπεραιμίας συνδέθηκε με τους ίδιους παράγοντες αλλά λιγότερο ισχυρά. Συνολικά, λοιπόν, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι η διατημητική τάση και η ταχύτητα του αίματος σχετίζονται πιο ισχυρά με τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, σε σύγκριση με τη FMD.

Κύριος σκοπός της μελέτης των Shechter *et al* (2014) ήταν ο καθορισμός της μακροπρόθεσμης σχέσης της FMD της βραχιόνιας αρτηρίας με τα δυσμενή καρδιαγγειακά γεγονότα μεταξύ υγιών ατόμων. Ως δείγμα αξιοποιήθηκε ένα σύνολο 618 υγιών ατόμων, χωρίς καμία εμφανή καρδιακή νόσο, μέσης ηλικίας 54 ετών, εκ των οποίων το 63% ήταν αρσενικού φύλου. Οι συμμετέχοντες διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τη FMD: τα άτομα με μικρότερη τιμή από 11,3% ανήκαν στην ομάδα 1, ενώ τα υπόλοιπα άτομα στην ομάδα 2, με το 11,3% να ισούται με ητ μέση τιμή της μεσολαβούμενης από ροή διαστολή. Και οι δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμες μεταξύ τους ως προς τη γλυκόζη νηστείας, το 10ετές σκορ κινδύνου Framingham, τα συγχορηγούμενα φάρμακα, τη C αντιδρώσα πρωτεΐνη, και τις λιποπρωτεΐνες. Τα δυσμενή καρδιαγγειακά γεγονότα, όπως είναι το εγκεφαλικό επεισόδιο, η νοσηλεία λόγω στηθάγχης ή λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, η μεταμόσχευση bypass στη στεφανιαία αρτηρία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι διαδερμικές στεφανιαίες παρεμβάσεις, και η θνησιμότητα για όλα τα αίτια, συσχετίστηκαν σημαντικά με τα άτομα που είχαν τιμή FMD κάτω από 11,3%, σε σύγκριση με τα υπόλοιπα άτομα. Η μέση τιμή FMD μπορούσε να προβλέψει σε σημαντικό βαθμό τα διάφορα καρδιαγγειακά γεγονότα, ενώ από τους παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών γεγονότων, η FMD θεωρήθηκε ο καλύτερος ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης των μακροπρόθεσμων καρδιαγγειακών προβλημάτων. Ως εκ τούτου, η FMD της βραχιόνιας αρτηρίας μπορεί να προβλέψει ανεξάρτητα τα μακροπρόθεσμα καρδιαγγειακά προβλήματα σε υγιή άτομα χωρίς εμφανή καρδιακή νόσο, σε συνδυασμό με τους ήδη χρησιμοποιούμενους παράγοντες κινδύνου.

Οι Laosiripisan *et al* (2017) διεξήγαγαν μια μελέτη με σκοπό τον καθορισμό της σχέσης ανάμεσα στον καρδιακό ρυθμό σε κατάσταση ηρεμίας και στην

εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή σε 98 εμφανώς υγιή άτομα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης, ο καρδιακός ρυθμός δεν σχετίστηκε άμεσα με τη FMD αλλά η σχέση αυτή διαμεσολαμβάνεται εμμέσως από τον ρυθμό διάτμησης. Συνεπώς, παρόλο που ο ρυθμός διάτμησης δείχθηκε ότι σχετίζεται με τον καρδιακό ρυθμό και με την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή, δεν παρατηρήθηκε ανεξάρτητη σχέση ανάμεσα στον καρδιακό ρυθμό και στη FMD.

Τέλος, μια υποομάδα των υγιών ατόμων αποτέλεσε το δείγμα της μελέτης των Noriooka *et al* (2016), αφού εστίασαν κυρίως στα υγιή άτομα που καπνίζουν. Βασικός σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ο προσδιορισμός των κλινικών παραγόντων που σχετίζονται με την παρουσία διαμεσολαβούμενης από χαμηλή ροή συγκράτηση (“Low – flow – mediated constriction”, L - FMC) σε καπνιστές και η εξέταση του εάν οι δείκτες της L – FMC θα ήταν καλύτεροι από τον συμβατικό δείκτη εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ των καπνιστών, τη FMD. Για το σκοπό αυτό, συνολικά αξιοποιήθηκαν 140 συνεχείς καπνιστές, μέσης ηλικίας 58 ετών, χωρίς στεφανιαία νόσος, καθώς και 48 άτομα που δεν ήταν καπνιστές. Βάσει των αποτελεσμάτων, L – FMC παρατηρήθηκε στο 33,6% των καπνιστών και στο 25% των μη καπνιστών, ενώ στους άνδρες καπνιστές, οι κύριοι παράγοντες πρόβλεψης της παρουσίας L – FMC ήταν ο δείκτης μάζας σώματος, η ηλικία και η διάμετρος της βραχιόνιας αρτηρίας. Παράλληλα, οι συσχετίσεις μεταξύ της βαθμολογίας κινδύνου Framingham και της συνολικής FMD, καθώς και μεταξύ της βαθμολογίας κινδύνου Framingham και της τροποποιημένης FMD ήταν ισχυρότερες από εκείνες μεταξύ της βαθμολογίας κινδύνου Framingham και της συμβατικής FMD. Συνεπώς, η L – FMC θα μπορούσε να είναι ένας καλός εναλλακτικός δείκτης της συμβατικής FMD, για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Οι υπόλοιπες μελέτες αξιοποίησαν ως δείγμα ασθενείς, αλλά με διαφορετική πάθηση ή καθεμία. Συγκεκριμένα, οι Soltesz *et al* (2009) αξιοποίησαν ένα δείγμα ασθενών με αυτόνοσες παθήσεις, οι Vincze *et al* (2014) εστίασαν σε ασθενείς με πολυμυοσίτιδα ή με δερματομυοσίτιδα, οι Guazzi *et al* (2009) και οι Wang *et al* (2009) επικεντρώθηκαν σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, και οι Lai *et al* (2015) χρησιμοποίησαν ως δείγμα ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.

Αρχικά, οι Soltesz *et al* (2009), συνέκριναν διάφορους δείκτες της αθηροσκλήρωσης και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μεταξύ τους, και

συγκεκριμένα, συνέκριναν τον δείκτη αύξησης (“Augmentation Index”, AIx), τους δείκτες αρτηριακής δυσκαμψίας, το πάχος έσω μέσου της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας (“common carotid artery intima – media thickness”, ccIMT), τη flow mediated dilatation της βραχιόνιας αρτηρίας (FMD), και την ταχύτητα παλμικού κύματος (“Pulse Wave Velocity”, PWV) σε ασθενείς με αυτοάνοσες παθήσεις. Το δείγμα αποτελούνταν από 101 ασθενείς με συστημακές αυτοάνοσες νόσους, όπως η πολυμυοσίτιδα, η συστηματική σκλήρυνση, το πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, και η ρευματοειδή αρθρίτιδα, και όλοι οι ασθενείς αυτοί είχαν διάφορες αγγειοπάθειες, καθώς και από 36 υγιή άτομα. Η αγγειακή κατάσταση των ασθενών αξιολογήθηκε βάσει μιας εύκολης και οικονομικής τεχνικής, του αρτηριογράφου, το πάχος έσω μέσου της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας και η FMD της βραχιόνιας αρτηρίας αξιολογήθηκαν με τη χρήση της υπερηχογραφίας υψηλής ανάλυσης, και η αρτηριακή δυσκαμψία αξιολογήθηκε με τον αρτηριογράφο TensoClinic. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, οι ασθενείς παρουσίασαν αυξημένο πάχος έσω μέσου της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας, αυξημένο δείκτη AIx, αυξημένη ταχύτητα παλμικού κύματος και προβληματική FMD της βραχιόνιας αρτηρίας, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Παράλληλα, δείχθηκε ότι υπήρξε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της FMD και του δείκτη AIx, καθώς και μεταξύ της FMD και της ταχύτητα παλμικού κύματος. Αντίθετα, θετική συσχέτιση εντοπίστηκε μεταξύ του πάχους έσω μέσου της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας και του δείκτη AIx, μεταξύ του πάχους έσω μέσου της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας και της ταχύτητας παλμικού κύματος, και μεταξύ του δείκτη AIx και της ταχύτητας παλμικού κύματος. Επιπλέον, το πάχος έσω μέσου της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας, η ταχύτητα παλμικού κύματος και ο δείκτης AIx είχαν θετική συσχέτιση, ενώ η FMD είχε αρνητική συσχέτιση με την ηλικία των ασθενών. Συνεπώς, γίνεται σαφές πως η αρτηριακή δυσκαμψία που υποδεικνύεται από τον αυξημένο δείκτη AIx και από την ταχύτητα παλμικού κύματος θα μπορούσε να σχετίζεται ισχυρά με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και με την αθηροσκλήρωση μεταξύ των ασθενών με αυτοάνοσες νόσους.

Οι βασικοί στόχοι της μελέτης των Vincze *et al* (2014) ήταν η αξιολόγηση της FMD της βραχιόνιας αρτηρίας, η μέτρηση του πάχους του έσω μέσου της καρωτιδικής αρτηρίας, την ταχύτητα του παλμικού κύματος και του δείκτη αύξησης που χρησιμοποιεί η υπερηχογραφία υψηλής ανάλυσης μεταξύ ασθενών με πολυμυοσίτιδα και με δερματομυοσίτιδα, καθώς και η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ

των παραμέτρων αυτών και των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου της αθηροσκλήρωσης και της συνολικής καρδιαγγειακής κατάστασης των ασθενών αυτών. Το δείγμα αποτελούνταν από 21 ασθενείς, 6 άνδρες και 21 γυναίκες, καθώς και από 38 υγιή άτομα, ως μάρτυρες. Τα αποτελέσματα της εν λόγω έρευνας έδειξαν ότι η FMD στη βραχιόνια αρτηρία ήταν μειωμένη, ενώ, παράλληλα, το πάχος της καρωτιδικής αρτηρίας και η αρτηριακή ακαμψία ήταν σε αυξημένα επίπεδα μεταξύ των ασθενών, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Επιπλέον, στους ασθενείς με δερματομυοσίτιδα, η FMD της βραχιόνιας αρτηρίας ήταν σημαντικά μειωμένη. Στους ασθενείς, παρατηρήθηκε μια σημαντική σχέση ανάμεσα στη μειωμένη FMD της βραχιόνιας αρτηρίας και στο πάχος της καρωτιδικής αρτηρίας και στην αυξημένη αρτηριακή ακαμψία, σε σύγκριση με τους υγιείς ανθρώπους, ενώ στους ασθενείς με δερματομυοσίτιδα, σημαντική βρέθηκε να είναι η μείωση της FMD της βραχιόνιας αρτηρίας. Όλες οι παραπάνω παράμετροι συνδέθηκαν σημαντικά με τους παραδοσιακούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η περιφερική αρτηριακή νόσος, η υπέρταση και η υπερτριγλυκεριδαμία. Τέλος, στους ασθενείς με δερματομυοσίτιδα, παρατηρήθηκαν περισσότερες αγγειακές ανωμαλίες, σε σύγκριση με τους ασθενείς με πολυμυοσίτιδα. Συνολικά, λοιπόν, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι η FMD της βραχιόνιας αρτηρίας, το πάχος της καρωτιδικής αρτηρίας και η αρτηριακή δυσκαμψία θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν ως χρήσιμοι παράγοντες για την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ ασθενών με μυοσίτιδα.

Δύο ήταν οι μελέτες που επικεντρώθηκαν στους ασθενείς που είχαν υποστεί στο παρελθόν έμφραγμα του μυοκαρδίου (Guazzi *et al*, 2009; Wang *et al*, 2009). Συγκεκριμένα, οι Wang *et al* (2009) διεξήγαγαν μια μελέτη με βασική υπόθεση ότι η FMD στη βραχιόνια αρτηρία είναι μια χρήσιμη επεμβατική μέθοδος για την παροχή περαιτέρω προγνωστικών πληροφοριών σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST (STEMI) ύστερα από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση. Το δείγμα αποτελούνταν από 101 ασθενείς με STEMI, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε επιτυχή πρωτογενή διαδερμική στεφανιαία επέμβαση και σε διαδερμική στεφανιαία επέμβαση διάσωσης. Οι FMD όλων των ασθενών υπολογίστηκαν με τη χρήση υπερηχογραφήματος ύστερα από την επέμβαση, και οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για τυχόν μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια. Βάσει των αποτελεσμάτων, 29 ασθενείς από τους συμμετέχοντες εμφάνισαν ένα καρδιαγγειακό γεγονός σε μέσο χρονικό διάστημα 12,1 +/- 2,6 μήνες. Ύστερα από την προσαρμογή

σε όλες τις βασικές μεταβλητές, τα πιο σημαντικά φαινόμενα που εμφανίστηκαν ήταν η FMD, ο σακχαρώδης διαβήτης και το κλάσμα εξώθησης. Επίσης, η FMD φάνηκε να έχει προγνωστική αξία με ειδικότητα 61%, ευαισθησία 64%, αρνητική τιμή πρόβλεψης ίση με 81% και θετική τιμή πρόβλεψης ίση με 40%. Συνεπώς, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST, η έγκαιρη αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας ύστερα από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση θα μπορούσε να συμβάλλει στη μελέτη των μηχανισμών που αυξάνουν τον κίνδυνο νέων καρδιαγγειακών γεγονότων, ενώ η FMD θα μπορούσε να αξιοποιηθεί ως αναπληρωματικός δείκτης πρόβλεψης των γεγονότων αυτών.

Οι Guazzi *et al* (2009) διεξήγαγαν μια μελέτη με σκοπό την εξέταση της προγνωστικής αξίας της FMD μεταξύ ασθενών που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς επιπλοκές. Το δείγμα αποτελούνταν από 179 ασθενείς που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι οποίοι ελέγχθηκαν με τη χρήση υπερηχογραφίας της βραχιόνιας αρτηρίας ως προς τη FMD ύστερα από αντιδραστική υπεραιμία, και ελέγχθηκαν για επακόλουθα καρδιαγγειακά γεγονότα. Συνολικά εντοπίστηκαν 45 επακόλουθα καρδιαγγειακά γεγονότα μέσα σε περίοδο 13,7 μηνών κατά μέσο όρο. Οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες δείχτηκαν να είναι η ποσοστιαία μεταβολή της διαμέτρου των αρτηριών και η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη. Το ποσοστό της επιβίωσης χωρίς κάποιο καρδιαγγειακό περιστατικό ήταν υψηλότερο μεταξύ των ασθενών χωρίς διαβήτη και με μεταβολή αρτηριακής διαμέτρου μεγαλύτερη από 4,5% (88,7%), και μεταξύ των ασθενών χωρίς διαβήτη και με μεταβολή μικρότερη από 4,5% (78,4%), ακολουθούμενο από το ποσοστό των ασθενών με διαβήτη και αλλαγή της αρτηριακής διαμέτρου άνω του 4,5% (67,7%), ενώ το μικρότερο ποσοστό παρατηρήθηκε στους ασθενείς με διαβήτη και μεταβολή της αρτηριακής διαμέτρου κάτω του 4,5% (38,5). Συνεπώς, συμπεραίνεται πως η μη επεμβατική FMD αποτελεί έναν πιθανό παράγοντα κινδύνου ύστερα από το έμφραγμα του μυοκαρδίου και θα μπορούσε να προσθέσει χρήσιμη πληροφόρηση κατά την αξιολόγηση και τη διαστρωμάτωση του κινδύνου εμφάνισης κάποιου επόμενου καρδιαγγειακού επεισοδίου των ασθενών που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Βασικός σκοπός της έρευνας των Lai *et al* (2015) ήταν η εξέταση της σχέσης ανάμεσα στους καρδιακούς βιοδείκτες του ορού, στους αντιφλεγμονώδεις δείκτες, στους μη παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, στον δείκτη της



μάζας της αριστερής κοιλίας και στους μη επεμβατικούς παράγοντες πρόβλεψης της αθηροσκλήρωσης μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο. Το δείγμα αποτελούνταν από 50 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, και οι κύριες μεταβλητές που μετρήθηκαν ήταν η FMD της βραχιόνιας αρτηρίας, οι καρδιακοί δείκτες, οι αντιφλεγμονώδεις δείκτες, η νεφρική λειτουργία, η ομοκυστεΐνη, το ουρικό οξύ του ορού, ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας, και το πάχος του έσω μέσου της καρωτίδας. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως υπάρχει μια αύξηση στην καρδιακή τροπονίνη T, στο N – τελικό προεγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο, στην ομοκυστεΐνη και στο ουρικό οξύ του ορού, ενώ μια θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα στη μειωμένη FMD της βραχιόνιας αρτηρίας, της του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας και στο πάχος του έσω μέσου της καρωτίδας, το οποίο είναι δείκτης της αθηροσκλήρωσης. Συνεπώς, η μειωμένη FMD της βραχιόνιας αρτηρίας, όπως και άλλοι παράγοντες, αποτελούν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου και δείκτες πρόβλεψης της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και της θνησιμότητας των ασθενών αυτών .

**Πίνακας 1 Βασικά στοιχεία των μελετών που αναλύονται στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση.**

Μελέτη	Είδος	Δείγμα	Χώρα	Σκοπός	Τρόπος μέτρησης της μεσολαβούμενης από ροή διαστολής	Βασικά ευρήματα της μελέτης
Wang <i>et al</i> , 2009	Προοπτική μελέτη	101 ασθενείς με STEMI	Κίνα	Η αξιολόγηση του εάν η FMD έχει προγνωστική αξία στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST (STEMI) ύστερα από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση	Υπερηχογράφημα	Η FMD θα μπορούσε να αξιοποιηθεί ως συμπληρωματικός δείκτης πρόβλεψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων
Guazzi <i>et al</i> , 2009	Προοπτική μελέτη	179 ασθενείς που	Ιταλία	Η εξέταση της προγνωστικής αξίας της FMD μεταξύ ασθενών	Διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα δύο διαστάσεων	Συνολικά εντοπίστηκαν 45 επακόλουθα καρδιαγγειακά

		είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου		που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς επιπλοκές.		γεγονότα μέσα σε περίοδο 13,7 μηνών κατά μέσο όρο. Οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες δείχθηκαν να είναι η ποσοστιαία μεταβολή της διαμέτρου των αρτηριών και η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη.
Soltesz et al, 2009	-	101 ασθενείς με συστηματικές αυτοάνοσες νόσους, και 36 υγιή άτομα	Ουγγαρία	Η σύγκριση διάφορων δεικτών της αθηροσκλήρωσης και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μεταξύ τους.	Υπερηχογραφία υψηλής ανάλυσης	Οι ασθενείς παρουσίασαν αυξημένο πάχος έσω μέσου της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας, αυξημένο δείκτη ΑΙx, αυξημένη ταχύτητα παλμικού κύματος και προβληματική FMD της βραχιόνιας αρτηρίας, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα.  Σημαντική αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της FMD και του δείκτη ΑΙx, καθώς και μεταξύ της FMD και της ταχύτητα παλμικού κύματος.

						<p>Θετική συσχέτιση εντοπίστηκε μεταξύ του πάχους έσω μέσου της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας και του δείκτη ΑΙx, μεταξύ του πάχους έσω μέσου της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας και της ταχύτητας παλμικού κύματος, και μεταξύ του δείκτη Αix και της ταχύτητας παλμικού κύματος.</p>
Philpott <i>et al</i> , 2009	-	1.477 άνδρες χωρίς καρδιαγγειακή νόσο	Ουγγαρία	<p>Η εκτίμηση των σχέσεων της διατημητικής τάσης και της ταχύτητας του αίματος κατά τη διάρκεια της υπεραιμίας με την FMD, καθώς και τον έλεγχο της σχέση των μέτρων αυτών με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου μεταξύ ανδρών χωρίς καρδιαγγειακή νόσο.</p>	Ηλεκτροκαρδιογράφημα	<p>Τόσο η διατημητική τάση όσο και η ταχύτητα του αίματος κατά τη διάρκεια της υπεραιμίας παρουσίασαν αδύναμες συσχετίσεις με τη FMD.</p> <p>Ο μοναδικός καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου που συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τη FMD ήταν η συστολική πίεση του αίματος.</p>
Shechter <i>et al</i> , 2009	Προοπτική Μελέτη	435 υγιή άτομα	Ισραήλ	<p>Η ανίχνευση της μακροπρόθεσμης σχέσης της</p>	Υπερηχογραφία γραμμικής συστοιχίας,	<p>Συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις, όπως το</p>

				<p>περιφερικής, αγγειακής ενδοθηλιακής λειτουργίας και της κλινικής έκβασης μεταξύ υγιών ατόμων χωρίς εμφανή στεφανιαία νόσο.</p>	<p>υψηλής ανάλυσης</p>	<p>εγκεφαλικό επεισόδιο, η καρδιακή ανεπάρκεια, η μεταμόσχευση bypass στη στεφανιαία αρτηρία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι διαδερμικές στεφανιαίες παρεμβάσεις, και η θνησιμότητα για όλα τα άτομα, συσχετίστηκαν σημαντικά με τα άτομα που είχαν τιμή FMD κάτω από 10,7%, σε σύγκριση με τα υπόλοιπα άτομα.</p> <p>Η μέση τιμή FMD μπορούσε να προβλέψει σε σημαντικό βαθμό τα διάφορα καρδιαγγειακά γεγονότα, ενώ από τους παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου, η FMD θεωρήθηκε ο καλύτερος ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης των μακροπρόθεσμων καρδιαγγειακών παρενεργειών.</p>
Vincze <i>et</i>	-	21	Ουγγαρ	Η αξιολόγηση της	Υπερηχογραφία	Η FMD στη βραχιόνια

<i>al</i> , 2014		ασθενείς, και 38 υγιή άτομα	ία	FMD της βραχιόνιας αρτηρίας, η μέτρηση του πάχους του έσω μέσου της καρωτιδικής αρτηρίας, μεταξύ ασθενών με πολυμυοσίτιδα και με δερματομυοσίτιδα, καθώς και η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των παραμέτρων αυτών και των παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.	Duplex υψηλής ανάλυσης	αρτηρία ήταν μειωμένη, ενώ, παράλληλα, το πάχος της καρωτιδικής αρτηρίας και η αρτηριακή ακαμψία ήταν σε αυξημένα επίπεδα μεταξύ των ασθενών, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Στους ασθενείς, παρατηρήθηκε μια σημαντική σχέση ανάμεσα στη μειωμένη FMD της βραχιόνιας αρτηρίας και στο πάχος της καρωτιδικής αρτηρίας και στην αυξημένη αρτηριακή ακαμψία. Όλες οι παραπάνω παραμέτροι συνδέθηκαν σημαντικά με τους παραδοσιακούς καρδιαγγειακούς παραγόντες κινδύνου, όπως η περιφερική αρτηριακή νόσος, η υπέρταση και η υπερτριγλυκεριδαιμία.
Shechter <i>et al</i> , 2014	Προοπτική μελέτη	618 υγιή άτομα, χωρίς	Ισραήλ	Ο καθορισμός της μακροπρόθεσμης σχέσης της FMD της	Υπερηχογραφία γραμμικής συστοιχίας,	Τα δυσμενή καρδιαγγειακά γεγονότα, όπως είναι το

		καμία εμφανή καρδιακή νόσο		βραχιόνιας αρτηρίας με τα δυσμενή καρδιαγγειακά γεγονότα μεταξύ υγιών ατόμων.	υψηλής ανάλυσης	εγκεφαλικό επεισόδιο, η νοσηλεία λόγω στηθάγχης ή λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, η μεταμόσχευση bypass στη στεφανιαία αρτηρία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι διαδερμικές στεφανιαίες παρεμβάσεις, και η θνησιμότητα για όλα τα αίτια, συσχετίστηκαν σημαντικά με τα άτομα που είχαν τιμή FMD κάτω από 11,3%, σε σύγκριση με τα υπόλοιπα άτομα.  Η μέση τιμή FMD μπορούσε να προβλέψει σε σημαντικό βαθμό τα διάφορα καρδιαγγειακά γεγονότα.
Lai <i>et al</i> , 2015	-	50 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο	Ιταλία	Η εξέταση της σχέσης ανάμεσα στους καρδιακούς βιοδείκτες του ορού, στους αντιφλεγμονώδεις δείκτες, στους μη παραδοσιακούς	Εργαστηριακές μετρήσεις, μετρήσεις της πίεσης του αίματος, ανθρωπομετρικές μετρήσεις,	Μια θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα στη μειωμένη FMD της βραχιόνιας αρτηρίας, της του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας και

				<p>παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, στον δείκτη της μάζας της αριστερής κοιλίας και στους μη επεμβατικούς παράγοντες πρόβλεψης της αθηροσκλήρωσης μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο.</p>	<p>ηχοκαρδιογράφημα</p>	<p>στο πάχος του έσω μέσου της καρωτίδας, το οποίο είναι δείκτης της αθηροσκλήρωσης.</p>
<p>Norioka <i>et al</i>, 2016</p>	-	<p>140 συνεχείς καπνιστές και 48 άτομα που δεν ήταν καπνιστές</p>	<p>Ιαπωνία</p>	<p>Ο προσδιορισμός των κλινικών παραγόντων που σχετίζονται με την παρουσία διαμεσολαβούμενης από χαμηλή ροή συγκράτηση σε καπνιστές και η εξέταση του εάν οι δείκτες της L – FMC θα ήταν καλύτεροι από τον συμβατικό δείκτη εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ των καπνιστών, τη FMD.</p>	-	<p>L – FMC παρατηρήθηκε στο 33,6% των καπνιστών και στο 25% των μη καπνιστών. Στους άνδρες καπνιστές, οι κύριοι παράγοντες πρόβλεψης της παρουσίας L – FMC ήταν ο δείκτης μάζας σώματος, η ηλικία και η διάμετρος της βραχιόνιας αρτηρίας. Παράλληλα, οι συσχετίσεις μεταξύ της βαθμολογίας κινδύνου Framingham και της συνολικής FMD, καθώς και μεταξύ της βαθμολογίας κινδύνου Framingham και της τροποποιημένης FMD</p>

						ήταν ισχυρότερες από εκείνες μεταξύ της βαθμολογίας κινδύνου Framingham και της συμβατικής FMD.
Laosiripisan <i>et al</i> , 2017	-	98 εμφανώς υγιή άτομα	ΗΠΑ	Ο καθορισμός της σχέσης ανάμεσα στον καρδιακό ρυθμό σε κατάσταση ηρεμίας και στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή σε 98 εμφανώς υγιή άτομα.	Υπερηχογραφία γραμμικής συστοιχίας, υψηλής ανάλυσης	Ο καρδιακός ρυθμός δεν σχετίστηκε άμεσα με τη FMD αλλά η σχέση αυτή διαμεσολαβούνταν εμμέσως από τον ρυθμό διάτμησης.

## Συζήτηση - Συμπεράσματα

Η αξιολόγηση της FMD εισήχθη εδώ και 20 περίπου χρόνια ως μια μη επεμβατική προσέγγιση για την εξέταση της λειτουργίας της διαστολής των αγγείων *in vivo*. Η FMD θεωρείται ότι αντανακλά την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο και τη μεσολαβούμενη από νιτρικό οξύ αρτηριακή λειτουργία, και έχει αξιοποιηθεί ως αναπληρωματικός δείκτης της καρδιακής και αγγειακής υγείας. Η εν λόγω τεχνική έχει χρησιμοποιηθεί στη σύγκριση ομάδων ατόμων, και στην εκτίμηση της επίδρασης διάφορων παρεμβάσεων στα άτομα αυτά. Ωστόσο, παρά την ευρεία χρήση της, ο εν λόγω δείκτης αποτελεί μέχρι σήμερα μια αμφιλεγόμενη λύση εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου και του κινδύνου θανάτου, λόγω των πολλών διαφορετικών πρωτοκόλλων που χρησιμοποιούνται στην εφαρμογή του, των διαφορετικών μεθόδων ανάλυσης, και της διαφορετικής ερμηνείας των αποτελεσμάτων (Thijssen *et al*, 2011).

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι τα επίπεδα και η χρήση της FMD για την πρόβλεψη καρδιαγγειακών νοσημάτων και της θνησιμότητας διαφέρει ανάλογα με το



εάν τα άτομα που εξετάζονται είναι φαινομενικά υγιείς ή ασθενείς, καθώς και από το ποια ασθένεια παρουσιάζουν.

Σύμφωνα με τα ευρήματα των αναλυθέντων μελετών, συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο, η καρδιακή ανεπάρκεια, η αορτοστεφανιαία παράκαμψη, η αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, και η θνησιμότητα για όλα τα αίτια, καρδιακά και μη, σχετίζονται σημαντικά με τα άτομα που παρουσιάζουν FMD που είναι υψηλότερη του μέσου όρου του πληθυσμού. Η μέση τιμή FMD είναι ικανή να προβλέψει σε σημαντικό βαθμό τα διάφορα καρδιαγγειακά γεγονότα, ενώ από τους παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου, η FMD θεωρείται ο καλύτερος ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης των μακροπρόθεσμων καρδιαγγειακών παρενεργειών (Shechter *et al*, 2009; Shechter *et al*, 2014).

Οι ασθενείς με συστηματικές αυτοάνοσες νόσους φαίνεται πως παρουσιάζουν προβληματική FMD της βραχιόνιας αρτηρίας, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Η FMD παρουσιάζει αρνητική σχέση με την ηλικία των ασθενών, με τον δείκτη AIX, καθώς και με την ταχύτητα παλμικού κύματος (Soltesz *et al*, 2009).

Σε δείγμα ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST, ύστερα από μια επιτυχή πρωτογενή διαδερμική στεφανιαία επέμβαση, δείχθηκε ότι η FMD φάνηκε να έχει προγνωστική αξία με ειδικότητα 61%, ευαισθησία 64%, αρνητική τιμή πρόβλεψης ίση με 81% και θετική τιμή πρόβλεψης ίση με 40%. Συνεπώς, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST, η FMD θα μπορούσε να αξιοποιηθεί ως αναπληρωματικός δείκτης πρόβλεψης των νέων καρδιαγγειακών γεγονότων (Wang *et al*, 2009).

Μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στη μειωμένη FMD της βραχιόνιας αρτηρίας και σε δείκτες της αθηροσκλήρωσης, όπως είναι το πάχος του έσω μέσου της καρωτίδας (Lai *et al*, 2015). Τέλος, η FMD στη βραχιόνια αρτηρία ήταν μειωμένη μεταξύ των ασθενών με πολυμυοσίτιδα ή με δερματομυοσίτιδα, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα (Vincze *et al*, 2014).

Η μειωμένη FMD της βραχιόνιας αρτηρίας συνδέθηκε σημαντικά με τους παραδοσιακούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η περιφερική

αρτηριακή νόσος, η υπέρταση και η υπερτριγλυκεριδαιμία (Vincze *et al*, 2014). Βάσει άλλης μελέτης, σε υγιή άτομα, ο μοναδικός καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου που φαίνεται πως σχετίζεται ανεξάρτητα με τη FMD είναι η συστολική πίεση του αίματος (Philpott *et al*, 2009). Αντίθετα, δεν έχει παρατηρηθεί ανεξάρτητη σχέση ανάμεσα στον καρδιακό ρυθμό και στη FMD (Laosiripisan *et al*, 2017). Η ανεξάρτητη πορεία της FMD με άλλους, πιο συμβατικούς, παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών επεισοδίων έχει δειχθεί και από άλλη μελέτη, η οποία έδειξε ότι η σωματική άσκηση βελτιώνει τη FMD και μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά δεν παρατηρείται σημαντική αλλαγή στους υπόλοιπους δείκτες πρόβλεψης των καρδιαγγειακών προβλημάτων. Συνεπώς, σε ορισμένες περιπτώσεις, η FMD φαίνεται πως είναι πια αξιόπιστος παράγοντας πρόβλεψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων από τους ήδη χρησιμοποιούμενους σήμερα παράγοντες (Green *et al*, 2014).

Συνολικά, λοιπόν, η μη επεμβατική FMD αποτελεί έναν πιθανό παράγοντα κινδύνου ύστερα από έμφραγμα του μυοκαρδίου και θα μπορούσε να προσθέσει χρήσιμη πληροφόρηση κατά την αξιολόγηση και τη διαστρωμάτωση του κινδύνου εμφάνισης κάποιου επόμενου καρδιαγγειακού επεισοδίου των ασθενών που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου (Guazzi *et al*, 2009).

Η FMD της βραχιόνιας αρτηρίας μπορεί να προβλέψει ανεξάρτητα τα μακροπρόθεσμα καρδιαγγειακά προβλήματα σε υγιή άτομα, και για το λόγο αυτό, θα μπορούσε να προστεθεί στο σύνολο των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου που ήδη αξιοποιούνται για το σκοπό αυτό έως σήμερα (Shechter *et al*, 2009; Shechter *et al*, 2014). Επίσης, η FMD της βραχιόνιας αρτηρίας θα μπορούσε να αποτελέσει χρήσιμος παράγοντας για την πρόβλεψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και της θνησιμότητας μεταξύ ασθενών με μυοσίτιδα, καθώς και μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (Lai *et al*, 2015; Vincze *et al*, 2014). Τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν με εκείνα άλλων ανασκοπήσεων και μετα – αναλύσεων, οι οποίες επίσης υποστήριξαν πως η FMD έχει υψηλή προγνωστική αξία για τα διάφορα καρδιαγγειακά νοσήματα (Bambrick *et al*, 2016; Koibuchi *et al*, 2016; Matsuzawa *et al*, 2015).

Ωστόσο, σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, όπως είναι οι καπνιστές, υπάρχουν άλλοι δείκτες, όπως η διαμεσολαβούμενη από χαμηλή ροή συγκράτηση (L

– FMC), η διατμητική τάση και η ταχύτητα του αίματος, σχετίζονται πιο ισχυρά με τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, σε σύγκριση με τη FMD, και θα μπορούσαν ενδεχομένως να αξιοποιηθούν ως αποτελεσματικοί, εναλλακτικοί δείκτες της FMD, για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Nogioka *et al*, 2016; Philpott *et al*, 2009).

Βασικοί περιορισμοί της εν λόγω έρευνας ήταν το μικρό δείγμα που χρησιμοποίησαν οι διάφορες μελέτες και η μεγάλη ετερογένεια των μελετών ως προς το δείγμα, αφού άλλες αφορούσαν σε υγιή άτομα και άλλες σε ασθενείς, και ακόμη και εκείνες που αναφέρονταν σε ασθενείς, αξιοποιούσαν δείγμα ατόμων με διαφορετική νόσο. Επιπλέον, λόγω των διαφορετικών δειγμάτων, των διαφορετικών μεθόδων εκτίμησης της FMD, και των διαφορετικών εκτιμώμενων αποτελεσμάτων, τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών ήταν αρκετά διαφορετικά, ακόμη και αντιφατικά, μεταξύ τους. Τα αντιφατικά ευρήματα μεταξύ των επιμέρους μελετών έχουν παρατηρηθεί και επιβεβαιωθεί και από άλλες σχετικές ανασκοπήσεις ή μετα – αναλύσεις με σχετικό θέμα (Koibuchi *et al*, 2016). ,

Συνολικά, λοιπόν, η FMD μπορεί να αποτελέσει έναν αξιόπιστο δείκτη πρόβλεψης διάφορων καρδιαγγειακών γεγονότων και παρενεργειών, τόσο μεταξύ υγιών ατόμων όσο και μεταξύ ασθενών που έχουν ήδη προσβληθεί από κάποια καρδιαγγειακή νόσο. Ωστόσο, χρειάζεται η διεξαγωγή περισσότερων μελετών, με παρόμοιο δείγμα, συνθήκες και αναλύσεις, ώστε να είναι συγκρίσιμα μεταξύ τους τα αποτελέσματα που θα προκύψουν, και συνεπώς, να προκύψει ένα ασφαλές συμπέρασμα»

## Βιβλιογραφία

- Bambrick, P., Tan, W.S., Mulcahy, R., Pope, G.A., Cooke, J. (2016). Vascular risk assessment in older adults without a history of cardiovascular disease. *Experimental gerontology*, **79**, pp.37-45.
- Celermajer, D.S., Sorensen, K.E., Gooch, V.M., Spiegelhalter, D.J., Miller, O.I., Sullivan, I.D., Lloyd, J.K., Deanfield, J.E. (1992). Non – invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, **340**, pp.1111-1115.
- Charakida, M., Masi, S., Luscher, T.F., Kastelein, J.J.P., Deanfield, J.E. (2010). Assessment of atherosclerosis: the role of flow – mediated dilatation. *European Heart Journal*, **31**(23), pp.2854-2861.
- Daiber, A., Steven, S., Weber, A., Shuvaev, V.V., Muzykantov, V.R., Laher, I., Li, H., Lamas, S., Munzel, T. (2017). Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *British journal of pharmacology*, **174**(12), pp.1591-1619.
- Eskurza, I., Monahan, K.D., Robinson, J.A., Seals, D.R. (2004). Effect of acute and chronic ascorbic acid on flow – mediated dilatation with sedentary and physically active human ageing. *Journal of Physiology*, **556**, pp.315-324.
- Green, D.J., Eijsvogels, T., Bouts, Y.M., Maiorana, A.J., Naylor, L.H., Scholten, R.R., Spaanderman, M.E., Pugh, C.J., Sprung, V.S., Schreuder, T., Jones, H., Cable, T., Hopman, M.T., Thijssen, D.H. (2014). Exercise training and artery function in humans: nonresponse and its relationship to cardiovascular risk factors. *Journal of applied physiology*, **117**(4), pp.345-352.
- Guazzi, M., Reina, G., Gripari, P., Tumminello, G., Vicenzi, M., Arena, R. (2009). Prognostic value of flow – mediated dilatation following myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*, **132**(1), pp.45-50.

- Koibuchi, H., Kotani, K., Minami, T., Konno, K., Taniguchi, N. (2016). Endothelial dysfunction by flow – mediated dilation assessed ultrasonically in patients with Kawasaki Disease. *Minerva pediatrica*, **68**(2), pp.143-147.
- Lai, S., Dimko, M., Galani, A., Coppola, B., Innico, G., Frassetto, N., Mazzei, E.D., Mariotti, A. (2015). Early markers of cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Renal failure*, **37**(2), pp.254-261.
- Laosiripisan, J., Parkhurst, K.L., Tanaka, H. (2017). Associations of resting heart rate with endothelium – dependent vasodilation and shear rate. *Clinical and experimental hypertension*, **39**(2), pp.150-154.
- Machin, D.R., Leary, M.E., He, Y., Shiu, Y.T., Tanaka, H., Donato, A.J. (2016). Ultrasound assessment of flow – mediated dilation of the brachial and superficial femoral arteries in rats. *Journal of visualized experiments*, **117**, doi:10.3791/54762.
- Matsuzawa, Y., Kwon, T.G., Lennon, R.J., Lerman, L.O., Lerman, A. (2015). Prognostic value of flow – mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: A systematic review and meta – analysis. *Journal of the American Heart Association*, **4**(11), e002270.
- Murdaca, G., Colombo, B.M., Cagnati, P., Gulli, R., Spano, F., Puppo, F. (2012). Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis*, **224**, pp.309-317.
- Norioka, N., Takemoto, Y., Kobayashi, M., Makuuchi, A., Yoshikawa, J., Yamazaki, Y., Kamiyama, Y., Shuto, T., Yoshiyama, M. (2016). Low – flow mediated constriction incorporated indices as indicators of cardiovascular risk in smokers. *Atherosclerosis*, **251**, pp.132-138.
- Pearson, M.J., Smart, N.A. (2017). Effect of exercise training on endothelial function in heart failure patients: A systematic review meta – analysis. *International Journal of Cardiology*, **231**, pp.234-243.
- Philpott, A.C., Lonn, E., Title, L.M., Verma, S., Buithieu, J., Charbonneau, F., Anderson, T.J. (2009). Comparison of new measures of vascular function to flow mediated dilatation as a measure of cardiovascular risk factors. *The American journal of Cardiology*, **103**(11), pp.1610-1615.

Ras, R.T., Streppel, M.T., Draijer, R., Zock, P.L. (2013). Flow – mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta – analysis. *International Journal of Cardiology*, **168**(1), pp.344-351.

Shechter, M., Issachar, A., Marai, I., Koren – Morag, N., Freinark, D., Shahar, Y., Shechter, A., Feinberg, M.S. (2009). Long – term association of brachial artery flow – mediated vasodilation and cardiovascular events in middle – aged subjects with no apparent heart disease. *International Journal of Cardiology*, **134**(1), pp.52-58.

Shechter, M., Shechter, A., Koren – Morag, N., Feinberg, M.S., Hirsch, L. (2014). Usefulness of brachial artery flow – mediated dilation to predict long – term cardiovascular events in subjects without heart disease. *The American Journal of Cardiology*, **113**(1), pp.162-167.

Soltesz, P., Der, H., Kerekes, G., Szodoray, P., Szucs, G., Danko, K., Shoenfeld, Y., Szegedi, G., Szekanecz, Z. (2009). A comparative study of arterial stiffness, flow – mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima – media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clinical rheumatology*, **28**(6), pp.655-662.

Stout, M. (2009). Flow – mediated dilatation: a review of techniques and applications. *Echocardiography*, **26**(7), pp.832-841.

Szodoray, P., Timar, O., Veres, K., Der, H., Szomjak, E., Lakos, G., Aleksza, M., Nakken, B., Szegedi, G., Soltesz, P. (2006). Th1/Th2 imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines – immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, **64**, pp.336-344.

Taddei, S., Viridis, A., Ghiadoni, L., Salvetti, A. (2000). Vascular effects of endothelin – 1 in essential hypertension: relationship with cyclooxygenase – derived endothelium – dependent contracting factors and nitric oxide. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **35**, pp.S37-S40.

Thijssen, D.H., Black, M.A., Pyke, K.E., Padilla, J., Atkinson, G., Harris, R.A., Parker, B., Widlansky, M.E., Tschakovsky, M.E., Green, D.J. (2011). Assessment of flow – mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline.

*American Journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, **300**(1), pp.H2-H12.

Tremblay, J.C., Pyke, K.E. (2018). Flow – mediated dilation stimulated by sustained increases in shear stress: a useful tool for assessing endothelial function in humans? *American Journal of Physiology. Heart and circulatory physiology*, **314**(3), pp.H508-H520.

Vincze, M., Der, H., Kerekes, G., Szodoray, P., Zeher, M., Danko, K., Soltesz, P. (2014). Decreased flow – mediated dilatation with increased arterial stiffness and thickness as early signs of atherosclerosis in polymyositis and dermatomyositis patients. *Clinical Rheumatology*, **33**(11), pp.1635-1641.

Wang, X., Guo, F., Li, G., Cao, Y., Fu, H. (2009). Prognostic role of brachial reactivity in patients with ST myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Coronary artery disease*, **20**(7), pp.467-472.