

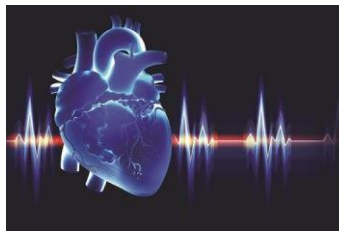


ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



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

---



***Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία***

***«Η επίδραση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στη στεφανιαία  
μικροκυκλοφορία»***

υπό

**Πάυλου Δημητρίου - Ορέστη**

Ειδικευόμενου Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

***«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»***

Λάρισα, Φεβρουάριος 2023



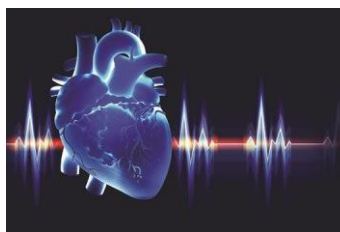
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



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

---



*“Cardiovascular risk factors and coronary 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:

Παύλου Δημήτριος Ορέστης

## ΠΑΥΛΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΟΡΕΣΤΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2023

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ**

*ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ*

*ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ*

### **Επιβλέπων:**

Σκουλαρίγκης Ιωάννης, *Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

### **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Σκουλαρίγκης Ιωάννης, *Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
2. Ξανθόπουλος Ανδρέας, *Επιμελητής Β Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας*
3. Τρυποσκιάδης Φίλιππος, *Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: “Cardiovascular risk factors and coronary microcirculation”**

## **Ευχαριστίες**

*Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν στη δημιουργία αυτού του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών. Το συγκεκριμένο πρόγραμμα ήρθε να καλύψει ένα μεγάλο κενό στην πανεπιστημιακή κοινότητα και φεύγω πλήρως ικανοποιημένος από το επιστημονικό επίπεδο, την οργάνωση και το ενδιαφέρον των καθηγητών μου.*

*Επιβλέπων καθηγητής : Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

*Πάυλου Δημήτριος Ορέστης*

# **Η επίδραση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία**

## **Περίληψη**

Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση των επιπτώσεων των κλασσικών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα στην στεφανιαία μικροκυκλοφορία, η διαλεύκανση των παθοφυσιολογικών μονοπατιών μέσω των οποίων οι παράγοντες αυτοί οδηγούν σε δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας καθώς και η ταυτοποίηση πιθανών θεραπευτικών παρεμβάσεων που μπορεί να αποτρέψουν ή να αναστρέψουν τις διαταραχές της μικροκυκλοφορίας. Για την συγγραφή αυτής της εργασίας πραγματοποιήθηκε μια λεπτομερής ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων PUBMED και όπου ήταν δυνατόν επιλέχθηκαν άρθρα από αξιόπιστα περιοδικά ή άρθρα που προτείνονται από την ομάδα εργασίας της μικροκυκλοφορίας της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας. Για την εκτίμηση της μικροκυκλοφορίας χρησιμοποιούνται ειδικοί δείκτες όπως είναι το CFR και το IMR. Μελετήθηκαν οι επιδράσεις στη μικροκυκλοφορία των σημαντικότερων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου: της αρτηριακής υπέρτασης, του σακχαρώδους διαβήτη, της δυσλιπιδαιμίας και της παχυσαρκίας, της αυξημένης ηλικίας, του φύλου και του καπνίσματος. Όπως και στις επικαρδιακές αρτηρίες, όλοι αυτοί οι παράγοντες έχουν δυσμενείς επιπτώσεις και στην μικροκυκλοφορία. Παρόλο που κάθε παράγοντας κινδύνου βλάπτει την μικροκυκλοφορία με διαφορετικό τρόπο, παρατηρήθηκαν και πολλά κοινά μονοπάτια. Τα πιο σημαντικά από αυτά είναι η διαταραγμένη ικανότητα αγγειοδιαστολής, η πρόκληση οξειδωτικού στρες και προφλεγμονωδών καταστάσεων και η αναδιαμόρφωση των αγγείων. Μελέτες σε ασθενείς με μικροαγγειακή στηθάγχη δείχνουν πως η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία είναι πιο συχνοί παράγοντες κινδύνου από τον σακχαρώδη διαβήτη και το κάπνισμα σε αυτόν τον πληθυσμό. Η ρύθμιση και διόρθωση των παραγόντων κινδύνου είναι το πιο αποτελεσματικό μέτρο για την προστασία της μικροκυκλοφορίας. Οι στατίνες, οι αΜΕΑ, οι β-αποκλειστές, οι SGLT2 αναστολείς είναι κάποια από τα πιο υποσχόμενα φάρμακα για την θεραπεία των διαταραχών της μικροκυκλοφορίας.

**Λέξεις – κλειδιά: στεφανιαία, μικροκυκλοφορία, ενδοθήλιο, μικροαγγειακή στηθάγχη**

# **Cardiovascular risk factors and coronary microcirculation**

## **Abstract**

The goal of this thesis was the examination of the effect of the most common cardiovascular risk factors on the coronary microcirculation, the description of the pathophysiological pathways through which these risk factors cause microvascular dysfunction and the identification of potential therapeutic targets that could mitigate the microvascular damage. A thorough review of the literature was carried out in the PUBMED database, focusing on articles published in respectable journals and articles recommended by the coronary microcirculation working group of the European Society of Cardiology. In order to estimate the function of the microcirculation, markers such as the CFR and the IMR are utilised. The risk factors that were studied in this review are: hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and obesity, increased age, sex and smoking. As is the case for the epicardial arteries, these risk factors have negative effects in the microcirculation as well. These risk factors induce microvascular dysfunction via some common pathophysiologic pathways, although each risk factor can have a different mechanism of damaging the vascular tissue too. The main common mechanisms through which microcirculation dysfunction is caused are the impaired vessel vasodilation, the oxidative stress and inflammation induction and the remodeling of the vessels. Patients with microvascular angina report higher rates of hypertension and hyperlipidemia compared to diabetes mellitus and smoking. The management or treatment of risk factors is the most crucial step in preventing microvascular damage. Statins, ACEi,  $\beta$ -blockers and SGLT2i are the most promising drugs for patients with microvascular dysfunction.

**Key words: coronary, microcirculation, endothelium, microvascular angina**

# Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες.....	I
Περίληψη.....	II
Abstract.....	III
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
Εισαγωγή.....	1
<b>Κεφάλαιο 1 –Μικροκυκλοφορία: Ανατομία, φυσιολογία και μέθοδοι εκτίμησης.....</b>	<b>1</b>
1.1 Ανατομικά στοιχεία μικροκυκλοφορίας.....	1
1.2 Φυσιολογία μικροκυκλοφορίας.....	2
1.3 Μικροαγγειακή δυσλειτουργία.....	5
1.4 Μέθοδοι εκτίμησης της μικροκυκλοφορίας.....	7
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>Κεφάλαιο 2 – Παράγοντες κινδύνου και μικροκυκλοφορία.....</b>	<b>10</b>
2.1 Παράγοντες κινδύνου.....	10
2.2 Αρτηριακή υπέρταση.....	12
2.3 Σακχαρώδης διαβήτης.....	14
2.4 Δυσλιπιδαιμία και παχυσαρκία.....	17
2.5 Κάπνισμα.....	17
2.6 Ηλικία.....	19
2.7 Φύλο.....	20



2.8 Κλινικά δεδομένα.....	21
<b>Κεφάλαιο 3: Θεραπευτικές παρεμβάσεις.....</b>	<b>22</b>
<b>Κεφάλαιο 4 - Συμπεράσματα.....</b>	<b>25</b>
Βιβλιογραφία.....	27
Ξενογλώσση (βιβλία και άρθρα).....	27

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η στεφανιαία μικροκυκλοφορία αποτελείται από τα μικρότερης διαμέτρου αγγεία του στεφανιαίου δικτύου τα οποία όπως θα δούμε επιτελούν σπουδαίες λειτουργίες οι οποίες είναι απαραίτητες για τη σωστή λειτουργία του μυοκαρδίου. Μέχρι πρότινος, η στεφανιαία μικροκυκλοφορία δυστυχώς δεν ελάμβανε την προσοχή που της αναλογεί, καθώς στο επίκεντρο των γιατρών και των ερευνητών βρίσκονταν οι μεγάλες επικαρδιακές αρτηρίες, οι οποίες είναι ως επί το πλείστον υπεύθυνες για τις πιο «θορυβώδεις» επιπλοκές της στεφανιαίας νόσου (οξεία στεφανιαία σύνδρομα). Επιπλέον, η εκτίμηση της μικροκυκλοφορίας είναι δυσκολότερη καθώς αφορά αγγειακό ιστό πολύ μικρής διαμέτρου ο οποίος είναι αδύνατον να απεικονιστεί το ίδιο εύκολα με το επικαρδιακό δίκτυο (1). Τα τελευταία χρόνια όμως αυτή η κατάσταση φαίνεται πως τείνει να αλλάξει. Μετά από την φαινομενική επίτευξη ενός «ζενίθ» όσον αφορά στη θεραπεία των επικαρδιακών διαταραχών και με την ανάπτυξη νέων, προχωρημένων τεχνικών που κάνουν την μελέτη της μικροκυκλοφορίας ευκολότερη και ακριβέστερη, το ενδιαφέρον των ερευνητών στρέφεται προς τα μικρότερα αγγεία του στεφανιαίου δικτύου.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ: ΑΝΑΤΟΜΙΑ, ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ**

### **1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Το μυοκάρδιο αιματώνεται από το στεφανιαίο αγγειακό δίκτυο. Όπως γνωρίζουμε, το στεφανιαίο δίκτυο αποτελείται από τις τρεις μεγάλες επικαρδιακές αρτηρίες (πρόσθιος

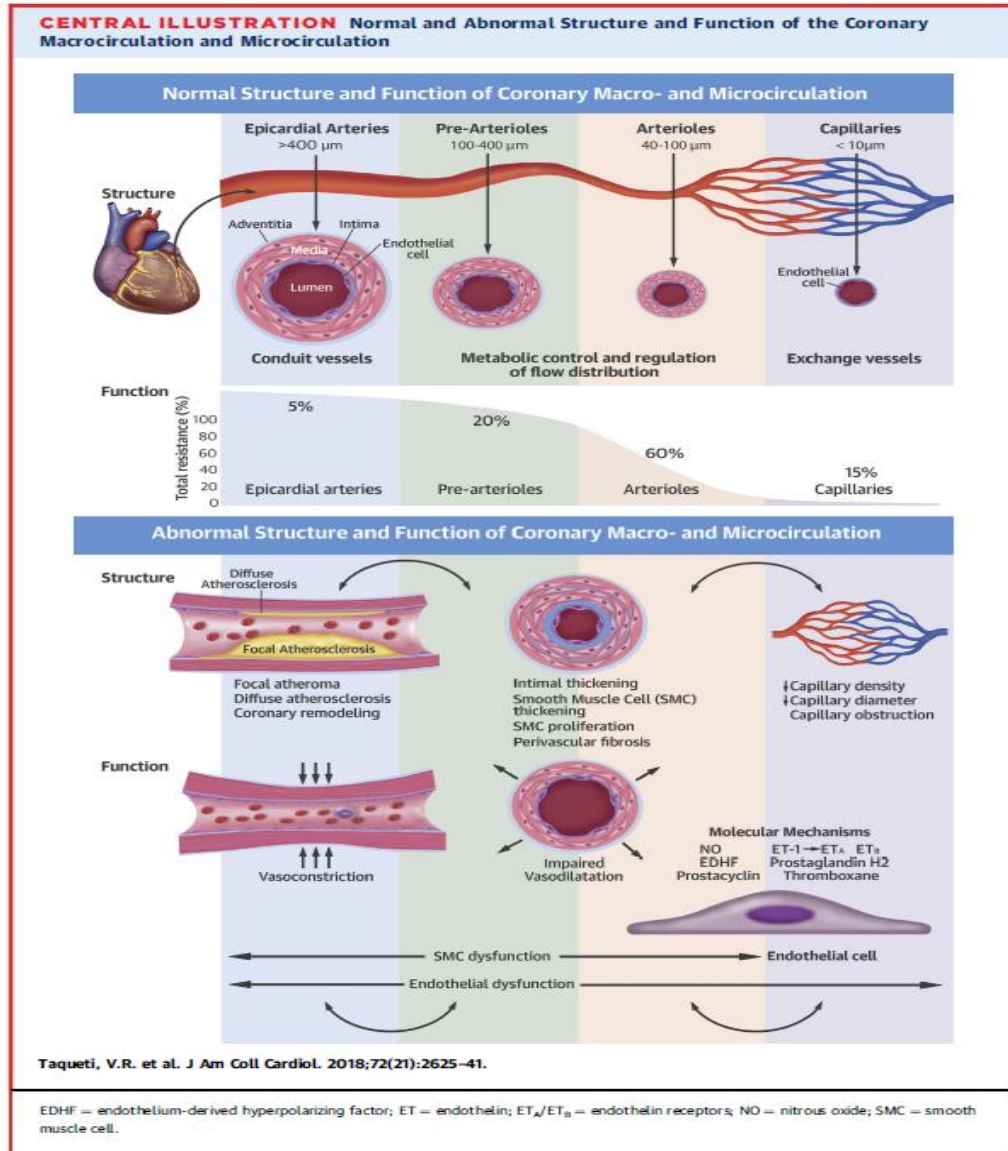
κατιών κλάδος, αριστερή περισπώμενη αρτηρία, δεξιά στεφανιαία αρτηρία) και από την μικροκυκλοφορία. Η στεφανιαία μικροκυκλοφορία αποτελείται από τα μικρότερης διαμέτρου (συνήθως <200μm, διαφορετικές πηγές αναφέρουν και διαφορετικά όρια) αγγεία του στεφανιαίου αγγειακού δικτύου και περιλαμβάνει τα τελικά αρτηριόλια που μεταπίπτουν σε τριχοειδή και έπειτα στα αρδρευτικά φλεβίδια (2). Αυτά τα αγγεία περιέχουν ελάχιστα ή καθόλου λεία μυϊκά κύτταρα, με τα τριχοειδή να αποτελούνται μόνο από μια στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων και την βασική μεμβράνη (3).

## 1.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Η στεφανιαία μικροκυκλοφορία επιτελεί παρόμοιους ρόλους με την συστηματική μικροκυκλοφορία στα υπόλοιπα συστήματα. Συγκεκριμένα, επιτρέπει την ανταλλαγή αερίων και θρεπτικών ουσιών μεταξύ του αίματος και του μυοκαρδιακού ιστού, ρυθμίζει την στεφανιαία αιματική ροή, ελέγχει την φλεγμονή, ενώ αποτελεί επίσης ένα κρίσιμο μηχανισμό ελέγχου της αρτηριακής πίεσης μέσω μεταβολών της αντίστασης στην αιματική ροή (4).

Υπάρχουν όμως και σημαντικές διαφορές μεταξύ στεφανιαίας και συστηματικής μικροκυκλοφορίας. Είναι μεγάλης σημασίας η ιδιαιτερότητα του μυοκαρδίου όσον αφορά την εξαγωγή οξυγόνου από την αιματική κυκλοφορία, η οποία (ακόμη και σε ηρεμία) είναι σημαντικά μεγαλύτερη από αυτήν που λαμβάνει χώρα στους περιφερικούς ιστούς (5). Επομένως, σε συνθήκες αυξημένων μεταβολικών αναγκών, το μυοκάρδιο δεν μπορεί να ικανοποιήσει τις ανάγκες σε οξυγόνο μόνο αυξάνοντας την εξαγωγή οξυγόνου από την κυκλοφορία, καθώς αυτή ήδη βρίσκεται κοντά στο μέγιστο δυνατό επίπεδο (5). Οι αυξημένες ανάγκες σε οξυγόνο δύνανται να ικανοποιηθούν με αύξηση της αιματικής ροής, η οποία επιτυγχάνεται με μεταβολή του αρτηριακού τόνου της στεφανιαίας κυκλοφορίας, για την σωστή λειτουργία της οποίας όμως απαιτείται η απουσία βλάβης της μικροκυκλοφορίας (6).

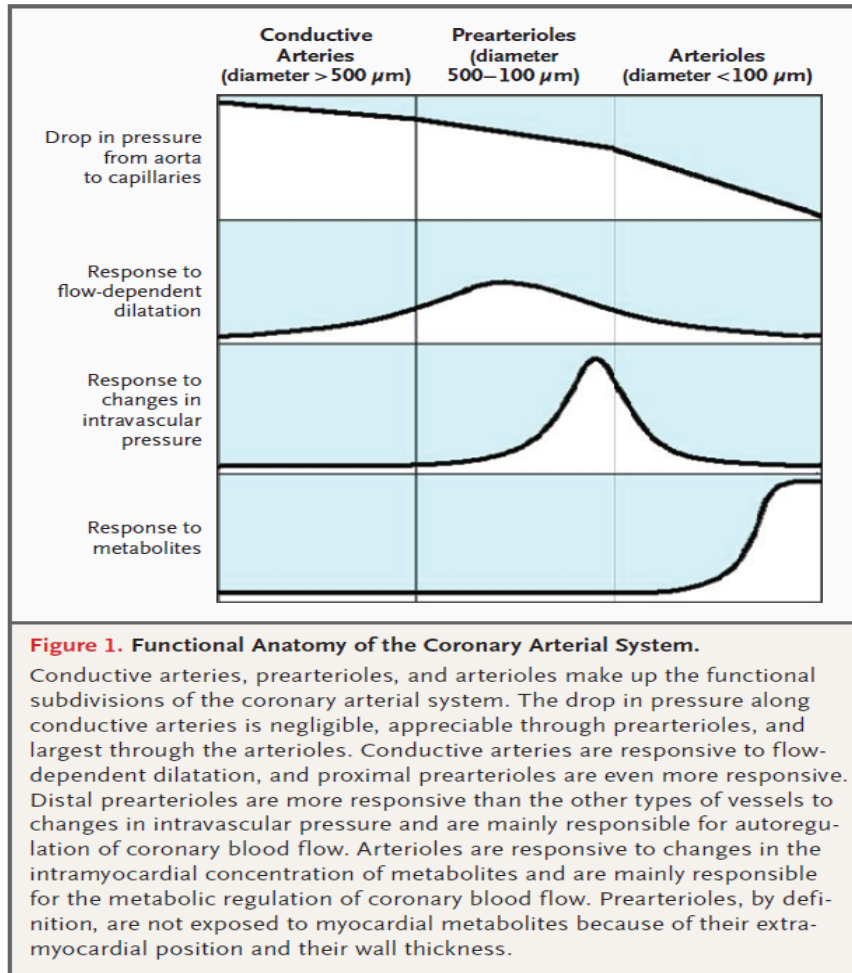
Την ίδια στιγμή, τα αγγεία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας υφίστανται κατά την διάρκεια του χρόνου συγκεκριμένες προσαρμογές όσον αφορά την θέση και την μορφολογία τους έτσι ώστε να εξασφαλίσουν την σωστή λειτουργία της (7,8). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, αυτή η αναδιαμόρφωση των αγγείων της μικροκυκλοφορίας επιφέρει την βέλτιστη ενεργειακά αιμάτωση των ιστών σε ηρεμία και την εξασφάλιση ικανής εφεδρείας για τις περιπτώσεις αυξημένων μεταβολικών αναγκών του ιστού (9).



Εικόνα 1: Φυσιολογική και παθολογική δομή και λειτουργία της στεφανιαίας μακροκυκλοφορίας και μικροκυκλοφορίας. Αναδιατύπωση από: Taqeti VR, Di Carli MF. *Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options. Journal of the American College of Cardiology.* 2018 Nov;72(21):2625–41

Από την περιγραφή των παραπάνω καταλαβαίνουμε ότι η φυσιολογική λειτουργία της μικροκυκλοφορίας είναι ύψιστης σημασίας για την φυσιολογική λειτουργία του μυοκαρδίου και του καρδιαγγειακού συστήματος κατ' επέκταση. Παραδείγματος χάριν, η δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας φαίνεται να είναι ένας από τους κύριους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που οδηγούν στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, για την οποία πάθηση δυστυχώς οι θεραπευτικές μας

επιλογές είναι ελάχιστες (10). Επιπλέον, υπάρχουν κάποια δεδομένα που υπονοούν πως η κατάσταση της μικροκυκλοφορίας μπορεί να καθοδηγήσει τις αποφάσεις μας για επαναγγείωση ή όχι καθώς και για την μέθοδο επαναγγείωσης που θα χρησιμοποιηθεί (11).



Εικόνα 2: Λειτουργική ανατομία του στεφανιαίου αρτηριακού συστήματος. Αναδιατύπωση από: Camici PG, Crea F. *Coronary Microvascular Dysfunction. N Engl J Med.* 2007 Feb 22;356(8):830–40.

### 1.3 ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία περιλαμβάνει πολλές διαφορετικές καταστάσεις στις οποίες παρατηρείται διαταραχή της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας. Η στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία μπορεί να ταξινομηθεί σε 4 κατηγορίες σύμφωνα με τους Camici & Cato: δυσλειτουργία χωρίς την παρουσία αποφρακτικής στεφανιαίας

νόσου ή μυοκαρδιακών παθήσεων, δυσλειτουργία επί παρουσίας μυοκαρδιακών παθήσεων, δυσλειτουργία επί παρουσίας αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου και τέλος ιατρογενής δυσλειτουργία (12).

<b>Table 1. Clinical Classification of Coronary Microvascular Dysfunction.</b>	
Coronary microvascular dysfunction in the absence of obstructive CAD and myocardial diseases	This type represents the functional counterpart of traditional coronary risk factors (smoking, hypertension, hyperlipidemia, and diabetes and insulin-resistant states). It can be identified by noninvasive assessment of coronary flow reserve. This type is at least partly reversible, and coronary flow reserve can also be used as a surrogate end point to assess efficacy of treatments aimed at reducing the burden of risk factors.
Coronary microvascular dysfunction in the presence of myocardial diseases	This type is sustained in most instances by adverse remodeling of intramural coronary arterioles. It can be identified by invasive or noninvasive assessment of coronary flow reserve and may be severe enough to cause myocardial ischemia. It has independent prognostic value. It remains unclear whether medical treatment may reverse some cases. It is found with primary (genetic) cardiomyopathies (e.g., dilated and hypertrophic) and secondary cardiomyopathies (e.g., hypertensive and valvular).
Coronary microvascular dysfunction in the presence of obstructive CAD	This type may occur in the context of either stable CAD or acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation and can be sustained by numerous factors. It is more difficult to identify than the first two types and may be identified through the use of an integrated approach that takes into account the clinical context with the use of a combination of invasive and noninvasive techniques. There is some early evidence that specific interventions might prevent it or limit the resultant ischemia.
Iatrogenic coronary microvascular dysfunction	This type occurs after coronary recanalization and seems to be caused primarily by vasoconstriction or distal embolization. It can be identified with the use of either invasive or noninvasive means on the basis of a reduced coronary flow reserve, which seems to revert spontaneously in the weeks after revascularization. Pharmacologic treatment has been shown to promptly restore coronary flow reserve, and it may also change the clinical outcome. The likelihood of distal embolization can be reduced by the use of appropriate devices during high-risk procedures.

Εικόνα 3: Κλινική ταξινόμηση της Στεφανιαίας Μικροαγγειακής Δυσλειτουργίας. Αναδιατύπωση από: Camici PG, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. *N Engl J Med.* 2007 Feb 22;356(8):830–40.

Στην περίπτωση ασθενών που ανήκουν στην τρίτη κατηγορία, δηλαδή ασθενών με σημαντική επικαρδιακή στένωση, οι δυσμενείς επιδράσεις της στένωσης αυτής θα είναι ακόμη μεγαλύτερες λόγω της δυσλειτουργίας της μικροκυκλοφορίας (6). Επειδή είναι συχνή η αλληλοεπικάλυψη μεταξύ αυτών των κατηγοριών, πιο πρόσφατες ταξινομήσεις κατατάσσουν την δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας με βάση την σοβαρότητα αυτής, την παρουσία και το είδος της αθηροσκλήρωσης και τον κίνδυνο για εμφάνιση κλινικών συμβαμάτων (6). Τόσο δομικές όσο και λειτουργικές μεταβολές μπορούν να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας. Συγκεκριμένα, διάφοροι παράγοντες

κινδύνου ή παθήσεις μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση του λόγου της διαμέτρου του αυλού προς την διάμετρο του τοιχώματος των αγγείων της μικροκυκλοφορίας (δομική διαταραχή) ή σε διαταραχές της αγγειοκινητικότητας αυτών (λειτουργική διαταραχή) (13).

Με την ανακάλυψη νέων τεχνικών και νεότερης τεχνολογίας, είμαστε σε θέση να κάνουμε πιο ακριβείς εκτιμήσεις της μικροκυκλοφορίας. Όσο περισσότερα δεδομένα συλλέγονται σχετικά με την λειτουργία της μικροκυκλοφορίας, τόσο επιβεβαιώνεται ο κρίσιμος ρόλος που επιτελεί στον οργανισμό. Επιπλέον, ενώ παλαιότερα δεν δινόταν τόσο μεγάλη σημασία στις διαταραχές της μικροκυκλοφορίας οι οποίες θεωρούνταν αθώες, σήμερα είναι ξεκάθαρο πως η δυσλειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για εμφάνιση μείζονων αρνητικών καταληκτικών σημείων σε μια πληθώρα καταστάσεων (14–16).

#### 1.4 ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Προτού αρχίσουμε να αναφερόμαστε σε συγκεκριμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και στις επιπτώσεις των παραγόντων αυτών στην δομή και λειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας, οφείλουμε να αναλύσουμε τις κυριότερες τρέχουσες μεθόδους εκτίμησης της μικροκυκλοφορίας. Ιδανικά, θα θέλαμε να είμαστε σε θέση να εκτιμούμε την μικροκυκλοφορία με μια ή περισσότερες τεχνικές οι οποίες θα ήταν μη επεμβατικές, αναπαραγώγιμες, εύκολα διαθέσιμες και χωρίς επιπλοκές (4). Ταυτόχρονα, τα αποτελέσματα των μεθόδων αυτών θα είχαν ιδανικά κλινικές συνέπειες (χορήγηση ειδικής θεραπείας) και θα σχετίζονταν με την πρόγνωση και άλλα «σκληρά» κλινικά καταληκτικά σημεία. Δυστυχώς, μέχρι σήμερα, παρά το ανανεωμένο ενδιαφέρον ως προς την μικροκυκλοφορία, δεν υπάρχει κάποια μέθοδος η οποία να πληροί όλα τα παραπάνω κριτήρια και εξαιτίας αυτού συχνά προτιμάται η μέθοδος η οποία είναι διαθέσιμη και με την οποία είναι πιο εξοικειωμένοι οι θεράποντες ή ένας συνδυασμός διαφόρων μεθόδων. Αξίζει να σημειωθεί (παρά το γεγονός ότι ξεφεύγει από τα όρια αυτής της εργασίας) ότι



μπορούμε να λάβουμε πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την λειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας μέσω τεχνικών που εκτιμούν την περιφερική μικροκυκλοφορία (4).

Οι μέθοδοι εκτίμησης της μικροκυκλοφορίας ταξινομούνται συχνά στην βιβλιογραφία με βάση το εάν είναι επεμβατικές ή όχι. Θα ξεκινήσουμε αναλύοντας τις επεμβατικές τεχνικές και μετά θα αναφερθούμε στις μη επεμβατικές τεχνικές, ενώ όπως θα παρατηρήσουμε κάποιοι δείκτες μπορούν να εκτιμηθούν τόσο με επεμβατικό όσο και με μη επεμβατικό τρόπο.

Ένας τέτοιος δείκτης, που είναι και από τους πιο ευρέως χρησιμοποιούμενους δείκτες, είναι η στεφανιαία εφεδρεία ροής (Coronary Flow Reserve (CFR)) η οποία υπολογίζεται διαιρώντας την αιματική ροή σε κατάσταση υπεραιμίας προς την αιματική ροή σε συνθήκες ηρεμίας (17). Το CFR αποτελεί έναν παράγοντα ο οποίος είναι αντιπροσωπευτικός της ικανότητας των αγγείων του μυοκαρδιακού ιστού να προσφέρουν στο μυοκάρδιο το απαραίτητο οξυγόνο (1). Σε συνθήκες αυξημένων αναγκών, αυτό επιτυγχάνεται με την μεταβολή του μεγέθους των αγγείων και συγκεκριμένα με την επίτευξη μέγιστης αγγειοδιαστολής (1). Επομένως, για την εκτίμηση του CFR απαιτείται η επίτευξη υπεραιμίας, η οποία επιτυγχάνεται συνήθως με την χορήγηση αδενοσίνης (4). Η δυνατότητα του CFR να λαμβάνει υπόψιν την λειτουργία τόσο της μικροκυκλοφορίας όσο και των επικαρδιακών αρτηριών σημαίνει πως προσφέρει περισσότερες διαγνωστικές πληροφορίες αλλά και πως για την εκτίμηση της μικροκυκλοφορίας τα συμπεράσματα που θα εξαχθούν θα εξαρτώνται από το εάν υπάρχουν ή όχι κρίσιμες επικαρδιακές στενώσεις (1). Όσον αφορά την επεμβατική εκτίμηση του CFR, αυτή μπορεί να λάβει χώρα με δύο διαφορετικές τεχνικές: είτε μέσω θερμοαραίωσης ή μέσω χρήσης της ταχύτητας ροής μέσω Doppler (1). Για κάθε μία από τις δύο μεθόδους έχουν θεσπιστεί και διαφορετικά διαγνωστικά όρια, καθώς η προγνωστική αξία του CFR είναι σημαντική όταν αυτό είναι  $<2.5$  για μετρήσεις που έχουν γίνει με την χρήση της τεχνικής Doppler και όταν είναι  $<2.0$  για μετρήσεις μέσω θερμοαραίωσης (1).

Ένας άλλος δείκτης που μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε για να εκτιμήσουμε επεμβατικά την λειτουργία της μικροκυκλοφορίας είναι ο δείκτης μικροαγγειακής αντίστασης (index of microcirculatory resistance (IMR)). Όπως και στην περίπτωση του CFR, έτσι και στην περίπτωση του IMR, απαιτείται η επίτευξη υπεραιμίας για τον υπολογισμό του η οποία συνήθως πραγματοποιείται με την χρήση αδενοσίνης (4). Σε αντίθεση με το CFR, το IMR θεωρείται πως είναι ειδικό προς την μικροκυκλοφορία και δεν επηρεάζεται από τις επικαρδιακές αρτηρίες, ενώ υπολογίζεται με την μέθοδο της θερμοαραίωσης (4). Ο μαθηματικός τύπος για την μέτρηση του IMR είναι ο εξής (εάν θεωρήσουμε ότι η πίεση στον δεξιό κόλπο είναι ίση με μηδέν):  $IMR = P_d \times T_{mHyp}$ , όπου  $P_d$  είναι η μέση πίεση στο άπω άκρο του επικαρδιακού αγγείου και  $T_{mHyp}$  είναι ο μέσος χρόνος διέλευσης σε κατάσταση υπεραιμίας (4). Η διάγνωση δυσλειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας τίθεται όταν το IMR είναι  $\geq 25$  (1).

Η λειτουργία της μικροκυκλοφορίας μπορεί να εκτιμηθεί με επεμβατικό τρόπο χρησιμοποιώντας επίσης την δοκιμασία ακετυλοχολίνης. Η δοκιμασία αυτή περιλαμβάνει την μέτρηση της στεφανιαίας αιματικής ροής (Coronary Blood Flow (CBF)) κατά την διάρκεια συνεχούς έγχυσης ενδοστεφανιαίας ακετυλοχολίνης (4). Η ακετυλοχολίνη αποτελεί έναν παράγοντα που προκαλεί αγγειοδιαστολή στα στεφανιαία αγγεία και επομένως η αιματική ροή μετά την χορήγηση της θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη από αυτήν πριν την έναρξη της δοκιμασίας. Ειδικότερα, η αύξηση της CBF θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 50% (χωρίς παρουσία επικαρδιακού σπασμού), ενώ σε περίπτωση που η αύξηση είναι μικρότερη από 50% ή σε περίπτωση μείωσης του CBF ή σε περίπτωση μικροαγγειακού σπασμού τίθεται η διάγνωση δυσλειτουργίας της μικροκυκλοφορίας του μυοκαρδίου (4).

Όπως αναφέραμε και προηγουμένως, το CFR μπορεί να εκτιμηθεί και με μη επεμβατικό τρόπο. Διάφορες τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί με τις κυριότερες μεθόδους υπολογισμού να βασίζονται στο διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, την ποζιτρονική τομογραφία (PET) και την μαγνητική τομογραφία καρδιάς (4). Είναι ευκόλως εννοούμενο πως η πιο θελκτική επιλογή είναι αυτή του διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος μιας και

αποτελεί μια φτηνή, ευρέως διαθέσιμη, εύκολα αναπαραγώγιμη και χωρίς επιπλοκές εξέταση. Η τεχνική του υπερηχοκαρδιογραφήματος αντίθεσης ενδέχεται να συμβάλλει στην πιο ακριβή μέτρηση του CFR, ενώ επιτρέπει και τον υπολογισμό άλλων παραμέτρων όπως την εφεδρεία μυοκαρδιακής αιμάτωσης (myocardial perfusion reserve (MPF)) και την μυοκαρδιακή αιματική ροή (myocardial blood flow (MBF)) (2,4). Παρόλα αυτά, ο υπολογισμός του CFR με το υπερηχοκαρδιογράφημα δεν είναι χωρίς περιορισμούς. Αρχικά, όπως όλες οι μετρήσεις που αφορούν υπερηχογραφικές τεχνικές, έτσι και η μέτρηση του CFR βασίζεται στην εμπειρία και την ικανότητα του χειριστή ενώ μπορεί να υπάρχει μεταβλητότητα μεταξύ των αποτελεσμάτων διαφορετικών χειριστών (4). Επιπλέον, το CFR μπορεί να υπολογιστεί με ειδικό λογισμικό μόνο στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, επομένως όταν εκτιμούμε την μικροκυκλοφορία με την χρήση αυτής της μεθόδου αυτόματα γενικεύουμε και υποθέτουμε πως ότι ισχύει για την μικροκυκλοφορία στην περιοχή κατανομής του LAD θα ισχύει και για τις υπόλοιπες περιοχές του μυοκαρδίου (4). Ταυτόχρονα, ο υπολογισμός του CFR απαιτεί την επίτευξη υπεραιμίας η οποία γίνεται μέσω αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων όπως η διπυριδαμόλη και η αδενοσίνη, τα οποία πιθανόν να αντενδείκνυνται σε συγκεκριμένους ασθενείς (18). Το CFR θεωρείται παθολογικό όταν παίρνει τιμές <2.0 (19). Η αξιοπιστία του υπολογισμού του CFR αυξάνεται εάν αυτός γίνει χρησιμοποιώντας τις τεχνικές PET και MRI (4). Δυστυχώς όμως αυτές οι τεχνικές δεν είναι άμεσα διαθέσιμες, έχουν υψηλό οικονομικό κόστος και δεν είναι το ίδιο εύκολα αναπαραγώγιμες σε σχέση με το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα (4).

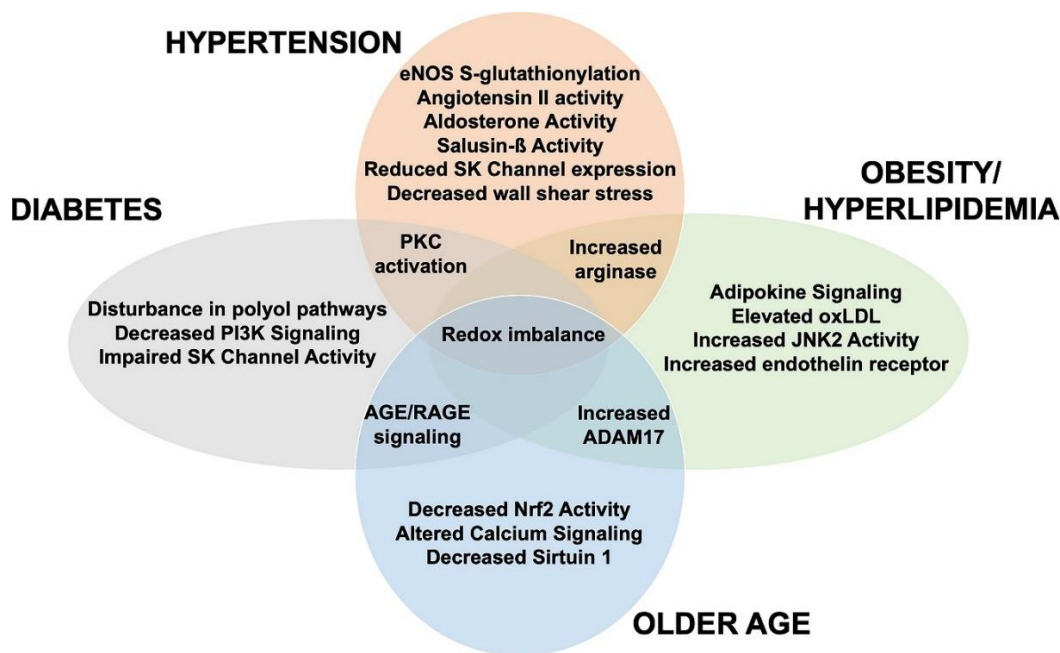
## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ**

### **2.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Οι περισσότεροι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο έχουν μελετηθεί εις βάθος και έχουν ανακαλυφθεί πολλαπλοί μηχανισμοί με τους οποίους συμβάλλουν στην εμφάνιση παθήσεων και θανάτου. Στις περισσότερες περιπτώσεις όμως, όσον αφορά τα

στεφανιαία αγγεία, έχει εξεταστεί κυρίως η επίδραση των παραγόντων κινδύνου στις επικαρδιακές αρτηρίες με εμφάνιση αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου και όχι στα αγγεία της μικροκυκλοφορίας. Παρότι αναμένεται να υπάρχει μια επικάλυψη σχετικά με τις επιπτώσεις των παραγόντων κινδύνου στα αγγεία μεγαλύτερης και μικρότερης διαμέτρου, αναμένονται επίσης και σημαντικές διαφορές λόγω των ιδιομορφιών στη δομή και την λειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας.

Οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου είναι η αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα, η αυξημένη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και το αυξημένο σωματικό βάρος. Αρχικά θα αναφερθούμε στους παθοφυσιολογικούς και μοριακούς μηχανισμούς με τους οποίους οι παράγοντες αυτοί επιδρούν στην στεφανιαία μικροκυκλοφορία. Όπως ισχύει και στην περίπτωση της «κλασσικής» αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου, θα παρατηρήσουμε ότι οι διαφορετικοί παράγοντες κινδύνου μπορούν να χρησιμοποιήσουν κάποια παρόμοια μονοπάτια που οδηγούν σε βλάβη των αγγείων, με κύριο από αυτά την βλάβη του ενδοθηλίου και την ανάπτυξη φλεγμονής και οξειδωτικού στρες (2). Επιπλέον, υπάρχει επικάλυψη και στα μοριακά μονοπάτια πρόκλησης βλάβης των αγγείων της μικροκυκλοφορίας μεταξύ ξεχωριστών παραγόντων κινδύνου (2). Μερικές έρευνες που μελετούν την μικροκυκλοφορία, προκειμένου να αποφύγουν την σύγχυση με διαταραχές των επικαρδιακών αρτηριών, εξαιρούν από την μελέτη ασθενείς με αποφρακτική στεφανιαία νόσο. Αξίζει να αναφερθεί ωστόσο, πως ακόμη και έτσι δεν αποκλείεται πλήρως η επίδραση των επικαρδιακών αρτηριών μιας και έχει αποδειχτεί πως η αθηροσκλήρωση έχει αρνητικές επιδράσεις στο στεφανιαίο δίκτυο ακόμη και στην περίπτωση που είναι διάχυτη, χωρίς μεγάλες εστιακές βλάβες (6,20,21). Επομένως, οι παράγοντες κινδύνου που θα μελετηθούν παρακάτω, πέρα από την επίδραση τους στη μικροκυκλοφορία είναι σημαντικοί και λόγω των γνωστών αθηροσκληρωτικών μονοπατιών που προωθούν.



Εικόνα 4: Μοριακά μονοπάτια των παραγόντων κινδύνου. Αναδιατύπωση από: Sabe SA et. al Mechanisms and clinical implications of endothelium-dependent vasomotor dysfunction in coronary microvasculature. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2022 May 1;322(5):H819–41

## 2.2 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Ένας από τους πιο συχνούς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο και για καρδιακή ανεπάρκεια είναι η αρτηριακή υπέρταση. Πριν εμβαθύνουμε στις επιπτώσεις της υπέρτασης στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία, είναι χρήσιμο να επισημάνουμε τον κρίσιμο ρόλο της μικροκυκλοφορίας στους ασθενείς με υπέρταση. Συγκεκριμένα, όπως γνωρίζουμε από την φυσιολογία, η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελαττωθεί για να περάσει το αίμα από τα μεγάλα αγγεία της κυκλοφορίας στα πολύ μικρής διαμέτρου τριχοειδή και να αιματωθούν έτσι οι διάφοροι ιστοί του σώματος. Μικρό ρόλο σε αυτή την διαδικασία παίζουν οι μεγάλες αρτηρίες, ενώ αντιθέτως κρίσιμος είναι ο ρόλος των αγγείων της μικροκυκλοφορίας. Επομένως, αφού τα μικρά σε διάμετρο προτριχοειδικά αγγεία δέχονται το μεγαλύτερο ποσοστό της αρτηριακής πίεσης ακόμη και σε φυσιολογικές συνθήκες, αναμένεται να επηρεαστούν ακόμη περισσότερο σε υπερτασικούς ασθενείς (22).

Πρόσφατα αποδείχθηκε πως η παρουσία δυσλειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας σε υπερτασικούς ασθενείς αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας (23). Η αυξημένη αρτηριακή πίεση οδηγεί σε διαταραχές τόσο άμεσα μέσω επιδράσεων στη μικροκυκλοφορία, όσο και έμμεσα μέσω επιδράσεων στο μυοκάρδιο και το υπόλοιπο καρδιαγγειακό σύστημα (24).

Σε μοριακό επίπεδο, πολλαπλοί και πολύπλοκοι μηχανισμοί συμβάλλουν στη βλάβη της μικροκυκλοφορίας λόγω υπέρτασης (2). Συνοπτικά, αυτοί περιλαμβάνουν την S-γλουταθειονυλίωση της ενδοθηλιακής συνθάσης του νιτρικού οξειδίου, την εξαρτώμενη από την πρωτεϊνική κινάση C ενεργοποίηση της NOX, την αυξημένη δραστηριότητα της αγγειοτενσίνης II, της αλδοστερόνης και της αργινάσης, την υπερέκφραση της salusin-β και την μείωση της ενδοθηλιακής τοιχωματικής τάσης (2). Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί πως κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη ή όχι δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου ενός υπερτασικού ασθενή παίζει και το γενετικό υπόβαθρο του, καθώς έχουν ανευρεθεί συγκεκριμένα γονίδια τα οποία έχουν αρνητικές επιδράσεις στο ενδοθήλιο ανεξάρτητα από την παρουσία της αυξημένης αρτηριακής πίεσης (2).

Το αποτέλεσμα πολλών από των προαναφερθέντων μοριακών μηχανισμών βλάβης του ενδοθηλίου είναι η διατάραξη της ικανότητας του ενδοθηλίου να μεταβάλλει την διάμετρο των αγγείων της μικροκυκλοφορίας. Ως εκ τούτου, σε αυτές τις περιπτώσεις παρατηρείται μειωμένη αγγειοδιαστολή ή ακόμη και αγγειοσύσπαση με αποτέλεσμα την αύξηση των αντιστάσεων της μικροκυκλοφορίας και την μειωμένη αιματική ροή διά αυτών (22). Η μειωμένη ικανότητα για αγγειοδιαστολή έχει μεταξύ άλλων ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και μειωμένης ανοχής στην άσκηση ασθενών με HFPEF, ενώ είναι άξιο αναφοράς ότι η μείωση του CFR έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με υπέρταση οι οποίοι δεν έπασχαν από στηθάγχη ή υπερτασική καρδιοπάθεια (10,25). Σε περίπτωση αγγειοσύσπασης αυτή μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμική νέκρωση των μικρών αγγείων με επακόλουθη μείωση της πυκνότητας αυτών (rarefaction) (22). Η αραίωση αυτή των αγγείων της μικροκυκλοφορίας θα γίνει ακόμη μεγαλύτερη εάν η υπέρταση οδηγήσει σε υπερτροφία του μυοκαρδιακού ιστού, μιας και σε αυτήν την

περίπτωση έχουμε μικρή αύξηση των αγγειακών ιστών συγκριτικά με την αύξηση άλλων ιστών του μυοκαρδίου (26). Τέλος, τα μικρά αγγεία των ασθενών με υπέρταση παρουσιάζουν χαρακτηριστικές δομικές αλλαγές με μείωση της διαμέτρου του αυλού των αγγείων και αύξηση του κλάσματος του μέσου χιτώνα προς τον αυλό (27). Λόγω του ότι στην συγκεκριμένη περίπτωση δεν παρατηρείται αύξηση του συνολικού ιστού του τοιχώματος, αυτού του είδους η αναδιαμόρφωση ονομάζεται ευτροφική αναδιαμόρφωση (28).

Σε ασθενείς με υπέρταση, οι διαταραχές της μικροκυκλοφορίας φαίνεται να προηγούνται της εμφάνισης αρνητικής αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και της εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και να αποτελούν προγνωστικό δείκτη όπως αναφέραμε προηγουμένως (23). Παρόλα αυτά, έχουν διατυπωθεί θεωρίες που υποστηρίζουν ότι η διαταραγμένη λειτουργία της μικροκυκλοφορίας και η υπέρταση αποτελούν δύο μέρη ενός φαύλου κύκλου, με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης να οδηγεί σε δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας η οποία με τη σειρά της αυξάνει τις αντιστάσεις και τελικά και την αρτηριακή πίεση (22).

### 2.3 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, περισσότερα από τετρακόσια εκατομμύρια ενηλίκων έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη το 2014 (29). Ο επιπολασμός της νόσου έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες και θα συνεχίσει να αυξάνεται με δραματικό ρυθμό στα επόμενα χρόνια, ενώ παρόλο που η αύξηση αυτή έχει συσχετιστεί με τη βελτίωση του βιοτικού επιπέδου ζωής, τελευταία έχει παρατηρηθεί μεγάλη αύξηση της εμφάνισης διαβήτη και σε χώρες μεσαίου ή χαμηλού βιοτικού επιπέδου (29). Είναι γνωστές οι σοβαρές επιπτώσεις του σακχαρώδους διαβήτη στο καρδιαγγειακό σύστημα, με την εμφάνιση μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών όπως η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η διαβητική νεφροπάθεια και η εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και περιφερικής αγγειακής νόσου. Ο σακχαρώδης διαβήτης όμως έχει σημαντικές

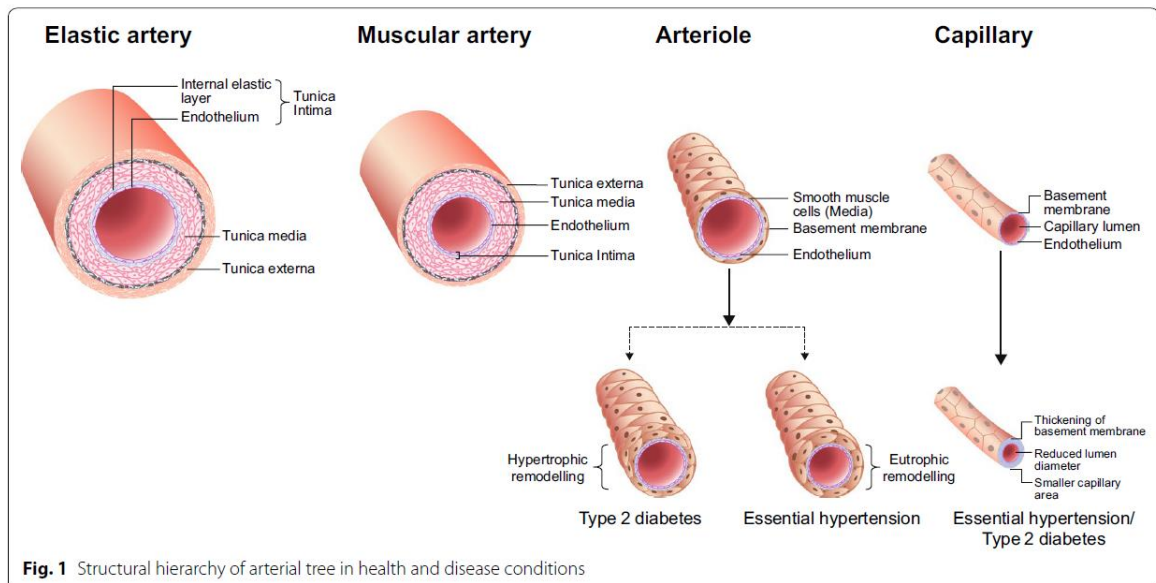
επιπτώσεις και στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία, μέσω διαφόρων μονοπατιών. Αξίζει να σημειωθεί πως πέρα από τους κλασσικούς δείκτες εκτίμησης της ρύθμισης του σακχάρου όπως η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και το σάκχαρο νηστείας, κρίσιμης σημασίας για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι και η γλυκαιμική μεταβλητότητα που συνήθως εκτιμάται με το μέσο πλάτος των γλυκαιμικών κορυφών (mean amplitude of glycemic excursions (MAGE)) (30). Ταυτόχρονα, έχει αποδειχθεί ότι όσο μεγαλύτερη είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσανεξία στους υδατάνθρακες, τόσο μεγαλύτερη θα είναι και η βλάβη στη λειτουργία του ενδοθηλίου (31).

Πληθώρα μοριακών μονοπατιών συμβάλουν στην εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Ένα από αυτά είναι μέσω της αυξημένης παραγωγής τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products (AGEs)), τα οποία αφού συνδεθούν στους υποδοχείς τους (receptor for advanced glycation endproducts (RAGE)) οδηγούν στην παραγωγή προφλεγμονωδών μορίων, στην εμφάνιση οξειδωτικού στρες και στην μειωμένη ικανότητα για αγγειοδιαστολή μεταξύ άλλων (2,32–35). Σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας, πέρα από AGEs, έχουμε υψηλά επίπεδα διακυλογλυκερόλης με αποτέλεσμα την αυξημένη ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης τύπου C, η οποία επιδρά αρνητικά στο ενδοθήλιο μέσω μειωμένης ενεργοποίησης της συνθάσης του νιτρικού οξειδίου 3 και ενεργοποίησης της Rho κινάσης με τελικό αποτέλεσμα την αγγειοσύσπαση και την παραγωγή οξειδωτικού στρες (36–38). Η υπεργλυκαιμία οδηγεί επίσης σε διαταραχή των μονοπατιών πολυόλης που συμβάλλουν στην εμφάνιση οξειδωτικού στρες και αγγειοκινητικής δυσλειτουργίας (39–42). Το άλλο κύριο χαρακτηριστικό των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Στους ασθενείς αυτούς έχουμε μείωση της δραστηριότητας του μονοπατιού της φωσφατιδυλινοσιτόλης-3-κινάσης, ενώ αντίθετα παρατηρείται ενεργοποίηση του μονοπατιού της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από το μιτογόνο (mitogen-activated protein kinase (MAPK)) (43,44). Το μονοπάτι αυτό θα οδηγήσει σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω αύξησης της παραγωγής ενδοθηλίνης και μείωσης του νιτρικού οξειδίου (43,44). Τέλος, φαίνεται πως σημαντικό ρόλο στην μικροκυκλοφορία σε



διαβητικούς ασθενείς παίζει και η δυσλειτουργία συγκεκριμένων διαύλων ιόντων των οποίων κύριο αποτέλεσμα είναι η διαταραγμένη ικανότητα για αγγειοδιαστολή (45–47).

Όπως και στην περίπτωση των υπέρτασικών ασθενών, έτσι και στους διαβητικούς ασθενείς έχουμε αραιώση (rarefaction) των τριχοειδών και του αγγειακού δικτύου του μυοκαρδίου γενικότερα με σημαντική απώλεια περικυττάρων (48). Αυτό που διαφέρει μεταξύ υπέρτασικών και διαβητικών ασθενών όμως είναι το είδος της αναδιαμόρφωσης των αγγείων τους ως αποτέλεσμα της επίδρασης του παράγοντα κινδύνου. Συγκεκριμένα, σε υπέρτασικούς ασθενείς παρατηρείται ευτροφική αναδιαμόρφωση, ενώ τα αγγεία των διαβητικών ασθενών υφίστανται υπερτροφική αναδιαμόρφωση με αύξηση της επιφάνειας διατομής του μέσου χιτώνα και του μεγέθους των κυττάρων που πιθανόν να οφείλεται σε αυξημένη τάση των τοιχωμάτων του αγγείου (49,50). Τέλος, στη δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας εμπλέκονται η αύξηση της μικροαγγειακής διαπερατότητας σε μόρια όπως η αλβουμίνη και η μεταβολή της σύνθεσης της εξωκυττάριας ουσίας των αγγείων (49,51).



Εικόνα 5: Δομή του αρτηριακού δέντρου σε υγιείς και πάσχοντες. Αναδιατύπωση από: Strain WD, Paldanius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. Cardiovasc Diabetol. 2018 Dec;17(1):57

## 2.4 ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ & ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων παίζουν κύριο ρόλο στην εμφάνιση νόσων του καρδιαγγειακού συστήματος και έχουν πληθώρα αρνητικών επιδράσεων στην μικροκυκλοφορία. Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης οδηγούν σε μείωση του CFR, πριν ακόμη οδηγήσουν στην δημιουργία αθηρωματικών πλακών, ενώ αυξάνουν τις αντιστάσεις της μικροκυκλοφορίας (52–54). Επιπλέον, αύξηση των επιπέδων της οξειδωμένης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας θα προκαλέσει μείωση της έκφρασης της ενδοθηλιακής συνθάσης του νιτρικού οξειδίου και της δραστηριότητας του νιτρικού οξειδίου με τελικό αποτέλεσμα την διαταραχή της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο ικανότητας του αγγείου να διασταλεί (55). Το οξειδωτικό στρες που είναι το αποτέλεσμα μειωμένης συγκέντρωσης L-αργινίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα και ενεργοποίησης της κινάσης JNK2, συμβάλει στην δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας (56,57). Η συγκεκριμένη κινάση επιδρά αρνητικά στο ενδοθήλιο μειώνοντας την συγκέντρωση του νιτρικού οξειδίου και της δισμουτάσης του υπεροξειδίου που έχει αντιοξειδωτική δράση (58). Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με χρόνια υπερλιπιδαιμία παρατηρείται αγγειοσύσπαση που οφείλεται στην άνω του φυσιολογικού λειτουργία των υποδοχέων της ενδοθηλίνης (2).

Η παχυσαρκία οδηγεί επίσης σε διαταραχές της μικροκυκλοφορίας, κυρίως μέσω διατάραξης της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο ικανότητας του αγγείου να μεταβάλλει την διάμετρο του. Αυτό επιτυγχάνεται με πληθώρα μοριακών μηχανισμών όπως είναι η αυξημένη δραστηριότητα της ADAM17 που επηρεάζει κυρίως υπέρβαρα ηλικιωμένα άτομα, η αυξημένη δράση προφλεγμονωδών μορίων που προέρχονται από τον λιπώδη ιστό και η ευόδωση συνθηκών αυξημένου οξειδωτικού στρες μέσω αυξημένων επιπέδων αργινάσης μεταξύ άλλων (2).

## 2.5 ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Οι επιβλαβείς επιπτώσεις του καπνίσματος στον οργανισμό που οδηγούν σε εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και πολλαπλών μορφών καρκίνου έχουν μελετηθεί εκτενώς. Υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την επίδραση του καπνίσματος στη μικροκυκλοφορία, καθώς οι μελετητές έχουν εξετάσει την επίδραση αυτή κάτω από πολλές διαφορετικές συνθήκες (παραδείγματος χάριν χρόνιοι καπνιστές ή όχι, υγιείς ή ασθενείς). Σε μελέτες που έγιναν σε νέους και υγιείς καπνιστές παρατηρήθηκε μείωση του CFR μόνο σε καταστάσεις στρες, ενώ σε καταστάσεις ηρεμίας δεν υπήρχε διαφορά στους δείκτες εκτίμησης της μικροκυκλοφορίας (59,60). Οι δείκτες αυτοί ήταν όμως σημαντικά μειωμένοι σε υγιείς καπνιστές που είχαν μόλις καπνίσει μόνο δύο τσιγάρα (61). Είναι ασαφές εάν παίζει ρόλο η ποσότητα επιβλαβών ουσιών που εμπεριέχει το τσιγάρο όπως η νικοτίνη, η πίσσα και το μονοξείδιο του άνθρακα στην λειτουργία της μικροκυκλοφορίας, μιας και υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα στη βιβλιογραφία (62–64). Επίσης ασάφεια υπάρχει για το μέγεθος της επιβάρυνσης της μικροκυκλοφορίας που επιφέρει το παθητικό κάπνισμα, αν και σίγουρα έχει αρνητικές επιδράσεις σε αυτήν (65–67).

Βάση της σύγχρονης βιβλιογραφίας, οι επιπτώσεις του καπνίσματος στη μικροκυκλοφορία συμβαίνει κυρίως μέσω των κυττάρων του ενδοθηλίου, μιας και σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν φάνηκε ότι μονοπάτια που εξαρτώνται από το ενδοθήλιο για την δράση τους ήταν επηρεασμένα σε καπνιστές ενώ μονοπάτια που δεν εξαρτώνται από το ενδοθήλιο δεν παρουσίασαν βλάβη (59,60). Το οξειδωτικό στρες, η ενεργοποίηση προφλεγμονωδών μονοπατιών και η διαταραχή της λειτουργίας της  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ΑΤΡάσης είναι οι κύριοι μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα προκαλεί βλάβη της μικροκυκλοφορίας (67). Το οξειδωτικό στρες είναι αποτέλεσμα των οξειδωτικών ουσιών που περιέχονται στα τσιγάρα, ενώ η κατανάλωση καπνού οδηγεί σε αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων και παραγόντων όπως ο  $\text{TNF-}\alpha$  και οι προφλεγμονώδεις ιντερλευκίνες με ταυτόχρονη μείωση της  $\text{IL-10}$  που έχει αντιφλεγμονώδη δράση (68–71). Ακόμη, το κάπνισμα μέσω της προς τα κάτω ρύθμισης της  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ΑΤΡάσης των λείων μυικών κυττάρων των αγγείων, μειώνει την ικανότητα αγγειοδιαστολής των στεφανιαίων αγγείων (72). Οι βλάβες που προκαλεί το κάπνισμα φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενες, με τους ασθενείς που καπνίζουν περισσότερο και για περισσότερη διάρκεια να εκτίθενται στο μεγαλύτερο κίνδυνο, γεγονός

που κάνει ακόμη μεγαλύτερη την σημασία της έγκαιρης διακοπής του καπνίσματος (71). Τα νεότερα ηλεκτρονικά τσιγάρα, αν και δεν έχουν μελετηθεί σε τόσο μεγάλο βάθος, φαίνεται να είναι τουλάχιστον το ίδιο επιβλαβή στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία όσο και τα κλασσικά τσιγάρα (73).

## 2.6 ΗΛΙΚΙΑ

Η αυξημένη ηλικία είναι ένας από τους κύριους και μη αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα. Στην κλινική πράξη η αυξημένη ηλικία τις περισσότερες φορές συνοδεύεται από άλλους παράγοντες κινδύνου όπως είναι παραδείγματος χάριν η αρτηριακή υπέρταση. Η γήρανση του οργανισμού επιφέρει και γήρανση των ενδοθηλιακών κυττάρων με αρνητικές επιπτώσεις για την υγεία του ατόμου και την λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος. Τα γερασμένα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν μικρότερη διαθέσιμη ποσότητα μορίων που έχουν αγγειοδιασταλτική δράση όπως το μονοξείδιο του αζώτου και αυξημένη δράση μορίων με αγγειοσυσπαστική δράση όπως η ενδοθηλίνη, γεγονός που οδηγεί σε δυσλειτουργία της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας του αγγείου (2). Επιπλέον, το αγγειακό δίκτυο των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας εκτίθεται σε συνθήκες υψηλού οξειδωτικού στρες μέσω πολλαπλών μονοπατιών όπως αυτό της μειωμένης δραστηριότητας του Nrf2 και των αυξημένων επιπέδων NF-κB και AGE/RAGE (33,34,74,75). Άλλοι μηχανισμοί που παίζουν ρόλο στη βλάβη της μικροκυκλοφορίας από την αυξημένη ηλικία είναι οι διαταραχές στην σηματοδότηση του ασβεστίου στα ενδοθηλιακά κύτταρα, η αυξημένη δραστηριότητα της ADAM17 και η μειωμένη έκφραση της σιρτουίνης-1 (2). Τέλος, με την αύξηση της ηλικίας παρατηρείται μείωση της πυκνότητας του αγγειακού δικτύου, πιθανότατα λόγω διαταραγμένης ικανότητας αγγειογένεσης, με δυσμενή αποτελέσματα για τους ιστούς (76,77). Χρήζει αναφοράς το γεγονός ότι το φαινόμενο μη επαναρροής που οφείλεται τουλάχιστον εν μέρει σε δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας εμφανίζεται πιο συχνά σε μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς (78).

## 2.7 ΦΥΛΟ

Έχουν περιγραφεί πολλές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων όσον αφορά την λειτουργία των καρδιαγγειακών τους συστημάτων. Βεβαίως, η κύρια διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών έγκειται στις διαφορετικές ορμόνες του φύλου που παράγουν και κατά συνέπεια στον τρόπο που αυτές οι ορμόνες έχουν διαφορετικές δράσεις στο αντίστοιχο καρδιαγγειακό σύστημα. Δεν είναι παράξενο επομένως που οι περισσότερες μελέτες έχουν εστιάσει το ενδιαφέρον τους σε αυτό το κομμάτι. Τα οιστρογόνα έχουν πληθώρα ευεργετικών δράσεων στο ενδοθήλιο και λειτουργούν προστατευτικά προς αυτό (79,80). Ένα μοριακό μονοπάτι που χρησιμοποιούν για να προστατεύσουν το ενδοθήλιο από το οξειδωτικό στρες και να διεγείρουν την σύνθεση νιτρικού οξειδίου είναι το μονοπάτι ενεργοποίησης των κινασών PI3K/Akt και MAPK (81,82). Δυστυχώς, οι μετεμηνόπαυσιακές γυναίκες δεν διαθέτουν πλέον αυτόν τον χρήσιμο μηχανισμό προστασίας του αγγειακού δικτύου και αυτός είναι ένας κύριος λόγος που αυξάνεται ο κίνδυνος που διατρέχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα (πέρα από την αύξηση της ηλικίας). Έχει δοκιμαστεί η χορήγηση θεραπείας ορμονικής αποκατάστασης, με τα δεδομένα να δείχνουν πως για να έχει όφελος η θεραπεία θα πρέπει να γίνει νωρίς μετά την εμμηνόπαυση, αλλιώς υπάρχει κίνδυνος να έχουμε τα αντίθετα αποτελέσματα (83,84).

Παρόλο που οι δράσεις τους δεν είναι το ίδιο προστατευτικές όσο των οιστρογόνων, και τα ανδρογόνα επηρεάζουν την λειτουργία του ενδοθηλίου. Συγκεκριμένα, τα ανδρογόνα μέσω των υποδοχέων τους που βρίσκονται σε κύτταρα του ενδοθηλίου και του λείου μυϊκού χιτώνα, αυξάνοντας την ενδοκυττάρια ποσότητα ασβεστίου και της Akt, αυξάνουν την αγγειοδιαστολή του αγγείου (81). Επιπρόσθετα, μπορούν μέσω δράσης της αρωματάσης να μετατραπούν σε οιστρογόνα και να δράσουν με τον ίδιο τρόπο που περιγράφηκε παραπάνω για τις γυναικείες ορμόνες του φύλου (2). Κατά την διάρκεια των προηγούμενων χρόνων, είχαν γίνει μελέτες για να διερευνηθούν τις επιπτώσεις της χορήγησης ανδρογόνων τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες. Στις γυναίκες που έλαβαν ανδρογόνα τα αποτελέσματα αυτής της χορήγησης ήταν επιβλαβή, μιας και παρατηρήθηκε αύξηση της φλεγμονής, αγγειοσυσπαστικών μορίων και οξειδωτικού στρες (81). Στους άντρες τα αποτελέσματα

τόσο όσον αφορά την λειτουργία του ενδοθηλίου, όσο και σχετικά με το οξειδωτικό περιβάλλον ήταν αντικρουόμενα, γεγονός που αποδίδεται κατά πάσα πιθανότητα στις διαφορές μεταξύ των μεθοδολογιών των μελετών (81).

Οι διαφορετικές ορμόνες του φύλου δεν είναι η μόνη διαφορά ανδρών και γυναικών που επηρεάζει την λειτουργία του αγγειακού ιστού. Παρατηρείται διαφορά και στο τρόπο με τον οποίο τα αγγεία των δύο φύλων προβαίνουν σε εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή. Οι μεν γυναίκες για να πετύχουν αυτό το αποτέλεσμα βασίζονται περισσότερο στον προερχόμενο από το ενδοθήλιο υπερπολωτικό παράγοντα (endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)), ενώ οι άντρες βασίζονται περισσότερο στη συνθάση του νιτρικού οξειδίου (2). Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις πως γενετικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων επηρεάζουν επίσης την μικροκυκλοφορία (2).

## 2.8 ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Μια πρόσφατη, διεθνής, πολυκεντρική έρευνα διεξήχθη από την ομάδα μελέτης Στεφανιαίων Αγγειοκινητικών Διαταραχών (Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) group) που στόχο είχε την μελέτη ασθενών με μικροαγγειακή στηθάγχη (85). Η μελέτη εστίασε στα κλινικά χαρακτηριστικά και την πρόγνωση αυτών των ασθενών και αποκάλυψε πως οι συχνότεροι παράγοντες κινδύνου που ανέφεραν αυτοί οι ασθενείς ήταν η αρτηριακή υπέρταση (52% των ασθενών), οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων (52%) με λιγότερο συχνούς παράγοντες την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη (17%) και καπνίσματος (16%). Οι ανωτέρω παράγοντες κινδύνου είχαν την ίδια επίπτωση στους ασθενείς και των δύο φύλων, με την εξαίρεση του καπνίσματος που είχε μεγαλύτερη επίπτωση στους άρρενες ασθενείς. Οι διαταραχές της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας ορίστηκαν ως μικροαγγειακός σπασμός, μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής, αυξημένη μικροαγγειακή αντίσταση ή στεφανιαίο slow flow φαινόμενο. Ένας περιορισμός της μελέτης είναι ότι συμπεριέλαβε 330 ασθενείς με υποπτευόμενη μικροαγγειακή στηθάγχη, γεγονός το οποίο σημαίνει ότι με βάση τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την

διάγνωση της νόσου, αυτοί οι ασθενείς μπορεί να μην είχαν απαραίτητα κάποια από τις παραπάνω διαταραχές της μικροκυκλοφορίας.

Άλλη μελέτη που εξέτασε ασθενείς με στηθάγχη χωρίς αποφρακτική στεφανιαία νόσο (Ischaemia with non-obstructed coronary artery disease (INOCA)) έδειξε πως το 57% από αυτούς έπασχε από μικροαγγειακή στηθάγχη, με ένα ακόμη 19% να πάσχει από μικτού τύπου στηθάγχη (αγγειοσυσπαστική και μικροαγγειακή) (19). Επομένως, με βάση αυτήν την μελέτη οδηγούμαστε στο συμπέρασμα πως η πλειοψηφία των ατόμων που πάσχουν από το σύνδρομο INOCA, κρύβει (τις περισσότερες φορές μόνη αλλά κάποιες φορές σε συνδυασμό και με άλλου τύπου διαταραχές) μια δυσλειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας. Με αυτόν τον τρόπο φαίνεται να επιβεβαιώνονται ερευνητές που πριν από παραπάνω από 50 χρόνια σε ασθενείς που είχαν τυπική εικόνα στεφανιαίας νόσου χωρίς να έχουν αθηρωματικές πλάκες, υπέθεταν η κλινική εικόνα αυτή οφειλόταν σε δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας του μυοκαρδίου (86). Ο πιο συχνός παράγοντας κινδύνου που ανέφεραν οι ασθενείς με INOCA ήταν η δυσλιπιδαιμία (80% των ασθενών) ενώ η επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη και του καπνίσματος ήταν 19% και 18% αντίστοιχα (δεν έχουν δημοσιευθεί δεδομένα για την επίπτωση της υπέρτασης, ο οποίος ήταν ο άλλος πολύ συχνός παράγοντας κινδύνου όπως είδαμε στην προηγούμενη μελέτη) (19).

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ**

Όπως και σε όλες τις υπόλοιπες παθήσεις, έτσι και όσον αφορά τις διαταραχές της μικροκυκλοφορίας είναι απαραίτητη η διόρθωση ή ρύθμιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Ειδικά για τις διαταραχές της μικροκυκλοφορίας, παρατηρήσαμε εις βάθος την άμεση συσχέτιση των παραγόντων κινδύνου με την μικροαγγειακή δυσλειτουργία. Συνεπώς, όλα τα άτομα θα πρέπει να ενθαρρύνονται και να υποστηρίζονται έτσι ώστε να αλλάξουν τις καθημερινές τους συνήθειες και να θεραπεύσουν όσο το δυνατόν βέλτιστα τις συννοσηρότητες τους με στόχο την αποφυγή

περαιτέρω βλάβης της μικροκυκλοφορίας και πιθανόν ακόμη και αναστροφή προϋπαρχόντων βλαβών. Χαρακτηριστικά, η άσκηση και η διακοπή του καπνίσματος οδηγούν σε μεγάλη βελτίωση της λειτουργίας της μικροκυκλοφορίας (87,88), ενώ φυσικά συστήνονται όλες οι συνήθειες που θεωρείται ότι συμβάλλουν στην προστασία του καρδιαγγειακού συστήματος όπως είναι παραδείγματος χάριν η απώλεια βάρους. Η τακτική αερόβια άσκηση οδηγεί σε μεταβολές στο επίπεδο της μικροκυκλοφορίας με κύριο αποτέλεσμα αυτών την αυξημένη ικανότητα του αγγείου να μεταβάλει την διάμετρο του, μηχανισμός ο οποίος όπως αναφέρθηκε προηγουμένως είναι κρίσιμης σημασίας (89).

Πέρα από την αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου, δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για τις υπόλοιπες προτεινόμενες θεραπείες. Είναι γνωστές οι πολλαπλές ευεργετικές επιπτώσεις των στατινών, οι οποίες δεν περιορίζονται στη μείωση της χοληστερόλης. Μικρές μελέτες έχουν δείξει πως οι στατίνες βελτιώνουν δείκτες που αφορούν την μικροκυκλοφορία κυρίως μέσω δράσεων τους στο ενδοθήλιο που οδηγούν σε βελτίωση της ικανότητας του αγγείου να μεταβάλει την διάμετρο του (52,90). Μιας και όπως αναφέραμε παραπάνω, οι διαταραχές της μικροκυκλοφορίας συχνά συνυπάρχουν με αθηροσκληρωτικές βλάβες, είναι αναμενόμενο ότι οι περισσότεροι ασθενείς θα λαμβάνουν ήδη υπολιπιδαιμική αγωγή με στατίνες. Είναι πιθανό όμως πως επί δυσλειτουργίας της μικροκυκλοφορίας το θεραπευτικό όφελος των στατινών είναι ακόμη μεγαλύτερο (6).

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης έχουν ευεργετικές δράσεις στο μυοκάρδιο και την μικροκυκλοφορία (91). Ασπιρίνη χορηγείται συχνά στους ασθενείς με διαταραχές της μικροκυκλοφορίας κυρίως λόγω συνύπαρξης μη αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου (53). Κατά αντίστοιχο τρόπο χορηγούνται β-αποκλειστές λόγω των ευεργετικών δράσεων τους στο καρδιαγγειακό σύστημα γενικότερα (53).

Οι ασθενείς με μικροαγγειακή στηθάγχη επωφελούνται από πολλές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των β-αδρενεργικών αποκλειστών, των αποκλειστών του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, ενώ ανάλογα με τον τύπο της διαταραχής



μπορούν να χρησιμεύσουν και οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου και τα μακράς διάρκειας νιτρώδη (6). Συγκεκριμένα για τους ασθενείς που πάσχουν από INOCA, η μελέτη CorMicA έδειξε πως η διερεύνηση του συγκεκριμένου τύπου της παθοφυσιολογικής διαταραχής (παραδείγματος χάριν μικροαγγειακή ή αγγειοσυσπαστική στηθάγχη) και η λήψη αντίστοιχης θεραπείας οδηγεί σε βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής των ασθενών (19).

Μια πολύ ενδιαφέρουσα θεραπευτική επιλογή είναι αυτή της ρανολαζίνης, ενός φαρμάκου που χρησιμοποιείται κυρίως για την θεραπεία ανθεκτικής στηθάγχης αλλά έχει πληθώρα δράσεων στην μικροκυκλοφορία και αντιαρρυθμικές ιδιότητες. Η ρανολαζίνη μελετήθηκε σε ασθενείς με μικροαγγειακή στηθάγχη και τα αποτελέσματα δεν έδειξαν κάποια επίδραση στη λειτουργία της μικροκυκλοφορίας (92–94). Ακόμη και σε μια από αυτές τις μελέτες που βελτίωσε τα στηθαγικά συμπτώματα των ασθενών, αυτό δεν φαίνεται να έγινε λόγω δράσης στη μικροκυκλοφορία καθώς δεν βελτιώθηκαν οι δείκτες που είχαν οριστεί για την μελέτη της.

Σε διαβητικούς ασθενείς υπάρχουν ενδείξεις για ευεργετική δράση της νταπαγλιφλοζίνης σε παραμέτρους της μικροκυκλοφορίας, αν και αφορούν περισσότερο το αγγειακό δίκτυο του αμφιβληστροειδή, ενώ άλλες μελέτες έδειξαν θετικά στοιχεία για την εμπαγλιφλοζίνη σε πειράματα με ποντίκια και *in vitro* (95–97). Επίσης θετικές ενδείξεις έχουμε και για τους αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4, αν και σε αυτήν την περίπτωση οι μελέτες εστίασαν περισσότερο στη μικροκυκλοφορία του οφθαλμού (98,99). Άλλα φάρμακα που έχουν μελετηθεί όσον αφορά την επίδραση τους στη μικροκυκλοφορία έδειξαν διφορούμενα αποτελέσματα (3,100,101).

Η βιταμίνη C έδειξε να αναστρέφει την μείωση του CFR που προκαλεί το κάπνισμα, πιθανότατα λόγω της ισχυρής αντιοξειδωτικής της δράσης σε μια μικρή μελέτη ασθενών-μαρτύρων (102). Παρά την περιορισμένη ισχύ τέτοιων δεδομένων, παραμένει μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση για περαιτέρω έρευνα.

Φάρμακα με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση έχουν δοκιμαστεί πολλές φορές σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών με την ελπίδα βελτίωσης της καρδιαγγειακής λειτουργίας, μιας και όπως αναλύσαμε το οξειδωτικό στρες παίζει κύριο ρόλο στην παθοφυσιολογία της μικροαγγειακής δυσλειτουργίας. Δυστυχώς μέχρι σήμερα, όπως και στις άλλες περιπτώσεις που δοκιμάστηκαν αντιοξειδωτικά φάρμακα (παραδείγματος χάριν για πρόληψη του συνδρόμου ισχαιμίας-επαναιμάτωσης μετά από αγγειοπλαστική), τα αποτελέσματα είναι απογοητευτικά (103). Αυτό το φαινόμενο μπορεί να συμβαίνει για πολλούς λόγους. Αρχικά, ενδέχεται τα φάρμακα που έχουν δοκιμαστεί μέχρι σήμερα να μην έχουν δοθεί στις κατάλληλες θεραπευτικές δόσεις ώστε να πετύχουν το επιθυμητό αποτέλεσμα (2). Ένα άλλο ενδεχόμενο είναι να μην έχουν δοθεί για αρκετό χρονικό διάστημα, μιας και η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης και της δυσλειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας είναι μια διαδικασία διάρκειας χρόνων με σταδιακές αλλαγές που συσσωρεύονται και προκαλούν βλάβη (2). Επιπλέον, μπορεί να μην χρησιμοποιούνται οι κατάλληλες ουσίες, μιας και συνήθως σε αυτές τις μελέτες χορηγούνταν βιταμίνες, ενώ ενδέχεται να απαιτείται η χορήγηση πιο στοχευμένων θεραπειών (2). Τέλος, παρά το γεγονός πως με βάση τους έως τώρα γνωστούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς μας μοιάζει πολύ πιθανό να υπάρχει κάποιο δυνητικό φάρμακο με μεγάλο όφελος, ενδέχεται να μην έχουμε πλήρη εικόνα των μηχανισμών που εμπλέκονται στην εμφάνιση οξειδωτικού στρες και στον τρόπο με τον οποίο αυτό βλάπτει τα αγγειακά κύτταρα (2).

#### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα οδηγούν σε βλάβη και της μικροκυκλοφορίας. Οι βλάβες αυτές συνήθως λαμβάνουν χώρα σε πρώιμα στάδια της νόσου, πριν επηρεαστούν άλλα συστήματα ή οι επικαρδιακές αρτηρίες. Οι κύριοι μηχανισμοί μέσω των οποίων προκαλείται βλάβη στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία είναι μέσω οξειδωτικού στρες, απώλειας ικανότητας αγγειοδιαστολής και προφλεγμονωδών καταστάσεων (2,4). Μελλοντικές ερευνητικές προσπάθειες θα πρέπει να επικεντρωθούν

στη μελέτη κλινικών δεδομένων και στην εκτίμηση θεραπευτικού αποτελέσματος συγκεκριμένων φαρμάκων για τα οποία υπάρχουν ενθαρρυντικά στοιχεία. Έπειτα από τα αποτελέσματα της μελέτης CorMicA που ανέδειξαν την σημασία της σχολαστικής διερεύνησης και της σωστής διάγνωσης του τύπου της διαταραχής, κρίνεται επιβεβλημένη η χρήση της ήδη υπάρχουσας γνώσης στο αιμοδυναμικό εργαστήριο και ειδικά στη διερεύνηση των ασθενών με στηθαγικά συμπτώματα χωρίς αποφρακτική στεφανιαία νόσο (19). Πρέπει όλα τα αιμοδυναμικά εργαστήρια να έχουν τον κατάλληλο εξοπλισμό και οι επεμβατικοί καρδιολόγοι να είναι εκπαιδευμένοι στην εκτίμηση της λειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας μιας και τα αποτελέσματα της εκτίμησης αυτής μπορούν να μας οδηγήσουν στη χορήγηση στοχευμένης και ακόμη πιο αποτελεσματικής θεραπείας.

## REFERENCES

1. Mangiacapra F, Viscusi MM, Verolino G, Paolucci L, Nusca A, Melfi R, et al. Invasive Assessment of Coronary Microvascular Function. *JCM*. 2021 Dec 31;11(1):228.
2. Sabe SA, Feng J, Sellke FW, Abid MR. Mechanisms and clinical implications of endothelium-dependent vasomotor dysfunction in coronary microvasculature. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2022 May 1;322(5):H819–41.
3. Strain WD, Paldánus PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Dec;17(1):57.
4. Masi S, Rizzoni D, Taddei S, Widmer RJ, Montezano AC, Lüscher TF, et al. Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications. *European Heart Journal*. 2021 Jul 8;42(26):2590–604.
5. Rehman S, Khan A, Rehman A. Physiology, Coronary Circulation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Jan 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482413/>
6. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 Nov;72(21):2625–41.
7. Pries AR, Reglin B, Secomb TW. Remodeling of Blood Vessels: Responses of Diameter and Wall Thickness to Hemodynamic and Metabolic Stimuli. *Hypertension*. 2005 Oct;46(4):725–31.
8. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. Structural adaptation and stability of microvascular networks: theory and simulations. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1998 Aug 1;275(2):H349–60.
9. Pries AR, Reglin B. Coronary microcirculatory pathophysiology: can we afford it to remain a black box? *Eur Heart J*. 2016 Feb 2;ehv760.
10. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Jul;62(4):263–71.
11. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, et al. Global Coronary Flow Reserve Is Associated With Adverse Cardiovascular Events Independently of Luminal Angiographic Severity and Modifies the Effect of Early Revascularization. *Circulation*. 2015 Jan 6;131(1):19–27.
12. Camici PG, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. *N Engl J Med*. 2007 Feb 22;356(8):830–40.
13. Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW, editors. *ESC CardioMed* [Internet]. 3rd ed. Oxford University Press; 2018 [cited 2023 Jan 8]. Available from: <https://academic.oup.com/esc/book/35489>
14. Zhang W, Singh S, Liu L, Mohammed AQ, Yin G, Xu S, et al. Prognostic value of coronary microvascular dysfunction assessed by coronary angiography-derived index of

- microcirculatory resistance in diabetic patients with chronic coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Oct 29;21(1):222.
15. Feng C, Abdu FA, Mohammed AQ, Zhang W, Liu L, Yin G, et al. Prognostic impact of coronary microvascular dysfunction assessed by caIMR in overweight with chronic coronary syndrome patients. *Front Endocrinol*. 2022 Aug 10;13:922264.
  16. Zhou W, Lee JCY, Leung ST, Lai A, Lee TF, Chiang JB, et al. Long-Term Prognosis of Patients With Coronary Microvascular Disease Using Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2021 Mar;14(3):602–11.
  17. Fearon WF. Invasive Testing. In: *Chronic Coronary Artery Disease* [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2022 Dec 25]. p. 194–203. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323428804000145>
  18. Kerndt CC, Nagalli S. Dipyridamole. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554455/>
  19. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 Dec;72(23):2841–55.
  20. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NHJ, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, et al. Abnormal Epicardial Coronary Resistance in Patients With Diffuse Atherosclerosis but “Normal” Coronary Angiography. *Circulation*. 2001 Nov 13;104(20):2401–6.
  21. Gould KL, Nakagawa Y, Nakagawa K, Sdringola S, Hess MJ, Haynie M, et al. Frequency and Clinical Implications of Fluid Dynamically Significant Diffuse Coronary Artery Disease Manifest as Graded, Longitudinal, Base-to-Apex Myocardial Perfusion Abnormalities by Noninvasive Positron Emission Tomography. *Circulation*. 2000 Apr 25;101(16):1931–9.
  22. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HAJ. Microcirculation in Hypertension: A New Target for Treatment? *Circulation*. 2001 Aug 7;104(6):735–40.
  23. Zhou W, Brown JM, Bajaj NS, Chandra A, Divakaran S, Weber B, et al. Hypertensive coronary microvascular dysfunction: a subclinical marker of end organ damage and heart failure. *European Heart Journal*. 2020 Jul 1;41(25):2366–75.
  24. Kern A, Górný J, Zaleska M, Možeńska O, Bil J. Coronary microcirculation dysfunction in patients with arterial hypertension. *Arterial Hypertension*. 2018 Dec 28;22(4):151–5.
  25. Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, Pitkänen OP, Iida H, Viikari J, et al. Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998 Jul;32(1):147–53.
  26. Rakusan K. Vascularization of the Heart During Normal and Pathological Growth. In: *Advances in Organ Biology* [Internet]. Elsevier; 1999 [cited 2023 Jan 10]. p. 129–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569259008601664>

27. Mulvany MJ, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiological Reviews*. 1990 Oct 1;70(4):921–61.
28. Rizzoni D, Rosei EA. Small artery remodeling in hypertension and diabetes. *Current Science Inc*. 2006 Jan;8(1):90–5.
29. World Health Organization. Global report on diabetes [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2023 Jan 14]. 83 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871>
30. Su G, Mi S hua, Tao H, Li Z, Yang HX, Zheng H, et al. Impact of Admission Glycemic Variability, Glucose, and Glycosylated Hemoglobin on Major Adverse Cardiac Events After Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care*. 2013 Apr 1;36(4):1026–32.
31. Prior JO, Quiñones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Facta AD, Schindler TH, Sayre JW, et al. Coronary Circulatory Dysfunction in Insulin Resistance, Impaired Glucose Tolerance, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2005 May 10;111(18):2291–8.
32. Stirban A, Gawlowski T, Roden M. Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms. *Molecular Metabolism*. 2014 Apr;3(2):94–108.
33. Gao X, Zhang H, Schmidt AM, Zhang C. AGE/RAGE produces endothelial dysfunction in coronary arterioles in Type 2 diabetic mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2008 Aug;295(2):H491–8.
34. Ren X, Ren L, Wei Q, Shao H, Chen L, Liu N. Advanced glycation end-products decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Dec;16(1):52.
35. Yang J, Park Y, Zhang H, Xu X, Laine GA, Dellsperger KC, et al. Feed-forward signaling of TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B via IKK- $\beta$  pathway contributes to insulin resistance and coronary arteriolar dysfunction in type 2 diabetic mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2009 Jun;296(6):H1850–8.
36. Thengchaisri N, Hein T, Ren Y, Kuo L. Activation of Coronary Arteriolar PKC $\beta$ 2 Impairs Endothelial NO-Mediated Vasodilation: Role of JNK/Rho Kinase Signaling and Xanthine Oxidase Activation. *IJMS*. 2021 Sep 9;22(18):9763.
37. Tickerhoof MM, Farrell PA, Korzick DH. Alterations in rat coronary vasoreactivity and vascular protein kinase C isoforms in Type 1 diabetes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003 Dec;285(6):H2694–703.
38. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, et al. Regulation of Endothelial Constitutive Nitric Oxide Synthase Gene Expression in Endothelial Cells and In Vivo: A Specific Vascular Action of Insulin. *Circulation*. 2000 Feb 15;101(6):676–81.
39. Cameron NE, Cotter MA. Impaired contraction and relaxation in aorta from streptozotocin-diabetic rats: Role of polyol pathway. *Diabetologia*. 1992 Nov;35(11):1011–9.
40. Toth E, Racz A, Toth J, Kaminski PM, Wolin MS, Bagi Z, et al. Contribution of polyol pathway to arteriolar dysfunction in hyperglycemia. Role of oxidative stress, reduced NO, and

enhanced PGH<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> mediation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2007 Nov;293(5):H3096–104.

41. Hallam KM, Li Q, Ananthakrishnan R, Kalea A, Zou YS, Vedantham S, et al. Aldose Reductase and AGE-RAGE pathways: central roles in the pathogenesis of vascular dysfunction in aging rats: Aging & endothelial dysfunction. *Aging Cell*. 2010 Oct;9(5):776–84.
42. Jannapureddy S, Sharma M, Yepuri G, Schmidt AM, Ramasamy R. Aldose Reductase: An Emerging Target for Development of Interventions for Diabetic Cardiovascular Complications. *Front Endocrinol*. 2021 Mar 11;12:636267.
43. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000 Feb 1;105(3):311–20.
44. Kim J a, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction: Molecular and Pathophysiological Mechanisms. *Circulation*. 2006 Apr 18;113(15):1888–904.
45. Liu Y, Xie A, Singh AK, Ehsan A, Choudhary G, Dudley S, et al. Inactivation of Endothelial Small/Intermediate Conductance of Calcium-Activated Potassium Channels Contributes to Coronary Arteriolar Dysfunction in Diabetic Patients. *JAHA*. 2015 Aug 25;4(8):e002062.
46. Qian L ling, Liu X yu, Yu Z ming, Wang R xing. BK Channel Dysfunction in Diabetic Coronary Artery: Role of the E3 Ubiquitin Ligases. *Front Physiol*. 2020 May 29;11:453.
47. Guarini G, Ohanyan VA, Kmetz JG, DelloStritto DJ, Thoppil RJ, Thodeti CK, et al. Disruption of TRPV1-mediated coupling of coronary blood flow to cardiac metabolism in diabetic mice: role of nitric oxide and BK channels. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2012 Jul 15;303(2):H216–23.
48. 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 Jan 17;69(2):131–43.
49. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, et al. Structural Alterations in Subcutaneous Small Arteries of Normotensive and Hypertensive Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9):1238–44.
50. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular Structural and Functional Changes in Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence for the Roles of Abnormal Myogenic Responsiveness and Dyslipidemia. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3037–43.
51. Scalia R, Gong Y, Berzins B, Zhao LJ, Sharma K. Hyperglycemia Is a Major Determinant of Albumin Permeability in Diabetic Microcirculation. *Diabetes*. 2007 Jul 1;56(7):1842–9.
52. Alonso R, Mata P, De Andres R, Villacastin BP, Martínez-González J, Badimon L. Sustained long-term improvement of arterial endothelial function in heterozygous familial hypercholesterolemia patients treated with simvastatin. *Atherosclerosis*. 2001 Aug;157(2):423–9.

53. Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, Canty J, Cenko E, De Luca G, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease.' *Cardiovascular Research*. 2020 Mar 1;116(4):741–55.
54. Mangiacapra F, De Bruyne B, Peace AJ, Melikian N, Wijns W, Barbato E. High cholesterol levels are associated with coronary microvascular dysfunction: *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2012 Jul;13(7):439–42.
55. Hein TW, Liao JC, Kuo L. ox LDL specifically impairs endothelium-dependent, NO-mediated dilation of coronary arterioles. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2000 Jan 1;278(1):H175–83.
56. Vergnani L, Hatric S, Ricci F, Passaro A, Manzoli N, Zuliani G, et al. Effect of Native and Oxidized Low-Density Lipoprotein on Endothelial Nitric Oxide and Superoxide Production: Key Role of L -Arginine Availability. *Circulation*. 2000 Mar 21;101(11):1261–6.
57. Zhang C, Hein T, Wang W, Ren Y, Shipley R, Kuo L. Activation of JNK and xanthine oxidase by TNF- $\alpha$  impairs nitric oxide-mediated dilation of coronary arterioles. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2006 Feb;40(2):247–57.
58. Osto E, Matter CM, Kouroedov A, Malinski T, Bachschmid M, Camici GG, et al. *c-Jun N-Terminal Kinase 2* Deficiency Protects Against Hypercholesterolemia-Induced Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress. *Circulation*. 2008 Nov 11;118(20):2073–80.
59. Madsen MM, Bøttcher M, Nielsen TT, Czernin J. Altered Regulation of the Myocardial Microcirculation in Young Smokers. *Cardiology*. 2000;94(2):91–8.
60. Iwado Y, Yoshinaga K, Furuyama H, Ito Y, Noriyasu K, Katoh C, et al. Decreased endothelium-dependent coronary vasomotion in healthy young smokers. *Eur J Nucl Med*. 2002 Aug;29(8):984–90.
61. Park SM, Shim WJ, Song WH, Lim DS, Kim YH, Ro YM. Effects of Smoking on Coronary Blood Flow Velocity and Coronary Flow Reserve Assessed by Transthoracic Doppler Echocardiography. *Echocardiography*. 2006 Jul;23(6):465–70.
62. Ciftci O, Caliskan M, Gullu H, Erdogan D, Topcu S, Guler O, et al. Acute Effects of Smoking Light Cigarettes on Coronary Microvascular Functions. *Clin Cardiol*. 2009 Apr;32(4):210–4.
63. Gullu H, Caliskan M, Ciftci O, Erdogan D, Topcu S, Yildirim E, et al. Light cigarette smoking impairs coronary microvascular functions as severely as smoking regular cigarettes. *Heart*. 2007 Oct 1;93(10):1274–7.
64. Tanaka T, Oka Y, Tawara I, Sada T, Kira Y. Acute effects of nicotine content in cigarettes on coronary flow velocity and coronary flow reserve in men. *The American Journal of Cardiology*. 1998 Nov;82(10):1275–8.
65. Leone A, Giannini D, Bellotto C, Balbarini A. Passive Smoking and Coronary Heart Disease. *CVP*. 2004 Apr 1;2(2):175–82.



66. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular Effects of Secondhand Smoke: Nearly as Large as Smoking. *Circulation*. 2005 May 24;111(20):2684–98.
67. Jalali Z, Khademalhosseini M, Soltani N, Esmaeili Nadimi A. Smoking, alcohol and opioids effect on coronary microcirculation: an update overview. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Dec;21(1):185.
68. Khan NA, Lawyer G, McDonough S, Wang Q, Kassem NO, Kas-Petrus F, et al. Systemic biomarkers of inflammation, oxidative stress and tissue injury and repair among waterpipe, cigarette and dual tobacco smokers. *Tob Control*. 2020 Feb;29(Suppl 2):s102–9.
69. Ugur MG, Kutlu R, Kilinc I. The effects of smoking on vascular endothelial growth factor and inflammation markers: A case-control study. *Clin Respir J*. 2018 May;12(5):1912–8.
70. Luetrogon T, Rutqvist LE, Tangvarasittichai O, Andersson BÅ, Löfgren S, Usuwanthim K, et al. Interaction among smoking status, single nucleotide polymorphisms and markers of systemic inflammation in healthy individuals. *Immunology*. 2018 May;154(1):98–103.
71. Choi WJ, Lee JW, Cho A, Lee YJ. Dose-Dependent Toxic Effect of Cotinine-Verified Tobacco Smoking on Systemic Inflammation in Apparently Healthy Men and Women: A Nationwide Population-Based Study. *IJERPH*. 2019 Feb 11;16(3):503.
72. Miura H, Toyama K, Pratt PF, Gutterman DD. Cigarette smoking impairs Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase activity in the human coronary microcirculation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011 Jan;300(1):H109–17.
73. Rader F, Rashid M, Nguyen TT, Luong E, Kim A, Kim E, et al. E-Cigarette Use and Subclinical Cardiac Effects. *Circ Res*. 2020 Dec 4;127(12):1566–7.
74. Ungvari Z, Bailey-Downs L, Sosnowska D, Gautam T, Koncz P, Losonczy G, et al. Vascular oxidative stress in aging: a homeostatic failure due to dysregulation of NRF2-mediated antioxidant response. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011 Aug;301(2):H363–72.
75. Lee MYK, Wang Y, Vanhoutte PM. Senescence of Cultured Porcine Coronary Arterial Endothelial Cells Is Associated with Accelerated Oxidative Stress and Activation of NFκB. *J Vasc Res*. 2010;47(4):287–98.
76. Jin K. A Microcirculatory Theory of Aging. *Aging and disease*. 2019;10(3):676.
77. Rivard A, Fabre JE, Silver M, Chen D, Murohara T, Kearney M, et al. Age-Dependent Impairment of Angiogenesis. *Circulation*. 1999 Jan 12;99(1):111–20.
78. Cenko E, Ricci B, Kedev S, Kalpak O, Călmăc L, Vasiljevic Z, et al. The no-reflow phenomenon in the young and in the elderly. *International Journal of Cardiology*. 2016 Nov;222:1122–8.
79. Norton CE, Jacobsen NL, Sinkler SY, Manrique-Acevedo C, Segal SS. Female sex and Western-style diet protect mouse resistance arteries during acute oxidative stress. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2020 Mar 1;318(3):C627–39.

80. Kang LS, Chen B, Reyes RA, LeBlanc AJ, Teng B, Mustafa SJ, et al. Aging and estrogen alter endothelial reactivity to reactive oxygen species in coronary arterioles. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011 Jun;300(6):H2105–15.
81. Stanhewicz AE, Wenner MM, Stachenfeld NS. Sex differences in endothelial function important to vascular health and overall cardiovascular disease risk across the lifespan. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2018 Dec 1;315(6):H1569–88.
82. Koller A. Perspectives: Microvascular endothelial dysfunction and gender. *European Heart Journal Supplements*. 2014 Jan 1;16(suppl A):A16–9.
83. Somani YB, Pawelczyk JA, De Souza MJ, Kris-Etherton PM, Proctor DN. Aging women and their endothelium: probing the relative role of estrogen on vasodilator function. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2019 Aug 1;317(2):H395–404.
84. White RE, Gerrity R, Barman SA, Han G. Estrogen and oxidative stress: A novel mechanism that may increase the risk for cardiovascular disease in women. *Steroids*. 2010 Nov;75(11):788–93.
85. Shimokawa H, Suda A, Takahashi J, Berry C, Camici PG, Crea F, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. *Eur Heart J*. 2021 Nov 21;42(44):4592–600.
86. Likoff W, Segal BL, Kasparian H. Paradox of Normal Selective Coronary Arteriograms in Patients Considered to Have Unmistakable Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 1967 May 11;276(19):1063–6.
87. Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ. The coronary circulation in exercise training. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2012 Jan;302(1):H10–23.
88. Sirotnin BZ, Korneeva NV. Influence of smoking cessation on the microcirculatory bed in apparently healthy young people. *Ter arkh*. 2016;88(1):67.
89. Koller A, Laughlin MH, Cenko E, de Wit C, Tóth K, Bugiardini R, et al. Functional and structural adaptations of the coronary macro- and microvasculature to regular aerobic exercise by activation of physiological, cellular, and molecular mechanisms: ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper. *Cardiovascular Research*. 2022 Jan 29;118(2):357–71.
90. Guethlin M, Kasel AM, Copenrath K, Ziegler S, Delius W, Schwaiger M. Delayed Response of Myocardial Flow Reserve to Lipid-Lowering Therapy With Fluvastatin. *Circulation*. 1999 Feb 2;99(4):475–81.
91. Hiller KH, Ruile P, Kraus G, Bauer WR, Waller C. Tissue ACE inhibition improves microcirculation in remote myocardium after coronary stenosis: MR imaging study in rats. *Microvascular Research*. 2010 Dec;80(3):484–90.
92. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, Mehta PK, Minissian MB, Wei J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary

- microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J*. 2016 May 14;37(19):1504–13.
93. Villano A, Di Franco A, Nerla R, Sestito A, Tarzia P, Lamendola P, et al. Effects of Ivabradine and Ranolazine in Patients With Microvascular Angina Pectoris. *The American Journal of Cardiology*. 2013 Jul;112(1):8–13.
  94. Shah NR, Cheezum MK, Veeranna V, Horgan SJ, Taqueti VR, Murthy VL, et al. Ranolazine in Symptomatic Diabetic Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease: Impact on Microvascular and Diastolic Function. *JAHA*. 2017 May 5;6(5):e005027.
  95. Ott C, Jumar A, Striepe K, Friedrich S, Karg MV, Bramlage P, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Dec;16(1):26.
  96. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, Helmes M, Musters RJP, van der Velden J, et al. Cardiac Microvascular Endothelial Enhancement of Cardiomyocyte Function Is Impaired by Inflammation and Restored by Empagliflozin. *JACC: Basic to Translational Science*. 2019 Sep;4(5):575–91.
  97. Adingupu DD, Göpel SO, Grönros J, Behrendt M, Sotak M, Miliotis T, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin improves coronary microvascular function and cardiac contractility in prediabetic ob/ob<sup>-/-</sup> mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Dec;18(1):16.
  98. Ott C, Raff U, Schmidt S, Kistner I, Friedrich S, Bramlage P, et al. Effects of saxagliptin on early microvascular changes in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Dec;13(1):19.
  99. Berndt-Zipfel C, Michelson G, Dworak M, Mitry M, Löffler A, Pfützner A, et al. Vildagliptin in addition to metformin improves retinal blood flow and erythrocyte deformability in patients with type 2 diabetes mellitus – results from an exploratory study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Dec;12(1):59.
  100. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311–22.
  101. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834–44.
  102. Kaufmann PA, Gneccchi-Ruscione T, di Terlizzi M, Schäfers KP, Lüscher TF, Camici PG. Coronary Heart Disease in Smokers: Vitamin C Restores Coronary Microcirculatory Function. *Circulation*. 2000 Sep 12;102(11):1233–8.
  103. Myung SK, Ju W, Cho B, Oh SW, Park SM, Koo BK, et al. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013 Jan 18;346(jan18 1):f10–f10.

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ  
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

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