



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική

Διευθυντής:

Καθηγητής ΙΩΑΝΝΗΣ ΛΕΚΑΚΗΣ (2014 - 2017)

Καθηγητής ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΗΛΙΟΔΡΟΜΙΤΗΣ (2017 - σήμερα)

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΥ
ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑ, ΤΩΝ ΕΛΑΣΤΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΤΩΝ
ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΕΦΕΔΡΕΙΑΣ ΡΟΗΣ
ΣΕ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΠΡΩΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ι. ΠΑΥΛΙΔΗΣ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**

ΑΘΗΝΑ 2017

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΥ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑ, ΤΩΝ
ΕΛΑΣΤΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΤΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ
ΕΦΕΔΡΕΙΑΣ ΡΟΗΣ ΣΕ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΠΡΩΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.**

Γεώργιος Ι. Παυλίδης

Ημερομηνία αιτήσεως εκπόνησης διδακτορικής διατριβής: 30/07/2012

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 13/12/2012

Ημερομηνία ορισμού του θέματος της διδακτορικής διατριβής: 25/02/2013

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 09/06/2017

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Οικονομίδης Ιγνάτιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν» (Επιβλέπων)

Λαμπαδιάρη Βάια, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας – Σακχαρώδη Διαβήτη, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Μονάδα Έρευνας και Διαβητολογικό Κέντρο Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Λεκάκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δημητριάδης Γεώργιος, Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, Μονάδας Έρευνας και Διαβητολογικού Κέντρου Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Λεκάκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Διευθυντής Β' Καρδιολογικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Οικονομίδης Ιγνάτιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Χατζηαγγελάκη Ερυφίλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας – Σακχαρώδη Διαβήτη, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Μονάδα Έρευνας και Διαβητολογικό Κέντρο Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Παρίσης Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Λαμπαδιάρη Βάια, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας – Σακχαρώδη Διαβήτη, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Μονάδα Έρευνας και Διαβητολογικό Κέντρο Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Σφηκάκης Πέτρος, Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Λαϊκό Νοσοκομείο.

**ΕΚ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΥ ΟΡΚΟΥ
ΚΕΙΜΕΝΟ**



« ΟΜΝΥΜΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ
ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ
ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ
ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ
ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ
ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ
ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ. ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ
ΤΟΙΗΝΔΕ. ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.
ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ'
ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ
ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ. Α Δ' ΑΝ
ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ
ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ,
ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ
ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ
ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ
ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ
ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ. ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ
ΕΠΑΓΓΕΛΙΑΝ ΕΠΙΤΕΛΟΥΝΤΙ ΕΙΗ ΜΟΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΑΡΩΓΟΝ
ΚΤΗΣΑΣΘΑΙ ΕΝ ΤΩ ΒΙΩ »

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

Στη μνήμη του πατέρα μου με αγάπη και ευγνωμοσύνη

Στη μητέρα μου και τον αδελφό μου για την αγάπη και τη συμπαράστασή τους

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Βιογραφικό σημείωμα.....	13
Πρόλογος.....	22
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι. Σακχαρώδης διαβήτης και καρδιαγγειακή νόσος.....	25
1. Γενικά.....	25
2. Ενδοθήλιο.....	28
2.1. Λειτουργία ενδοθηλίου και αγγειακή ομοιόσταση.....	28
2.2. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αθηρωμάτωση.....	32
2.3. Επιδράσεις της ινσουλίνης στο αγγειακό ενδοθήλιο.....	34
3. Η μοριακή βάση της καρδιαγγειακής νόσου στο σακχαρώδη διαβήτη.....	37
3.1. Η φυσική ιστορία της καρδιαγγειακής νόσου στο σακχαρώδη διαβήτη.....	37
3.2. Η παθοφυσιολογία της αντίστασης στην ινσουλίνη στο σακχαρώδη διαβήτη.....	38
3.3. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οξειδωτικό stress και αγγειακή φλεγμονή.....	41
3.4. Δυσλειτουργία μακροφάγων.....	42
3.5. Αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία.....	43
3.6. Διαταραχές πήξης και λειτουργία αιμοπεταλίων.....	45
3.7. Διαβητική μυοκαρδιοπάθεια.....	45
3.8. Μεταβολικό σύνδρομο.....	46

3.9. Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα και επανόρθωση αγγείων.....	48
3.10. Συμπεράσματα.....	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ II. Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας.....	50
1. Γενικά.....	50
2. Δομή του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα.....	51
2.1. Πρωτεογλυκάνες.....	51
2.2. Γλυκοπρωτεΐνες.....	54
2.3. Διαλυτά συστατικά.....	58
3. Φυσιολογικές λειτουργίες του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα.....	59
3.1. Ο γλυκοκάλυκας ως ρυθμιστής της διαπερατότητας του ενδοθηλίου.....	59
3.2. Ο γλυκοκάλυκας ως μετατροπέας των μηχανικών δυνάμεων.....	60
3.3. Ο γλυκοκάλυκας ως κέντρο ελέγχου του μικροπεριβάλλοντος των αγγείων.....	61
4. Μεταβολές των λειτουργιών του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα που προκαλούνται από την φλεγμονή.....	65
4.1. Μεσολαβητές εκλυόμενοι κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, που συμβάλλουν στην αποδόμηση του γλυκοκάλυκα.....	66
4.2. Άλλοι μεσολαβητές.....	68
5. Παθοφυσιολογικές συνέπειες των μεταβολών στη δομή και λειτουργία του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα.....	69
6. Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας και σακχαρώδης διαβήτης.....	72
7. Τεχνικές απεικόνισης του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα.....	74

ΚΕΦΑΛΑΙΟ III. Αρτηριακή σκληρία.....	81
1. Παθοφυσιολογία.....	81
2. Δείκτες εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας.....	83
3. Παράγοντες που επηρεάζουν δυσμενώς τις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών.....	88
4. Κλινική σημασία και προγνωστικός ρόλος της αρτηριακής σκληρίας.....	91
5. Σακχαρώδης διαβήτης και αρτηριακή σκληρία.....	94
ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV. Στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR).....	102
1. Η έννοια της στεφανιαίας εφεδρείας ροής (CFR).....	102
2. Μεθοδολογία.....	106
3. Ενδείξεις για τον υπολογισμό της CFR.....	112
4. Παράγοντες που περιορίζουν την CFR.....	113
5. Πόσο η μικροαγγειακή στεφανιαία νόσος μπορεί να μειώσει την CFR;.....	116
6. Καταστάσεις όπου η στεφανιαία μικροκυκλοφορία είναι επηρεασμένη.....	118
7. Προγνωστική αξία της επηρεασμένης CFR.....	122
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	123
ΚΕΦΑΛΑΙΟ VI. Μελέτη των μεταβολών του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών και της στεφανιαίας εφεδρείας ροής σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη.....	124

1. Εισαγωγή – σκοπός της μελέτης.....	124
2. Μεθοδολογία.....	127
2.1. Σχεδιασμός της μελέτης.....	127
2.2. Πληθυσμός μελέτης.....	127
2.3. Εργαστηριακές μετρήσεις.....	129
2.4. Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης.....	130
2.5. Μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας.....	131
2.6. Ηχωκαρδιογραφική μελέτη.....	131
2.7. Doppler ηχωκαρδιογραφία.....	132
2.8. Μέτρηση της CFR.....	133
2.9. Δύο διαστάσεων παραμόρφωση και ανάλυση του ρυθμού παραμόρφωσης.....	133
2.10. Συσπείρωση και αποσυσπείρωση της αριστερής κοιλίας.....	134
2.11. Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας.....	136
3. Στατιστική ανάλυση.....	137
4. Αποτελέσματα.....	139
4.1. Κλινικά χαρακτηριστικά των 3 ομάδων της μελέτης.....	139
4.2. Διαφορές στους βιοχημικούς δείκτες μεταξύ των ομάδων της μελέτης.....	140
4.3. Συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με την αρχική αγγειακή και στεφανιαία λειτουργία.....	140
4.4. Αρχικά επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης και αντίστοιχα επίπεδα κατά τη διάρκεια της OGTT.....	141
4.4.1. Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ.....	141
4.4.2. Δυσγλυκαιμικοί.....	141

5. Αρχικές τιμές αγγειακών δεικτών και αντίστοιχες τιμές κατά τη διάρκεια της OGTT.....	142
5.1. Αορτική σκληρία.....	142
5.1.1. Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ.....	142
5.1.2. Δυσγλυκαιμικοί.....	142
5.2. Κεντρική αρτηριακή πίεση.....	143
5.2.1. Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ.....	143
5.2.2. Δυσγλυκαιμικοί.....	144
5.3. Στεφανιαία κυκλοφορία.....	144
5.3.1. Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ.....	144
5.3.2. Δυσγλυκαιμικοί.....	145
5.4. Συσχέτιση των μεταβολών της γλυκόζης και της ινσουλίνης με τις μεταβολές των αγγειακών δεικτών.....	145
5.5. Συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με τις αρχικές τιμές των δεικτών παραμόρφωσης του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας.....	146
5.6. Συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με το αρχικό πάχος του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα.....	147
5.7. Συσχέτιση του PBR με τις αρχικές τιμές των δεικτών παραμόρφωσης του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας.....	147
5.8. Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας.....	147
5.8.1. Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ.....	147
5.8.2. Δυσγλυκαιμικοί.....	148
5.9. Speckle tracking ανάλυση.....	148

5.9.1. Επιμήκης παραμόρφωση.....	148
5.9.1.1. Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ.....	148
5.9.1.2. Δυσγλυκαιμικοί.....	149
5.9.2. Ταχύτητες συσπείρωσης και αποσυσπείρωσης του μυοκαδίου της αριστερής κοιλίας.....	149
5.9.2.1. Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ.....	149
5.9.2.2. Δυσγλυκαιμικοί.....	150
5.10. Συσχέτιση των επιπέδων γλυκόζης με τον γλυκοκάλυκα και τους δείκτες παραμόρφωσης του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της OGTT.....	151
5.11. Αρχικές τιμές των δεικτών παραμόρφωσης του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας για την αναγνώριση των συγγενών πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.....	151
6. Πίνακες και διαγράμματα.....	153
7. Συζήτηση.....	166
7.1. Ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος στους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ.....	167
7.2. Οξείες μεταβολές των αγγειακών δεικτών κατά τη διάρκεια της OGTT.....	168
7.3. Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας.....	169
7.4. Διαταραχή της παραμόρφωσης του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας στους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ και τους δυσγλυκαιμικούς.....	170
7.5. Οξείες μεταβολές των δεικτών παραμόρφωσης της	

αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της ΟGTT.....	172
8. Περιορισμοί της μελέτης.....	174
9. Συμπεράσματα.....	175
ΚΕΦΑΛΑΙΟ VII. Περίληψη.....	177
ΚΕΦΑΛΑΙΟ VIII. Περίληψη στην αγγλική γλώσσα.....	180
ΚΕΦΑΛΑΙΟ IX. Βιβλιογραφικές αναφορές.....	182

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο: Γεώργιος Παυλίδης

Όνομα πατρός: Ιωάννης

Όνομα μητρός: Ιωάννα

Ημερομηνία γεννήσεως: 4 Ιουνίου 1980

Τόπος γεννήσεως: Αθήνα

Οικογενειακή κατάσταση: Άγαμος

Διεύθυνση: Χατζηχρήστου 12, 11742, Αθήνα

Τηλέφωνο οικίας: (+30) 210-9240432

Κινητό τηλέφωνο: (+30) 6946-105699

E-mail: geo_pavlidis@yahoo.gr

Απολυτήριο λυκείου: 14^ο Γενικό Λύκειο Αθηνών, 1998.

Ξένες γλώσσες: Αγγλικά (Certificate of Competency in English, University of Michigan)

Άλλες γνώσεις: Γνώση και χρήση Η/Υ

Σπουδές:

- **2005-2011:** Εισαγωγή κατόπιν Κατατακτηρίων εξετάσεων στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.
Βαθμός Πτυχίου: «Άριστα» (8,55)

- **2011:** Άδεια ασκήσεως Ιατρικού επαγγέλματος: Περιφέρεια Αττικής (Νομαρχία Αθηνών).
- **2000-2004:** Εισαγωγή κατόπιν Πανελληνίων εξετάσεων στο Τμήμα Νοσηλευτικής της Σχολής Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας του Τ.Ε.Ι. Αθήνας. Βαθμός Πτυχίου: «Άριστα» (8,81)

Υποτροφίες:

- **2000-2001:** Υποτροφία και Βραβείο Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών (Ι.Κ.Υ.) για άριστη επίδοση.
- **2001-2002:** Υποτροφία Ι.Κ.Υ.

Στρατιωτική θητεία: Πολεμικό Ναυτικό, στρατεύσιμος δίοπτος Νοσηλευτής (14/05/2008 – 14/05/2009) σε Κ.Ε. Πόρου, Ναυτικό Νοσοκομείο Σαλαμίνας και Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών.

Παρούσα θέση: Μάιος 2014 - σήμερα Ειδικευόμενος Ιατρός Παθολογίας, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Μονάδα Έρευνας και Διαβητολογικό Κέντρο Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικών» (Διευθυντής: Καθηγητής Γεώργιος Δ. Δημητριάδης).

Ερευνητική δραστηριότητα:

- **Μάρτιος 2012 - Δεκέμβριος 2013:** Επιστημονικός Συνεργάτης Β΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν. «Αττικών» (Διευθύντρια: Καθηγήτρια Μ. Αναστασίου-Νανά).
- **Μάρτιος 2012 - σήμερα:** Συμμετοχή σε μελέτες της Β΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής που αφορούν την αρτηριακή σκληρία, τη στεφανιαία μικροκυκλοφορία, τον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα και τη

λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας σε διαβητικούς, υπέρτασικούς, στεφανιαίους και πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωρίαση και πνευμονική υπέρταση ασθενείς, καθώς και σε καπνιστές που παρακολουθούν πρόγραμμα διακοπής του καπνίσματος υπό την εποπτεία του Καθηγητού κ. Ιωάννη Λεκάκη.

Μέλος επιστημονικών εταιριών:

- Member of ESC Working Group on Peripheral Circulation.
- Μέλος - πυρήνα Επιστημονικής Ένωσης Προληπτικής Καρδιολογίας Ελληνικού Κολλεγίου Καρδιολογίας.

Σεμινάρια:

- Σεμινάριο Βασικής Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και χρήσης Αυτόματου Εξωτερικού Απινιδωτή (BLS/AED Provider Course) του ERC. 6 Δεκεμβρίου 2011, Αθήνα.

Παρακολούθηση ελληνικών και διεθνών συνεδρίων – σεμιναρίων – ημερίδων: 48

Συμμετοχή με ανακοινώσεις σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια:

α) σε ελληνικά συνέδρια: 49

β) σε διεθνή συνέδρια: 45

Βραβεύσεις ερευνητικών πρωτοκόλλων / έπαινοι εργασιών:

- 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λιπιδιολογίας, Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής νόσου. Βραβείο καλύτερου ερευνητικού πρωτοκόλλου 2012: «Η επίδραση της διακοπής καπνίσματος με τη χορήγηση

φαρμακευτικών σκευασμάτων στις ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος και στον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα σε καπνιστές που εντάσσονται σε πρόγραμμα διακοπής καπνίσματος». Μ. Μαρίνου, Κ. Κουρέα, Η. Τσούγκος, Γ. Παυλίδης, Ι. Παπαδάκης, Ι. Οικονομίδης. Αθήνα, 18 Οκτωβρίου 2012.

- 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λιπιδιολογίας, Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής νόσου. Βραβείο καλύτερου ερευνητικού πρωτοκόλλου 2013: «Μελέτη των μεταβολών του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα και των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών σε ασθενείς με μη καλά ρυθμιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 πριν και μετά την τροποποίηση της αντιδιαβητικής αγωγής». Ι. Οικονομίδης, Γ. Παυλίδης, Κ. Τύμπας, Β. Λαμπαδιάρη, Φ. Κουσαθανά, Γ. Δημητριάδης. Αθήνα, 3 Οκτωβρίου 2013.
- 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λιπιδιολογίας, Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής νόσου. Βραβείο καλύτερου ερευνητικού πρωτοκόλλου 2014: «Μελέτη της επίδρασης των αγωνιστών των υποδοχέων του Glucagon like peptide -1 (GLP-1) στις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών, στον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα και στη στεφανιαία εφεδρεία ροής σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και σακχαρώδη διαβήτη». Ι. Οικονομίδης, Γ. Παυλίδης, Ι. Λεκάκης, Β. Λαμπαδιάρη, Φ. Κουσαθανά, Γ. Δημητριάδης. Αθήνα, 18 Οκτωβρίου 2014.
- 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λιπιδιολογίας, Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής νόσου. Βραβείο καλύτερης αναρτημένης εργασίας: «Η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες βελτιώνει την ενδοθηλιακή και στεφανιαία μικροκυκλοφορία παράλληλα με την μυοκαρδιακή

- παραμόρφωση και συσπείρωση της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ψωρίαση». Ι. Οικονομίδης, Μ. Βαρούδη, Ε. Παπαδαυίδ, Κ. Θεοδωρόπουλος, Χ. Στάμου, Σ. Γιατράκου, Δ. Κουμάκη, Ι. Παπαδάκης, Γ. Παυλίδης, Ε. Τριανταφυλλίδη, Μ. Αναστασίου-Νανά, Δ. Ρηγόπουλος, Ι. Λεκάκης. Αθήνα, 18 Οκτωβρίου 2014.
- 35^ο Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο. Βραβείο καλύτερου ερευνητικού πρωτοκόλλου 2014 «Μελέτη της επίδρασης του remote ischaemic conditioning στις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών και στον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο». Ι. Οικονομίδης, Γ. Παυλίδης, Μ. Βαρούδη, Ε. Ηλιοδρομίτης, Ι. Λεκάκης. Αθήνα, 23 Οκτωβρίου 2014.
 - 18^ο Πανελλήνιο συνέδριο Λιπιδιολογίας, Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής νόσου. Βραβείο καλύτερου ερευνητικού πρωτοκόλλου 2015: «Η επίδραση της χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου στις ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος και στον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα σε καπνιστές». Ι. Οικονομίδης, Κ. Κουρέα, Γ. Παυλίδης, Σ. Βλάχος, Δ. Βλαστός, Μ. Βαρούδη, Λ. Παλαιοδήμος, Ι. Λεκάκης. Αθήνα, 22 Οκτωβρίου 2015.
 - 25^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο. Έπαινος καλύτερης εργασίας, που υποβλήθηκε στο Συνέδριο, για το γνωστικό αντικείμενο «Φυσιολογία και Παθοφυσιολογία του Αναπνευστικού συστήματος- Πνευμονική Υπέρταση-Εντατική Θεραπεία» για την εργασία: Η ικανότητα προς άσκηση ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση υπό ειδική φαρμακευτική αγωγή σχετίζεται αντίστροφα με τη λειτουργικότητα του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα και την αυξημένη

αορτική σκληρία. Ε. Τριανταφυλλίδη, Ο. Αποστολοπούλου, Γ. Παυλίδης, Λ. Παλαιοδήμος, Μ. Βαρούδη, Α. Παππάς, Ι. Οικονομίδης, Α. Άνθη, Η. Τσαγκάρης, Σ. Ορφανός, Ι. Λεκάκης, Α. Αρμαγανίδης. Αθήνα, 26 Ιουνίου 2016.

- 19^ο Πανελλήνιο συνέδριο Λιπιδιολογίας, Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής νόσου. Βραβείο καλύτερου ερευνητικού πρωτοκόλλου 2016: «Μελέτη της επίδρασης της αναστολής της ιντερλευκίνης-6 στη στεφανιαία ροή, την ενδοθηλιακή λειτουργία, την αρτηριακή σκληρία και τη λειτουργία της αριστερή κοιλίας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ρευματοειδή αρθρίτιδα». Ι. Οικονομίδης, Π. Κατσιμπρή, Ι. Ανδρεάδου, Γ. Παυλίδης, Δ. Μπούμπας, Ι. Λεκάκης. Αθήνα, 13 Οκτωβρίου 2016.

Μετάφραση ιατρικών βιβλίων:

- Εγχειρίδιο Ηχωκαρδιογραφίας The Washington Manual, Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης: Καθηγητής Ι. Λεκάκης, Μετάφραση: Γ. Παυλίδης, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., Αθήνα 2014.

Δημοσιεύσεις:

α) σε διεθνή περιοδικά:

1. Similarities in Coronary Function and Myocardial Deformation Between Psoriasis and Coronary Artery Disease: The Role of Oxidative Stress and Inflammation. Ikonomidis I, Makavos G, Papadavid E, Varoudi M, Andreadou I, Gravanis K, Theodoropoulos K, Pavlidis G, Triantafyllidi H, Parissis J, Paraskevaidis I, Rigopoulos D, Lekakis J. Can J Cardiol. 2014 Mar;31(3):287-95.

2. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. Ikonomidis I, Tzortzis S, Andreadou I, Paraskevaïdis I, Katseli C, Katsimbri P, Pavlidis G, Parissis J, Kremastinos D, Anastasiou-Nana M, Lekakis J. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Jul;7(4):619-28.
3. Is Arterial Hypertension Control Enough to Improve Aortic Stiffness in Untreated Patients With Hypertension? A 3-Year Follow-Up Study. Triantafyllidi H, Trivilou P, Ikonomidis I, Kontsas K, Tzortzis S, Pavlidis G, Lekakis J. *Angiology*. 2014 Sep;66(8):759-65.
4. Insulin resistance and acute glucose changes determine arterial elastic properties and coronary flow reserve in dysglycaemic and first-degree relatives of diabetic patients. Ikonomidis I, Lambadiari V, Pavlidis G, Koukoulis C, Kousathana F, Varoudi M, Spanoudi F, Maratou E, Parissis J, Triantafyllidi H, Paraskevaïdis I, Dimitriadis G, Lekakis J. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):455-62.
5. The Association of Elevated HDL Levels With Carotid Atherosclerosis in Middle-Aged Women With Untreated Essential Hypertension. Triantafyllidi H, Pavlidis G, Trivilou P, Ikonomidis I, Tzortzis S, Xenogiannis I, Schoinas A, Lekakis J. *Angiology*. 2015 Nov;66(10):904-10.
6. Association of arterial stiffness with coronary flow reserve in revascularized coronary artery disease patients. Tritakis V, Tzortzis S, Ikonomidis I, Dima K, Pavlidis G, Trivilou P, Paraskevaïdis I, Katsimaglis G, Parissis J, Lekakis J. *World J Cardiol*. 2016 Feb 26;8(2):231-9.

7. Severity of Alopecia Predicts Coronary Changes and Arterial Stiffness in Untreated Hypertensive Men. Triantafyllidi H, Grafakos A, Ikonomidis I, Pavlidis G, Trivilou P, Schoinas A, Lekakis J. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017 Jan;19(1):51-57.
8. The independent relationship of blood pressure load with target organ damage in untreated hypertensive patients: the role of dipping status. Triantafyllidi H, Xenogiannis I, Ikonomidis I, Pavlidis G, Schoinas A, Palaiodimos L, Vlachos S, Lekakis J. Blood Press Monit. 2016 Dec;21(6):366-368.
9. Early detection of left ventricular dysfunction in first-degree relatives of diabetic patients by myocardial deformation imaging: The role of endothelial glycocalyx damage. Ikonomidis I, Pavlidis G, Lambadiari V, Kousathana F, Varoudi M, Spanoudi F, Maratou E, Parissis J, Triantafyllidi H, Dimitriadis G, Lekakis. Int J Cardiol. 2017 Apr 15;233:105-112.
10. The independent association of two "priceless" parameters: Pulse pressure and red cell distribution width in recently diagnosed hypertensive patients. Triantafyllidi H, Palaiodimos L, Ikonomidis I, Schoinas A, Pavlidis G, Trivilou P, Lekakis J. Hellenic J Cardiol. 2016 Nov 17.
11. Effects of varenicline and nicotine replacement therapy on arterial elasticity, endothelial glycocalyx and oxidative stress during a 3-month smoking cessation program. Ikonomidis I, Marinou M, Vlastos D, Kourea K, Andreadou I, Liarakos N, Triantafyllidi H, Pavlidis G, Tsougos E, Parissis J, Lekakis J. Atherosclerosis. 2017 May 13;262:123-130.

β) σε ελληνικά περιοδικά:

1. Βασική Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση και Αυτόματη Εξωτερική Απινίδωση: Διερεύνηση γνώσεων φοιτητών Νοσηλευτικής Β΄ ΤΕΙ Αθήνας. Τριφόνη Ρ, Παυλίδης Γ, Μπομπάι ΔΕ, Παλάζη Ο, Βασιλειάδου Α. Νοσηλευτική. 2005,44(2):229-37.
2. Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση και Αυτόματη Εξωτερική Απινίδωση Ενήλικα. Οδηγίες 2005. Παυλίδης Γ, Μπομπάι ΔΕ, Τριφόνη Ρ. Νοσηλευτική. 2007,46(1):21-30.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διδακτορική διατριβή που ακολουθεί αποτελεί μια προσπάθεια μελέτης των μεταβολών του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών και της στεφανιαίας εφεδρείας ροής σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Τμήματα της παρούσας διατριβής δημοσιεύθηκαν σε Ελληνικά και Διεθνή συνέδρια, καθώς και στα ξενόγλωσσα επιστημονικά περιοδικά: α) *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):455-62. "Insulin resistance and acute glucose changes determine arterial elastic properties and coronary flow reserve in dysglycaemic and first-degree relatives of diabetic patients." Ikonomidis I, Lambadiari V, Pavlidis G, Koukoulis C, Kousathana F, Varoudi M, Spanoudi F, Maratou E, Parissis J, Triantafyllidi H, Paraskevaidis I, Dimitriadis G, Lekakis J. και β) *Int J Cardiol*. 2017 Apr 15;233:105-112. "Early detection of left ventricular dysfunction in first-degree relatives of diabetic patients by myocardial deformation imaging: The role of endothelial glycocalyx damage." Ikonomidis I, Pavlidis G, Lambadiari V, Kousathana F, Varoudi M, Spanoudi F, Maratou E, Parissis J, Triantafyllidi H, Dimitriadis G, Lekakis.

Η μελέτη διενεργήθηκε εξ'ολοκλήρου στη Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Π.Γ.Ν. «Αττικόν», στο Υπερηχογραφικό Εργαστήριο και στο Εργαστήριο Προληπτικής Καρδιολογίας υπό τη συνεχή επίβλεψη και καθοδήγηση του Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας Κου Ιγνάτιου Οικονομίδη.

Ο Κος Ι. Οικονομίδης με εισήγαγε, με κατ'ύψην και μου συμπαραστάθηκε με τις συνεχείς προσπάθειες και παρενέσεις του στα πρώτα

μου βήματα στο χώρο της επιστημονικής έρευνας. Χωρίς τη διαρκή επιστημονική και ηθική συμπαράστασή του η παρούσα μελέτη θα ήταν αδύνατον να πραγματοποιηθεί και να ολοκληρωθεί με επιτυχία. Του απευθύνω ένα μεγάλο και ειλικρινές ευχαριστώ.

Όλα τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη προήλθαν από το Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο της Επίκουρης Καθηγήτριας Παθολογίας – Σακχαρώδη Διαβήτη της Β΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Κας Βάιας Λαμπαδιάρης, την οποία ευχαριστώ ιδιαίτερα για την πολύτιμη συμβολή της, την επίβλεψη και την αμέριστη στήριξή της καθ'όλη τη διάρκεια της ερευνητικής αυτής προσπάθειας.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Καρδιολογίας Κο Ιωάννη Λεκάκη για την πολύτιμη στήριξη που μου παρείχε αφειδώς στα πρώτα βήματά μου στον χώρο της Ιατρικής έρευνας, τη συμπαράσταση καθ'όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διατριβής, την επίβλεψη και την καθοδήγηση με τις εποικοδομητικές συμβουλές του.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου στον Διευθυντή της Β΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Καθηγητή Κο Γεώργιο Δημητριάδη, για την καθοριστική συμβολή του με τις πολύτιμες συμβουλές του στη συγγραφή και δημοσίευση των αποτελεσμάτων της παρούσας διατριβής.

Αθήνα, Ιούλιος 2017

Γεώργιος Ι. Παυλίδης

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι. Σακχαρώδης διαβήτης και καρδιαγγειακή νόσος.

1. Γενικά

Ο αυξανόμενος επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) παγκοσμίως είχε ως αποτέλεσμα περίπου 360 εκατομμύρια άτομα να πάσχουν από ΣΔ το 2011, από τα οποία πάνω από το 95% να έχει ΣΔ τύπου 2. Ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί σε 552 εκατομμύρια έως το 2030. Αν συνυπολογιστούν και τα περίπου 300 εκατομμύρια αυτών που βρίσκονται στο στάδιο του προδιαβήτη (διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και ευγλυκαιμική αντίσταση στην ινσουλίνη) τότε μπορεί κανείς να αντιληφθεί το μέγεθος του προβλήματος.¹ Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι μισοί περίπου από τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 παραμένουν αδιάγνωστοι, δεδομένου ότι επί πολλά έτη η νόσος διαδράμει χωρίς να προκαλεί συμπτώματα.

Οι επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα αποτελούν την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας για τα άτομα με ΣΔ. Υπολογίζεται ότι περίπου το 75% των ασθενών με ΣΔ θα καταλήξει από καρδιαγγειακό νόσημα. Επίσης, ο ΣΔ αυξάνει τον κίνδυνο για αγγειακή νόσο κατά 2-4 φορές. Άτομα με ΣΔ έχουν 40 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν μείζον καρδιαγγειακό επεισόδιο από ότι να εγκαταστήσουν τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια.²

Η θνησιμότητα των ασθενών με ΣΔ που εμφανίζουν οξύ στεφανιαίο επεισόδιο είναι 50% μεγαλύτερη από εκείνη ατόμων χωρίς ΣΔ. Η πτωχή πρόγνωση οφείλεται κυρίως στην εμφάνιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Στη μελέτη Framingham η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν διπλάσια

στους άνδρες με ΣΔ και πενταπλάσια στις διαβητικές γυναίκες σε σύγκριση με άτομα χωρίς διαβήτη.³

Άτομα με ΣΔ χωρίς στεφανιαία νόσο έχουν τον ίδιο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου με εκείνο ατόμων χωρίς ΣΔ με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ οι διαβητικές προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χάνουν το προνόμιο του φύλου τους έναντι της στεφανιαίας νόσου.⁴

Η εφαρμογή μέτρων όπως οι πολιτικές διακοπής του καπνίσματος, η καλύτερη αναγνώριση και αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης και η χορήγηση αποτελεσματικών υπολιπιδαιμικών φαρμάκων είχαν ως αποτέλεσμα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών να μειωθεί σταδιακά η οφειλόμενη σε ισχαιμική νόσο της καρδιάς θνησιμότητα στο γενικό πληθυσμό, χωρίς όμως το όφελος αυτό να παρατηρείται σε άτομα με ΣΔ,⁵ ενώ παράλληλα η παγκόσμια αύξηση της επίπτωσης του ΣΔ τύπου 2 απειλεί να ανατρέψει αυτήν την πτώση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια.

Μέχρι πρόσφατα οριακές καταστάσεις δυσανεξίας στη γλυκόζη [διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (Impaired Fasting Glucose, IFG), διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης (Impaired Glucose Tolerance, IGT)] θεωρούνταν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ μόνον. Ωστόσο συστηματική αξιολόγηση διαθέσιμων βάσεων δεδομένων, όπως αναφέρθηκε από την ομάδα DECODE, έδειξε ότι η σχέση μεταξύ γλυκαιμίας και καρδιαγγειακού κινδύνου αρχίζει εντός του «φυσιολογικού» εύρους των τιμών γλυκόζης αίματος.⁵ Είναι χαρακτηριστικό ότι μια αύξηση της τάξης του 1% για την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) σχετίζεται με αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 21% και αντίστοιχη αύξηση της

θνησιμότητας κατά 22% στις γυναίκες και κατά 28% στους άνδρες, υποδηλώνοντας μια σχεδόν γραμμική σχέση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και καρδιαγγειακού κινδύνου.⁶ Τόσο η υπεργλυκαιμία νηστείας όσο και η μεταγευματική υπεργλυκαιμία συσχετίζονται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο,⁷ αν και υπάρχουν αρκετές αναφορές που υποστηρίζουν ότι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία συσχετίζεται ισχυρότερα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο από ότι η υπεργλυκαιμία νηστείας.^{8,9}

Οι συνηθέστερα παρατηρούμενες καρδιακές διαταραχές σε κλινικές μελέτες ασυμπτωματικών ασθενών με ΣΔ είναι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η διαταραχή του χρόνου ισοογκωτικής χάλασης και πλήρωσης των κοιλιών, ιδιαίτερα μεταξύ των διαβητικών γυναικών. Υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτή η προτίμηση για τις γυναίκες μπορεί να σχετίζεται με την προκαλούμενη από τα οιστρογόνα ενεργοποίηση του γονιδίου Akt-1 και με τις μεταγραφικές επιδράσεις επί των μυοκαρδιακών κυττάρων.¹⁰

Η αγγειακή νόσος που συνδέεται με το ΣΔ από πλευράς παθολογοανατομικών βλαβών είναι δυνατό να είναι μη ειδική ή ειδική. Μη ειδική αγγειακή νόσος, με τη μορφή της αθηροσκλήρυνσης παρατηρείται κυρίως στα μεγάλα αγγεία ιδίως των κάτω άκρων, αλλά και της καρδιάς και του εγκεφάλου, κατά κανόνα σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Ειδική αγγειακή νόσος που συνδέεται με το ΣΔ χαρακτηρίζεται από μικροαγγειοπαθητικές βλάβες ή ενδοθηλιακές αλλοιώσεις των αρτηριολίων και παρατηρείται στα μικρά αγγεία, σε όλες τις ηλικίες ασθενών με ΣΔ. Η μικροαγγειοπάθεια του ΣΔ χαρακτηρίζεται από πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς, του νεφρικού σπειράματος, του εγκεφάλου, του μυοκαρδίου και του παγκρέατος.¹¹

2. Ενδοθήλιο

2.1. Λειτουργία ενδοθηλίου και αγγειακή ομοιόσταση

Το ενδοθήλιο είναι ένας μονόστιχος χιτώνας κυττάρων που αποτελεί τον εσωτερικό χιτώνα των αιμοφόρων αγγείων (αρτηριών, φλεβών και τριχοειδών) και του λεμφικού συστήματος και ως εκ τούτου βρίσκεται σε επαφή με το αίμα, τη λέμφο, καθώς και με τα κυκλοφορούντα κύτταρα του αίματος. Ο όρος ενδοθήλιο χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1865 από τον Σουηδό ανατόμο Wilhelm His. Έκτοτε, έως και τα τέλη της δεκαετίας του 1970, αυτή η μονοκυτταρική στιβάδα θεωρούνταν μία απλή ημιδιαπερατή μεμβράνη που χωρίζει τον αυλό των αγγείων από το αγγειακό τοίχωμα. Σήμερα, το ενδοθήλιο αναγνωρίζεται ως ένα αυτοτελές μεταβολικό και ενδοκρινές όργανο που παράγει έναν αριθμό τοπικά ενεργών μεσολαβητών¹² συμπεριλαμβανομένου του μονοξειδίου του αζώτου (NO), της προστακυκλίνης, της αγγειοτενσίνης II, της ενδοθηλίνης και του υπερπολωτικού παράγοντα του ενδοθηλίου (Πίνακας 1).

Οι βασικές λειτουργίες του ενδοθηλίου είναι:

α) Ρύθμιση του αγγειακού τόνου: Αυτό επιτυγχάνεται με την παραγωγή αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Πίνακας 1). Υπό φυσιολογικές συνθήκες επικρατεί η δράση των αγγειοδιασταλτικών παραγόντων και προκαλείται αγγειοδιαστολή, ενώ όταν υπάρχει αθηροσκλήρωση επικρατούν οι αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες και προκαλείται αγγειοσύσπασση.

Πίνακας 1. Ουσίες που παράγει το ενδοθήλιο

Αγγειοδιασταλτικές ουσίες

- Μονοξείδιο του αζώτου (NO)
- Προστακυκλίνη (PGI₂)
- Βραδυκινίνη
- Ακετυλοχολίνη, σεροτονίνη, ισταμίνη, ουσία P

Αγγειοσυσπαστικές ουσίες

- Ενδοθηλίνη
- Αγγειοτενσίνες (I και II)
- Θρομβοξάνη A₂, προστακυκλίνη H₂, θρομβίνη, νικοτίνη

Θρομβογόνες ουσίες

- Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1)

Θρομβολυτικές ουσίες

- Ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (t-PA)
- Θρομβομοδουλίνη

Μόρια προσκόλλησης στο ενδοθήλιο

- Προσκολλητικό μόριο λευκοκυττάρων (ELAM)
- Διακυτταρικό προσκολλητικό μόριο (ICAM)
- Αγγειοκυτταρικό προσκολλητικό μόριο (VCAM)
- P και E σελεκτίνη
- Σύμπλεγμα μείζονος ιστοσυμβατότητας (αντιγόνο MHC II)

Αυξητικοί παράγοντες

- Αυξητικός αιμοπεταλιακός παράγοντας
- Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών
- Αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης
- Ενδοθηλίνη, αγγειοτενσίνη
- Ιντερλευκίνη (IL)
- Ιστικός αυξητικός παράγοντας (TGF-β)

Αναστολείς της αύξησης της αθηροσκληρωτικής πλάκας

- Θεική ηπαράνη
 - Μονοξείδιο του αζώτου (NO)
 - Προστακυκλίνη
 - Βραδυκινίνη
-

β) Εκλεκτική διαπερατότητα: Με τη βοήθεια μορίων του υπενδοθηλιακού χώρου (ιντεγκρίνες, λαμινίνη, φιμπρονεκτίνη, γλυκοζαμινογλυκάνες κ.ά.) ελέγχεται η εκλεκτική είσοδος μορίων από την κυκλοφορία του αίματος.

γ) Έλεγχος των μηχανισμών πήξεως: Μέσω NO και προστακυκλίνης μειώνει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, δεσμεύει την θρομβίνη σε μόρια θρομβομοδουλίνης, μειώνει τους παράγοντες V και VII μέσω ενεργοποίησης της πρωτεΐνης C και τέλος συμμετέχει στη ρύθμιση του συστήματος ινωδόλυσης μέσω παραγωγής t-PA και PAI.

δ) Ρύθμιση της αγγειακής αύξησης: Μέσω παραγωγής αυξητικών παραγόντων (ενδοθηλίνης, αγγειοτενσίνης κ.ά.) και των αναστολέων (TGF-β, NO, προστακυκλίνης, βραδυκινίνης) ρυθμίζει τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυικών ινών.

ε) Έλεγχος φλεγμονής: Ειδικά μόρια, οι σελεκτίνες συμμετέχουν στην προσέλκυση των λευκοκυττάρων και με τη βοήθεια κυτοκινών γίνεται ισχυρή προσκόλληση αυτών στο ενδοθήλιο. Σημαντικό ρόλο επίσης διαδραματίζει η ιντεγκρίνη όπως και τα μόρια προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1, ICAM-2). Τέλος η είσοδος των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα γίνεται με την επίδραση ειδικών κυτοκινών (IL-8).

στ) Ρύθμιση της καρδιακής λειτουργίας: Το ενδοθήλιο μέσω του NO προκαλεί ταχύτερη διάσπαση της cAMP και άρα μείωση της διάνοιξης των διαύλων Ca^{2+} στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αρνητική ινότροπη δράση, μείωση της συστολικής πίεσης και αύξηση της ενδοτικότητας της αριστερής κοιλίας.^{13,14}

Από τα σημαντικότερα και καλύτερα μελετημένα μόρια – διαμεσολαβητές του ενδοθηλίου είναι το μονοξειδίο του αζώτου (NO).¹⁵ Το NO παράγεται από την L-αργινίνη παρουσία του ενζύμου ενδοθηλιακή συνθετάση του NO και συμπαραγόντων όπως η τετραϋδροβιοπτερίνη. Το NO διαχέεται στα λεία μυϊκά κύτταρα και ενεργοποιεί τη γουανυλική κυκλάση οδηγώντας σε αγγειοδιαστολή μέσω του cGMP. Η ενδοθηλιακή συνθετάση του NO ενεργοποιείται από τη διατημητική τάση, επιτρέποντας την προσαρμογή της αιμάτωσης των ιστών στις μεταβολές της καρδιακής παροχής, αλλά και από μία σειρά διαμεσολαβητικών μορίων όπως η βραδυκινίνη, η αδενοσίνη, ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου ως απόκριση στην υποξία και η σεροτονίνη που απελευθερώνεται κατά τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.¹⁶

Εκτός από την επαγόμενη από το NO αγγειοδιαστολή, το ενδοθήλιο μπορεί να επάγει υπερπόλωση των λείων μυϊκών κυττάρων μέσω παραγόντων μη πλήρως διευκρινισμένων (όπως ουσίες επαγόμενες από το κυτόχρωμα και πιθανά το νατριουρητικό πεπτιδίο τύπου C), κατάσταση που οδηγεί σε αύξηση του καλίου και εξάπλωση της εκπόλωσης των λείων μυϊκών κυττάρων, με τελικό αποτέλεσμα τη διατήρηση του αγγειοδιασταλτικού τόνου. Με τον τρόπο αυτό μπορεί να αναπληρωθεί η απώλεια της εξαρτώμενης από το NO αγγειοδιαστολής, ιδίως στη μικροκυκλοφορία και αποκτά ιδιαίτερη αξία σε περιπτώσεις μείωσης της βιοδιαθεσιμότητας του NO.¹⁶

Εκτός από την αγγειοδιαστολή, το ενδοθήλιο έχει δράση και στην αγγειοσύσπασση μέσω της παραγωγής ενδοθηλίνης και αγγειοσυσπαστικών προστανοειδών καθώς και μέσω μετατροπής της αγγειοτενσίνης I σε αγγειοτενσίνη II στην ενδοθηλιακή επιφάνεια. Οι αγγειοσυσπαστικές ουσίες

δρουν κυρίως τοπικά και μπορεί να έχουν ρόλο στην αρτηριακή αναδιαμόρφωση.¹⁷

Όσον αφορά στην υπό φυσιολογικές συνθήκες επίδραση του ενδοθηλίου στην αποφυγή της φλεγμονής και της θρόμβωσης, φαίνεται ότι το NO κατέχει κεντρικό ρόλο στη διατήρηση του αγγειακού τοιχώματος σε μία «ήρεμη» κατάσταση μέσω της νιτροζυλίωσης της κυστεΐνης μίας πλειάδας πρωτεϊνών που οδηγεί σε μείωση της βιολογικής δραστηρότητάς τους.¹⁸ Ο κύριος παράγοντας που ρυθμίζει την ελεγχόμενη από το NO διατήρηση ενός «ήρεμου» ενδοθηλιακού φαινοτύπου είναι η διατηρητική τάση.¹⁶

2.2. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αθηρωμάτωση

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ορίζεται ως η μεταβολή του ενδοθηλιακού φαινοτύπου από μία «ήρεμη» κατάσταση σε μία κατάσταση ενεργοποίησης, ως απόκριση είτε στην εισβολή ξενιστή στον οργανισμό είτε στην επίδραση των παραγόντων του καρδιαγγειακού κινδύνου. Πράγματι, οι τελευταίοι ενεργοποιούν ενδοθηλιακούς μοριακούς μηχανισμούς, οι οποίοι αυξάνουν την έκφραση κυτταροκινών, χυμοκινών και μορίων προσκόλλησης που μέσω αλληλεπιδράσεων με λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια οδηγούν σε επαγωγή φλεγμονωδών διεργασιών στο αγγειακό τοίχωμα.¹⁹

Κεντρικό ρόλο στην ενεργοποίηση του ενδοθηλίου διαδραματίζει η ενδοθηλιακή συνθετάση του NO, η οποία υπό ορισμένες συνθήκες μπορεί να μεταβάλλει τη φυσιολογική λειτουργία της προς την κατεύθυνση ενεργοποίησης των διεργασιών του οξειδωτικού stress. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου επάγουν την παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου, το οποίο όπως το NO διαχέεται ταχέως στα κύτταρα και επιδρώντας στην κυστεΐνη των πρωτεϊνών μεταβάλλει

τη λειτουργία τους.²⁰ Η χρόνια παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου μπορεί να υπερβεί τις αντιοξειδωτικές δυνατότητες των κυτταρικών ενζυμικών και μη μηχανισμών, με συνέπεια την εμμένουσα ενδοθηλιακή ενεργοποίηση και την αγγειακή νόσο. Μία σημαντική πηγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου είναι τα μιτοχόνδρια, στα οποία η παραγωγή τους και η δράση της μιτοχονδριακής δισμουτάσης του υπεροξειδίου διατηρούνται σε ισορροπία κατά την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Η ισορροπία αυτή μπορεί να διαταραχθεί σε συνθήκες υποξίας ή αύξησης του υποστρώματος της ενζυμικής αντίδρασης, όπως συμβαίνει στη μεταβολική διαταραχή η οποία σχετίζεται με την παχυσαρκία ή στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία και αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων.²¹ Άλλη σημαντική πηγή οξειδωτικού stress στο ενδοθήλιο είναι η NAD(P)H οξειδάση και η οξειδάση της ξανθίνης, οι οποίες παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα στις αρτηρίες ασθενών με στεφανιαία νόσο.¹⁶

Η παρατεταμένη ή/και επαναλαμβανόμενη έκθεση στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου οδηγούν σε εξάντληση των ενδογενών αντιφλεγμονωδών μηχανισμών των ενδοθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα τα τελευταία να γίνονται δυσλειτουργικά και να χάνουν τη συνέχειά τους στο αγγειακό τοίχωμα.²² Η ενδοθηλιακή συνέχεια εξαρτάται όχι μόνο από την έκταση της βλάβης αλλά και από την ενδογενή ικανότητα επιδιόρθωσης. Τα ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν την ικανότητα τοπικής αναπαραγωγής και αποκατάστασης των κατεστραμμένων κυττάρων. Επιπλέον, έχει περιγραφεί ένας εναλλακτικός μηχανισμός διατήρησης της ενδοθηλιακής συνέχειας. Πρόκειται για τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα (endothelial progenitor cells, EPCs), τα οποία προέρχονται από το μυελό των οστών, κυκλοφορούν στο

περιφερικό αίμα και μπορούν να διαφοροποιηθούν σε ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα.²³ Η κινητοποίηση αυτών των κυττάρων είναι εν μέρει εξαρτώμενη από το NO και ως εκ τούτου ανευρίσκεται επηρεασμένη στα άτομα με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Αντιστρόφως, παράγοντες που αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του NO, όπως η άσκηση και οι στατίνες, έχουν θετική επίδραση στην κινητοποίηση των EPCs.¹⁶ Η σημασία της ισορροπίας ανάμεσα στην έκθεση σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και στην ικανότητα αποκατάστασης της ενδοθηλιακής βλάβης για τον καθορισμό του ενδοθηλιακού φαινοτύπου υπογραμμίζεται από την παρατήρηση ότι άτομα με αυξημένα επίπεδα EPCs παρουσιάζουν διατηρημένη ενδοθηλιακή λειτουργία παρά την έκθεση σε παράγοντες κινδύνου.²⁴

2.3. Επίδρασεις της ινσουλίνης στο αγγειακό ενδοθήλιο

Η ινσουλίνη έχει τόσο αγγειοδιασταλτική δράση, η οποία είναι κυρίως ενδοθηλιακά εξαρτώμενη μέσω της απελευθέρωσης του NO,²⁵ όσο και αγγειοσυσπαστική δράση μέσω της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και της απελευθέρωσης της ενδοθηλίνης-1 (ET-1).²⁶ Υπό φυσιολογικές συνθήκες φαίνεται πως η ισορροπία ανάμεσα στις δύο αυτές αντίθετες δράσεις κατευθύνεται προς μία αδύναμη και αργή αγγειοδιασταλτική απόκριση. Σε περιπτώσεις αντίστασης στην ινσουλίνη με την επακόλουθη υπερινσουλαιμία, η ισορροπία είναι πιθανό πως κατευθύνεται προς μία προ-αθηρογόνο καθαρή επίδραση της ινσουλίνης στον αγγειακό ιστό (Εικόνα 1).²⁷

Αγγειοδιασταλτικές δράσεις της ινσουλίνης

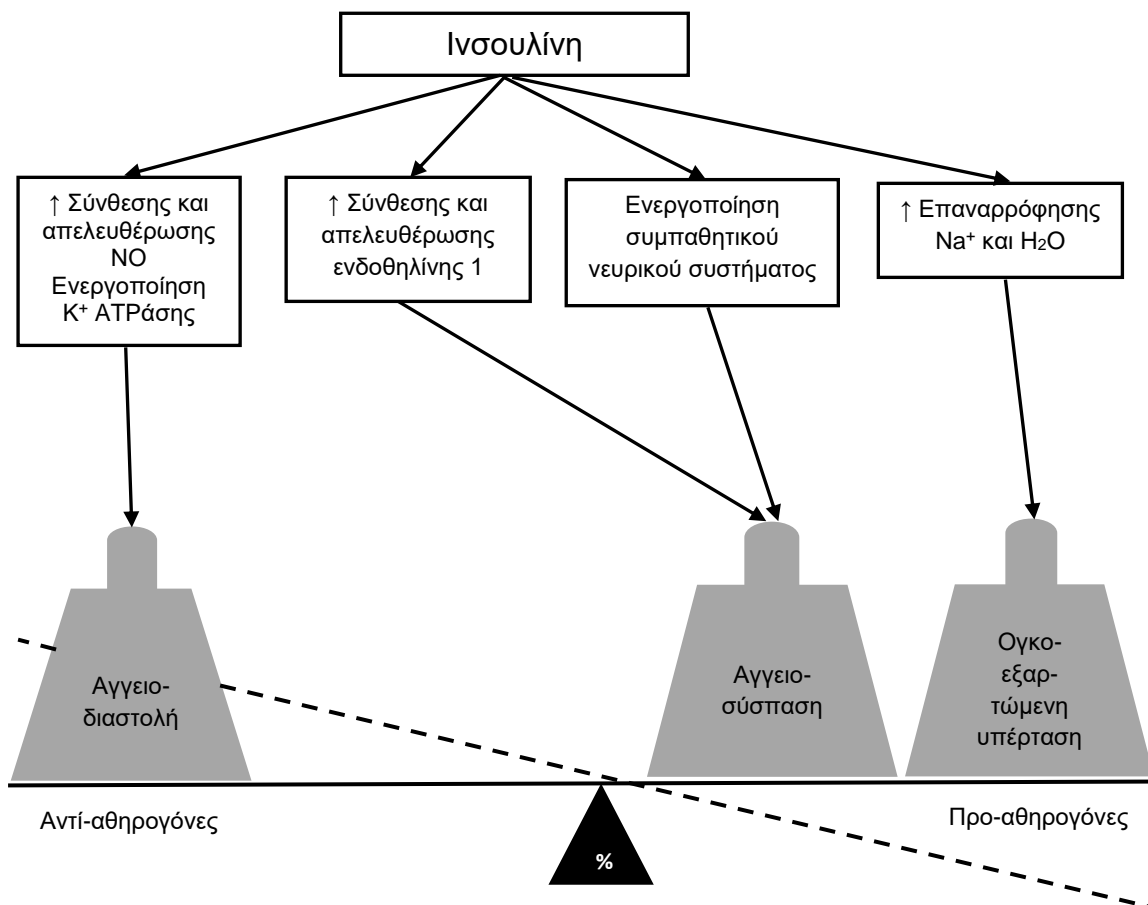
Η ινσουλινο-επαγόμενη αγγειοδιαστολή έχει παρατηρηθεί τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα, in vitro και in vivo. Ο Laasko και συν.²⁸ κατέδειξαν

σε υγιή άτομα δοσοεξαρτώμενες καμπύλες για τις αποκρίσεις στη ροή του αίματος στο κάτω άκρο μετά από αυξανόμενες συγκεντρώσεις εγχυόμενης ινσουλίνης, με την συγκέντρωση της γλυκόζης να παραμένει συνεχώς εντός των φυσιολογικών ορίων. Άλλοι ερευνητές έχουν επίσης αποδείξει αυτήν την ανεξάρτητη από τη γλυκόζη, η οποία παραμένει και πάλι σε σταθερά επίπεδα, αγγειοδιασταλτική δράση της ινσουλίνης. Κυρίαρχος μηχανισμός έχει αποδειχθεί καθαρά πως είναι η αυξημένη σύνθεση και απελευθέρωση NO από το αγγειακό ενδοθήλιο. Ο Steinberg και συν.²⁹ και ο Scherrer και συν.³⁰ ήταν οι πρώτοι που απέδειξαν in vivo ότι η ινσουλινο-επαγόμενη αύξηση στην αιματική ροή θα μπορούσε να ανασταλεί χρησιμοποιώντας L-NMMA (NG-μονομέθυλο-L-αργινίνη), έναν αναστολέα της eNOS (ενδοθηλιακή συνθετάση του NO), αλλά όχι μέσω άλλων αγγειοσυσπαστικών ουσιών που δρουν μέσω ενός ενδοθηλιακά ανεξάρτητου μηχανισμού, όπως η νορεπινεφρίνη. Περισσότερες αποδείξεις προέκυψαν από την παρατήρηση ότι η επαγόμενη από την ινσουλίνη αγγειοδιαστολή είναι απύσαστα μετά από αναστολή της τετραϋδροπτερίνης, ένα βασικό συμπαραγόντα για τη σύνθεση του NO.³¹

Αγγειοσυσπαστικές δράσεις ινσουλίνης

Ταυτόχρονα, η ινσουλίνη παρουσιάζει μία αγγειοσυσπαστική δράση. Η ενεργοποίηση του ΣΝΣ θεωρείται πως είναι ο κυρίαρχος μηχανισμός, αλλά η παραγωγή και η απελευθέρωση της υποτιθέμενης αγγειοσυσπαστικής ET-1 μπορεί να αποτελεί έναν άλλο μηχανισμό που συνεισφέρει στην αγγειοσύσπασση. Η επίδραση της ινσουλίνης στο ΣΝΣ είναι πρωτογενής και όχι δευτερογενής στον επαγόμενο από την ινσουλίνη μεταβολισμό των υδατανθράκων, όπως φάνηκε από την μελέτη των Vollenweider και συν.,³² στην

οποία η δράση του ΣΝΣ αυξανόταν είτε με έγχυση ινσουλίνης είτε με έγχυση γλυκόζης, αλλά παρέμενε αμετάβλητη μετά από έγχυση φρουκτόζης.



Εικόνα 1. Αιμοδυναμικές επιδράσεις της ινσουλίνης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες μία λεπτή ισορροπία διατηρείται ανάμεσα στις αντίθετες επιδράσεις της ινσουλίνης με μία τελική «καθαρή» αντι-αθηρογόνο επίδραση. Σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη, συμβαίνει εκλεκτική βλάβη των αγγειοπροστατευτικών δράσεων της ινσουλίνης, ενώ οι επιβλαβείς δράσεις ενισχύονται περαιτέρω από την επακόλουθη υπερινσουλιναίμια. Ως αποτέλεσμα, η ισορροπία κατευθύνεται προς μία κατάσταση που προάγει την αθηρωμάτωση. (Τροποποιημένη από βιβλιογραφική αναφορά 27).

Επιπλέον, υπάρχουν αποδείξεις που ενισχύουν την ιδέα ότι η επίδραση της ινσουλίνης στην ενεργοποίηση του ΣΝΣ αυτοπεριορίζει τις αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις της ορμόνης.³³ Η σύνθεση και απελευθέρωση της ET-1 είναι άλλος

ένας ενδεχόμενος τελικός στόχος της ινσουλίνης στις αγγειακές της δράσεις. Στην πραγματικότητα, η μεσολαβούμενη από την ET-1 αγγειοσυστολή (σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης) έχει παρατηρηθεί κατά την αναστολή της NOS (συνθετάσης του NO) σε μεμονωμένο σκελετικό μύ ποντικού.³⁴

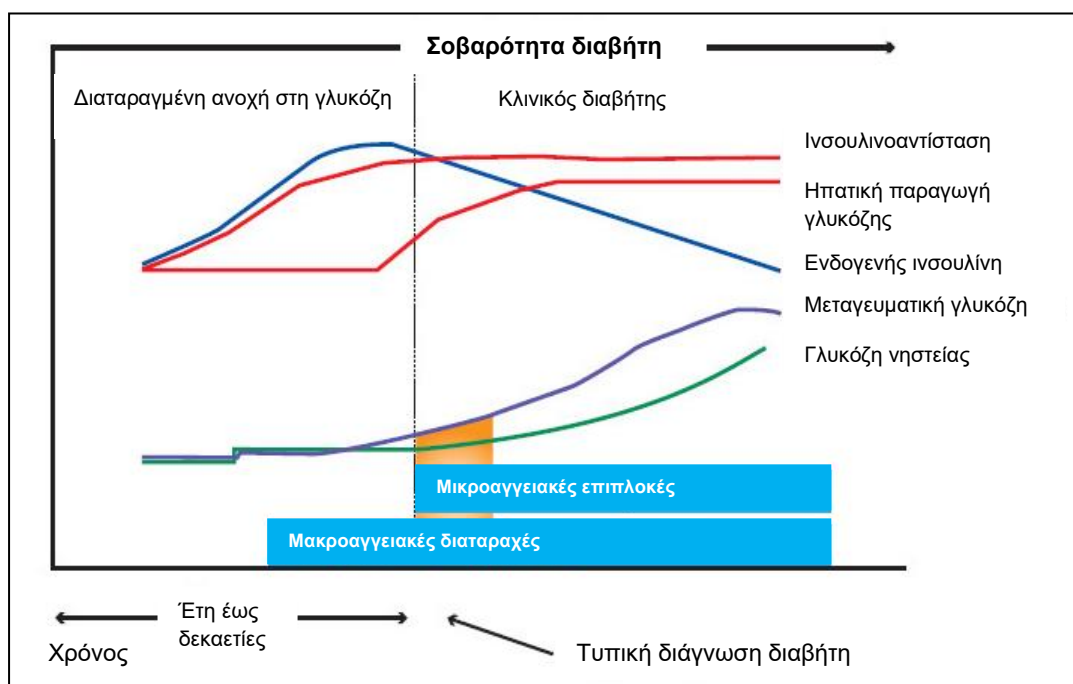
3. Η μοριακή βάση της καρδιαγγειακής νόσου στο σακχαρώδη διαβήτη

3.1. Η φυσική ιστορία της καρδιαγγειακής νόσου στο σακχαρώδη διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) τύπου 2 χαρακτηρίζεται από μακρόχρονη αντίσταση στην ινσουλίνη, αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία και ποικίλου βαθμού αυξημένη γλυκόζη ορού. Οι παραπάνω καταστάσεις συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και ανάπτυξη μακροαγγειακής νόσου πριν τη διάγνωση του ΣΔ (Εικόνα 2). Η πρώιμη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης χαρακτηρίζεται από μια προοδευτική μείωση στην ευαισθησία της ινσουλίνης και από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, τα οποία όμως παραμένουν κάτω από το όριο για τη διάγνωση του ΣΔ τύπου 2, κατάσταση γνωστή ως διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance, IGT).

Η ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μια προοδευτική διαδικασία, η οποία χαρακτηρίζεται από πρώιμη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αγγειακή φλεγμονή που οδηγεί σε συσσώρευση μονοκυττάρων, σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και επακόλουθη ανάπτυξη λιπώδους γράμμωσης. Με την πάροδο των ετών, αυτό οδηγεί στη δημιουργία αθηρωματικών πλακών, οι οποίες λόγω του πλούσιου φλεγμονώδους περιεχομένου τους, γίνονται ασταθείς και υφίστανται ρήξη προάγοντας τον

σχηματισμό αποφρακτικών θρόμβων. Ιστολογικά οι αθηρωματικές βλάβες στα άτομα με ΣΔ είναι πλουσιότερες σε λιπίδια και παρουσιάζουν περισσότερες φλεγμονώδεις μεταβολές συγκριτικά με τις αθηρωματικές πλάκες ατόμων χωρίς διαβήτη. Οι μεταβολές αυτές συμβαίνουν στη διάρκεια μιας περιόδου 20-30 ετών και αντικατοπτρίζονται από τις μοριακές διαταραχές που παρατηρούνται στην αντίσταση στην ινσουλίνη και το ΣΔ τύπου 2.¹



Εικόνα 2. Εξέλιξη της διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης και καρδιαγγειακή νόσος. (Τροποποιημένη από βιβλιογραφική αναφορά 1).

3.2. Η παθοφυσιολογία της αντίστασης στην ινσουλίνη στο σακχαρώδη διαβήτη

Η αντίσταση στην ινσουλίνη ορίζεται ως μία μειωμένη απόκριση των περιφερικών ιστών στις δράσεις της ορμόνης, η οποία αφορά την απώλεια της ικανότητας της ινσουλίνης να διεγείρει την πρόσληψη της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς (κυρίως στους σκελετικούς μύες και το λιπώδη ιστό) και

την αναστολή της απόδοσης της ηπατικής γλυκόζης, σε μία προσπάθεια να διατηρηθεί η ομοιόσταση της γλυκόζης. Για το λόγο αυτό, η αντίσταση στην ινσουλίνη συχνότερα σχετίζεται με τις μεταβολικές επιδράσεις της ορμόνης. Τα τελευταία όμως χρόνια έχει καταστεί σαφές ότι ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς που συνδέουν την αντίσταση στην ινσουλίνη με την αθηρωμάτωση είναι μέσω της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Στην πράξη, η ινσουλίνη είναι επίσης ένα αγγειοδραστικό μόριο, το οποίο διαθέτει τόσο αντι-αγγειοδιασταλτικές όσο και προ-αγγειοσυσπαστικές αθηρογόνες δράσεις. Σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη οι αντι-αθηρογόνες αγγειακές επιδράσεις αμβλύνονται και η αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία καταλήγει σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης.³⁵

Όπως έχει παρατηρηθεί, η κλινική έκφραση της αντίστασης στην ινσουλίνη μπορεί να θεωρηθεί είτε ως πρωτοπαθής βλάβη είτε ως δευτεροπαθής, απότοκος άλλων καταστάσεων που ελαττώνουν τη δράση της ινσουλίνης όπως η ύπαρξη ανώμαλων μορίων της ή η κυκλοφορία ανταγωνιστικών ουσιών (π.χ. γλυκοκορτικοειδή, αυξητική ορμόνη, αντισώματα εναντίον της ινσουλίνης). Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να εμφανίζεται δευτεροπαθώς και σε γενετικές ανωμαλίες όπως τα σύνδρομα μυϊκών δυστροφιών (Πίνακας 2). Ωστόσο, ο βασικός συντελεστής αύξησης του καρδιομεταβολικού κινδύνου όσον αφορά την παθοφυσιολογία του ανθρώπινου οργανισμού είναι η μειωμένη δραστηριότητα της ινσουλίνης στον ιστό - στόχο (π.χ. σκελετικοί μύες).³⁶

Πίνακας 2. Καταστάσεις και παθήσεις που σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη

Πρωτοπαθής αντίσταση στην ινσουλίνη	Δευτεροπαθής αντίσταση στην ινσουλίνη	Αντίσταση στην ινσουλίνη που σχετίζεται με γενετικά νοσήματα
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	Παχυσαρκία	Σύνδρομο πρόωρης γήρανσης (π.χ. σύνδρομο Werner)
Σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη (σύνδρομο X)	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1	Χρωμοσωματικές διαταραχές (σύνδρομο Down, Turner, Klinefelter)
Διαβήτης της κύησης	Σοβαρή ινσουλινοαντίσταση τύπου B	Αταξική τελεαγγειεκτασία
Σοβαρή ινσουλινοαντίσταση τύπου A	Υπερλιπιδιαμίες	Μυϊκές δυστροφίες
Λιποατροφικός διαβήτης	Εγκυμοσύνη	Αταξία Friedreich
Σύνδρομο Donohue	Stress και οξεία νόσος	Σύνδρομο Alstrom
Σύνδρομο Rabson-Mendenhall	Σύνδρομο Cushing	Σύνδρομο Laurence-Moon-Biedl
Αρτηριακή υπέρταση	Φαιοχρωμοκύτωμα	Σύνδρομο Pseudo-Refsum
Αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσος	Μεγαλακρία	Σπάνια κληρονομικά νευρομυϊκά νοσήματα
	Υπερθυρεοειδισμός	
	Κίρρωση ήπατος	
	Νεφρική ανεπάρκεια	

Περισσότερο από το 90% των ατόμων με ΣΔ τύπου 2 είναι παχύσαρκοι³⁷ και η απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων (free fatty acids, FFAs) και κυτοκινών από τον λιπώδη ιστό μειώνει άμεσα την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Εικόνα 3). Στους σκελετικούς μυς και το λιπώδη ιστό η επαγόμενη από τα FFAs ενεργοποίηση της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) αμβλύνει την ενεργοποίηση του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης 1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1) και μειώνει δραματικά τη διέγερση του μονοπατιού της PI3K/Akt (phosphatidylinositol 3-kinases) από την ινσουλίνη, οδηγώντας σε μειωμένη έκφραση των μεταφορέων γλυκόζης GLUT-4 (Glucose transporter 4).^{38,39}

3.3. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οξειδωτικό stress και αγγειακή φλεγμονή

Τα FFAs εμποδίζουν την ενεργοποίηση της PI3K, μειώνουν τη δραστικότητα της Akt και εμποδίζουν την φωσφορυλίωση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO (eNOS) στην Ser¹¹⁷⁷, οδηγώντας σε μειωμένη παραγωγή NO, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία²⁵ και αναδιαμόρφωση (remodelling) του αγγειακού τοιχώματος (αυξημένο πάχος έσω - μέσου χιτώνα), οι οποίοι αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες καρδιαγγειακής νόσου (Εικόνα 3).^{40,41} Ακολούθως, η συσσώρευση ROS ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα NF-κB, οδηγώντας σε αυξημένη έκφραση φλεγμονωδών μορίων προσκόλλησης και κυτοκινών.³⁹ Η χρόνια αντίσταση στην ινσουλίνη διεγείρει την παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης, δημιουργώντας έναν σύνθετο φαινότυπο, ο οποίος περιλαμβάνει προοδευτική δυσλειτουργία των β κυττάρων,³⁸ μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης και αυξημένα επίπεδα γλυκόζης. Υπάρχουν ενδείξεις που υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η υπεργλυκαιμία προκαλεί περαιτέρω μείωση του NO που παράγεται από το ενδοθήλιο και επιδρά στην αγγειακή λειτουργία μέσω ενός αριθμού μηχανισμών, που αφορούν κυρίως την υπερπαραγωγή ROS (Εικόνα 3).⁴² Η μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων είναι ένας από τους πρώτους στόχους των υψηλών επιπέδων γλυκόζης, με μία άμεσα καθαρή αύξηση του σχηματισμού υπεροξειδικού ανιόντος (O_2^-). Περαιτέρω αύξηση της παραγωγής O_2^- προκαλείται μέσω ενός φαύλου κύκλου που δημιουργεί η επαγόμενη από τις ROS ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC).⁴³ Η ενεργοποίηση της PKC από τη γλυκόζη οδηγεί σε αυξημένη έκφραση της NADPH οξειδάσης, του μιτοχονδριακού adaptor p66^{Shc} και της κυκλοοξυγενάσης - 2 (COX - 2), όπως επίσης και σε

παραγωγή θρομβοξάνης και διαταραχή της έκλυσης NO.⁴⁴⁻⁴⁶ Οι μιτοχονδριακές ROS στη συνέχεια ενεργοποιούν τους σηματοδοτικούς καταρράκτες που συμμετέχουν στην παθογένεση των καρδιαγγειακών επιπλοκών και περιλαμβάνουν τον κύκλο των πολυολών, τα προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end-products, AGEs) και τους υποδοχείς τους (RAGEs), την PKC και την οδό της hexosamine (HSP) (Εικόνα 3). Πρόσφατες μελέτες φανερώνουν ότι η παραγωγή ROS που επάγεται από την υπεργλυκαιμία προκαλεί μία εμμένουσα αγγειακή δυσλειτουργία ακόμα και μετά την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης. Το φαινόμενο αυτό έχει ονομαστεί *μεταβολική μνήμη* και μπορεί να εξηγήσει την πρόοδο των μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών σε ασθενής με ΣΔ παρά την εντατική γλυκαιμική ρύθμιση. Σε αυτή τη διαδικασία φαίνεται να εμπλέκονται επιγενετικές αλλαγές καθοδηγούμενες από τις ROS.^{43,47}

3.4. Δυσλειτουργία μακροφάγων

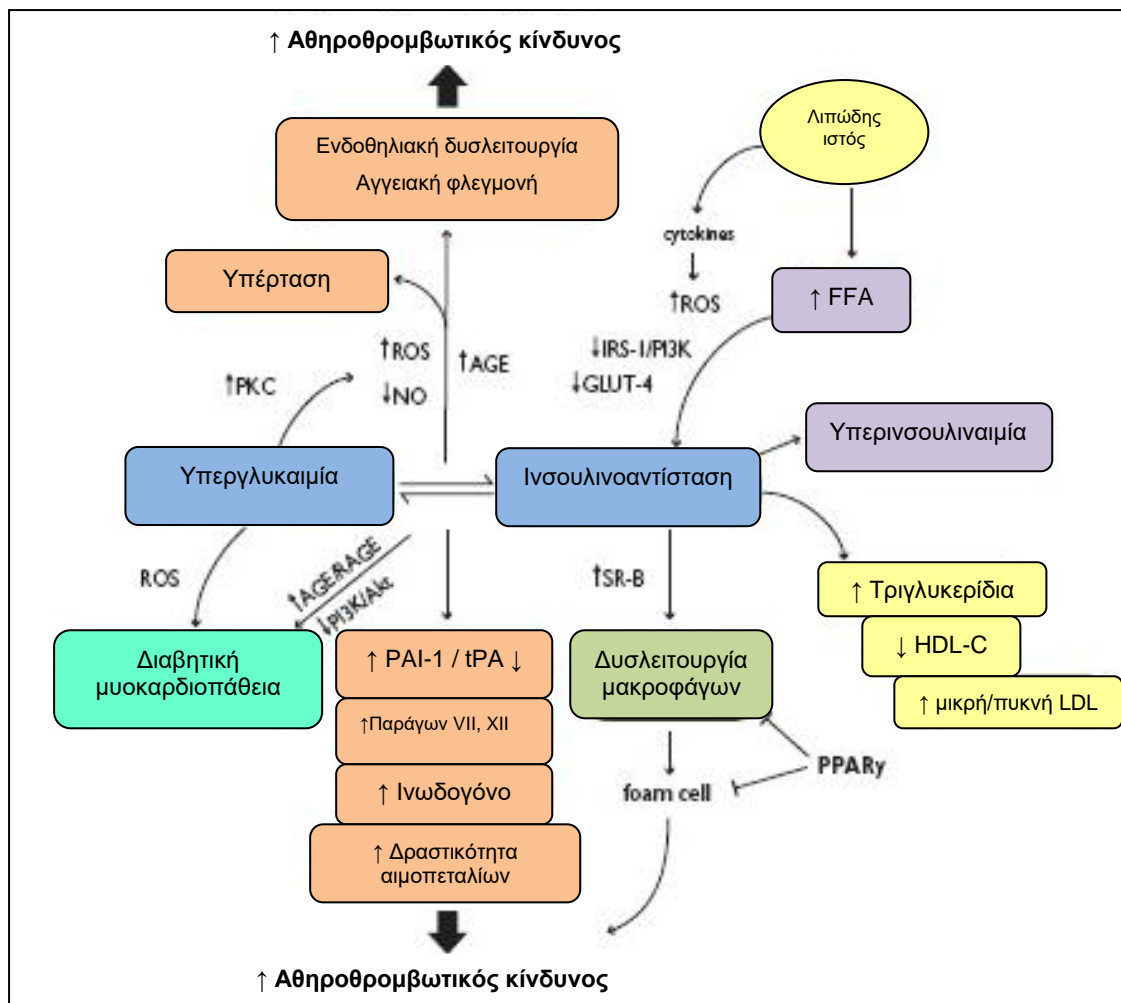
Η αυξημένη συσσώρευση μακροφάγων στον λιπώδη ιστό αποτελεί βασική διαδικασία στη μεταβολική φλεγμονή και την αντίσταση στην ινσουλίνη.⁴⁸ Επιπλέον, τα μακροφάγα αυξάνουν την έκφραση του εκκαθαριστή υποδοχέα B (scavenger receptor B, SR-B) των οξειδωμένων χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL), προάγοντας το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και την αθηροσκλήρωση. Αυτά τα ευρήματα αντιστρέφονται από την ενεργοποίηση του υποδοχέα του βλαστικού παράγοντα γ ενεργοποιημένου με υπεροξειδωμένα (peroxisome proliferator - activated receptor γ, PPARγ), η οποία ενισχύει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης στα μακροφάγα (Εικόνα 3). Υπό αυτή την έννοια, φαίνεται ότι η δυσλειτουργία των μακροφάγων παρέχει μία κυτταρική σύνδεση μεταξύ του ΣΔ και της καρδιαγγειακής νόσου αφενός

μέσω της ενίσχυσης της αντίστασης στην ινσουλίνη και αφετέρου μέσω της ανάπτυξης λιπωδών γραμμώσεων και αγγειακής βλάβης.

3.5. Αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία

Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή FFA στο ήπαρ εξαιτίας της λιπόλυσης. Επομένως, η αυξημένη ηπατική παραγωγή πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL) συμβαίνει λόγω της αυξημένης διαθεσιμότητας υποστρώματος, της μειωμένης αποδόμησης της απολιποπρωτεΐνης B-100 (ApoB) και της αυξημένης λιπογένεσης. Στο ΣΔ τύπου 2 και στο μεταβολικό σύνδρομο, αυτές οι μεταβολές οδηγούν σε ένα λιπιδαιμικό προφίλ, το οποίο χαρακτηρίζεται από αυξημένα τριγλυκερίδια (TGs), μειωμένη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνική χοληστερόλη (HDL-C), αυξημένα υπολείμματα λιποπρωτεϊνών, σύνθεση απολιποπρωτεΐνης B (ApoB) και μικρά, πυκνά σωματίδια LDL (Εικόνα 3).⁴⁹

Αυτός ο υπότυπος LDL παίζει σημαντικό ρόλο στην αθηρογένεση διότι είναι περισσότερο επιρρεπής στην οξειδωση. Από την άλλη πλευρά, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ο προστατευτικός ρόλος της HDL μπορεί να χαθεί στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 εξαιτίας των μεταβολών στο πρωτεϊνικό ήμισυ του μορίου της, οδηγώντας σε έναν προ-οξειδωτικό, προ-φλεγμονώδη φαινότυπο.⁵⁰ Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου, ισχυρότερο από την μεμονωμένη αύξηση των τριγλυκεριδίων ή την μειωμένη HDL χοληστερόλη.⁴⁹



Εικόνα 3. Υπεργλυκαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη και καρδιαγγειακή νόσος. AGE: προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης (advanced glycated end-products), FFA: ελεύθερα λιπαρά οξέα (free fatty acids), GLUT-4: μεταφορέας γλυκόζης 4 (glucose transporter 4), HDL-C: υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνική χοληστερόλη (high-density lipoprotein cholesterol), LDL: χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνικά σωματίδια (low-density lipoprotein particles), NO: μονοξείδιο του αζώτου (nitric oxide), PAI-1: αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (plasminogen activator inhibitor-1), PKC: πρωτεϊνική κινάση C (protein kinase C), PPAR γ: υποδοχέας βλαστικού παράγοντα γ ενεργοποιημένος με υπεροξεισώματα (peroxisome proliferator-activated receptor γ), PI3K: κινάση της 3-φωσφατιδυλινοσιτόλης (phosphatidylinositide 3-kinase), RAGE: υποδοχέας AGE (AGE receptor), ROS: ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species), SR-B: εκκαθαριστής υποδοχέας B (scavenger receptor B), tPA: ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator). (Τροποποιημένη από βιβλιογραφική αναφορά 1).

3.6. Διαταραχές πήξης και λειτουργίας αιμοπεταλίων

Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπεργλυκαιμία συμμετέχουν στην παθογένεση μιας προθρομβωτικής κατάστασης που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), των παραγόντων VII και XII και του ινωδογόνου και μειωμένα επίπεδα του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA) (Εικόνα 3).⁵¹ Μεταξύ των παραγόντων που συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίων συμβαμάτων στο ΣΔ, η υπερδραστικότητα των αιμοπεταλίων είναι μείζονος σημασίας.⁵² Ένα φάσμα μηχανισμών συμβάλλει στη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, επιδρώντας στη προσκόλληση και ενεργοποίησή τους, όπως επίσης και στη συσσώρευσή τους, που αποτελούν φάσεις της θρόμβωσης που μεσολαβείται από τα αιμοπετάλια. Η υπεργλυκαιμία μεταβάλλει την ομοιόσταση του Ca^{2+} των αιμοπεταλίων προκαλώντας κυτταροσκελετικές διαταραχές και αυξημένη έκκριση παραγόντων που προάγουν την συγκόλληση. Επίσης, η επαγόμενη από την υπεργλυκαιμία υπερέκφραση γλυκοπρωτεϊνών (Ib και IIb/IIIa), P-σελεκτίνης και της πρωτεΐνης P2Y₁₂ αποτελούν βασικά στοιχεία υποκείμενου αθηροθρομβωτικού κινδύνου στο ΣΔ τύπου 1 και 2 (Εικόνα 3).

3.7. Διαβητική μυοκαρδιοπάθεια

Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη προδιαθέτει σε διαταραχή της δομής και της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου, γεγονός που εν μέρει εξηγεί την αυξημένη συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας στο συγκεκριμένο πληθυσμό. Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια είναι μία κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία της αριστερής

κοιλίας με απουσία στεφανιαίας νόσου, αρτηριακής υπέρτασης ή άλλης γνωστής καρδιακής νόσου. Μελέτη έδειξε ότι ασθενείς με ανεξήγητη διατακτική μυοκαρδιοπαθεια ήταν 75% πιο πιθανό να έχουν ΣΔ συγκριτικά με άτομα της ίδιας ηλικίας που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.⁵³ Η αντίσταση στην ινσουλίνη διαταράσσει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου μέσω της μειωμένης εισροής Ca^{2+} διαμέσου των διαύλων Ca^{2+} τύπου L και της αντίστροφης λειτουργίας της αντλίας ανταλλαγής Na^+/Ca^{2+} . Η διαταραχή του μονοπατιού της κινάσης της 3-φωσφατιδυλινοσιτόλης (PI3K)/Akt που ακολουθεί την χρόνια υπερινσουλιναιμία συμβάλλει καθοριστικά στην καρδιακή δυσλειτουργία στο ΣΔ τύπου 2.⁵⁴

Η υπεργλυκαιμία μαζί με την αντίσταση στην ινσουλίνη συμβάλλουν στις δομικές διαταραχές του μυοκαρδίου μέσω της συσσώρευσης ROS, του σηματοδοτικού μονοπατιού AGE/RAGE και της οδού της hexosamine.^{53,55} Η ενεργοποίηση μονοπατιών από τις ROS επιδρά στη στεφανιαία κυκλοφορία και οδηγεί σε υπερτροφία του μυοκαρδίου και ίνωση με επακόλουθο τη δυσλειτουργία των κοιλοτήτων (Εικόνα 3).⁵⁵

3.8. Μεταβολικό σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί ένα σύνολο αλληλοσυσχετιζόμενων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου με μεταβολικό υπόβαθρο, οι οποίοι προάγουν άμεσα την ανάπτυξη της αθηρωματικής νόσου.⁵⁶ Παρά το γεγονός ότι υπάρχει ομοφωνία για ότι το μεταβολικό σύνδρομο απαιτεί τη δέουσα προσοχή, υπάρχει ένας εν εξελίξει διάλογος αναφορικά με την ορολογία και τα διαγνωστικά κριτήρια που αφορούν τον ορισμό του.⁵⁷ Ωστόσο, η ιατρική κοινότητα συμφωνεί ότι ο όρος μεταβολικό σύνδρομο είναι κατάλληλος να

αντιπροσωπεύσει έναν συνδυασμό πολλαπλών παραγόντων κινδύνου. Τα πλέον χρησιμοποιούμενα κριτήρια είναι αυτά της NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III) (Πίνακας 3).⁵⁸ Στα κριτήρια αυτά έχουν προστεθεί τα τελευταία χρόνια και άλλα χαρακτηριστικά, τα οποία όμως δεν περιλαμβάνονται επίσημα, διότι δεν επιτρέπουν τον εύκολο προσδιορισμό του μεταβολικού συνδρόμου στην κλινική πράξη. Αυτά είναι:

- Μικρολευκωματινουρία (λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνης >30mg/g)⁵⁹
- Αντοχή στη λεπτίνη^{60,61}
- Αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), TNF-α και ιντερλευκινών
- Αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού stress
- Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία⁶² και
- Διαταραχές της πήκτικότητας του αίματος με αυξημένη συγκέντρωση του ινωδογόνου και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI-1).^{63,64}

Αν και το μεταβολικό σύνδρομο δεν περιλαμβάνει καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου, όπως την ηλικία, το φύλο και το κάπνισμα, οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο έχουν διπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν καρδιαγγειακή νόσο και πενταπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ τύπου 2.

Πίνακας 3. Κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου (NCEP ATP III)

Κριτήρια	Όρια
Αυξημένη περιμέτρος μέσης	≥102cm (άνδρες) ≥88cm (γυναίκες)
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας	≥110mg/dL
Αυξημένα τριγλυκερίδια	≥150mg/dL
Μειωμένη HDL-χοληστερόλη	<40mg/dL (άνδρες) <50mg/dL (γυναίκες)
Αυξημένη αρτηριακή πίεση	≥135/85mmHg

Για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου απαιτούνται 3 από τα 5 παραπάνω κριτήρια.

3.9. Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα και επανόρθωση αγγείων

Κύτταρα της κυκλοφορίας του αίματος προερχόμενα από τον μυελό των οστών έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επιδιόρθωση του ενδοθηλίου. Τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (endothelial progenitor cells, EPCs), ένας υποπληθυσμός των ώριμων βλαστοκυττάρων, συμμετέχουν στη διατήρηση της ενδοθηλιακής ομοιόστασης και συμβάλλουν στο σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων. Παρά το γεγονός ότι οι μηχανισμοί με τους οποίους τα EPCs προστατεύουν το καρδιαγγειακό σύστημα είναι ακόμα ασαφείς, υπάρχουν ενδείξεις ότι η διαταραχή της λειτουργίας τους και τα μειωμένα επίπεδα EPCs χαρακτηρίζουν τον ΣΔ τύπου 1 και 2. Ως εκ τούτου, αυτά τα κύτταρα μπορεί να αποτελέσουν έναν δυνητικό θεραπευτικό στόχο για την αντιμετώπιση των αγγειακών επιπλοκών που σχετίζονται με τον ΣΔ.⁶⁵

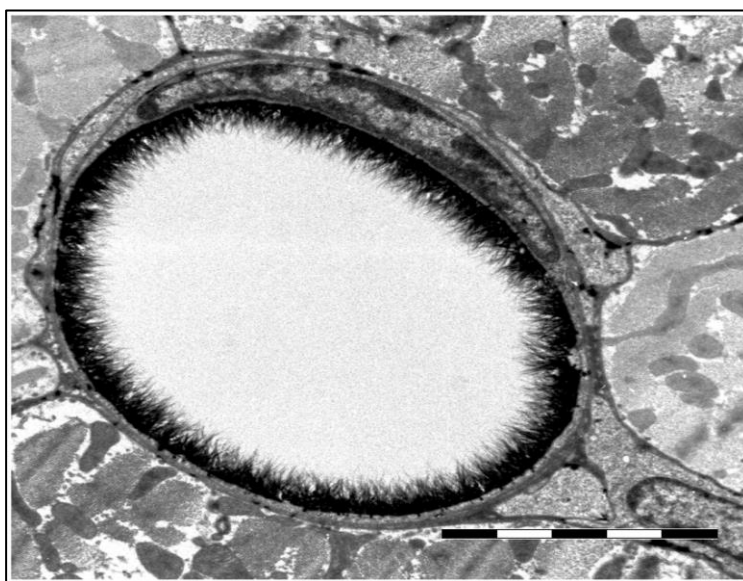
3.10. Συμπεράσματα

Το οξειδωτικό stress παίζει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών. Η συσσώρευση ελευθέρων ριζών στα αγγεία των ασθενών με ΣΔ ευθύνεται για την ενεργοποίηση επιβλαβών βιοχημικών μονοπατιών, τα οποία οδηγούν σε αγγειακή φλεγμονή και παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS). Δεδομένου ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος δεν εξαλείφεται ακόμα και με εντατικό γλυκαιμικό έλεγχο, είναι αναγκαία η ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών που να βασίζονται στην ανάσχεση των παραπάνω μηχανισμών. Ειδικότερα, η αναστολή κρίσιμων ενζύμων που συμμετέχουν στην μεσολαβούμενη από την υπεργλυκαιμία αγγειακή βλάβη ή η ενεργοποίηση μονοπατιών που βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μπορεί να αποτελέσουν μελλοντικά πολλά υποσχόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II. Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας

1. Γενικά

Θεωρητικά μοντέλα και πειραματικές μελέτες των τελευταίων δεκαετιών έχουν δείξει ότι ο γλυκοκάλυκας είναι μία πολυσύνθετη στιβάδα από πρωτεογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες που καλύπτει την ενδοαυλική επιφάνεια του ενδοθηλίου. (Εικόνα 1).⁶⁶⁻⁷⁰ Ολοένα αυξανόμενες ενδείξεις αποδεικνύουν ότι η στιβάδα της ενδοθηλιακής επιφάνειας διαδραματίζει έναν σημαντικό φυσιολογικό ρόλο που αφορά την αγγειακή διαπερατότητα, την προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων, τη μετατροπή της διατμητικής τάσεως (shear stress) και τη ρύθμιση των φλεγμονωδών διαδικασιών.^{67,71-73} Οι αγγειοπροστατευτικές δράσεις του γλυκοκάλυκα του αγγειακού τοιχώματος βασίζονται σε πειραματικά δεδομένα που αποδεικνύουν ότι η διαταραχή του γλυκοκάλυκα συνοδεύεται από αυξημένη ευαισθησία των αγγείων σε φλεγμονώδη και αθηρογενετικά ερεθίσματα.^{70,74}



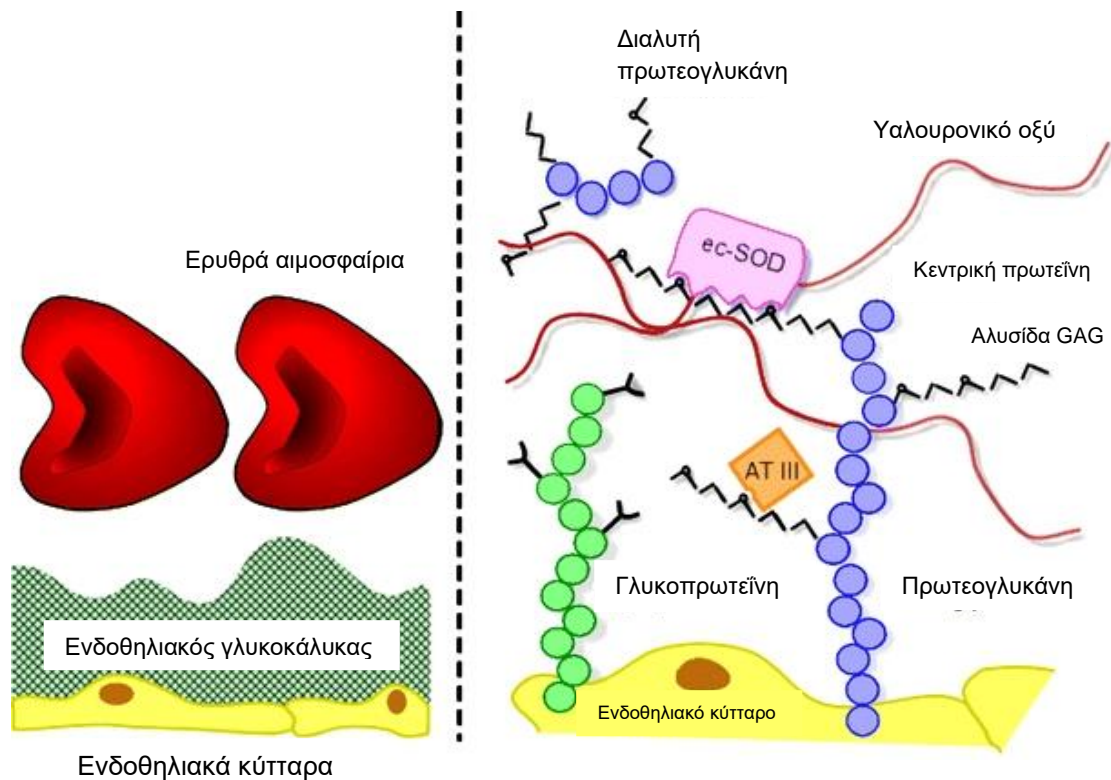
Εικόνα 1. Απεικόνιση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα ενός στεφανιαίου αγγείου με τη χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. (Από βιβλιογραφική αναφορά 70).

2. Δομή του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα

Η επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων καλύπτεται από μία στιβάδα που αποτελείται από πρωτεογλυκάνες συνδεδεμένες με την μεμβράνη και γλυκοπρωτεΐνες. Οι τελευταίες αλληλεπιδρούν με τα συστατικά του πλάσματος που διεισδύουν εντός του γλυκοκάλυκα, τα οποία βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία με το κυκλοφορούν αίμα ανάλογα με τις συνθήκες του τοπικού μικροπεριβάλλοντος (Εικόνα 2).⁷⁵ Η αλληλεπίδραση ανάμεσα στα συστατικά που συνδέονται με την μεμβράνη και τα διαλυτά συστατικά του γλυκοκάλυκα παρέχει σταθερότητα σε αυτή την ευαίσθητη στιβάδα. Εν τούτοις, η σύσταση του γλυκοκάλυκα δεν είναι στατική. Υπάρχει μία ισορροπία ανάμεσα στη βιοσύνθεση και την αποδόμηση των συστατικών του γλυκοκάλυκα. Ο μοριακός σκελετός του γλυκοκάλυκα αποτελείται από πρωτεογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες, οι οποίες συνδέονται με την επιφάνεια του ενδοθηλιακού κυττάρου.⁶⁷ Ωστόσο, η βάση της δομής του γλυκοκάλυκα είναι οι γλυκοπρωτεΐνες που συνδέονται με κεντρικές πρωτεΐνες ποικίλου μεγέθους, οι οποίες χαρακτηρίζονται από μία μακριά (περίπου 200 σακχαριτικές μονάδες) αδιακλάδωτη πλευρική αλυσίδα γλυκοζαμινογλυκάνης προσδεδεμένη με γλυκοζιτικό δεσμό. Έχει καταγραφεί μία ποικιλία σακχαριτικών μονάδων, συμπεριλαμβανομένου μονάδων γαλακτόζης, N-ακετυλο-γλυκοζαμίνης και N-ακετυλο-γαλακτοζαμίνης.⁷³

2.1. Πρωτεογλυκάνες

Οι πρωτεογλυκάνες θεωρούνται ως τα πλέον σημαντικά μόρια της δομής του γλυκοκάλυκα. Αποτελούνται από μία κεντρική πρωτεΐνη στην οποία συνδέονται μία ή περισσότερες αλυσίδες γλυκοζαμινογλυκανών.



Εικόνα 2. Σχηματική αναπαράσταση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, η οποία παρουσιάζει τα κύρια συστατικά του. Αριστερά: Ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας μπορεί να παρατηρηθεί *in vivo* ως μια ζώνη αποκλεισμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που βρίσκεται στην ενδοαυλική επιφάνεια του αγγειακού ενδοθηλίου. Αποτελείται από μόρια συνδεδεμένα στην μεμβράνη και διαλυτά μόρια. Δεξιά: Τα συστατικά του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα. Συνδεδεμένες με την ενδοθηλιακή μεμβράνη βρίσκονται πρωτεογλυκάνες με μακριές αδιακλάδωτες πλευρικές αλυσίδες γλυκοζαμινογλυκανών (GAG) και γλυκοπρωτεΐνες με βραχείες διακλαδισμένες υδατανθρακικές πλευρικές αλυσίδες. Ενσωματωμένα μέσα και στην κορυφή αυτού του πλέγματος βρίσκονται διαλυτά στοιχεία προερχόμενα από το πλάσμα και το ενδοθήλιο, όπως υαλουρονικό οξύ και άλλες διαλυτές πρωτεογλυκάνες (π.χ. θρομβομοντουλίνη), καθώς και ποικίλες πρωτεΐνες, όπως η εξωκυττάρια δισμουτάση του υπεροξειδίου (ec-SOD) και η αντιθρομβίνη III (AT III). Τα συστατικά αυτά στο σύνολό τους σχηματίζουν τον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα, ο οποίος λειτουργεί σαν ένας φραγμός ανάμεσα στο πλάσμα του αίματος και το ενδοθήλιο και διαδραματίζει διάφορους ρόλους στην ομοιοστασία του πλάσματος και του αγγειακού τοιχώματος. Να σημειωθεί ότι η εικόνα δεν είναι σχεδιασμένη υπό κλίμακα. Σκοπός της είναι η απεικόνιση της σύνθεσης του γλυκοκάλυκα. (Τροποποιημένη από βιβλιογραφική αναφορά 67).

Υπάρχει μια αξιοσημείωτη ποικιλία των κεντρικών πρωτεϊνών των πρωτεογλυκανών όσον αφορά το μέγεθος τους, τον αριθμό των συνδεόμενων αλυσίδων γλυκοζαμινογλυκανών και από το αν αυτές είναι συνδεδεμένες ή όχι με την κυτταρική μεμβράνη (Πίνακας 1). Οι ομάδες των κεντρικών πρωτεϊνών των συνδεκανών (n = 4) και των γλυπικανών (n = 6) έχουν μια σταθερή σύνδεση με την κυτταρική μεμβράνη μέσω διαμεμβρανικών περιοχών (συνδεκάνες) ή γλυκοζυλο-φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη-άγκυρας (γλυπικάνες).^{76,77} Οι υπόλοιπες πρωτεογλυκάνες, όπως η μιμεκάνη, περλεκάνη και διγλυκάνη, εκκρίνονται μετά τη σύνθεσή τους και την προσκόλληση αλυσίδας γλυκοζαμινογλυκανών.^{78,79} Αυτό οδηγεί στην παραγωγή διαλυτών πρωτεογλυκανών, οι οποίες παραμένουν στον γλυκοκάλυκα ή διαχέονται στην κυκλοφορία του αίματος.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των κεντρικών πρωτεϊνών των πρωτεογλυκανών στον αγγειακό ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα

Ομάδα κεντρικής πρωτεΐνης	Μέγεθος κεντρικής πρωτεΐνης (kDa)	Αριθμός υποτύπων	Αριθμός συνδεδεμένων GAG-αλυσίδων	Τύπος συνδεδεμένων GAG-αλυσίδων	Δομική σχέση με την κυτταρική μεμβράνη
Συνδεκάνη	19-35	4	5	HS/CS	Διαμεμβρανική
Γλυπικάνη	57-69	6	3	HS/CS	GPI-άγκυρα
Περλεκάνη	400	1	3	HS/CS	Εκκρινόμενη
Βερσικάνη	370	1	10-30	CS/DS	Εκκρινόμενη
Ντεκορίνη	40	1	1	CS/DS	Εκκρινόμενη
Διγλυκάνη	40	1	2	CS/DS	Εκκρινόμενη
Μιμεκάνη	35	1	2-3	KS	Εκκρινόμενη

GAG: Γλυκοζαμινογλυκάνη (Glycosaminoglycan), HS: θειϊκή ηπαράνη (heparin sulfate), CS: θειϊκή χονδροϊτίνη (chondroitin sulfate), DS: θειϊκή δερματάνη (dermatan sulfate), KS: θειϊκή κερατάνη (keratan sulfate), GPI: γλυκοζυλο-φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη (glycosylphosphatidylinositol).

Οι πρωτεογλυκάνες είναι μη εκλεκτικές στην σύνδεσή τους με τις αλυσίδες των γλυκοζαμινογλυκανών, γεγονός που σημαίνει ότι μια κεντρική πρωτεΐνη μπορεί να περιέχει διαφορετικούς τύπους αλυσίδων γλυκοζαμινογλυκανών. Η αναλογία των διαφόρων αλυσίδων μπορεί να μεταβληθεί κάτω από διαφορετικές συνθήκες και ερεθίσματα.⁸⁰ Επομένως η ονομασία μιας πρωτεογλυκάνης από τον τύπο της γλυκοζαμινογλυκάνης συχνά δεν ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα. Για παράδειγμα, η πρωτεογλυκάνη συνδεκάνη-1 θεωρείται ως θειϊκή ηπαράνη, ενώ στην πραγματικότητα συνήθως περιέχει ίδιο αριθμό αλυσίδων θειϊκής ηπαράνης και θειϊκής χονδροϊτίνης.⁸¹

Υπάρχουν 5 τύποι αλυσίδων γλυκοζαμινογλυκανών: θειϊκή ηπαράνη, θειϊκή χονδροϊτίνη, θειϊκή δερματάνη, θειϊκή κερατάνη και υαλουρονάνη (ή υαλουρονικό οξύ). Αυτές είναι γραμμικά πολυμερή δισακχαριτών με διαφορετικά μήκη, τα οποία τροποποιούνται με θείωση και/ή (από)ακετυλίωση σε ποικίλη έκταση. Κάθε δισακχαρίτης συντίθεται από ένα ουρονικό οξύ και μία εξοζαμίνη. Η ταξινόμηση των γλυκοζαμινογλυκανών εξαρτάται από την ενσωμάτωση του ουρονικού οξέως ή της εξοζαμίνης και από την μορφή της θείωσης.⁶⁷

2.2. Γλυκοπρωτεΐνες

Εκτός από τις πρωτεογλυκάνες με τις μακριές γραμμικές πλευρικές αλυσίδες τους, ορισμένες γλυκοπρωτεΐνες θεωρούνται επίσης σημαντικά μόρια, που συνδέουν τον γλυκοκάλυκα με την μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυτή η ομάδα των ενδοθηλιακών γλυκοπρωτεϊνών χαρακτηρίζεται από σχετικά βραχείες (2-15 σακχαριτικές μονάδες) και διακλαδισμένες

υδρογονανθρακικές πλευρικές αλυσίδες, περιλαμβάνοντας έναν αριθμό μορίων, τα οποία έχουν μελετηθεί επισταμένως. Οι κυριότερες ομάδες είναι τα ενδοθηλιακά μόρια προσκόλλησης και τα συστατικά του συστήματος πήξης και ινωδόλυσης.

Τα ενδοθηλιακά μόρια προσκόλλησης είναι σαφώς καθορισμένες γλυκοπρωτεΐνες που παίζουν σημαντικό ρόλο στην προσέλκυση κυττάρων από την κυκλοφορία του αίματος και στην κυτταρική σηματοδότηση. Οι τρεις οικογένειες των κυτταρικών μορίων προσκόλλησης που υπάρχουν στον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα είναι η οικογένεια των σελεκτινών, η οικογένεια των ιντεγκρινών και η υπερικογένεια των ανοσοσφαιρινών.

Οι γλυκοπρωτεΐνες από την οικογένεια των σελεκτινών περιλαμβάνουν μια κυτταροπλασματική ουρά, μία διαμεμβρανική περιοχή, αρκετές επαναλαμβανόμενες συναινετικές αλληλουχίες, μία περιοχή τύπου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και μια τελική περιοχή λεκτίνης, η οποία είναι υπεύθυνη για την πρόσδεση των υδρογονανθρακικών ομάδων στις γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες ή στα λιπίδια. Επίσης η περιοχή τύπου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα εμπλέκεται στην αναγνώριση του συνδέτη της σελεκτίνης.^{82,83} Οι σελεκτίνες που βρέθηκαν στο αγγειακό ενδοθήλιο είναι η E-σελεκτίνη και η P-σελεκτίνη, οι οποίες συμμετέχουν στις αλληλεπιδράσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων με τα λευκά αιμοσφαίρια.⁸⁴ Η P-σελεκτίνη παράγεται και ακολούθως αποθηκεύεται στα σωματίδια Weibel-Palade των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η εξωκυττάτωση των σωματίων Weibel-Palade όπως επάγεται από ερεθίσματα όπως η θρομβίνη και η ισταμίνη επιτρέπει την ταχεία μετάθεση της P-σελεκτίνης στην κυτταρική επιφάνεια.^{85,86} Ωστόσο, αυτή η έκφραση είναι βραχύβια εξαιτίας της επιστροφής της P-σελεκτίνης στο εσωτερικό του κυττάρου όπου

κατευθύνεται σε λυσοσωματικά κοκκία ή στη συσκευή Golgi και αποθηκεύεται σε νεοσχηματισμένα σωμάτια Weibel-Palade.⁸⁷ Η Ε-σελεκτίνη δεν αποθηκεύεται σε κοκκία, αλλά χρειάζεται de novo mRNA και πρωτεϊνοσύνθεση για να εκφραστεί στην κυτταρική επιφάνεια. Η διέγερση των ενδοθηλιακών κυττάρων από κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη-1, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων - α (tumour necrosis factor - α, TNF - α) και λιποπολυσακχαρίτες, αυξάνει την έκφραση της Ε-σελεκτίνης. Αυτό απαιτεί συνήθως 2-6 ώρες.⁸⁸

Οι ιντεγκρίνες είναι ετεροδιμερή μόρια, αποτελούμενες από μη ομοιοπολικά συνδεδεμένες α και β υποομάδες. Κάθε υποομάδα έχει μία κυτταροπλασματική ουρά και μία διαμεμβρανική περιοχή και μαζί αποτελούν μία εσωτερική μεμβρανική πρωτεΐνη. Μέχρι σήμερα, έχουν αναγνωρισθεί 18 διαφορετικές α-υποομάδες και 8 β-υποομάδες, γεγονός που σημαίνει ότι κάθε ιντεγκρίνη χαρακτηρίζεται από έναν ειδικό συνδυασμό των υποομάδων του.⁸⁹ Οι ιντεγκρίνες βρίσκονται σε πολλούς τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων, των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα στην ενδοαυλική τους μεμβράνη, εκφράζουν την ιντεγκρίνη $\alpha_v\beta_3$, η οποία είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής στις αλληλεπιδράσεις ενδοθηλιακού κυττάρου και αιμοπεταλίων.⁹⁰ Οι περισσότερες από τις άλλες ενδοθηλιακές ιντεγκρίνες εμπλέκονται στην σύνδεση με την βασική μεμβράνη. Αυτές οι ιντεγκρίνες, όπως οι $\alpha_2\beta_2$, $\alpha_5\beta_1$ και $\alpha_6\beta_1$, συνδέονται με πολλαπλούς συνδέτες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και ως εκ τούτου είναι υπεύθυνες για τις αλληλεπιδράσεις με την λαμινίνη, την φιμπρονεκτίνη και το κολλαγόνο. Πολυάριθμες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στις αλληλεπιδράσεις των ιντεγκρινών και της υπενδοθηλιακής θεμέλιας ουσίας κατά τη διάρκεια της αγγειογένεσης.⁹¹

Η υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών, που συνδέονται με τις γλυκοπρωτεΐνες, χαρακτηρίζεται από μία κυτταροπλασματική ουρά, μία διαμεμβρανική περιοχή και έναν μεταβαλλόμενο αριθμό περιοχών τύπου ανοσοσφαιρίνης, που προεξέχουν ενδοαυλικά. Πιο γνωστά παραδείγματα είναι το διακυττάριο μόριο προσκόλλησης-1 και -2 (ICAM-1 και -2), το αγγειακό μόριο προσκόλλησης-1 (VCAM-1) και το αιμοπεταλιακό / ενδοθηλιακό μόριο προσκόλλησης-1 (PECAM-1), το οποίο δρα σαν συνδέτης των ιντεγκρινών στα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια και είναι κρίσιμος μεσολαβητής της επιστροφής των λευκών αιμοσφαιρίων στο ενδοθήλιο και της επακόλουθης διαπίδυσης. Το ICAM-1 και -2 και το PECAM-1 έχουν μία βασική έκφραση, ενώ το VCAM-1 υπάρχει μόνο μετά από διέγερση του ενδοθηλιακού κυττάρου από κυτοκίνες, οι οποίες αυξάνουν επίσης την έκφραση του ICAM-1.⁹² Παραδόξως, η δομική έκφραση του PECAM-1 μειώνεται μετά από θεραπεία με κυτοκίνες.⁹³ Ο ρόλος του ICAM-2 στην φλεγμονή είναι ακόμα ασαφής, ενώ επίσης μειώνεται η παραγωγή του από τα φλεγμονώδη ερεθίσματα. Πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι το ICAM-2 συμμετέχει στη ρύθμιση της αγγειογένεσης.⁹⁴

Εκτός από τα κυτταρικά μόρια προσκόλλησης, ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας περιέχει γλυκοπρωτεΐνες, οι οποίες παίζουν ρόλο στην πήξη, την ινωδόλυση και την αιμόσταση. Ένα καλό παράδειγμα είναι το γλυκοπρωτεϊνικό σύμπλεγμα Ib-IX-V, το οποίο εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα όπως επίσης και στα αιμοπετάλια. Αποτελείται από τέσσερις γλυκοπρωτεΐνες: Ibα, Ibβ, IX και V, κάθε μία από τις οποίες είναι διαμεμβρανικά πολυπεπτίδια. Οι γλυκοπρωτεΐνες Ibα και Ibβ είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένες μέσω μίας δισουλφιδικής ομάδας, ενώ οι IX και V είναι μη ομοιοπολικά συνδεδεμένες στο ετεροδιμερές Ib. Το σύμπλεγμα Ib-IX-V δεσμεύει τον

παράγοντα von Willebrand (vWf) και είναι κυρίως γνωστό ως αιμοπεταλιακός υποδοχέας vWf.^{95,96} Επιπλέον, το σύμπλεγμα δεσμεύει την Ρ-σελεκτίνη μεσολαβώντας στην αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα.⁹⁷ Όπως τα αιμοπετάλια, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν όλα τα συστατικά του συμπλέγματος Ib-IX-V^{98,99}, το οποίο αφενός επιτρέπει την σύνδεση με το υπόστρωμα του vWf στο υπενδοθήλιο και αφετέρου δεσμεύει vWf προερχόμενο από τα σωματίδια Weibel-Palade, που εκκρίνεται ενδοαυτικά από τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα.

2.3. Διαλυτά συστατικά

Διαλυτά συστατικά διαφόρων τύπων, όπως πρωτεΐνες και διαλυτές πρωτεογλυκάνες βρίσκονται ενσωματωμένα στο εσωτερικό και στην κορυφή του πλέγματος των πρωτεογλυκανών και γλυκοπρωτεϊνών. Αυτά τα συστατικά προέρχονται είτε από το ενδοθήλιο, είτε από την κυκλοφορία του αίματος, όπως η αλβουμίνη και το οροβλεννοειδές και είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της εκλεκτικότητας του φράγματος διαπερατότητας.¹⁰⁰ Τα διαλυτά συστατικά του γλυκοκάλυκα συμβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στη λειτουργική σημαντικότητά του. Η δομική συμβολή αυτών των διαλυτών συστατικών είναι λιγότερο γνωστή. Μερικά από τα διαλυτά αυτά συστατικά μπορεί να συμβάλλουν στην δομική οργάνωση του γλυκοκάλυκα, αν και αυτό είναι δύσκολο να αποδειχθεί. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι πρωτεογλυκάνες συνδέονται τόσο μεταξύ τους όσο και με πρωτεΐνες.^{101,102} Έχουν αναγνωρισθεί συμπλέγματα πρωτεΐνης - γλυκοζαμινογλυκάνης - πρωτεΐνης, αν και δεν παρουσιάζονται ειδικά στο γλυκοκάλυκα.¹⁰³ Ακόμα, είναι πιθανό ότι οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεογλυκανών συνδεδεμένων στην μεμβράνη, διαλυτών πρωτεϊνών και διαλυτών πρωτεογλυκανών δημιουργούν ένα διασταυρούμενο πλέγμα, το

οποίο παρέχει σταθερότητα στον ενδοαυλικό γλυκοκάλυκα. Το υαλουρονικό οξύ θα μπορούσε να διαδραματίσει έναν σημαντικό ρόλο από αυτή την άποψη, όντας ένα πολύ μεγάλο γραμμικό μόριο και ενδεχομένως μη δεσμευμένο στην μεμβράνη του ενδοθηλιακού κυττάρου (Εικόνα 2). Έχει αποδειχθεί ότι αλληλεπιδρά με τον εαυτό του σχηματίζοντας σταθερά συμπλέγματα υαλουρονικού οξέος.^{104,105} Επειδή ο γλυκοκάλυκας είναι μία ευαίσθητη στιβάδα, η απομάκρυνση ενός συγκεκριμένου συστατικού του, μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της συνολικής λειτουργίας του.⁶⁸

3. Φυσιολογικές λειτουργίες του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα

3.1. Ο γλυκοκάλυκας ως ρυθμιστής της διαπερατότητας του ενδοθηλίου

Ο γλυκοκάλυκας αποτελείται από πολλές αλυσίδες γλυκοζαμινογλυκανών, οι οποίες περιέχουν πλευρικές θεϊκές ομάδες, προσδίδοντας αρνητικό φορτίο στην επιφάνεια της ενδοθηλιακής στιβάδας. Εξαιτίας αυτών των ηλεκτροστατικών ιδιοτήτων, ο υψηλής μοριακής πυκνότητας γλυκοκάλυκας παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της αγγειακής διαπερατότητας και στην ισορροπία των ρευστών, περιορίζοντας την είσοδο ορισμένων μορίων του πλάσματος με βάση το φορτίο τους και όχι μόνο με βάση το μέγεθος και την στερεοχημεία τους.^{67,70-72,74,106} Διάσπαση του γλυκοκάλυκα μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της λειτουργία του ως φραγμού διαπερατότητας με συνέπεια δημιουργία οιδήματος. Επιπλέον, το αρνητικό φορτίο μπορεί να συμβάλλει στην απόκρουση των ερυθρών αιμοσφαιρίων από το ενδοθήλιο επηρεάζοντας έτσι την αλληλεπίδραση ερυθρών αιμοσφαιρίων – αγγειακού τοιχώματος. Εκτός από αυτό, ο ανέπαφος γλυκοκάλυκας λειτουργεί ως φραγμός έναντι της

προσκόλλησης των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων στο αγγειακό τοίχωμα.^{67,71,72,107}

Το πάχος του γλυκοκάλυκα (κυμαίνεται από 0,2 - 0,5 μm στα τριχοειδή,¹⁰⁸ 2 - 3 μm στις μικρές αρτηρίες¹⁰⁹ και 4,5 μm στις καρωτίδες¹¹⁰) υπερβαίνει τις διαστάσεις των κυτταρικών μορίων προσκόλλησης, όπως το διακυττάριο μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1), το αγγειακό μόριο προσκόλλησης-1 (VCAM-1) και την P- και L-σελεκτίνη και επομένως εξασθενεί την αλληλεπίδραση των λευκών αιμοσφαιρίων με αυτά τα μόρια.^{71,72,106,111} Επομένως, για την προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων στο αγγειακό τοίχωμα απαιτείται η αποδόμηση του γλυκοκάλυκα, αφού κάτω από φυσιολογικές συνθήκες ο γλυκοκάλυκας αποτρέπει τα λευκά αιμοσφαίρια να έρθουν σε επαφή με τα μόρια προσκόλλησής τους.^{107,112}

3.2. Ο γλυκοκάλυκας ως μετατροπέας των μηχανικών δυνάμεων

Το ενδοθήλιο εκτίθεται σε μηχανικές δυνάμεις, οι οποίες επάγονται από την ροή του αίματος. Τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωριστεί ότι αυτές οι δυνάμεις και ιδιαιτέρως η διατμητική τάση (shear stress), διαμορφώνουν την μορφολογία και τη λειτουργία του ενδοθηλιακού κυττάρου.^{113,114} Τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν μονοξείδιο του αζώτου (NO),¹¹⁵ το οποίο είναι καθοριστικός παράγοντας για τον αγγειακό τόνο. Ωστόσο το μόριο εκείνο που είναι υπεύθυνο για την μετατροπή των βιοχημικών δυνάμεων σε βιοχημικά σήματα δεν έχει αναγνωριστεί ακόμα. Τα τελευταία χρόνια αρκετές ερευνητικές εργασίες υποστηρίζουν την υπόθεση ότι ο γλυκοκάλυκας διαδραματίζει τον σημαντικό ρόλο του μετατροπέα των μηχανικών δυνάμεων (mechanotransducer).^{68,116} Οι δομές του γλυκοκάλυκα μετατρέπουν τις βιοχημικές και μηχανικές δυνάμεις σε

βιοχημικά σήματα ως συνέπεια των αιμοδυναμικών μεταβολών που είναι υπεύθυνες για τις αλλαγές στη διαμόρφωση του γλυκοκάλυκα, που με τη σειρά τους οδηγούν σε μεταβολές των κυτταρικών αποκρίσεων. Μία από αυτές τις αλλαγές είναι η αύξηση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO και η συνακόλουθη αύξηση της παραγωγής του NO.^{67,117} Σε κάθε περίπτωση, η μετατροπή των μηχανικών δυνάμεων από τον γλυκοκάλυκα είναι αποτέλεσμα της συνεργασίας μεταξύ των διαφορετικών συστατικών του. Αυτή η ιδέα εδράζεται σε θεωρητικά μοντέλα βασισμένα σε μια συμμετρική εξαγωνική κατανομή των κεντρικών πρωτεϊνών πάνω από την μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων.¹¹⁸ Ερευνητική εργασία έδειξε ότι οι κεντρικές πρωτεΐνες του γλυκοκάλυκα είναι υπεύθυνες για τη μετάδοση των σημάτων της διατμητικής τάσεως σε ειδικές διεργασίες κυτταρικής σηματοδότησης, όπως η παραγωγή NO και η κυτταροσκελετική αναδιοργάνωση.¹¹⁶ Την ίδια στιγμή, η διατμητική τάση μεταδίδεται σε άλλα σημεία του ενδοθηλιακού κυττάρου, όπως τις ενδοκυττάρειες συμβολές και τις βασικές πλάκες προσκόλλησης, οι οποίες είναι υπεύθυνες για ανίχνευση επιπλέον διατμητικών δυνάμεων ακόμα και σε απουσία του γλυκοκάλυκα.

3.3. Ο γλυκοκάλυκας ως κέντρο ελέγχου του μικροπεριβάλλοντος των αγγείων

Οι πρωτεογλυκάνες στον γλυκοκάλυκα συμβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στη λειτουργική σημαντικότητά του. Η ποικιλία στις αλυσίδες των γλυκοζαμινογλυκανών απορρέει από τον επιμερισμό των αλυσίδων, την επιμήκυνση και κυρίως από την θείωσή τους, δημιουργώντας μια ετερογενή επιφάνεια η οποία προσελκύει πολλά μόρια προερχόμενα από το πλάσμα.

Στον Πίνακα 2 καταγράφονται τα μόρια των οποίων η λειτουργικότητα εξαρτάται από την αλληλεπίδρασή τους με τον γλυκοκάλυκα.

Η πρόσδεση στον γλυκοκάλυκα μορίων προερχόμενων από το πλάσμα μπορεί να επηρεάσει το τοπικό περιβάλλον με διάφορους τρόπους: α) Η δέσμευση των υποδοχέων ή των ενζύμων με τους συνδέτες τους στον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα προκαλεί μια τοπική αύξηση στη συγκέντρωση εκείνων των συστατικών, τα οποία επιτρέπουν την κατάλληλη σηματοδότηση ή ενζυμική τροποποίηση. Με αυτόν τον τρόπο μεσολαβείται η σηματοδότηση του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (fibroblast growth factor, FGF), που είναι γνωστό ότι εξαρτάται πλήρως από την αλληλεπίδραση του συνδέτη και του υποδοχέα με τον γλυκοκάλυκα.^{119,120} Παρομοίως, ο γλυκοκάλυκας συμμετέχει στο λιπολυτικό σύστημα, συνδέοντας την λιποπρωτεϊνική λιπάση με την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη.^{121,122} β) Η δέσμευση στον γλυκοκάλυκα μορίων που προέρχονται από το πλάσμα μπορεί να οδηγήσει σε μία τοπική κλίση συγκέντρωσης, η οποία συχνά παρατηρείται στη μεταγραφή γονιδίων που ρυθμίζουν τους αυξητικούς παράγοντες και τις αναπτυξιακές διαδικασίες.^{123,124} γ) Η πρόσδεση των ενζύμων και των αγωνιστών ή αναστολέων τους στον γλυκοκάλυκα προσθέτει έναν αγγειοπροστατευτικό ρόλο στη λειτουργικότητα του γλυκοκάλυκα. Αρκετοί σημαντικοί αντιπηκτικοί παράγοντες μπορεί να συνδεθούν με τον γλυκοκάλυκα, όπως η αντιθρομβίνη III, ο συμπαράγοντας II της ηπαρίνης, η θρομβομοντουλίνη και ο αναστολέας του μονοπατιού του ιστικού παράγοντα (tissue factor pathway inhibitor, TFPI). Η αντιθρομβίνη III είναι ο ισχυρότερος αναστολέας των προπηκτικών ενζύμων, όπως η θρομβίνη και οι ενεργοποιημένοι παράγοντες X και IX (FXa και FIXa).¹²⁵ Είναι γνωστό ότι συνδέεται σε ειδικές περιοχές της θειϊκής ηπαράνης,

ενισχύοντας την αντιπηκτική της δραστικότητα.¹²⁶ Ο συμπαράγοντας II της ηπαρίνης είναι μία ειδική πρωτεάση - αναστολέας της θρομβίνης,¹²⁷ η οποία ενεργοποιείται από την θειϊκή δερματάνη στον γλυκοκάλυκα.¹²⁸ Η θρομβομοντουλίνη είναι μία πρωτεΐνη που περιέχει θειϊκή χονδροϊτίνη, η οποία εκφράζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και είναι ικανή να μετατρέπει την θρομβίνη από ένα προπηκτικό ένζυμο σε έναν ενεργοποιητή του μονοπατιού της πρωτεΐνης C, αποτελώντας έτσι αντιπηκτικό ένζυμο.¹²⁹ Ο TFPI είναι ένας ισχυρός αναστολέας του FVIIa και FXa. Ο TFPI θεωρείται ότι συνδέεται με τον γλυκοκάλυκα μέσω μορίων θειϊκής ηπαράνης, όμως και άλλες πρωτεΐνες μπορεί να εμπλέκονται.¹³⁰ Επιπλέον, η πρόσληψη και η αποδόμηση των συμπλεγμάτων TFPI-FXa εξαρτάται από τα μόρια θειϊκής ηπαράνης του γλυκοκάλυκα.¹³¹ Όλα αυτά τα αντιπηκτικά μόρια που υπάρχουν στον γλυκοκάλυκα συμβάλλουν στην θρομβοανθεκτική φύση του υγιούς ενδοθηλίου.¹³² Επίσης ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας ρυθμίζει τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις με τη δέσμευση κυτοκινών και την εξασθένιση της σύνδεσης των κυτοκινών με τους υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας. Η αποδόμηση της θειϊκής ηπαράνης από τον γλυκοκάλυκα έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη ευαισθησία του ενδοθηλιακού κυττάρου στην ενεργοποίηση από τις κυτοκίνες.^{133,134} Μία άλλη πτυχή του αγγειοπροστατευτικού ρόλου του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα είναι η ικανότητά του να δεσμεύει καταστολείς των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, όπως η εξωκυττάρια δισμουτάση του υπεροξειδίου (superoxide dismutase, SOD).¹³⁵ Τα ένζυμα αυτά βοηθούν στη μείωση του οξειδωτικού stress και διατηρούν τη βιοδιαθεσιμότητα του NO, προλαμβάνοντας την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Πίνακας 2. Μόρια που εξαρτώνται από τον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα για την ορθή λειτουργία τους

Αλληλεπιδρούν μόριο	Κύρια λειτουργία στο αγγειακό σύστημα
Αντιθρομβίνη III	Ισχυρός απενεργοποιητής των προπηκτικών πρωτεασών, όπως η θρομβίνη, οι παράγοντες Χα και ΙΧα. Η δραστικότητά του ενισχύεται από την ηπαρίνη ή την θειϊκή ηπαράνη
Συμπαράγοντας II ηπαρίνης	Απενεργοποιητής της προπηκτικής πρωτέασης θρομβίνης. Ενεργοποιείται από την θειϊκή δερματάνη στον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα
TFPI	Αντιπηκτικός παράγοντας που αποκλείει τον ενεργοποιημένο παράγοντα VII και X
LPL	Ένζυμο που εμπλέκεται στη διάσπαση των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών
LDL	Μεταφέρει χοληστερόλη και τριγλυκερίδια μέσω της κυκλοφορίας
VEGF	Ισχυρός διεγέρτης της αγγειογένεσης, η παραγωγή του οποίου ενεργοποιείται από την υποξία
TGFβ1/2	Αυξητικός παράγοντας γνωστός για τη μεσολάβησή του σε πολλά σηματοδοτικά μονοπάτια, συμπεριλαμβανομένης της διαφοροποίησης των λείων μυικών κυττάρων, του αγγειακού τόνου και της αγγειακής δραστικότητας
FGF(r)	Αυξητικός παράγοντας (υποδοχέας), ο οποίος συμμετέχει στον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και την αγγειογένεση
Ec-SOD IL 2,3,4,5,7,8,12, RANTES	Εξωκυττάριος καταστολέας των δραστικών ριζών οξυγόνου Χημειοταξία των λευκών αιμοσφαιρίων στο υπενδοθήλιο. Συμμετοχή στη σύλληψη και διαπίδυση

TFPI: Αναστολέας του μονοπατιού του ιστικού παράγοντα (Tissue factor pathway inhibitor), LPL: λιποπρωτεϊνική λιπάση (lipoprotein lipase), LDL: χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (low density lipoprotein), VEGF: αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου (vascular endothelial growth factor), TGFβ1/2: αυξητικός παράγοντας μεταμόρφωσης β1 ή β2 (transforming growth factor β1 or β2), FGF(r): αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών

(υποδοχέας) (fibroblast growth factor [receptor]), es-SOD: εξωκυττάρια δισμουτάση του υπεροξειδίου (extracellular superoxide dismutase), IL: ιντερλευκίνη (interleukin), RANTES: Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted, επίσης γνωστή ως χημειοκίνη CCL5. (Τροποποιημένος από την βιβλιογραφική αναφορά 67).

4. Μεταβολές των λειτουργιών του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα που προκαλούνται από την φλεγμονή

Το αγγειακό ενδοθήλιο είναι μία από τις πρώτες θέσεις βλάβης κατά τη διαδικασία της φλεγμονής. Η ταχεία απώλεια των λειτουργιών του γλυκοκάλυκα έχει αποδειχθεί άμεσα και έμμεσα σε ποικίλες συστηματικές και τοπικές φλεγμονώδεις διαδικασίες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αθηροσκλήρωση, η χειρουργική ισχαιμία / βλάβη επαναιμάτωσης και η σήψη.^{71,72,136} Όπως αναλύθηκε παραπάνω, οι λειτουργίες του γλυκοκάλυκα εξαρτώνται από την ακεραιότητα της δομής του. Η διαταραχή της δομής του μπορεί να κυμαίνεται από μια περιορισμένης έκτασης αλλοίωση έως μια εκτεταμένη αλλοίωση της στιβάδας του γλυκοκάλυκα. Η απώλεια των συστατικών του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα μπορεί να αφορά την εκλεκτική διάσπαση της θειϊκής ηπαράνης και θειϊκής χονδροϊτίνης ή μείζονα διαταραχή, όπως η απομάκρυνση ολόκληρων των κεντρικών πρωτεϊνών συνδεκάνης και γλυπικάνης μαζί με τις προσδεδμεμένες πλευρικές αλυσίδες γλυκοζαμινογλυκανών.^{71,72} Η αποδόμηση του γλυκοκάλυκα ως απάντηση σε φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως κυτοκίνες και χημειοτακτικές ουσίες έχει βρεθεί να λαμβάνει χώρα σε αρτηρίδια, τριχοειδή και φλεβίδια σε ποικίλα πειραματικά μοντέλα φλεγμονής.^{71,72,136} Αν και εκ πρώτης όψεως, η μείωση του πάχους του γλυκοκάλυκα μπορεί να φαίνεται ευνοϊκή για την παροχή θρεπτικών συστατικών, οι μικροαγγειακές μεταβολές συνδέονται με απώλεια του

γλυκοκάλυκα και διαταραγμένη αγγειακή προστασία, η οποία επιδρά αρνητικά στις αγγειακές λειτουργίες.⁶⁹ Για την ενίσχυση της φλεγμονής φαίνεται ότι είναι κρίσιμης σημασίας η έκλυση φλεγμονωδών μεσολαβητών, οι οποίοι διευκολύνουν την πρόσβασιμότητα των λευκών αιμοσφαιρίων στα μόρια προσκόλλησης και την αποδόμηση του γλυκοκάλυκα.¹³⁶ Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές μπορούν να επιδράσουν άμεσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα σε απάντηση των αλλαγών στη δομή του γλυκοκάλυκα. Επιπλέον, κάτω από φλεγμονώδεις καταστάσεις, ενεργοποιημένες υποκατηγορίες των λευκών αιμοσφαιρίων, όπως τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα μαστοκύτταρα απελευθερώνουν ένζυμα, τα οποία μπορεί να συμβάλλουν στην αποδόμηση του γλυκοκάλυκα.^{69,137}

4.1. Μεσολαβητές εκλυόμενοι κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, που συμβάλλουν στην αποδόμηση του γλυκοκάλυκα

Τα φλεγμονώδη κύτταρα μετά την ενεργοποίησή τους εκλύουν ένα μεγάλο εύρος ενζύμων και δραστικών ριζών, τα οποία συμβάλλουν στη βλάβη του γλυκοκάλυκα. Συγκεκριμένα, τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα, τα πιο άφθονα λευκά αιμοσφαίρια στον άνθρωπο, μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στον γλυκοκάλυκα μέσω της παραγωγής δραστικών ριζών οξυγόνου και αζώτου (reactive oxygen species, ROS/reactive nitrogen species, RNS) και της απελευθέρωσης πρωτεασών από τα αποθηκευμένα κοκκία τους.¹³⁸ Επιπλέον, τα μαστοκύτταρα, μία μικρότερη υποκατηγορία των λευκών αιμοσφαιρίων, μπορεί να απελευθερώσουν άμεσα ηπαρίνωση, η οποία βλάπτει τη δομή του γλυκοκάλυκα μέσω της αποδόμησης της θειικής ηπαράνης.^{71,72,117,136,139-141}

Οι ROS/RNSs είναι σε θέση να αποδομούν το υαλουρονικό οξύ (HA), τηνθειϊκή ηπαράνη (HS) και τηνθειϊκή χονδροϊτίνη (CS). Δεν αποτελούν όμως όλες οι ROS/RNSs άμεση απειλή για τον γλυκοκάλυκα. Ο κατατερματισμός του γλυκοκάλυκα μεσολαβείται από τριτοταγείς ρίζες, όπως υδροξυλική ρίζα ή υποαλογονώδη οξέα, τα οποία σχηματίζονται από την κατάλυση της μυελοϋπεροξειδάσης, που προέρχεται από τα ουδετερόφιλα και δεσμεύεται στις αρνητικά φορτισμένες αλυσίδες των γλυκοζαμινογλυκανών. Ακόμη, θεωρείται ότι οι ROS/RNSs επιτίθενται στον γλυκοκάλυκα αμέσως μετά το σχηματισμό τους πλησίον στην ενδοθηλιακή επιφάνεια.¹³⁸ Η διάσπαση της HS από τις ROS/RNSs συνδυάζεται με μία αύξηση στην μακρομοριακή διαπερατότητα, ακολουθώντας μία εξέλιξη παρόμοια με αυτή που παρατηρείται μετά από αγωγή με ένζυμα που αποδομούν την HS.^{142,143} Επιπλέον, οι κεντρικές πρωτεΐνες των πρωτεογλυκανών μπορεί να υποστούν οξείδωση/νίτρωση και αυτές οι τροποποιήσεις στο επίπεδο των πρωτεογλυκανών επιδρούν αρνητικά στην ακεραιότητα του γλυκοκάλυκα. Επίσης, οι ROS/RNSs όχι μόνο αποτελούν μια άμεση απειλή για τον γλυκοκάλυκα, αλλά επιπλέον ενισχύουν την πρωτεόλυση του γλυκοκάλυκα μέσω της ενεργοποίησης των μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας (matrix metalloproteinases, MMPs) και απενεργοποιούν τους ενδογενείς αναστολείς των πρωτεασών.¹³⁸

Οι πρωτεάσες είναι σημαντικοί μεσολαβητές, που απελευθερώνονται και ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών καταστάσεων και αποτελούν μία σημαντική απειλή για τον γλυκοκάλυκα.^{111,144} Αυτές περιλαμβάνουν ειδικά τις MMPs και την ουδετεροφιλική ελαστάση. Οι MMPs αποθηκεύονται μέσα σε κυστίδια των φαγοκυττάρων και στο ενδοθήλιο και μετά από κατάλληλη

διέγερση απελευθερώνονται και ενεργοποιούνται.¹⁴⁵ Η αναστολή της ενεργοποίησης της MMP από την δοξκυκλίνη ελαττώνει σημαντικά την αποδόμηση του γλυκοκάλυκα.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Η διάσπαση ολόκληρης της συνδεκάνης με τους συνδεδεμένους κλάδους των γλυκοζαμινογλυκανών από τις MMPs μπορεί να ευθύνεται για την αποδόμηση του γλυκοκάλυκα.^{144,145} Έχει φανεί ότι οι MMPs έχουν υψηλή συγγένεια με την HS και αυτή η μεσολαβούμενη από την HS ακινητοποίησή των MMPs στα συστατικά του γλυκοκάλυκα τονίζει τις βλαπτικές δυνατότητες των MMPs.¹⁴⁷ Εξάλλου, οι MMPs έχει αποδειχθεί ότι διασπούν άμεσα τις γλυκοζαμινογλυκάνες, την συνδεκάνη-1 και τον υποδοχέα του υαλουρονικού οξέος CD44.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

Εκτός από τις MMPs, σημαντικό ρόλο στην αποδόμηση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα παίζει η ουδετεροφιλική ελασάση κάτω από συνθήκες τοπικής ή συστηματικής φλεγμονής. Αυτή απελευθερώνεται από τα κυανόφιλα κοκκία των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων μετά από ενεργοποίηση. Η ουδετεροφιλική ελασάση συνδέεται στους κλάδους HS της συνδεκάνης, πιθανώς μέσω αλληλεπίδρασης με θειϊκές ομάδες και αποδομεί την συνδεκάνη.¹³⁸

Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω, οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές, προκαλούν μεταβολές στη δομή του γλυκοκάλυκα ή επάγουν την αποδόμησή του ως αποτέλεσμα της απελευθέρωσης πρωτεασών και άλλων βλαπτικών ενζύμων από διάφορους τύπους φαγοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων.⁸⁰

4.2. Άλλοι μεσολαβητές

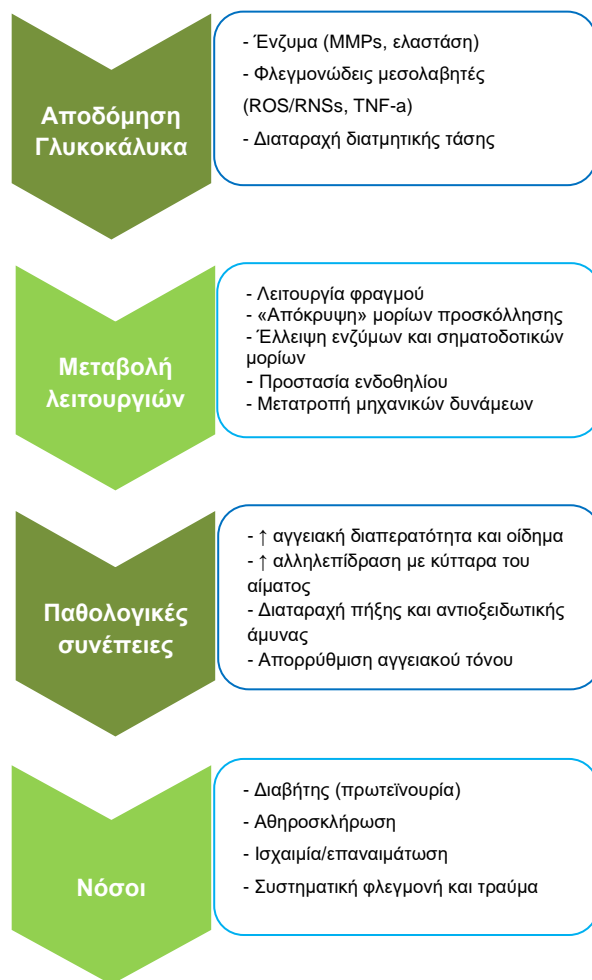
Η αποδόμηση του γλυκοκάλυκα μπορεί να προκληθεί από μικρές και/ή τυρβώδεις διατμητικές δυνάμεις ή έκθεση του ενδοθηλίου σε οξειδωμένη

χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη.^{151,152} Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα απαντούν άμεσα στους φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων - α (tumour necrosis factor - α, TNF - α) ή ο βακτηριακός λιποπολυσακχαρίτης, με την αποδόμηση του γλυκοκάλυκα.^{81,137,153-155} Αυτό προκαλείται πιθανώς μέσω της ενεργοποίησης ή απελευθέρωσης ενδοκυττάρων ή συνδεδεμένων με την μεμβράνη ενζύμων, όπως οι πρωτεάσες.^{111,116,136}

5. Παθοφυσιολογικές συνέπειες των μεταβολών στη δομή και λειτουργία του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα

Όπως έχει αναλυθεί παραπάνω, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες ο γλυκοκάλυκας συμβάλλει στη ρύθμιση της αγγειακής διαπερατότητας και του αγγειακού τόνου, ενώ ταυτόχρονα λειτουργεί ως φραγμός που εμποδίζει την προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων.¹³⁸ Οι μεταβολές αυτών των λειτουργιών συνδέονται με ένα ευρύ φάσμα παθοφυσιολογικών συνεπειών, όπως το σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής (capillary leak syndrome), ο σχηματισμός οιδήματος, η επιταχυνόμενη φλεγμονή, η αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων, η υπερπηκτικότητα και η μείωση της αγγειακής απόκρισης.¹¹⁶ Γενικά, οι αγγειακές περιοχές με μειωμένο πάχος γλυκοκάλυκα είναι περισσότερο επιρρεπείς σε προφλεγμονώδεις και αθηροσκληρωτικές βλάβες (Εικόνα 3).^{66,69,71,72}

Η σημαντικότητα της απώλειας της λειτουργίας του γλυκοκάλυκα ως φραγμού, που οδηγεί σε αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, έχει διαπιστωθεί σε πειραματικές μελέτες, οι οποίες φανέρωσαν ότι η αποδόμηση του γλυκοκάλυκα συνδέεται με:



Εικόνα 3. Σύνοψη των μεταβολών στη λειτουργία του γλυκοκάλυκα, ως αποτέλεσμα της αποδόμησής του, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικές καταστάσεις, που συνδέονται με ποικίλα νοσήματα. MMPs: μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας (matrix metalloproteinases), ROS/RNSs: δραστικές ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species)/δραστικές ρίζες αζώτου (reactive nitrogen species), TNF-a: παράγοντας νέκρωσης των όγκων - α (tumour necrosis factor - α). (Τροποποιημένη από βιβλιογραφική αναφορά 75).

- (1) μείωση του αποκλεισμού των ανιόντων δεξτράνης¹⁵⁶
- (2) αυξημένη πρωτεϊνική διαπερατότητα¹⁵⁷
- (3) αυξημένη σπειραματική κάθαρση αλβουμίνης^{158,159}
- (4) σχηματισμός περιαγγειακού οιδήματος.¹⁰⁸

Επιπλέον, η απώλεια του γλυκοκάλυκα αφήνει εκτεθειμένη την επιφάνεια της μεμβράνης στα μόρια προσκόλλησης, γεγονός το οποίο ενισχύει την προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων στο αγγειακό τοίχωμα.^{71,72} Επομένως, η αυξημένη προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων και η αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα αποτελούν τις κυριότερες πειραματικώς διαπιστωμένες συνέπειες της βλάβης του γλυκοκάλυκα. Άλλοι μηχανισμοί, που έχουν περιγραφεί για την ερμηνεία αυτού του φαινομένου, περιλαμβάνουν την αναδιάταξη των διακυττάρων ενδοθηλιακών συνδέσεων, η οποία επάγεται από την απώλεια της λειτουργίας του γλυκοκάλυκα ως φραγμού. Σε αυτή την περίπτωση, η σηματοδότηση μέσω της συνδεκάνης ενσωματώνει εξωκυττάρια σήματα από την σύνδεσή της με κυτοσολικούς τελεστές, οδηγώντας σε αναδιάταξη των κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών και μεταβολή των διακυττάρων συνδέσεων, οι οποίες γίνονται περισσότερο διαπερατές επιτρέποντας την εξαγγείωση υγρού.¹⁶⁰

Επίσης, μερικές από τις παθολογικές συνέπειες θεωρούνται ότι οφείλονται στην απώλεια διαφόρων ενζύμων και σηματοδοτικών μορίων που βρίσκονται αποθηκευμένα στη δομή του γλυκοκάλυκα, όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD), η αντιθρομβίνη III και η θρομβομοντουλίνη.^{70,74,117} Αυτό πιθανώς συμβάλλει στην ανατροπή της ισορροπίας των ενζυμικών συστημάτων, όπως της πήξεως και της αντιοξειδωτικής άμυνας.¹¹⁷ Τέλος, οι παθολογικές συνέπειες της απώλειας της λειτουργίας του γλυκοκάλυκα ως μετατροπέα των μηχανικών πιέσεων, εξαιτίας της βλάβης της δομής του, έχει αναλυθεί από πολλούς ερευνητές.^{66,68,116,117,161,162}

Εστιάζοντας στη φλεγμονώδη αντίδραση, θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η αποδόμηση του γλυκοκάλυκα από φλεγμονώδεις μεσολαβητές

και η απελευθέρωση συστατικών του στην κυκλοφορία, συμβάλλει σε σημαντικό βαθμό στην ενίσχυση των φλεγμονωδών διαδικασιών, προκαλώντας την έναρξη και διατήρηση ενός δυνητικά επιβλαβούς μηχανισμού ανάδρασης. Η διάσπαση του γλυκοκάλυκα απελευθερώνει κλάσματα θειϊκής ηπαράνης (HS) και υαλουρονικού οξέος (HA), τα οποία δρουν ως προφλεγμονώδη μόρια με σημαντικές για παράδειγμα χημειοτακτικές ιδιότητες.^{160,163-165}

6. Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας και σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι ένα κλινικώς καλά μελετημένο μεταβολικό νόσημα, που συνδέεται με απουσία ινσουλίνης ή αντίσταση στη δράση της και επακόλουθη υπεργλυκαιμία. Οι ασθενείς με ΣΔ είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη αγγειακών επιπλοκών, όπως μικρολευκωματινουργία, αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια και εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αθηροθρομβωτικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων.^{67,166} Βασικοί παθογενετικοί μηχανισμοί που συνδέουν τον ΣΔ με την αγγειακή νόσο περιλαμβάνουν την αγγειακή φλεγμονή και το οξειδωτικό stress.¹⁶⁷ Αυτές οι καταστάσεις σχετίζονται με μεταβολές των αγγειακών λειτουργιών, όπως αυξημένη ενδοθηλιακή διαπερατότητα και διαταραχή της λειτουργίας της συνθετάσης του NO, οι οποίες θέτουν σε κίνδυνο την προστατευτική ικανότητα του αγγειακού τοιχώματος.^{166,168-173} Θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι αυτές οι τυπικές παθολογικές εκδηλώσεις της διαταραγμένης ενδοθηλιακής λειτουργίας στους ασθενείς με ΣΔ, αποτελούν ενδεικτικά σημεία της αποδόμησης του γλυκοκάλυκα.^{168,169,174} Στο σπείραμα, η βλάβη του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα μπορεί να μεταβάλει τη διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων, γεγονός που κλινικά εκδηλώνεται ως λευκωματινουργία και συνοδεύεται από αυξημένη

συστηματική μικροαγγειακή διαπερατότητα.¹⁷⁰ Έχει αποδειχθεί ότι οι μεταβολές στον σπειραματικό ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα στην πρώιμη διαβητική νεφροπάθεια συνδέονται με την πρώιμη απώλεια της επιλεκτικότητας βάσει φορτίου (charge selectivity), που παρατηρείται σε γενετικά μοντέλα διαβητικής νεφροπάθειας και σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 και 2 και μικρολευκωματινουρία.^{158,159,175} Η επαγόμενη από την υπεργλυκαιμία αποδόμηση του γλυκοκάλυκα έχει επανειλημμένα αποδειχθεί σε μεγάλο αριθμό μελετών, οι οποίες υποστηρίζουν ότι τόσο η οξεία όσο και η μακροχρόνια υπεργλυκαιμία συνδέονται με εκτεταμένη λέπτυνση και αποδόμηση του γλυκοκάλυκα, όπως έχει διαπιστωθεί με διάφορες μεθόδους.^{168,169,176}

Πλειάδα μοριακών μηχανισμών έχει θεωρηθεί υπεύθυνη για τη διαταραχή της δομής του γλυκοκάλυκα στους διαβητικούς ασθενείς. Αρκετοί ερευνητές θεωρούν ότι αυτή η διαταραχή προκαλείται ευθέως από τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, δεδομένου ότι πολλές από τις επιδράσεις της γλυκόζης μπορούν να επαχθούν πειραματικά και σε μη διαβητικά άτομα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι ακόμα και η βραχυχρόνια παρουσία αυξημένης γλυκόζης στην κυκλοφορία έχει συνδυαστεί με μεταβολές της αγγειακής λειτουργίας, όπως επαγόμενη από τη διατημητική τάση αγγειοδιαστολή και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, οι οποίες θα μπορούσαν να συνδεθούν με την αποδόμηση του γλυκοκάλυκα.^{166,169,171-173} Επίσης έχει υποστηριχθεί η υπόθεση ότι η γλυκόζη μπορεί να επηρεάσει τη δομή του γλυκοκάλυκα εξαιτίας της γλυκοπρωτεϊνικής του φύσης, με την οποία αλληλεπιδρά η γλυκόζη.¹⁶⁹ Ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός συνδέεται με τις αλλαγές στη βιοσύνθεση τηςθειικής ηπαράνης (HS), διότι η τελευταία υφίσταται σοβαρή βλάβη από την έκθεση των μονοστιβάδων του σπειραματικού ενδοθηλιακού κυττάρου του ανθρώπου στις

αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης, οι οποίες συνδέονται με διαταραχή της δομής του γλυκοκάλυκα και αυξημένη δίοδο λευκωματίνης διαμέσου της μονοστιβάδας.¹⁷⁷ Τέλος, η σχέση μεταξύ των μεταβολών στο μεταβολισμό του υαλουρονικού οξέος (HA), της υπεργλυκαιμίας και της αγγειακής δυσλειτουργίας μελετήθηκε από τους Lennon και Singleton.¹⁷⁸ Τα επίπεδα του HA και της υαλουρονιδάσης στο πλάσμα έχουν βρεθεί αυξημένα σε ασθενείς με ΣΔ, γεγονός που αντανακλά την αυξημένη σύνθεση και αποδόμηση του HA κάτω από καταστάσεις υπεργλυκαιμίας.^{168,169,176,179}

Επιπλέον, φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όχι άμεσα σχετιζόμενοι με τις μεταβολές στη δομή του γλυκοκάλυκα, μπορεί να προκαλέσουν αύξηση του εύρους των διακυττάρων συνδέσεων του ενδοθηλίου και σε κάποιες περιπτώσεις να επάγουν τη δημιουργία διακυττάρων οπών, οι οποίες προκαλούν αυξημένη διαπερατότητα, όπως έχουν φανεί σε γενετικά μοντέλα και ασθενείς με ΣΔ.¹⁸⁰ Επίσης, η μεσολαβούμενη από την υπεργλυκαιμία βλάβη των ποδοκυττάρων, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη παραγωγή αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (vascular endothelial growth factor, VEGF), το οποίο οδηγεί σε δυσλειτουργία των σπειραματικών ενδοθηλιακών κυττάρων και ενδεχομένως σε βλάβη του γλυκοκάλυκα.¹⁸¹

7. Τεχνικές απεικόνισης του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα

Εξαιτίας της λειτουργικής σημαντικότητας του γλυκοκάλυκα, είναι αναγκαία η ανάπτυξη τεχνικών άμεσης απεικόνισης, που θα βοηθήσουν στον καθορισμό του ακριβούς ρόλου του. Ο γλυκοκάλυκας μπορεί να σημανθεί με τη χρήση ειδικών δεικτών, οι οποίοι προσκολλώνται σε ένα ή περισσότερα από τα συστατικά του, καθιστώντας τα φθορίζοντα ή ανιχνεύσιμα. Για την

μικροσκοπική απεικόνιση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα απαιτείται προετοιμασία (τμημάτων) του αγγείου. Δυστυχώς, ο γλυκοκάλυκας είναι μια ιδιαίτερος ευαίσθητη στιβάδα και εύκολα διασπάται ή αφυδατώνεται κατά τους χειρισμούς του αγγείου και την προετοιμασία των πρωτοκόλλων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, οι διαστάσεις του γλυκοκάλυκα να υποεκτιμώνται εύκολα, κάτι που διαπιστώθηκε από τις πρώτες εικόνες του γλυκοκάλυκα που ελήφθησαν με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης (Transmission electron microscopy, TEM), το 1966 με τη χρήση ανιχνευτή ερυθρού του ρουθηνίου. Με αυτή την τεχνική το πάχος του γλυκοκάλυκα στα τριχοειδή μετρήθηκε κατά προσέγγιση στα 20 nm.¹⁸² Έκτοτε έγιναν πολλές άλλες προσπάθειες για την απεικόνιση του γλυκοκάλυκα με την χρήση του TEM. Σε ενδοθηλιακά κύτταρα αορτής βοδιού και κάτω από συνθήκες διαμητικής τάσης 3,0 Pa ο γλυκοκάλυκας καταγράφηκε να έχει πάχος 40 nm.¹⁸³ Αυτές οι διαστάσεις δεν συμφωνούν με τις θεωρητικές εκτιμήσεις, οι οποίες προβλέπουν ότι ο γλυκοκάλυκας έχει πάχος έως 1 μm.¹⁸⁴ Χρησιμοποιώντας ένα νέο πρωτόκολλο χρώσης με Alcian blue 8GX, ο van den Berg και συν.¹⁰⁸ χρησιμοποίησαν το TEM για τη μέτρηση των διαστάσεων του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα σε μυοκαρδιακά τριχοειδή ποντικού και διαπιστώθηκε ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα καλύπτονται από γλυκοκάλυκα πάχους 200 έως 500 nm. (Εικόνα 4α). Χρήση υαλουρονιδάσης πριν τη μονιμοποίηση και χρώση, είχε ως συνέπεια σημαντική μείωση του πάχους αυτής της στιβάδας σε 100 - 200 nm. Οι ερευνητικές ομάδες του Haraldsson¹⁸⁵ και των Rostgaard και Qvortrup^{186,187} βελτίωσαν το πρωτόκολλο χρώσης με τη χρήση TEM, χρησιμοποιώντας μονιμοποιητικά υλικά μεταφοράς οξυγόνου βασισμένα σε φθορανθρακικά. Η τεχνική αυτή φανέρωσε γλυκοκάλυκα πάχους 60 - 200 nm στα πειραματικά τριχοειδή και 50 - 100 nm

στα τριχοειδή με θυριδωτό ενδοθήλιο (fenestrated capillaries) του εντερικού βλεννογόνου. Προφανώς, τα νέα πρωτόκολλα χρώσης και μονιμοποίησης βελτίωσαν τη συντήρηση του γλυκοκάλυκα στα πειράματα με τη χρήση του TEM. Μολαταύτα, το TEM δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε *in vivo* περιπτώσεις.

Περίπου 30 χρόνια μετά τη λήψη των πρώτων εικόνων μέσω του TEM, ο Vink και συν.¹⁸⁸ χρησιμοποίησαν μικροσκόπιο για παρατήρηση σε ζωντανά πειραματόζωα (*intravital microscope*) για την απεικόνιση *in vivo* του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα στα τριχοειδή κρεμαστήρα μω χάμστερ. Ο γλυκοκάλυκας αναγνωρίστηκε ως μία «ζώνη αποκλεισμού» των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή «χάσμα» μεταξύ των κυκλοφορούντων ερυθρών αιμοσφαιρίων και του ενδοθηλίου. Επιπλέον, το πλάσμα σημάνθηκε με φθορίζουσα δεξτράνη και έτσι ο γλυκοκάλυκας απεικονίστηκε σαν μία ζώνη αποκλεισμού του πλάσματος (Εικόνα 4β). Περιέργως, δεν ανευρέθηκε ζώνη αποκλεισμού για τα κυκλοφορούντα λευκά αιμοσφαίρια, κάτι που υποδηλώνει ότι αυτά έχουν την ικανότητα να συμπιέζουν τον γλυκοκάλυκα, γεγονός το οποίο συμφωνεί με την εκτιμώμενη μικρή σκληρία του γλυκοκάλυκα.^{118,189,190} Η αφαίρεση της διαμέτρου της στήλης του πλάσματος από την ανατομική εσωτερική διάμετρο του αγγείου μας δίνει τις διαστάσεις του γλυκοκάλυκα, οι οποίες φαίνεται να έχουν πάχος 0,4 - 0,5 μm.¹⁸⁸ Αυτή η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί έκτοτε σε πολλές μελέτες, πρωτίστως στη μικροκυκλοφορία του κρεμαστήρα μω χάμστερ^{137,156,191} ή ποντικών.^{112,192} Ο συγκεκριμένος ιστός είναι κατάλληλος για χρήση *intravital* μικροσκοπίου επειδή είναι λεπτός και ημιδιαφανής, επιτρέποντας σαφή απεικόνιση των μικροαγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων και των κυκλοφορούντων κυττάρων του αίματος με μικρή ή ανύπαρκτη κίνηση

του αγγειακού τοιχώματος (Εικόνα 2β). Επιπλέον, μπορεί να μετρηθούν οι τοπικές ταχύτητες ροής. Ωστόσο, η εκτίμηση του πάχους του γλυκοκάλυκα με τη χρήση μεθόδων που βασίζονται στο intravital μικροσκόπιο είναι έμμεση. Επίσης, το intravital μικροσκόπιο δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα σε μεγάλα αγγεία.

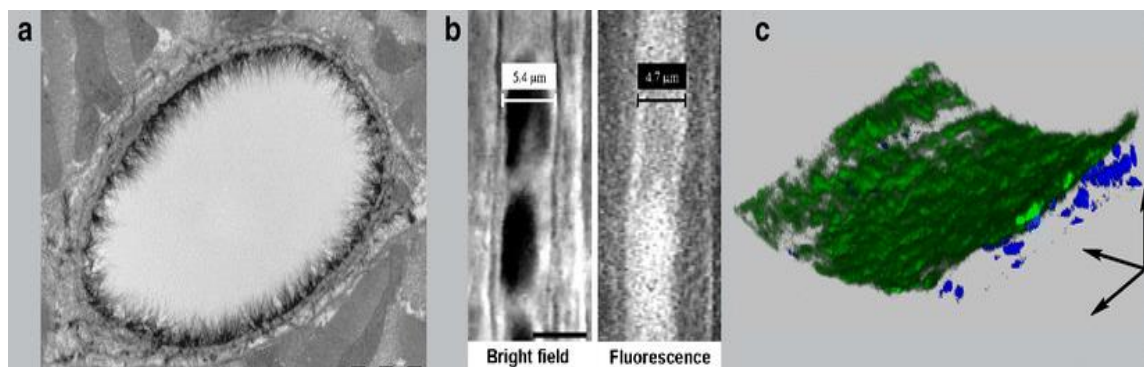
Οι σύγχρονες κλινικά εφαρμόσιμες μικροσκοπικές τεχνικές εκτίμησης του πάχους του γλυκοκάλυκα βασίζονται στη μεταβολή του πλάτους της στήλης των τριχοειδικών ερυθρών αιμοσφαιρίων, που ακολουθεί τη δίοδο των λευκών αιμοσφαιρίων στο μικροαγγειακό σύστημα. Αυτές είναι η τεχνική OPS (Orthogonal polarization spectral imaging), η οποία εφαρμόζεται στο υπογλώσσιο τριχοειδικό δίκτυο και ο διάδοχός της, η τεχνική SDF (Sideview Darkfield imaging), που εφαρμόζεται στο τριχοειδικό δίκτυο του παρωνυχίου.^{163,193-197} Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι έχουν τεχνικούς περιορισμούς, με σημαντικότερο το γεγονός ότι η μέτρηση του υπογλώσσίου γλυκοκάλυκα παρέχει πληροφορίες μόνο για τα τριχοειδή αγγεία.¹⁹⁴

Άμεση απεικόνιση του γλυκοκάλυκα έχει πραγματοποιηθεί μέσω διαφόρων προσεγγίσεων, κυρίως όμως χρησιμοποιώντας λεκτίνες, πρωτεΐνες οι οποίες δεσμεύουν συγκεκριμένες δισακχαριτικές ομάδες των αλυσίδων των γλυκοζαμινογλυκανών.^{81,198,199} Άλλοι χρησιμοποιούμενοι δείκτες περιλαμβάνουν αντισώματα έναντι της θειϊκής ηπαράνης, της συνδεκάνης-1 ή του υαλουρονικού οξέος.^{81,199} Όταν συνδέονται αυτοί οι δείκτες με έναν φθορίζοντα ανιχνευτή μπορούν να εφαρμοστούν προηγμένες τεχνικές μικροσκόπησης για την απεικόνιση του γλυκοκάλυκα. Το συνεστιακό μικροσκόπιο σάρωσης με ακτίνες laser (Confocal laser scanning microscopy, CLSM) έχει δυνατότητα οπτικής τομής με καλή οπτική ανάλυση, επιτρέποντας

τρισδιάστατες αναπαραστάσεις του δείγματος. Η σήμανση με λεκτίνη γλυκοκάλυκα από καλλιεργημένα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα ομφαλικής φλέβας και ακολούθως η απεικόνιση με CLSM, φανέρωσε μία επιφανειακή στιβάδα πάχους $2,5 \pm 0,5 \mu\text{m}$.¹⁹⁸ Το CLSM έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στην ανίχνευση των μεταβολών στη συγκέντρωση φθορισμοεπισημασμένης λεκτίνης στο γλυκοκάλυκα μονιμοποιημένων μεσεντέριων μετατριχοειδικών φλεβιδίων ποντικού σε περιπτώσεις ισχαιμίας / επαναιμάτωσης και φλεγμονής.⁸¹ Επειδή τα μεγαλύτερα αγγεία έχουν παχύτερα τοιχώματα, το φως διεισδύει σε χαμηλότερα βάθη με σημαντική απώλεια της ανάλυσης σε υψηλότερα βάθη ($> 40 \mu\text{m}$)²⁰⁰ λόγω της αυξημένης σκέδασης του σήματος. Αυτός είναι ο λόγος που το CLSM δεν είναι κατάλληλο για την απεικόνιση του γλυκοκάλυκα των αρτηριών.

Μία υποσχόμενη τεχνική άμεσης απεικόνισης του γλυκοκάλυκα των μεγαλύτερων αρτηριών *ex vivo* και *in vivo* είναι το διφωτονικό μικροσκόπιο σάρωσης με ακτίνες laser (Two-photon laser scanning microscopy, TPLSM). Το TPLSM εξαρτάται από την διέγερση μιας φωτοευαίσθητοποιού ουσίας με ταυτόχρονη πρόσληψη (δηλαδή μέσα σε 10^{-18} s) δύο φωτονίων, αντί ενός μπλε φωτονίου στον συμβατικό διεγερμένο φθορισμό. Η χρήση μεγάλου μήκους κύματος ερυθρών φωτονίων μειώνει τη σκέδαση και επιπλέον αυξάνει το βάθος διείσδυσης εντός του ιστού. Η διέγερση φωτοευαίσθητοποιού ουσίας και ο επακόλουθος φθορισμός συμβαίνει μόνο στο σημείο εστίασης του κώνου φωτισμού, καθώς η πιθανότητα διέγερσης των δύο φωτονίων εξαρτάται από το τετράγωνο της έντασης των διεγερμένων φωτονίων. Κάθε πρόσληψη φωτός από τους φωτοπολλαπλασιαστές προέρχεται από την τοπική θέση και έτσι η σκέδαση των εκπεμπόμενων φωτονίων δεν επηρεάζει την ανάλυση ούτε

απαιτούνται μικροσκοπικές οπές (pinholes). Ως αποτέλεσμα, το TPLSM προσφέρει καλή ανάλυση και οπτικές τομές σε αποδεκτή ταχύτητα απόκτησής τους, ενώ ο αποχρωματισμός και η φωτοτοξικότητα των βαφών περιορίζεται στην θέση εστίασης. Ο συνδυασμός αυξημένου βάθους διείσδυσης, καλής ανάλυσης, οπτικών τομών και χαμηλής φωτοτοξικότητας καθιστά το TPLSM ως την καταλληλότερη τεχνική για την απεικόνιση του ευαίσθητου ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα στα μεγαλύτερα αγγεία. Η διαπίστωση αυτή επιβεβαιώθηκε από την ερευνητική εργασία του Megens και συν.,¹¹⁰ στην οποία ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας καρωτίδας ποντικού απεικονίστηκε ακέραιος με τη χρήση του TPLSM (Εικόνα 4γ): το πάχος του γλυκοκάλυκα βρέθηκε να είναι $4,5 \pm 1,0 \mu\text{m}$. Καθώς το TPLSM χρησιμοποιείται in vivo στα τρωκτικά,²⁰⁰ θα μπορούσε να αποδειχθεί μία καλή μέθοδος για την in vivo απεικόνιση του γλυκοκάλυκα της μακροκυκλοφορίας αυτών των ζώων.



Εικόνα 4. Απεικόνιση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα με διαφορετικές μικροσκοπικές τεχνικές.

α) Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας τριχοειδούς από το μυοκάρδιο της αριστερής κοιλίας ποντικού, μονιμοποιημένου με Alcian blue 8GX και απεικονιζόμενου με χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. Η μπάρα αντιπροσωπεύει 1 μm . (Αναπαραγωγή από βιβλιογραφική αναφορά 108). **β)** Καταγραφή ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα τριχοειδούς κρεμαστήρα μυ χάμστερ με τη χρήση intravital μικροσκοπίου. Η ανατομική διάμετρος των 5,4 μm , που είναι σημασμένη με φθορίζουσα δεξτράνη (70kD), είναι μεγαλύτερη από το πλάτος της στήλης των ερυθρών

αιμοσφαιρίων (αριστερή εικόνα) ή από το πλάτος της στήλης του πλάσματος (δεξιά εικόνα). Αυτή η διαφορά οφείλεται στην παρουσία του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα. Η μπάρα στην αριστερή εικόνα αντιπροσωπεύει 5 μm . (Αναπαραγωγή από βιβλιογραφική αναφορά 188). **γ)** Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας κοινής καρωτίδας ποντικού. Τρισδιάστατη αναπαράσταση μιας σειράς οπτικών τομών που αποκτήθηκαν με τη χρήση διφωτονικού μικροσκοπίου σάρωσης με ακτίνες laser και απεικονίζει μέρος του αγγειακού τοιχώματος. Το ακέραιο τοίχωμα επεξεργάστηκε με FITC- σημασμένο με λεκτίνη (WGA) για μονιμοποίηση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα (πράσινο) και SYTO 41 για την σήμανση των κυτταρικών πυρήνων (μπλε). Τα βέλη υποδεικνύουν τις διευθύνσεις των X, Y και Z αξόνων. Ο όγκος της σάρωσης κατά προσέγγιση είναι $200 \times 200 \times 60 \mu\text{m}^3$. Για λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογία βλέπε επίσης τη βιβλιογραφική αναφορά 110.

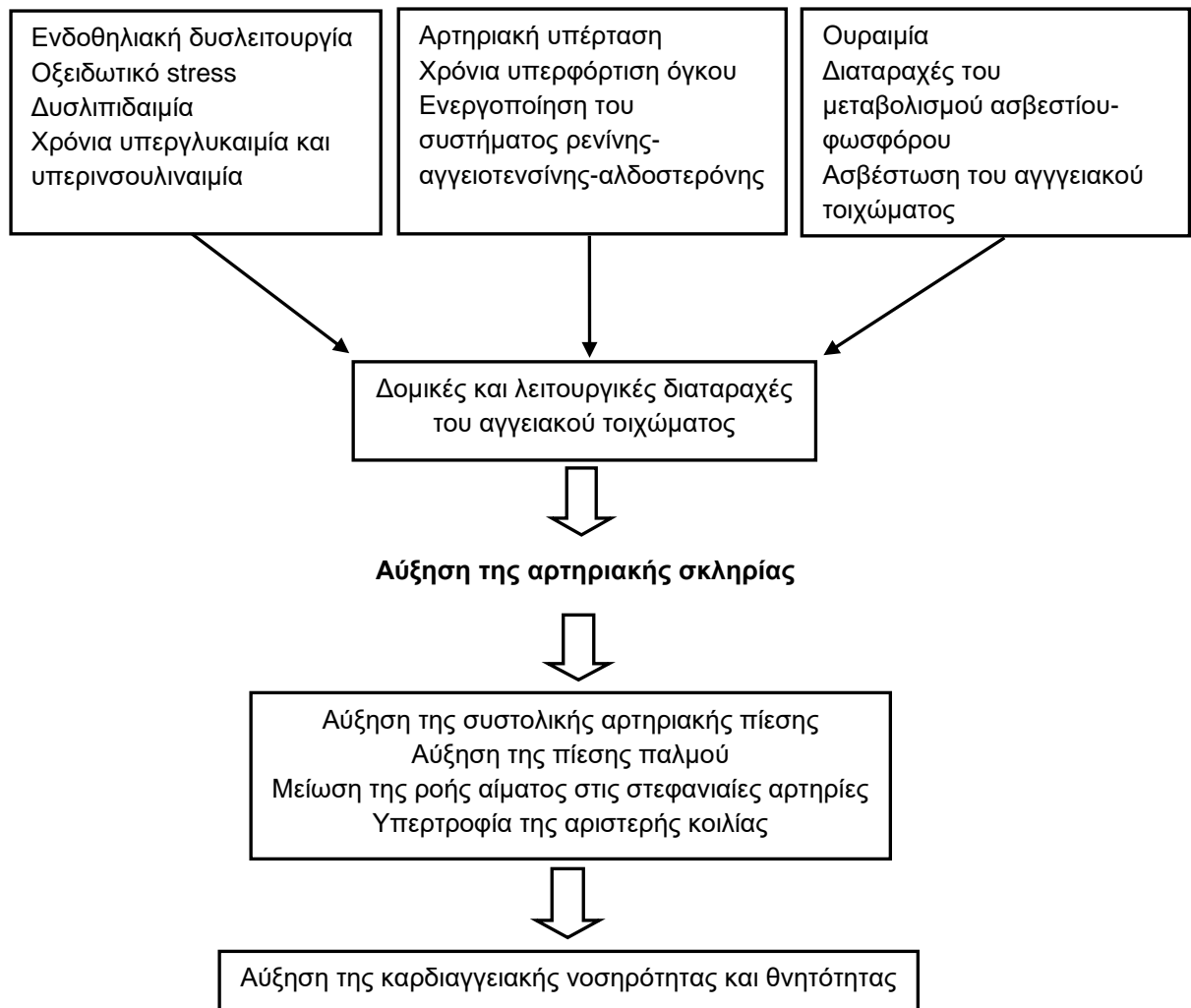
ΚΕΦΑΛΑΙΟ III. Αρτηριακή σκληρία

1. Παθοφυσιολογία

Η αρτηριακή σκληρία συνίσταται σε πάχυνση και απώλεια της ελαστικότητας του τοιχώματος των αρτηριών, αποτελεί χαρακτηριστικό της γήρανσης και επιτείνεται από παθολογικές καταστάσεις, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η νεφρική ανεπάρκεια.²⁰¹

Η αύξηση της αρτηριακής σκληρίας είναι το αποτέλεσμα πολύπλοκων δομικών και λειτουργικών μεταβολών στο αγγειακό τοίχωμα, οι οποίες πυροδοτούνται από αιμοδυναμικούς αλλά και εξωγενείς παράγοντες, όπως το χλωριούχο νάτριο, η γλυκόζη, το κάπνισμα και οι ορμόνες (Εικόνα 1).²⁰² Η σκληρία δεν κατανέμεται ομοιογενώς κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου, αλλά μπορεί να εμφανίζεται κατά τόπους, προσβάλλοντας κυρίως τις μεγάλες και μέσου μεγέθους αρτηρίες.²⁰¹

Η ιστολογική εξέταση των προσβεβλημένων αρτηριών αποκαλύπτει ανώμαλα ενδοθηλιακά κύτταρα, αυξημένη συγκέντρωση κολλαγόνου, παθολογικές ίνες ελαστίνης και μετανάστευση λείων μυικών κυττάρων και μακροφάγων στον έσω χιτώνα. Επίσης, ανευρίσκονται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο αρτηριακό τοίχωμα κυτταροκίνες, διακυττάρια μόρια προσκόλλησης και μεταλλοπρωτεϊνάσες, καθώς και θειική χονδροϊτίνη, πρωτεογλυκάνες και φιμπρονεκτίνη, που οδηγούν σε πάχυνση και σκλήρυνση του αρτηριακού τοιχώματος.^{201,202}



Εικόνα 1. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και κλινικές επιπτώσεις της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας. (Τροποποιημένη από βιβλιογραφική αναφορά 202).

Μεταβολές που παρατηρούνται «φυσιολογικά» στο γήρας, όπως η αύξηση των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) και η ασβέστωση του αρτηριακού τοιχώματος, διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην αύξηση της αρτηριακής σκληρίας. Τα AGEs μέσω των υποδοχέων τους επάγουν φλεγμονώδεις διεργασίες, αυξάνουν τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, αυξητικούς παράγοντες και αγγειακά μόρια προσκόλλησης που με τη σειρά τους οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία,

διαταραχή της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής, αύξηση του αγγειακού τόνου και φαινοτυπική μεταβολή των λείων μυικών κυττάρων.²⁰³

Εκτός από τις δομικές μεταβολές του αγγειακού τοιχώματος, ο τόνος των λείων μυικών κυττάρων μεταβάλλεται από μηχανική διέγερση (όπως στην αρτηριακή υπέρταση) εξαιτίας αύξησης της τάσης που ασκείται στα κύτταρα και μεταβολών στην ομοιόσταση του ασβεστίου, αλλά και υπό την επίδραση διαφόρων ορμονών και άλλων διαμεσολαβητών, όπως η ενδοθηλίνη, η αγγειοτενσίνη II, το οξειδίο του αζώτου και παραγόντων οξειδωτικού stress.²⁰¹

Το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της αγγειακής σκληρίας. Η αγγειοτενσίνη II μειώνει τη σύνθεση της ελαστίνης, αυξάνει τη σύνθεση κολλαγόνου, αυξάνει το οξειδωτικό stress, επάγει προφλεγμονώδεις διεργασίες και οδηγεί σε αγγειακή υπερτροφία και αναδιαμόρφωση.²⁰⁴ Επιπλέον, η αλδοστερόνη, η σύνθεση της οποίας καθορίζεται από την αγγειοτενσίνη II, επάγει υπερτροφία των λείων μυικών κυττάρων και ίνωση.²⁰⁵

2. Δείκτες εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας

Η αρτηριακή σκληρία μπορεί να εκτιμηθεί με τη μέτρηση αρκετών δεικτών, οι κυριότεροι εκ των οποίων φαίνονται στον πίνακα 1.²⁰⁶ Οι περισσότερες από αυτές τις μετρήσεις είναι ειδικές για συγκεκριμένες περιοχές και ποικίλουν αναλόγως της διατεινόμενης πίεσης.

Πίνακας 1. Δείκτες αρτηριακής σκληρίας

Αρτηριακή διατασιμότητα (Arterial distensibility)	Σχετική μεταβολή της διαμέτρου για κάθε μονάδα αύξησης της πίεσης. Πρόκειται για την αναστροφή της σταθεράς ελαστικότητας. $(Ds-Dd)/[(Ps-Pd) \times Dd]$ (cm²/dyne)
Αρτηριακή ενδοτικότητα (Arterial compliance)	Απόλυτη μεταβολή της διαμέτρου για κάθε μονάδα αύξησης της πίεσης $(Ds-Dd)/(Ps-Pd)$ (cm³/dyne)
Σταθερά ελαστικότητας όγκου (Volume elastic modulus)	Η αύξηση της πίεσεως που θεωρητικά απαιτείται για την 100% αύξηση στον όγκο με αμετάβλητο το μήκος του αγγείου $[(Ps-Pd)/[(Vs-Vd)]/Vd]$ (dyne/cm²)
Σταθερά ελαστικότητας (Peterson's Elastic modulus)	Η αύξηση της πίεσης που απαιτείται για να αυξηθεί θεωρητικά η διάμετρος του αγγείου από αυτή της ηρεμίας κατά 100%, με αμετάβλητο το μήκος του αγγείου. Εκφράζει τις ενδογενείς ελαστικές ιδιότητες του υλικού του αρτηριακού τοιχώματος. $[(Ps-Pd) \times Dd]/(Ds-Dd)$ (dyne/cm²)
Σταθερά του Young (Young's Elastic modulus)	Η σταθερά ελαστικότητας ανά μονάδα επιφανείας: η αύξηση της πίεσης ανά μονάδα επιφανείας που απαιτείται για να διπλασιαστεί η διάμετρος του αγγείου $[(Ps-Pd) \times Dd]/(Ds-Dd) \times h$ (dyne/cm)
Ταχύτητα σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity)	Η ταχύτητα μετάδοσης του αρτηριακού σφυγμικού κύματος κατά μήκος ενός αρτηριακού τμήματος $(z_1-z_2)/(t_1-t_2)$ (cm/s)
Πίεση ενίσχυσης (Pressure augmentation)	Η διαφορά της κορυφής της συστολικής αρτηριακής πίεσης από την πίεση στο σημείο άφιξης του ανακλώμενου κύματος. $(Ps-Pi)$ (dyne/cm²)
Δείκτης ενίσχυσης (Augmentation index)	Αντιστοιχεί στο ποσοστό % της πίεσης παλμού, που οφείλεται στο φαινόμενο της ενίσχυσης από τα ανακλώμενα κύματα $[(Ps-Pi)/(Ps-Pd)] \times 100$ (%)
Χαρακτηριστική εμπέδηση (Characteristic impedance)	Η σχέση μεταξύ της μεταβολής της πίεσης και της ταχύτητας ροής τη απουσία ανακλώμενων κυμάτων $(Pi-Pd)/\text{Μέγιστη ροή (ή ταχύτητα)}$ (dyne-s/cm⁵ ή dyne-s /cm³)
Δείκτης σκληρίας (Stiffness index, β)	Ο λόγος του λογαρίθμου της συστολικής προς τη διαστολική πίεση δια της σχετικής μεταβολής της διαμέτρου $[Dd \ln(Ps/Pd)]/(Ds-Dd)$ (απόλυτη τιμή)
Δείκτης ελαστικότητας των μεγάλων αρτηριών (Capacitave compliance, C₁)	Η σχέση μεταξύ της πτώσης του αρτηριακού όγκου και της μείωσης της πίεσης κατά τη διάρκεια της λογαριθμικής πτώσης της διαστολικής πίεσης. (cm⁵/dyne)
Δείκτης ελαστικότητας των μικρών αρτηριών (Oscillatory compliance, C₂)	Η σχέση μεταξύ της μεταβολής του αρτηριακού όγκου και της μείωσης της πίεσης κατά τη διάρκεια της λογαριθμικής πτώσης της διαστολικής πίεσης. (cm⁵/dyne)

P: πίεση, D: διάμετρος, V: όγκος, A: επιφάνεια διατομής, h: πάχος τοιχώματος, (z₁-z₂): απόσταση μεταξύ μετρούμενων σημείων, (t₁-t₂): χρονική καθυστέρηση του παλμού, t: χρόνος, d: διαστολή, i: σημείο άφιξης του ανακλώμενου κύματος, ln: φυσικός λογάριθμος, s: συστολή.

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας, οι οποίες εμπίπτουν στις παρακάτω κατηγορίες:

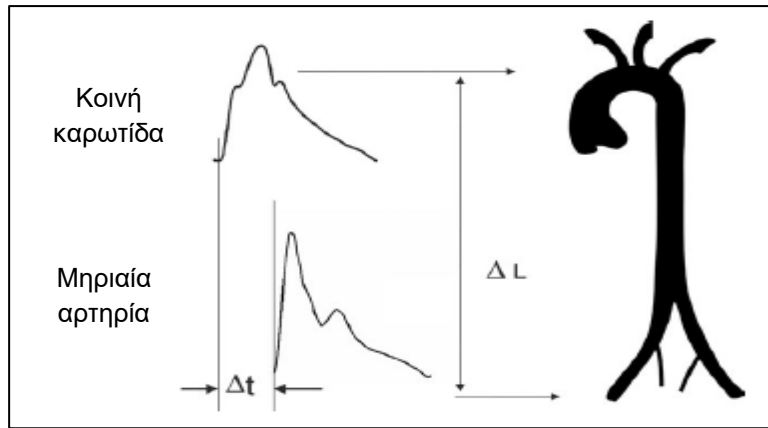
- *Περιοχική σκληρία (regional arterial stiffness)*: προσεγγίζεται με τον προσδιορισμό της ταχύτητας του PWV.
- *Τοπική σκληρία (local arterial stiffness)*: προσεγγίζεται με τον προσδιορισμό της διατασιμότητας (distensibility) και της ενδοτικότητας (compliance) από την επιφάνεια διατομής του αγγείου.
- *Συστηματική σκληρία (systemic arterial stiffness)*: εκτιμάται από τα μοντέλα της κυκλοφορίας.

Ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος δείκτης αρτηριακής σκληρίας είναι η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV, m/s) και αποτελεί την ταχύτητα με την οποία άγεται ένα κύμα κατά μήκος ενός ελαστικού σωλήνα (Εικόνα 2). Η ταχύτητα είναι μεγαλύτερη σε σκληρούς σωλήνες από ότι σε διατάσιμους σωλήνες. Η αορτική PWV καθορίζεται από τις ελαστικές ιδιότητες του υλικού του αρτηριακού τοιχώματος (Elastic modulus) και η σχέση αυτή περιγράφεται από την εξίσωση Moens – Korteweg: $PWV = \sqrt{E \times h / (2 \times r \times \rho)}$, όπου E είναι η σταθερά ελαστικότητας του Young για το αγγειακό τοίχωμα, ρ η πυκνότητα του αίματος (περίπου 1,05 g/ml) και h/2×r είναι το πάχος του τοιχώματος του αγγείου διαιρεμένου με τη διάμετρό του (r είναι η εσωτερική διάμετρος του αγγείου).^{206,207} Όπως φαίνεται από την παραπάνω εξίσωση, η PWV είναι αντιστρόφως ανάλογη της διατασιμότητας και ανάλογη της αρτηριακής

σκληρίας. Αυτή η σχέση εκφράζεται και από την εξίσωση Bramwell – Hill: $PWV=V \times \Delta P / \Delta V$, όπου V ο αρχικός όγκος, ΔP η μεταβολή της πίεσης και ΔV η μεταβολή του όγκου. Η PWV έχει τιμή περίπου 3 - 5 m/s σε νέα άτομα σε ηρεμία, αλλά αυξάνει αξιοσημείωτα με την πάροδο της ηλικίας, έως και 20 m/s στις αρτηρίες ενός εκατοντάχρονου. Αποτελεί τον «χρυσό κανόνα»²⁰⁷ για τον προσδιορισμό της αρτηριακής σκληρίας που μπορεί εύκολα να προσδιοριστεί από τη βάση του σφυγμικού κύματος σε δύο περιοχές του ίδιου κύματος και την απόσταση μεταξύ αυτών. Επίσης δίνει πληροφορίες και για το χρονισμό των ανακλώμενων κυμάτων.²⁰⁸ Δεδομένης της κλίσης σκληρίας κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου, ένας σημαντικός περιορισμός της μέτρησης της PWV είναι η παρουσία μεγάλης ετερογένειας του αρτηριακού τοιχώματος στις διαφορετικές του περιοχές.

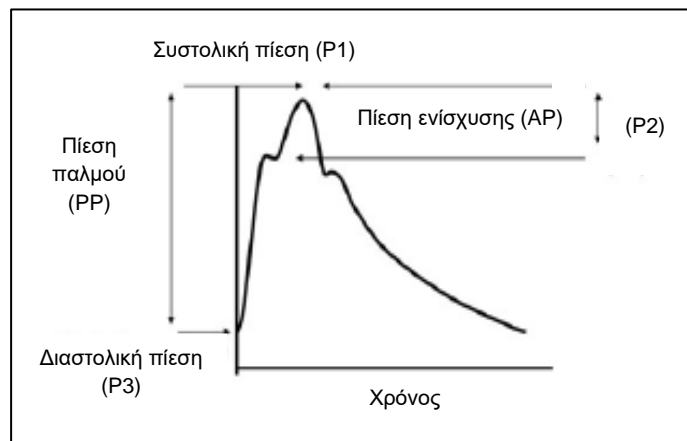
Άλλοι δείκτες αρτηριακής σκληρίας περιλαμβάνουν την πίεση παλμού (συστολική μείον διαστολική αρτηριακή πίεση), τον δείκτη ενίσχυσης (augmentation index, AIx), μέτρο της συνεισφοράς των ανακλώμενων κυμάτων στην κεντρική αορτική πίεση και τον δείκτη περιπατητικής μέτρησης της αρτηριακής σκληρίας (ambulatory arterial stiffness index), που προκύπτει από τη συσχέτιση των τιμών της διαστολικής με τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης.^{209,210}

Ο δείκτης ενίσχυσης, ο οποίος λαμβάνεται από την ανάλυση του σφυγμικού κύματος, αντιστοιχεί στο ποσοστό % της πίεσης παλμού, που οφείλεται στο φαινόμενο της ενίσχυσης από τα ανακλώμενα κύματα (Εικόνα 3).^{206,211,212}



Εικόνα 2. Μη επεμβατικός προσδιορισμός της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (PWV) μεταξύ καρωτίδας και έκφυσης της μηριαίας αρτηρίας. Η μετρούμενη απόσταση είναι το L . Εάν το ΔT παριστά τη χρονική καθυστέρηση μεταξύ των βάσεων των δύο κυμάτων, τότε η PWV ισούται με $L/\Delta T$. Η διατασιμότητα τότε μπορεί να εξαχθεί από τον τύπο Bramwell-Hill. (Τροποποιημένη από βιβλιογραφική αναφορά 207).

Πρόκειται για την ενίσχυση της συστολικής πίεσης από το χρονικό σημείο που αντιστοιχεί στην κορύφωση της ροής στην αρτηρία, κάτι που συνήθως λαμβάνει χώρα στα 100 msec μετά τη βάση του σφυγμικού κύματος.



Εικόνα 3. Καρωτιδική κυματομορφή πίεσης με τη μέθοδο της τονομετρίας. Η διαφορά της κορυφής της συστολικής αρτηριακής πίεσης ($P1$) από την πίεση στο σημείο άφιξης του ανακλώμενου κύματος ($P2$), αποτελεί την πίεση ενίσχυσης (augmentation pressure, AP). Η πίεση παλμού (pulse pressure, PP) προκύπτει από τη διαφορά της συστολικής από τη διαστολική πίεση ($P1-P3$). Ο λόγος της AP προς την PP αποτελεί το δείκτη ενίσχυσης (AIx, %) (Τροποποιημένη από βιβλιογραφική αναφορά 207).

Αυτός ο δείκτης λαμβάνει υπόψιν τόσο το χρονισμό, όσο και το εύρος των ανακλώμενων κυμάτων. Καθώς εκφράζει τη μείζονα ενίσχυση της συστολικής πίεσης στην ανιούσα αορτή και την αριστερή κοιλία, το συστατικό ενίσχυσης της κυματομορφής πίεσης αποτελεί ένα θεραπευτικό στόχο, μειώνεται δε με τη λήψη αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων. Σε σχέση όμως με την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, που αποτελεί μία άμεση μέτρηση, ο δείκτης ενίσχυσης αποτελεί μόνο μία έμμεση μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας.

3. Παράγοντες που επηρεάζουν δυσμενώς τις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών

Τα τελευταία χρόνια αναδεικνύεται η σημασία που έχει η αρτηριακή σκληρία ως δείκτης αγγειακής ηλικίας, καθώς η τιμή της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος για μία δεδομένη ηλικία είναι αποτέλεσμα της αθροιστικής επίδρασης μιας πληθώρας παραγόντων κινδύνου και παθοφυσιολογικών μηχανισμών στο αγγειακό τοίχωμα μέχρι τη στιγμή της μέτρησης. Πολυάριθμες μελέτες έχουν προσδιορίσει τους παράγοντες που επιδρούν δυσμενώς στις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών.

Η ηλικία αποτελεί τον κυριότερο καθοριστικό παράγοντα της σκληρίας στις μεγάλες ελαστικές αρτηρίες, ανεξάρτητα από την αρτηριακή πίεση ή τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου^{201,206} με μια μεγαλύτερη αύξηση μετά από την ηλικία των 55 ετών. Αυτό οφείλεται στη μακροχρόνια κυκλική καταπόνηση του μέσου χιτώνα των ελαστικών αρτηριών, που προκαλεί κόπωση και επακόλουθα κατακερματισμό της ελαστίνης με συνέπεια αύξηση του κολλαγόνου, που οδηγεί σε αύξηση του λόγου του κολλαγόνου προς την ελαστίνη και εναπόθεση ασβεστίου.²⁰⁶ Από την άλλη πλευρά, οι ελαστικές

ιδιότητες των μυϊκών αρτηριών δεν μεταβάλλονται σημαντικά με την αύξηση της ηλικίας.²⁰⁶ Η ηλικιακή αρτηριακή σκλήρυνση είναι παρόμοια στα δύο φύλα, αλλά η αρτηριακή σκληρία στις γυναίκες είναι συνήθως λίγο μικρότερη από ότι στους άνδρες της ίδιας ηλικίας, κάτι που σχετίζεται με τις ορμόνες του φύλου.

Ωστόσο, υπάρχει μια εκσεσημασμένη μεταβλητότητα στις μεσολαβούμενες από την ηλικία μεταβολές.²¹³ Αυτή η μεταβλητότητα επηρεάζεται από τις ιστοπαθολογικές ιδιαιτερότητες του αρτηριακού ιστού (μυϊκού ή μυοελαστικού) και κατά κύριο λόγο από την παρουσία άλλων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στο μικροπεριβάλλον.

Η μεμονωμένη αρτηριακή υπέρταση είναι επίσης καθοριστικός και ανεξάρτητος παράγοντας, καθώς στα υπερτασικά άτομα παρατηρούνται δομικές αλλαγές στο τοίχωμα των αρτηριών και μάλιστα από τα πρώιμα στάδια της νόσου, με αποτέλεσμα οι ελαστικές ιδιότητες των μεγάλων αρτηριών να είναι επηρεασμένες. Αυτή η διαδικασία με τη σειρά της μπορεί να διαιωνίσει έναν φαύλο κύκλο επιταχυνόμενης υπέρτασης και περαιτέρω αύξησης στην αορτική ακαμψία, ιδιαίτερα διαμέσου της σχετιζόμενης ανάπτυξης των αγγειακών αποτιτανώσεων.²¹³⁻²¹⁵ Οι δομικές αυτές μεταβολές είναι ενδογενείς αλλοιώσεις του αρτηριακού τοιχώματος και αντιπροσωπεύουν προσαρμοστικές μεταβολές του τοιχώματος στην αυξημένη πίεση. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζουν τα λεία μυϊκά κύτταρα με την αντιδραστική παραγωγή αυξητικών παραγόντων, που οδηγεί σε υπερτροφία και υπερπλασία τους, καθώς και σε παραγωγή κολλαγόνου, με αποτέλεσμα πάχυνση του μέσου χιτώνα. Εντούτοις, δεν υπάρχει ομοφωνία για το εάν αυτό αντικατοπτρίζει μία αλλαγή των εγγενών ελαστικών ιδιοτήτων ανεξάρτητα από την πίεση του

αίματος²¹⁶ ή αποτελεί παθητική επίδραση της αύξησης της διατείνουσας πίεσης.²¹⁷

Στους διαβητικούς ασθενείς, αλλά και στα άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, η σκληρία των μεγάλων αρτηριών είναι αυξημένη,²¹⁸ γεγονός που συνδέεται με το σχηματισμό των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) και τον επακόλουθο διασταυρούμενο πολυμερισμό με το κολλαγόνο. Επίσης η υπερλιπιδαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο συνδέονται ανεξάρτητα με την σκληρία των μεγάλων αρτηριών.^{219,220}

Στη στεφανιαία νόσο η αορτική σκληρία αυξάνεται και τα ανακλώμενα κύματα ενισχύονται.^{221,222} Στην τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο η σκληρία είναι πιο εκσεσημασμένη στην αορτή από ότι στις περιφερικές αρτηρίες.^{223,224} Στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οι ελαστικές ιδιότητες των μεγάλων και μέσου μεγέθους αρτηριών είναι εξασθενημένες, γεγονός που συνδέεται κυρίως με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα.²⁰⁶

Ο τρόπος διαβίωσης (lifestyle) είναι σημαντικός παράγοντας που καθορίζει την αρτηριακή σκληρία. Το κάπνισμα τσιγάρων και το παθητικό κάπνισμα²¹⁵ ασκούν δυσμενή επίδραση στις ελαστικές ιδιότητες των μεγάλου και μέσου μεγέθους αρτηριών. Η καφεΐνη προκαλεί τόσο οξέως όσο και μακροχρόνια²¹⁵ αύξηση της σκληρίας των μεγάλων αγγείων και των ανακλώμενων κυμάτων ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με το κάπνισμα.^{215,225} Η παχυσαρκία, η πρόσληψη βάρους και η δίαιτα με πρόσληψη υψηλής ποσότητας χλωριούχου νατρίου μπορούν να επιδεινώσουν την αρτηριακή σκληρία.^{201,226-228} Επιπλέον, το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας παίζει σημαντικό ρόλο, αφού οι άνθρωποι

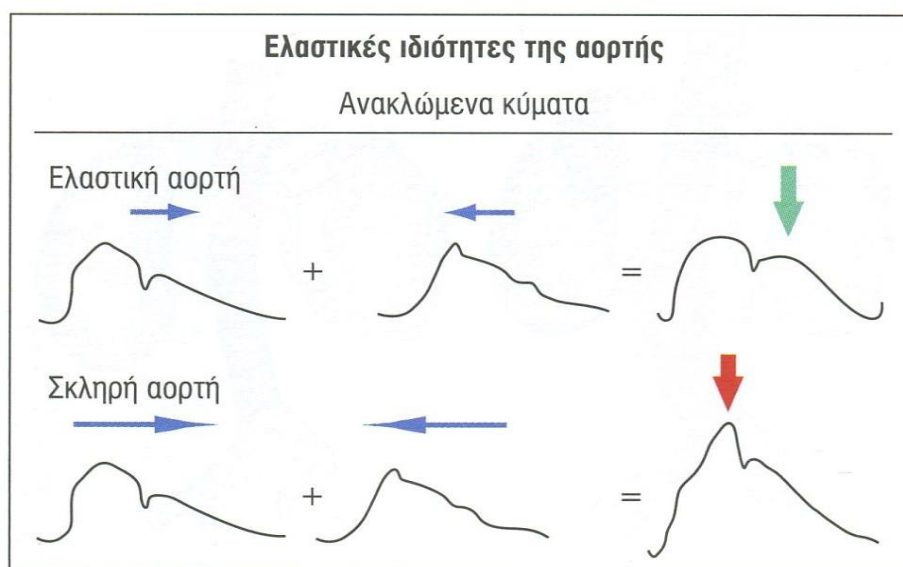
που ακολουθούν καθιστική ζωή έχουν αυξημένη σκληρία συγκριτικά με εκείνους που ασκούνται τακτικά.²⁰¹

Στις χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ή η νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet, η αρτηριακή σκληρία αυξάνεται ανεξάρτητα από την παρουσία αθηροσκλήρωσης.²²⁹⁻²³¹ Η χρόνια, χαμηλού βαθμού, υποκλινική φλεγμονή είναι ο κοινός παρονομαστής των περισσότερων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, νοσημάτων και χαρακτηριστικών τρόπου ζωής. Αυτή η υποκλινική φλεγμονή, όπως υποδεικνύεται από την hsCRP (high-sensitivity C-reactive protein), σχετίζεται θετικά με τις μετρήσεις των ανακλώμενων κυμάτων και της σκληρίας στους φαινομενικά υγιείς ανθρώπους και στο γενικό πληθυσμό.^{232,233}

Τέλος, οι γενετικοί παράγοντες θεωρούνται ότι συμβάλλουν σημαντικά στους μηχανισμούς των μεταβολών της μηχανικής των αρτηριακών τοιχωμάτων.^{214,234} Οι περισσότερο περιγεγραμμένοι γενετικοί πολυμορφισμοί σχετίζονται συχνά είτε με την αρτηριακή υπέρταση, ως γενετικοί πολυμορφισμοί του συστήματος RAS, είτε με την αθηροσκλήρωση, είτε με τη γήρανση του καρδιαγγειακού συστήματος.^{214,235} Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι οι αρτηριακές ελαστικές ιδιότητες είναι επηρεασμένες σε νέα άτομα με οικογενειακό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, σκαχαρώδη διαβήτη ή εμφράγματος του μυοκαρδίου.²³⁶ Ο συνδυασμός δύο ή τριών συγκεκριμένων πολυμορφισμών μπορεί να έχει επιπτώσεις στις ιδιότητες των αρτηριακών τοιχωμάτων πιο έντονα από ότι ένας μόνος του.

4. Κλινική σημασία και προγνωστικός ρόλος της αρτηριακής σκληρίας

Το κύμα της κεντρικής αρτηρικής πίεσης είναι το αποτέλεσμα σύνθεσης του προς τα πρόσω κύματος, που γεννά η εξώθηση της αριστερής κοιλίας και του προς τα οπίσω κύματος, που ανακλάται από την περιφέρεια. Όταν αυξάνει η αρτηρική σκληρία, η ταχύτητα των κυμάτων αυξάνει, με αποτέλεσμα το ανακλώμενο κύμα να φτάνει νωρίτερα στην κεντρική αορτή και να αυξάνει την πίεση στο τέλος της φάσης της συστολής (Εικόνα 4).^{211,237}



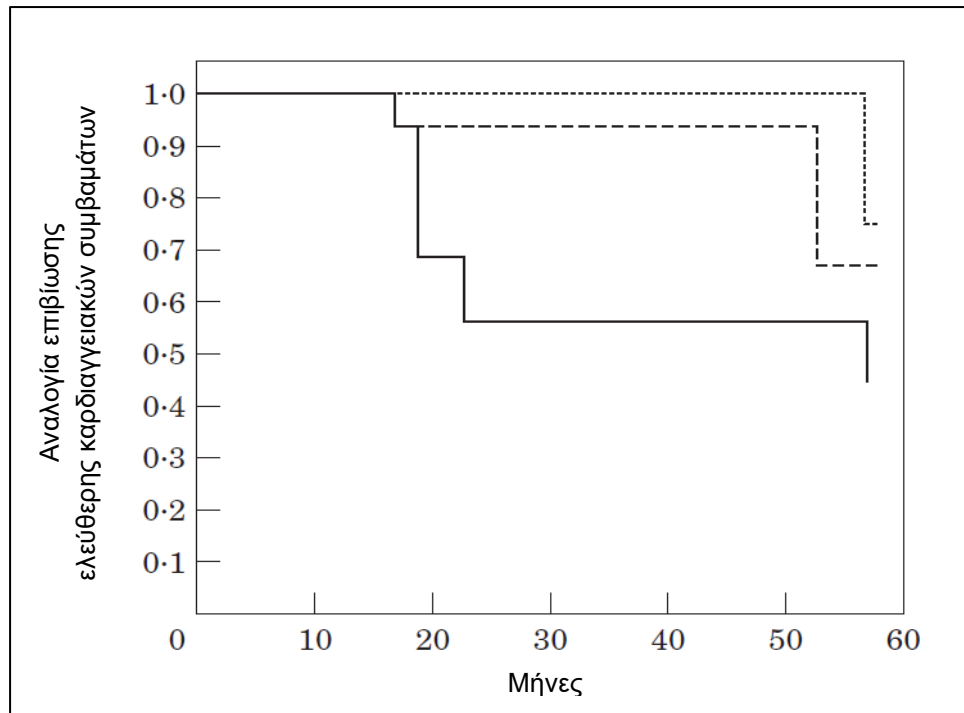
Εικόνα 4. Σχηματική παράσταση ανακλώμενων κυμάτων και σύνθεσης αυτών με το μητρικό κύμα σε σκληρή και ελαστική αορτή. Σε ελαστική αορτή ενισχύεται η διαστολή, ενώ σε σκληρή αορτή η συστολή. (Τροποποιημένη από βιβλιογραφική αναφορά 211).

Οι δύο κύριες κλινικές εκδηλώσεις της μειωμένης αγγειακής διατασιμότητας είναι η μεμονωμένη συστολική υπέρταση, η οποία ορίζεται ως συστολική αρτηριακή πίεση > 140 mmHg και διαστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg και η αύξηση της πίεσης παλμού.²⁰⁹ Η αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση επιφέρει αύξηση της περιμετρικής τάσης που ασκείται στο αρτηριακό τοίχωμα και προδιαθέτει σε δημιουργία αθηροσκληρωτικών πλακών. Επιπλέον, εξαιτίας της αρτηριοσκλήρωσης η διαδικασία της ελαστικής

επαναφοράς της αορτής κατά τη φάση της διαστολής παραβλάπεται, οδηγώντας σε αύξηση του μεταφορτίου, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και αύξηση των αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, ενώ η χαμηλή διαστολική πίεση οδηγεί σε μείωση της στεφανιαίας αιμάτωσης.²⁰²

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η αρτηριακή σκληρία και τα ανακλώμενα κύματα αποτελούν έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, στεφανιαία νόσο (Εικόνα 5), νεφρική ανεπάρκεια και στον ηλικιωμένο πληθυσμό.^{209,210,237-242}

Σε συστηματική μετανάλυση 17 μελετών με μέση διάρκεια παρακολούθησης 7,7 έτη η αυξημένη ταχύτητα του σφυγμικού κύματος συσχετίζεται με διπλάσιο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και θανατηφόρα συμβάματα από όλα τα αίτια στα άτομα με υψηλή τιμή συγκριτικά με εκείνους που έχουν χαμηλή τιμή καρωτιδο - μηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος.⁴¹ Επίσης, η μέτρηση της ταχύτητας του σφυμικού κύματος μπορεί να βελτιώσει την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου όταν συνεκτιμάται με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου. Η καρωτιδο - μηριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος έχει οριστεί στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης ως δείκτης υποκλινικής βλάβης οργάνων - στόχων και η μέτρησή της συνιστάται σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς.²⁴³

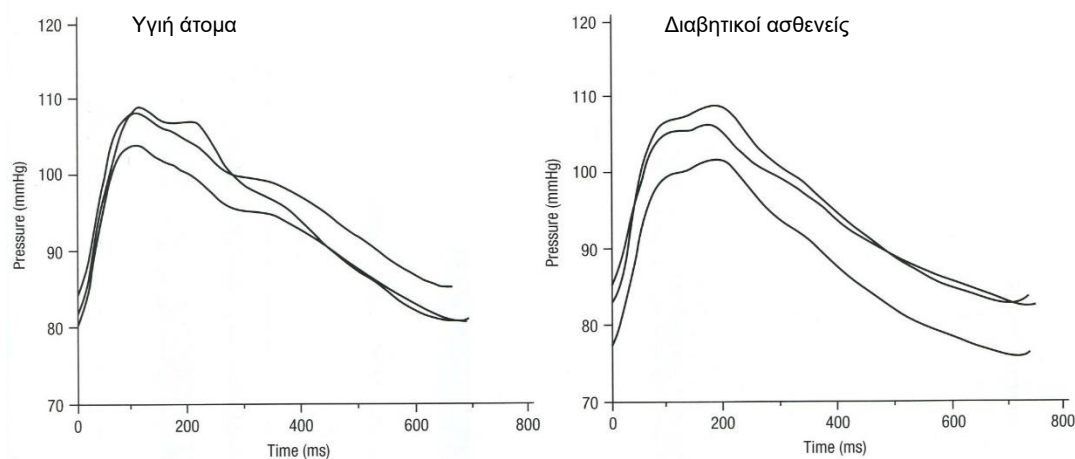


Εικόνα 5. Αναλογία επιβίωσης ελεύθερης καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανάλογα με τη σκληρότητα της αορτής (τελείες: ελαστική αορτή, παύλες: αορτή ενδιάμεσης ελαστικότητας, συνεχής γραμμή: σκληρή αορτή). (Τροποποιημένη από βιβλιογραφική αναφορά 242).

5. Σακχαρώδης διαβήτης και αρτηριακή σκληρία

Μελέτες που αφορούν τις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών έχουν δείξει ότι η αρτηριακή σκληρία είναι αυξημένη στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) είτε τύπου 1 (ανεπάρκεια ινσουλίνης) είτε τύπου 2 (αντίσταση στην ινσουλίνη).^{244,245} Στην μελέτη Bogalusa Heart Study, παιδιά με θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ είχαν σκληρότερες αρτηρίες από παιδιά αντίστοιχης ηλικίας χωρίς οικογενειακό ιστορικό ΣΔ.^{246,247} Επίσης ο Hopkins και συν.²⁴⁸ έδειξαν ότι η αορτική σκληρία ήταν αυξημένη σε υγιείς ενήλικες με οικογενειακό ιστορικό ΣΔ. Η αυξημένη σκληρία αφορά τόσο τις μυϊκού όσο και τις ελαστικού τύπου αρτηρίες²⁴⁹ και σε αντίθεση με την ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση, προκαλεί ενδογενή μηχανική μεταβολή στο αρτηριακό τοίχωμα. Πολυάριθμες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τα παραπάνω ευρήματα μέσω μετρήσεων της

αορτικής εμπέδησης (aortic impedance), της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV) και του αορτικού δείκτη ενίσχυσης (Εικόνα 6).²⁵⁰⁻²⁵⁴

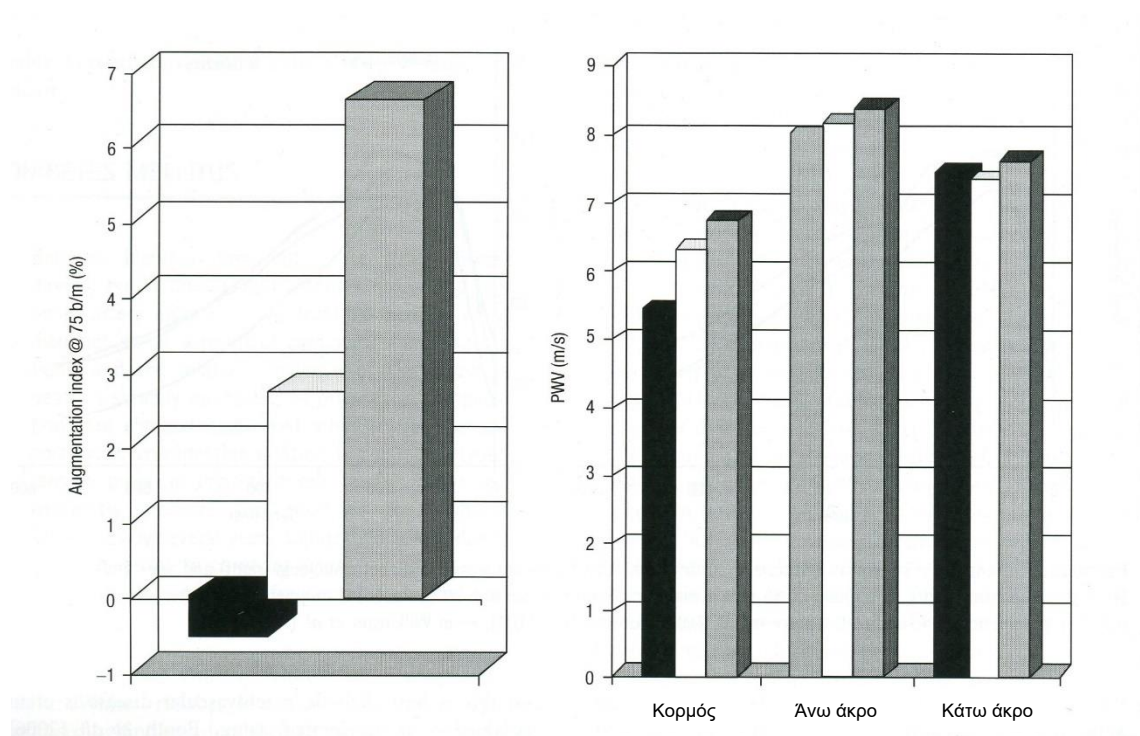


Εικόνα 6. Σύγκριση της τυπικής σύνθεσης των σφυγμικών κυμάτων της αορτής σε διαβητικούς ασθενείς (δεξιά) και σε υγιείς μάρτυρες ίδιας ηλικίας και φύλου (αριστερά). Σε μία ομάδα 35 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (μέση ηλικία: 30 έτη), ο δείκτης ενίσχυσης της αορτής ήταν $7,1 \pm 1,6$ % στους διαβητικούς και $0,4 \pm 2,0$ % στους υγιείς μάρτυρες ($p < 0,011$). (Αναπαραγωγή από βιβλιογραφική αναφορά 251).

Ωστόσο, υπήρχαν συγχυτικοί παράγοντες στην ερμηνεία μερικών από τις παραπάνω μελέτες. Ο υψηλότερος δείκτης ενίσχυσης του αορτικού σφυγμικού κύματος στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 στις εργασίες των Brooks και συν.²⁵⁰ και Haller και συν.²⁵² ήταν στατιστικά σημαντικός μόνο μετά από προσαρμογή στον καρδιακό ρυθμό, διότι οι διαβητικοί ασθενείς είχαν υψηλότερη καρδιακή συχνότητα από τους υγιείς μάρτυρες. Η αυξημένη καρδιακή συχνότητα είναι ένας δυσμενής προγνωστικός παράγοντας και αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στην νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Από την άλλη πλευρά, ο Wilkinson και συν.²⁵¹ διαπίστωσαν ότι ο ΣΔ τύπου 1 συσχετίζεται με αυξημένο δείκτη ενίσχυσης. Στον ΣΔ τύπου 2 ο δείκτης ενίσχυσης ήταν μεγαλύτερος σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες

χωρίς να προηγηθεί προσαρμογή.²⁵⁵⁻²⁵⁸ Ο Lacy και συν.²⁵³ αμφισβήτησαν τη συσχέτιση μεταξύ του δείκτη ενίσχυσης του αορτικού κύματος (Aix) και της καρωτιδο - μηριαίας PWV στους διαβητικούς, αφού παρατήρησαν αύξηση στην PWV όχι όμως και στον Aix. Ο Maple-Brown και συν.²⁵⁹ κατέληξαν στα ίδια αποτελέσματα σε ιθαγενείς της Αυστραλίας που εμφάνιζαν κεντρική παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και ΣΔ. Αρχικώς οι ερευνητές απέδωσαν τα παράδοξα ευρήματα στη μείωση του περιφερικού κύματος ανάκλασης, αλλά στη συνέχεια υπέθεσαν την ύπαρξη δύο άλλων παραγόντων. Ο πρώτος από αυτούς τους παράγοντες είναι ο μειωμένος ρυθμός αύξησης του Aix που παρατηρείται σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και είναι αυτός καθ'εαυτός το αποτέλεσμα της διαδικασίας της γήρανσης.^{260,261} Ο δεύτερος παράγοντας είναι η πιθανή επίδραση της επακόλουθης καρδιακής στεάτωσης,^{262,263} η οποία προκαλεί μια υποσημεινόμενη διαταραχή της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας επηρεάζοντας την καρδιακή εξώθηση στο τέλος της συστολής και ως εκ τούτου προκαλεί μείωση στη ροή και στην πίεση ενίσχυσης του σφυγμικού κύματος. Τα παραπάνω παρατηρούνται τόσο σε ηλικιωμένα άτομα²⁶⁴ όσο και σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια.²⁶⁵ Τα ευρήματα των Lacy και συν.²⁵³ και Maple-Brown και συν.²⁵⁹ μπορεί να υποδηλώνουν την επίδραση του ΣΔ στην καρδιά, όπως επίσης και την αρτηριακή γήρανση. Η γήρανση έχει διαφορετική επίδραση στον αορτικό Aix και στην αορτική PWV²⁶⁰ με τον Aix να αυξάνει περισσότερο με την ηλικία σε νεαρά άτομα και την αορτική PWV να αυξάνει περισσότερο στα ηλικιωμένα άτομα. Αυτό είναι περισσότερο έκδηλο στους διαβητικούς ασθενείς. Ο Urbina και συν.²⁵⁴ έδειξαν μια πολύ μεγαλύτερη διαφορά στον Aix σε παιδιά με ΣΔ συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες και μια μικρότερη σχετική διαφορά στην καρωτιδο - μηριαία PWV. Επίσης

παρατηρήθηκε μόνο μια μικρή διαφορά στην PWV μεταξύ άνω και κάτω άκρου (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Υπολογισμός του αορτικού δείκτη ενίσχυσης, AIx (αριστερά) και της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος, PWV (δεξιά). Ο AIx παρουσιάζεται διορθωμένος ως προς την καρδιακή συχνότητα ($AIx @ 75b/m = ([\text{καρδιακή συχνότητα} - 75] \times 0.39) + AIx$), σε λιπόσαρκους (μαύρο), παχύσαρκους (άσπρο) και εφήβους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (γκρι). Δεξιά, η PWV μετρήθηκε στις ίδιες ομάδες στο κορμό, στο άνω και κάτω άκρο. Υπήρχαν σημαντικές διαφορές ($p < 0,001$) μεταξύ λεπτόσαρκων και παχύσαρκων / διαβητικών ασθενών στον AIx και στην καρωτιδο - μηριαία PWV, αλλά μικρότερες και μη σημαντικές διαφορές μεταξύ λιπόσαρκων και παχύσαρκων ατόμων στην PWV που μετρήθηκε στο άνω και κάτω άκρο. (Αναπαραγωγή από βιβλιογραφική αναφορά 254).

Η αιτία της μεγαλύτερης αρτηριακής σκληρίας δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί με βεβαιότητα.^{218,266} Η μεγαλύτερη αορτική σκληρία επιβεβαιώθηκε από τους Brooks, Wilkinson, Westerbacka και άλλους ερευνητές και αντιστοιχεί σε μια ηλικιακή μεταβολή 5 - 11 ετών (Πίνακας 2).

Έτσι η διαβητική μακροαγγειοπάθεια συχνά εξηγείται ως μία επιταχυνόμενη διαδικασία γήρανσης. Ο Booth και συν.²⁶⁷ υπολόγισαν τη διαφορά γήρανσης μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ατόμων στα 14,7 έτη βάση των απαιτήσεων σε παροχές υγείας σε όλους τους ενήλικες στην επαρχία Οντάριο του Καναδά.

Πίνακας 2. Επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στην υπολογιζόμενη αύξηση της αγγειακής ηλικίας

Βιβλιογραφική αναφορά	Ηλικία
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1	
Brooks et al. ²⁵⁰	7,9 έτη (διορθωμένη ως προς την καρδιακή συχνότητα)
Cockcroft et al. ²⁶⁸	8,9 έτη
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	
Ravikumar et al. ²⁵⁶	11,1 έτη
Fukui et al. ²⁵⁷	5,1 έτη
Booth et al. ²⁶⁷	14,7 έτη
Brooks et al. ²⁶⁹	10,4 έτη

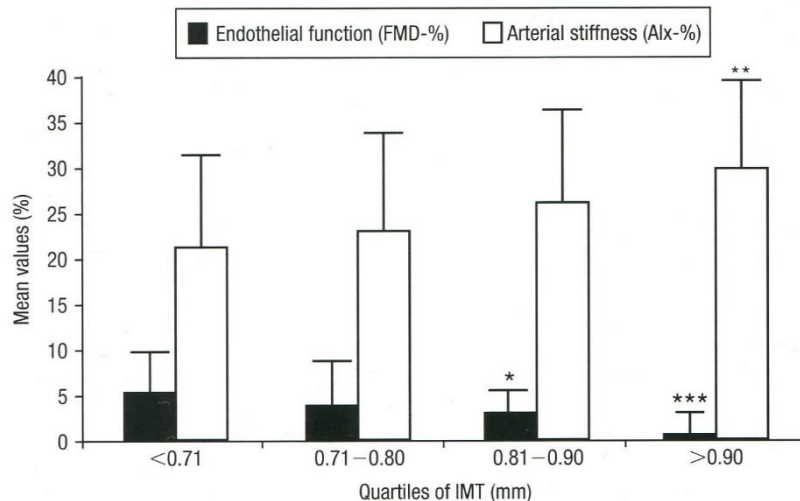
Τα έτη υπολογίζονται από την μεταβολή στον δείκτη ενίσχυσης προϊούσας της ηλικίας σε υγιή άτομα.

Ο Franklin και συν.²⁷⁰ απέδειξαν τον αυξημένο σχηματισμό προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) στον ΣΔ και απέδωσαν την αυξημένη σκληρία στην διασταυρούμενη σύνδεση των εξωαγγειακών πρωτεϊνών στα συστατικά του στρώματος, γεγονός που προκαλείται από την παρουσία των AGEs. Ο Wilkinson και συν.²⁵¹ επεσήμαναν αυτή την δομική αλλαγή, αλλά τόνισαν και μια λειτουργική μεταβολή, καθώς η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει ως

αποτέλεσμα διαταραχή της μυικής χάλασης που μεσολαβείται από το cGMP με μείωση της διαμέτρου και της διατασιμότητας των αρτηριών αγωγιμότητας. Ένας τέτοιος μηχανισμός υποστηρίζεται από πολλές μελέτες που αφορούν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία^{256,271} και αναδεικνύει το ενδοθήλιο σαν θεραπευτικό στόχο στο ΣΔ. Ο Ravikumar και συν.²⁵⁶ συνέκριναν διάφορες τεχνικές για την εκτίμηση της αγγειακής δομής και λειτουργίας στον ΣΔ και παρουσίασαν τις διαφορές στο πάχος του έσω - μέσου χιτώνα των καρωτίδων (intima - media thickness, IMT), τη ροή του αίματος στην βραχιόνιο αρτηρία (forearm blood flow, FBF) και τον δείκτη ενίσχυσης του αορτικού σφυγμικού κύματος μεταξύ διαβητικών και υγιών ατόμων (Εικόνα 8). Αυτό επιβεβαιώθηκε από τον Westerbacka και συν.,²⁵⁸ οι οποίοι έδειξαν ότι η αυξημένη πίεση συσχετίζεται με μεγαλύτερη διάρκεια ΣΔ, λευκωματουρία και αυξημένο IMT.

Σε μελέτες με ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και 2 που διεξήχθησαν από τους Wilkinson και συν.²⁵¹ και Brooks και συν.^{250,255,269} παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση στη σχέση της διαστολικής προς την συστολική αορτική πίεση συγκριτικά με υγιή άτομα. Αυτός ο δείκτης υπενδοκαρδιακής βιωσιμότητας²⁷²⁻²⁷⁴ μειώθηκε αφενός λόγω της αύξησης της αορτικής πίεσης και αφετέρου εξαιτίας της σχετικά μεγαλύτερης συστολικής και μικρότερης διαστολικής περιόδου στους διαβητικούς ασθενείς.

Η μείωση του δείκτη μυοκαρδιακής βιωσιμότητας και η σχετική αύξηση στη διάρκεια εξώθησης συσχετίστηκε με διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας,²⁷⁵⁻²⁷⁷ η οποία διαπιστώθηκε στο 60% των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 που μελετήθηκαν από τον Poirier και συν.²⁷⁸ Η μείωση του δείκτη μυο-



Εικόνα 8. Σχέση μεταξύ του δείκτη ενίσχυσης του αρτητικού σφυγμικού κύματος (Alx, %) και της διαστολής μεσολαβούμενης από τη ροή της βραχιονίου αρτηρίας (flow mediated dilation, FMD, %) με το πάχος του έσω - μέσου χιτώνα της βραχιονίου (intima - media thickness, IMT) σε μία ομάδα 50 διαβητικών ασθενών και 50 υγιών μαρτύρων της ίδιας ηλικίας. (Αναπαραγωγή από βιβλιογραφική αναφορά 256).

-καρδιακής βιωσιμότητας προδιαθέτει επίσης σε μυοκαρδιακή ισχαιμία και θωρακικό άλγος (στηθάγχη) δεδομένου ότι αυτό σημαίνει σχετική αύξηση στις ανάγκες του μυοκαρδίου και μειωμένη ικανότητα κάλυψης αυτών των αναγκών (στεφανιαία ροή αίματος) κατά τη διάρκεια της διαστολής – ειδικά με οποιαδήποτε περαιτέρω αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Οι Devereux και συν.²⁷⁹ και Liu και συν.²⁸⁰ επιβεβαίωσαν αυτές τις δυσμενείς αιμοδυναμικές επιδράσεις στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και έδειξαν ότι αυτές σχετίζονταν με την αρτηριακή σκληρία και συνδέονταν με αυξημένη μάζα της αριστερής κοιλίας και αυξημένο πάχος τοιχώματος ανεξάρτητα από την συνδεόμενη αύξηση του δείκτη μάζας σώματος και της αρτηριακής πίεσης. Ο υψηλός επιπολασμός της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας στο ΣΔ εξηγεί τον υψηλό επιπολασμό της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, ανεξάρτητα από την αυξημένη σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου.²⁸¹ Οι διαταραχές στον καρδιακό

μεταβολισμό στους διαβητικούς επιτείνουν τις αρνητικές συνέπειες της αρτηριακής σκληρίας στην καρδιά, οι οποίες ενισχύονται από οποιαδήποτε αύξηση της αρτηριακής πίεσης.^{282,283}

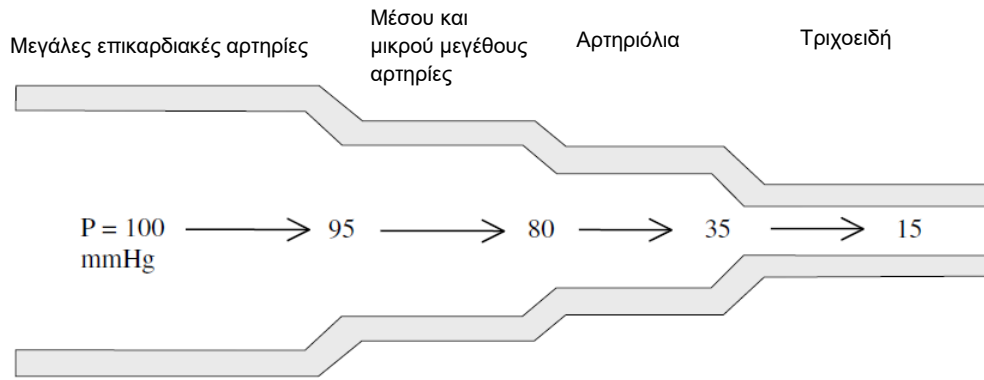
ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV. Στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR)

1. Η έννοια της στεφανιαίας εφεδρείας ροής (CFR)

Το στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο αποτελείται από τέσσερα βασικά τμήματα. Οι επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες δίδουν μικρές διατοιχωματικές διαπιτρώσες αρτηρίες, οι οποίες παρέχουν κλάδους στις μυοκαρδιακές στιβάδες. Αυτοί οι κλάδοι ορίζονται ως αρτηριόλια και καταλήγουν σε τριχοειδή αγγεία, που εφοδιάζουν απευθείας τα μυοκαρδιακά κύτταρα. Κάθε ένα από αυτά τα στεφανιαία τμήματα παρουσιάζει διαφορετικό βαθμό αντίστασης στη στεφανιαία ροή του αίματος. Οι φυσιολογικές, μη στενωμένες, μεγάλες επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες, διαδραματίζουν ήσσονα ρόλο στη ρύθμιση της αντίστασης στα στεφανιαία αγγεία και δρουν κυρίως ως αγγεία αγωγιμότητας. Το μεγαλύτερο μέρος της αντίστασης, η οποία αντιτίθεται στη στεφανιαία ροή του αίματος, προέρχεται από τα αρτηριόλια. Η αντίσταση εκδηλώνεται με μειωμένη πίεση στεφανιαίας άρδευσης. Το ποσοστό κατανομής του μήκους και της αντίστασης των επιμέρους τμημάτων του στεφανιαίου αγγειακού δικτύου συνοψίζεται στον Πίνακα 1 και απεικονίζεται στην Εικόνα 1.²⁸⁴

Πίνακας 1. Κατανομή της στεφανιαίας αντίστασης στο φυσιολογικό στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο

	Μεγάλες επικαρδιακές αρτηρίες	Μέσου και μικρού μεγέθους αρτηρίες	Αρτηριόλια	Τριχοειδή
Διάμετρος	>1000 μm	1000-100 μm	100-10 μm	<10 μm
% της συνολικής αντίστασης	5%	15-25%	400-100 μm 50-60%	20%
% του μήκους του στεφανιαίου δικτύου	5-10%	15-25%	60-75%	

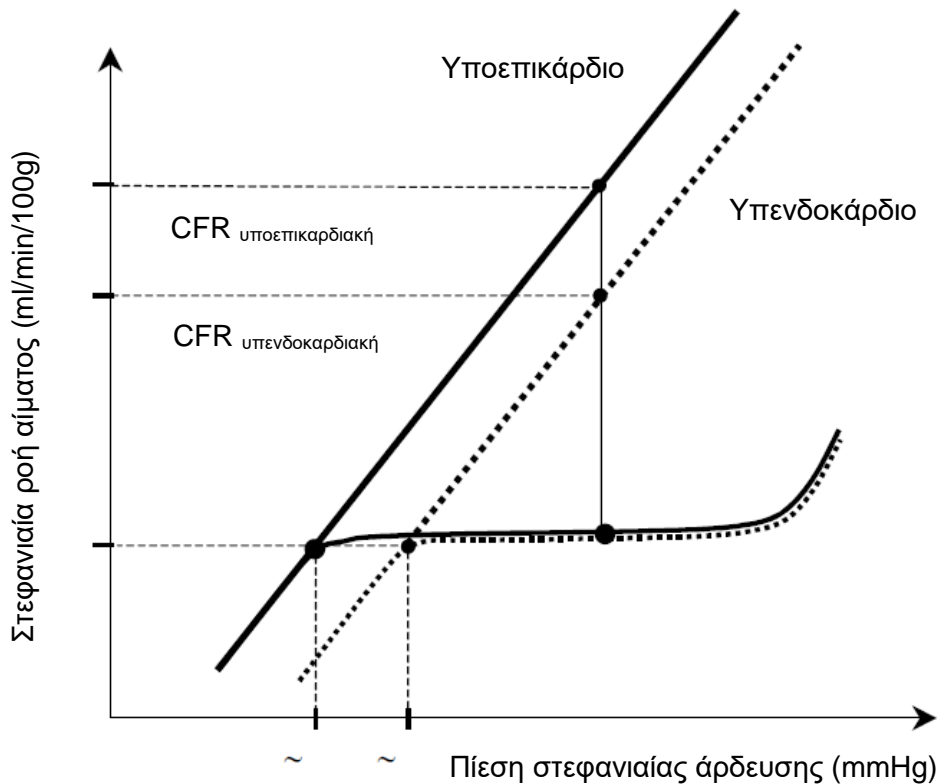


Εικόνα 1. Σταδιακή μείωση της πίεσης της στεφανιαίας άρδευσης στα διαδοχικά τμήματα του στεφανιαίου αγγειακού δικτύου. Η μεγαλύτερη πτώση στην πίεση άρδευσης παρατηρείται στα αρτηριόλια. (Τροποποιημένο από την βιβλιογραφική αναφορά 284).

Η διαφορά μεταξύ της στεφανιαίας ροής που αντιστοιχεί στη ροή αυτορρύθμισης κατά την ηρεμία και της στεφανιαίας ροής μετά από την μέγιστη αγγειοδιαστολή ορίζεται ως στεφανιαία εφεδρεία ροής (coronary flow reserve, CFR).²⁸⁵⁻²⁹⁰ Η CFR συνήθως υπολογίζεται ως ο λόγος της μέγιστης στεφανιαίας ροής σε συνθήκες υπεραιμίας προς τη μέγιστη στεφανιαία ροή στην ηρεμία (Εικόνα 2). Η CFR είναι μια σημαντική λειτουργική παράμετρος για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της στεφανιαίας κυκλοφορίας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διερεύνηση της λειτουργίας της μικροαγγειακής κυκλοφορίας.

Η εκτίμηση της τμηματικής στεφανιαίας ροής φανερώνει σημαντική χωρική ετερογένεια της CFR κατά μήκος του μυοκαρδιακού τοιχώματος. Σύμφωνα με το μοντέλο του Hoffman,²⁸⁶ η υψηλότερη τιμή CFR είναι μετρήσιμη στην υποεπικαρδιακή στιβάδα του μυοκαρδίου. Σε σχέση με την διατοιχωματική μείωση της ροής, η CFR είναι σημαντικά μειωμένη στην υπενδοκαρδιακή στιβάδα λόγω της αυξημένης διαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας, που αυξάνει τις εξωαγγειακές συμπιεστικές δυνάμεις. Ως

αποτέλεσμα αυτής της διατοιχωματικής κατανομής της στεφανιαίας ροής, η CFR εξαντλείται πρωτίστως στην υπενδοκαρδιακή στιβάδα²⁸⁶ (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Διατοιχωματική κατανομή της στεφανιαίας εφεδρείας ροής (coronary flow reserve, CFR). $CFR_{\text{υποεπικαρδιακή}} > CFR_{\text{υπενδοκαρδιακή}}$. (Τροποποιημένη από βιβλιογραφική αναφορά 284).

Το χαμηλότερο όριο της αυτορρύθμισης της στεφανιαίας ροής μετατοπίζεται στην υψηλότερη τιμή της πίεσης στεφανιαίας άρδευσης στην υπενδοκαρδιακή στιβάδα σε σύγκριση με την υποεπικαρδιακή στιβάδα (δηλαδή 55 – 65 mmHg έναντι 30 – 40 mmHg, αντιστοίχως)²⁸⁹ (Εικόνα 2). Σύμφωνα με τον Hoffman,²⁸⁶ η μείωση της συνολικής CFR από 4,0 σε 2,0 θα μπορούσε να συσχετιστεί με την απώλεια της εφεδρείας ροής σε ένα τμήμα ή σε όλη την υπενδοκαρδιακή στιβάδα του μυοκαρδίου.

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε ανθρώπους, εξαιτίας της περιορισμένης χωρικής ανάλυσης της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography, PET), η ανάδειξη της υπενδοκαρδιακής υποάρδευσης κατέστη δυνατή μόνο στο υπερτροφικό μυοκάρδιο.²⁹¹ Σε ασθενείς με στένωση της αορτικής βαλβίδας και φυσιολογικές επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες,²⁹¹ η υπενδοκαρδιακή CFR ($1,43 \pm 0,33$) ήταν μικρότερη από την υποεπικαρδιακή CFR ($1,78 \pm 0,35$, $p = 0,01$). Στην υποομάδα της σοβαρής αορτική στένωσης (επιφάνεια αορτικής βαλβίδας $< 0,8 \text{ cm}^2$) η CFR ήταν $< 2,0$ τόσο στην υπενδοκαρδιακή όσο και στην υποεπικαρδιακή σπτιβάδα και σε δύο από τους ασθενείς η υπενδοκαρδιακή CFR ήταν $< 1,0$ (έλλειψη CFR).

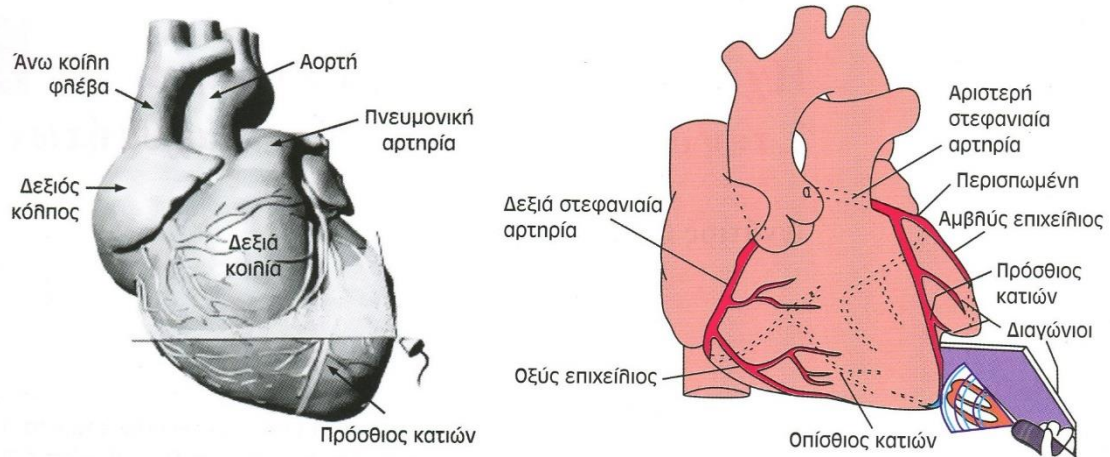
Μία εναλλακτική προσέγγιση για την τεκμηρίωση του φαινομένου της διατοιχωματικής υποκλοπής είναι ο υπολογισμός του λόγου υπενδοκαρδιακής / υποεπικαρδιακής ροής.^{292,293} Μία τιμή υπεραιμίας του λόγου υπενδοκαρδιακής / υποεπικαρδιακής ροής $< 0,8$ (δηλαδή, η υπενδοκαρδιακή ροή είναι τουλάχιστον 20% μικρότερη από την υποεπικαρδιακή) έχει προταθεί ως δείκτης υπενδοκαρδιακής υποάρδευσης. Σε ορισμένους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, η υπενδοκαρδιακή ροή ήταν 40% μικρότερη από την υποεπικαρδιακή ροή (λόγος = 0,6) μετά από έγχυση αγγειοδιασταλτικού παράγοντα.^{292,293}

Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance imaging, MRI) με παράγοντα αντίθεσης γαδολινίου, έχει υψηλότερη ανάλυση και εμφανίζει περισσότερη ευαισθησία παρέχοντας τη δυνατότητα εκτίμησης ακόμα και ασθενών χωρίς υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, δηλαδή με φυσιολογικό πάχος τοιχώματος.²⁹⁴ Η MRI καρδιάς αναδεικνύει την υπενδοκαρδιακή υποάρδευση σε ασθενείς με σύνδρομο X κατά τη διάρκεια

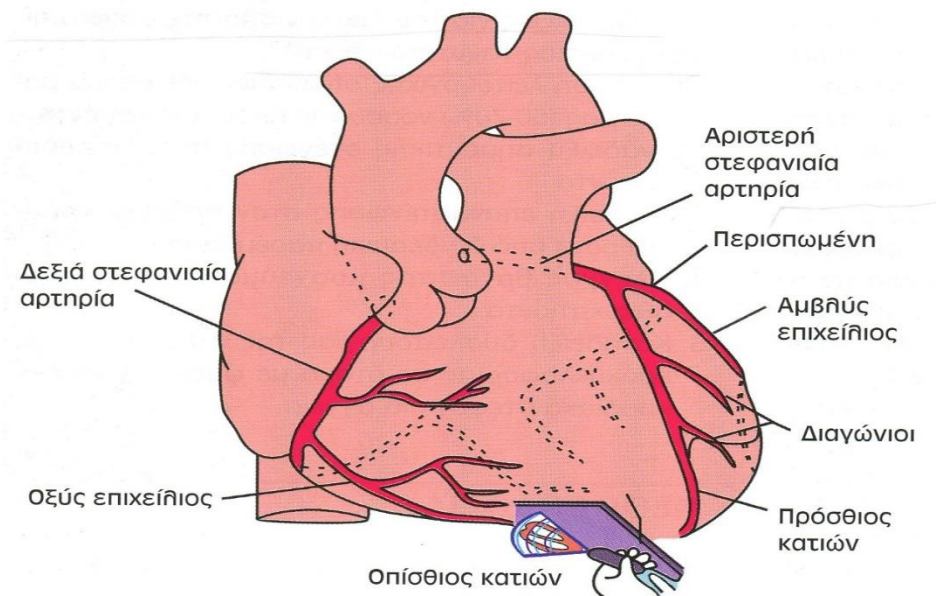
ενδοφλέβιας χορήγησης αδενοσίνης σε σύγκριση με υγιή άτομα που παρουσιάζουν αύξηση της υπενδοκαρδιακής άρδευσης μετά από πρόκληση υπεραιμίας.²⁹⁴

2. Μεθοδολογία

Αρχικά η στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR) προσδιορίζονταν στο αιμοδυναμικό εργαστήριο με την ενδοστεφανιαία τοποθέτηση σύρματος Doppler (flow wire), ή αναίμακτα με τη χρήση της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων. Σήμερα είναι εφικτός ο αναίμακτος προσδιορισμός της CFR με την Doppler ηχοκαρδιογραφία.²⁹⁵⁻²⁹⁸ Αρχικά με το έγχρωμο Doppler εντοπίζεται η αιματική ροή στο περιφερικό τμήμα του πρόσθιου κατιόντα. Η απεικόνιση της ροής στον πρόσθιο κατιόντα είναι εφικτή σε ποσοστό > 90%, ακόμη και σε άτομα με δύσκολα ακουστικά παράθυρα, με τα σύγχρονα ηχογραφικά μηχανήματα που διαθέτουν κεφαλές υψηλής συχνότητας και έχουν τη δυνατότητα επιλογής χαμηλού ορίου Nyquist στο Doppler²⁹⁷⁻²⁹⁹ (Εικόνα 3). Η χρησιμοποίηση παραγόντων αντίθεσης αυξάνει ακόμη περισσότερο τα ποσοστά απεικόνισης της ροής στον πρόσθιο κατιόντα. Η ροή στον οπίσθιο κατιόντα απεικονίζεται σε ποσοστό περί το 50%²⁹⁸ (Εικόνα 4). Το μικρότερο ποσοστό απεικόνισης της ροής του οπίσθιου κατιόντα οφείλεται στη μεγάλη απόσταση του αγγείου αυτού από το θωρακικό τοίχωμα (7 - 8 cm) σε αντίθεση με τον πρόσθιο κατιόντα που βρίσκεται σε απόσταση μόνο 2 cm από το θωρακικό τοίχωμα.



Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση της θέσης του ηχωβολέα για την κατάδειξη της ροής στο άπω τμήμα του πρόσθιου κατιόντα. (Τροποποιημένη από βιβλιογραφική αναφορά 284).



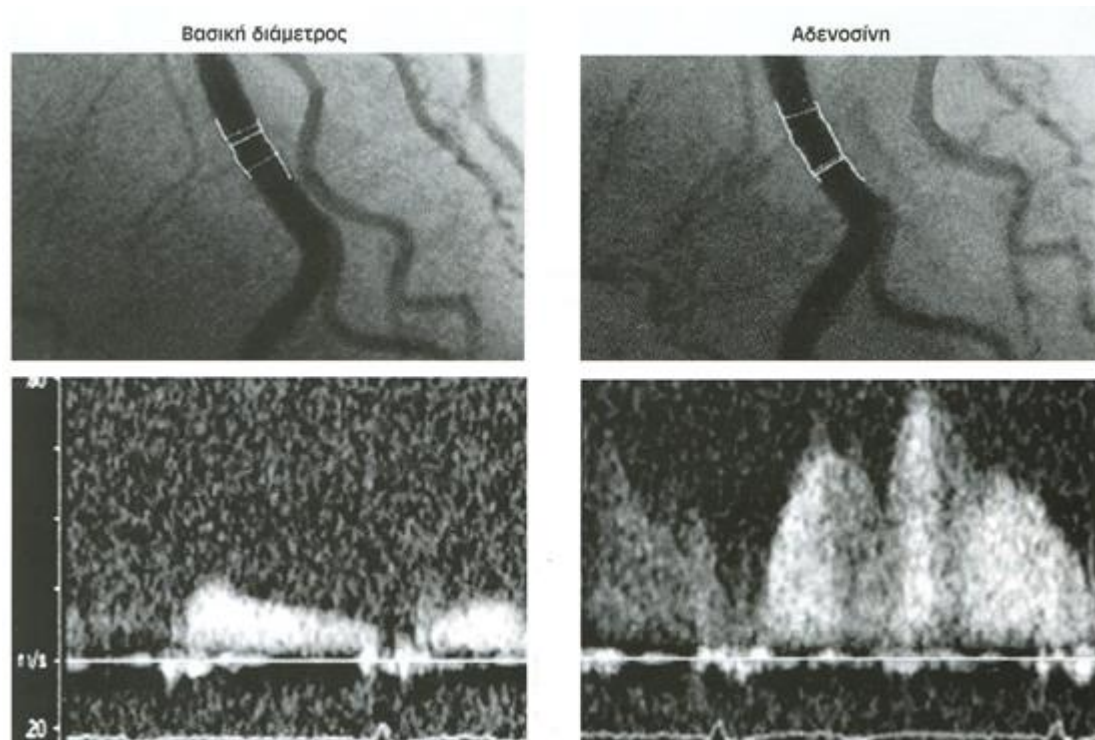
Εικόνα 4. Σχηματική απεικόνιση της θέσης του ηχωβολέα για την κατάδειξη της ροής στον οπίσθιο κατιόντα (Τροποποιημένη από βιβλιογραφική αναφορά 284).

Η ροή στο άπω τμήμα του πρόσθιου κατιόντα εντοπίζεται με το έγχρωμο Doppler από την κορυφαία προβολή 2 κοιλοτήτων. Ακολούθως με το παλμικό Doppler καταγράφεται η ταχύτητα ροής (μέγιστη και μέση διαστολική ταχύτητα) στον πρόσθιο κατιόντα. Καταβάλλεται προσπάθεια έτσι ώστε η φορά της

ηχωγραφικής δέσμης να σχηματίζει γωνία $< 30^{\circ}$ σε σχέση με τη ροή του αίματος στον πρόσθιο κατιόντα. Η ροή στις στεφανιαίες αρτηρίες έχει 2 φάσεις, τη διαστολική που είναι και η κυρίαρχη φάση αφού η αιμάτωση του μυοκαρδίου είναι κυρίως διαστολικό φαινόμενο και τη συστολική φάση που απεικονίζεται σαν κυματομορφή μικρότερης ταχύτητας σε σχέση με τη διαστολική. Συνήθως σε φυσιολογικά άτομα η μέγιστη διαστολική ταχύτητα στον πρόσθιο κατιόντα κυμαίνεται μεταξύ 15 - 35 cm/s, ενώ η μέγιστη συστολική ταχύτητα μεταξύ 15 - 20 cm/s.²⁹⁶ Για τον υπολογισμό της στεφανιαίας εφεδρείας ταχυτήτων ροής επαναλαμβάνεται η μέτρηση της μέγιστης διαστολικής ταχύτητας στον πρόσθιο κατιόντα μετά από χορήγηση αδενοσίνης ή διπυριδαμόλης. Ο λόγος της μέγιστης διαστολικής ταχύτητας κατά την υπεραιμία προς τη μέγιστη διαστολική ταχύτητα της βασικής ροής αποτελεί τη CFR. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ο λόγος των μέσων διαστολικών ταχυτήτων ή και των ολοκληρωμάτων (VTI) των διαστολικών ταχυτήτων^{284,300-301} (Εικόνες 5-8).

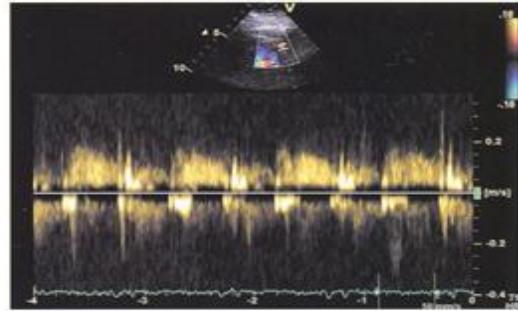
Για την πρόκληση υπεραιμίας χορηγούνται η αδενοσίνη ή η διπυριδαμόλη, ουσίες που προκαλούν διαστολή των μικρών στεφανιαίων αγγείων διαμέτρου $< 200 \mu\text{m}$ που κύρια καθορίζουν την αντίσταση της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Τα χαρακτηριστικά των δύο αυτών ουσιών συγκρίνονται στον Πίνακα 2.²⁸⁴ Η στεφανιαία ροή υπολογίζεται από το γινόμενο της διαμέτρου του αγγείου επί την ταχύτητα του αίματος που διέρχεται από το αγγείο. Επειδή η διάμετρος των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών δεν μεταβάλλεται ή μεταβάλλεται ελάχιστα κατά τη χορήγηση αδενοσίνης ή διπυριδαμόλης, η αύξηση των ταχυτήτων ροής μετά από τη χορήγηση αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων θεωρείται ότι απεικονίζει με ακρίβεια την μεταβολή της αιματικής ροής²⁹⁸ (Εικόνα 5). Αυτό ισχύει ακόμη περισσότερο για την διάμετρο του άπω τμήματος

των στεφανιαίων αγγείων που είναι σαφώς μικρότερη από την αντίστοιχη των εγγύς τμημάτων με αποτέλεσμα τυχόν μικρές μεταβολές της διαμέτρου να έχουν αμελητέα συμμετοχή στη μεταβολή της στεφανιαίας ροής.

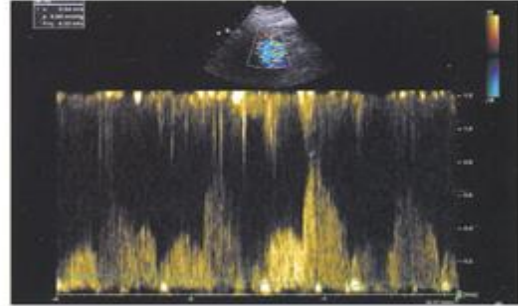


Εικόνα 5. Η διάμετρος του πρόσθιου κατιόντα παραμένει αμετάβλητη πριν και μετά από χορήγηση αδενοσίνης ($3,1 \pm 1$ mm) επιβεβαιώνοντας τη δράση της αδενοσίνης μόνο στη μικροκυκλοφορία. Στο κάτω μισό της εικόνας απεικονίζεται η κυματομορφή της ταχύτητας ροής του αίματος στον πρόσθιο κατιόντα με το παλμικό Doppler. (Τροποποιημένη από βιβλιογραφική αναφορά 298).

A. Ηρεμία - Πρόσθιος κατιών

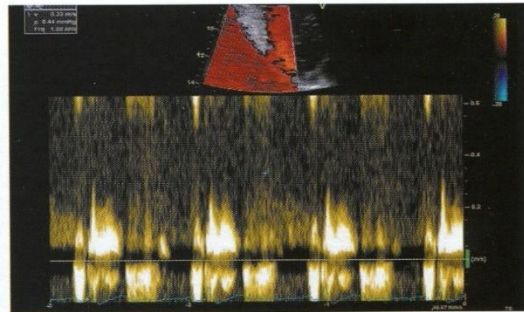
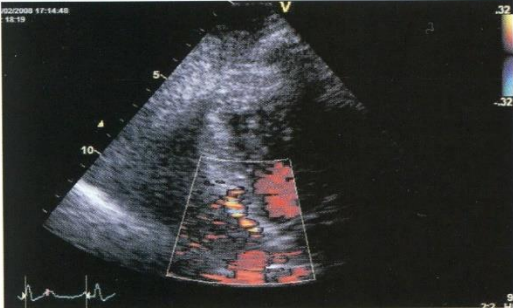


B. Πρόσθιος κατιών μετά αδενοσίνη

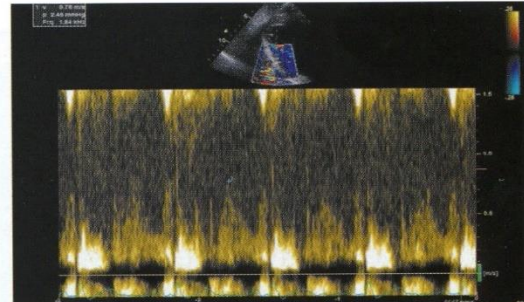
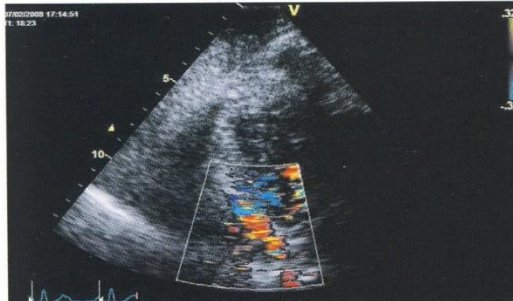


Εικόνα 6. Παράδειγμα ασθενούς με φυσιολογική στεφανιαία εφεδρεία. Ο λόγος της υπεραιμικής (**B**) προς τη βασική μέγιστη διαστολική ροή (**A**) στον πρόσθιο κατιόντα είναι $0,86 / 0,18 = 4,7$. (Αναπαραγωγή από βιβλιογραφική αναφορά 295).

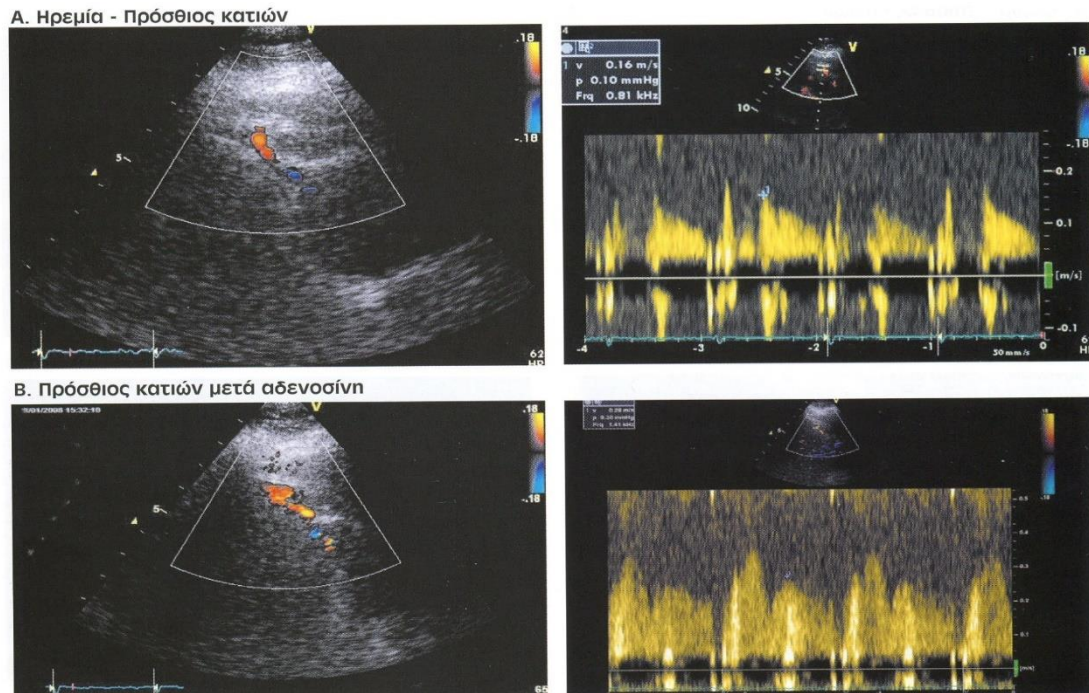
A. Ηρεμία - Οπίσθιος κατιών



B. Οπίσθιος κατιών μετά αδενοσίνη



Εικόνα 7. Συνέχεια παραδείγματος ασθενούς με φυσιολογική στεφανιαία εφεδρεία. Ο λόγος της υπεραιμικής (**B**) προς τη βασική μέγιστη διαστολική ταχύτητα ροής (**A**) στον οπίσθιο κατιόντα είναι: $0,78 / 0,33 = 2,36$. (Αναπαραγωγή από βιβλιογραφική αναφορά 295).



Εικόνα 8. Παράδειγμα ασθενούς με παθολογική στεφανιαία ροή. Ο λόγος της υπεραιμικής (**B**) προς τη βασική (**A**) μέγιστη διαστολική ταχύτητα ροής στον πρόσθιο κατιόντα είναι $0,28 / 0,16 = 1,75$. Ο ασθενής καθετηριάστηκε και βρέθηκε σημαντική στένωση στον πρόσθιο κατιόντα. (Αναπαραγωγή από βιβλιογραφική αναφορά 295).

Πίνακας 2. Σύγκριση μεταξύ των χαρακτηριστικών της αδενοσίνης και της διπυριδαμόλης

	Αδενοσίνη	Διπυριδαμόλη
Διάρκεια δράσης	30 sec	30 min
Χρόνος για τη μέγιστη δράση	30-55 sec	6-16 min
Πλεονεκτήματα	Βραχεία διάρκεια ενέργειας	Παρατεταμένη δράση που επιτρέπει την εκτίμηση της CFR και διαταραχών της κινητικότητας του τοιχώματος κατά τη διάρκεια της ίδιας εξέτασης
Μειονεκτήματα	Συχνά: υπεραερισμός Σπάνια: βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, υπόταση, flushing, κεφαλαλγία	Πιθανότητα παρατεταμένης ισχαιμίας ανθεκτικής στο αντίδοτο, υπόταση, flushing, κεφαλαλγία, υπεραερισμός

Τιμές CFR στον πρόσθιο κατιόντα < 2 είναι ενδεικτικές αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης ($> 70\%$) στο αγγείο αυτό (Εικόνα 8) ή σοβαρής διαταραχής της μικροκυκλοφορίας (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιακό σύνδρομο Χ, διατατική μυοκαρδιοπάθεια) ή συνδυασμού και των δύο. Όταν ο πρόσθιος κατιόντας δεν παρουσιάζει αιμοδυναμικά σημαντική στένωση τότε η μειωμένη CFR είναι ενδεικτική παθολογικής στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας, δηλαδή στην περίπτωση αυτή είναι ένας καλός δείκτης της λειτουργίας του ενδοθηλίου του στεφανιαίου δικτύου.^{284,301,302}

3. Ενδείξεις για τον υπολογισμό της CFR

Οι ενδείξεις για τον υπολογισμό της στεφανιαίας εφεδρείας ταχυτήτων ροής είναι:^{284,298,299}

1. Ανάδειξη σημαντικής στένωσης στον πρόσθιο κατιόντα: ευαισθησία 89%, ειδικότητα 93%. Συνήθως μαζί με stress echo.
2. Εκτίμηση λειτουργικής σημασίας στένωσης ενδιαμέσου βαρύτητας (50-70%) στον πρόσθιο κατιόντα: μπορεί και μαζί με stress echo.
3. Ανάδειξη επαναστένωσης στον πρόσθιο κατιόντα μετά από διενέργεια αγγειοπλαστικής.
4. Έλεγχος βατότητας μοσχεύματος στον πρόσθιο κατιόντα.
5. Ανάδειξη σημαντικής στένωσης στον οπίσθιο κατιόντα: συνήθως δεν εφαρμόζεται λόγω της δυσκολίας απεικόνισης του αγγείου.
6. Ανάδειξη δυσλειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας.

4. Παράγοντες που περιορίζουν την CFR

Σε γενικές γραμμές η μείωση της CFR μπορεί να συνδέεται με τρία είδη διαταραχών^{286,287,303,304} (Πίνακας 3, Εικόνα 9). Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι η στένωση των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών, ο πιο ορατός παράγοντας σε ασθενείς με στηθάγχη (εξετάζεται μόνο με στεφανιογραφία στην καθ'ημέρα πράξη), είναι μόνο ένας πιθανός παράγοντας σε αντίθεση με αρκετούς άλλους πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς που περιλαμβάνουν την στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία. Οι δομικές μεταβολές (αναδιαμόρφωση) στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία μπορεί να ευθύνονται για τη μείωση της CFR. Μελέτες στις οποίες εφαρμόστηκε βιοψία μυοκαρδιακού ιστού, παρείχαν την ευκαιρία σύγκρισης των παθομορφολογικών μεταβολών της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας με τη μείωση της CFR, τεκμηριώνοντας τη συσχέτιση παθομορφολογικών και αιμοδυναμικών ανωμαλιών.

Σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ο μειωμένος αρτηριακός αυλός συσχετίστηκε με μειωμένη CFR.^{305,306} Επίσης σε υπερτασικούς ασθενείς³⁰⁷ η μειωμένη CFR συνδέθηκε με αυξημένη πάχυνση του τοιχώματος των στεφανιαίων αρτηριολίων, δηλαδή αναδιαμόρφωση των αρτηριολίων. Ο μειωμένος λόγος του αρτηριακού τοιχώματος προς τον αρτηριακό αυλό συσχετίζεται με μειωμένη CFR καθώς επίσης και με ανωμαλίες των παράγωγων παραμέτρων, όπως η στεφανιαία εφεδρεία αντίστασης.

Όλες μαζί οι παραπάνω μελέτες υποστηρίζουν την υπόθεση ότι ο μικροαγγειακός παράγοντας είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει (ως εξωαγγειακός, μυοκαρδιακός παράγοντας, δηλαδή υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, επιπρόσθετη ενδομυοκαρδιακή πίεση) στην περαιτέρω μείωση της

CFR. Από παθοφυσιολογικής πλευράς, η στεφανιαία μικροαγγειακή νόσος συνδέεται με έναν εναλλακτικό ισχαιμικό καταρράκτη όπου η δοκιμασία κόπωσης

Πίνακας 3. Τρεις ομάδες παραγόντων που περιορίζουν την CFR

1. Αύξηση της στεφανιαίας αιματικής ροής ηρεμίας που προκαλείται από αυξημένες μυοκαρδιακές απαιτήσεις οξυγόνου ως αποτέλεσμα:

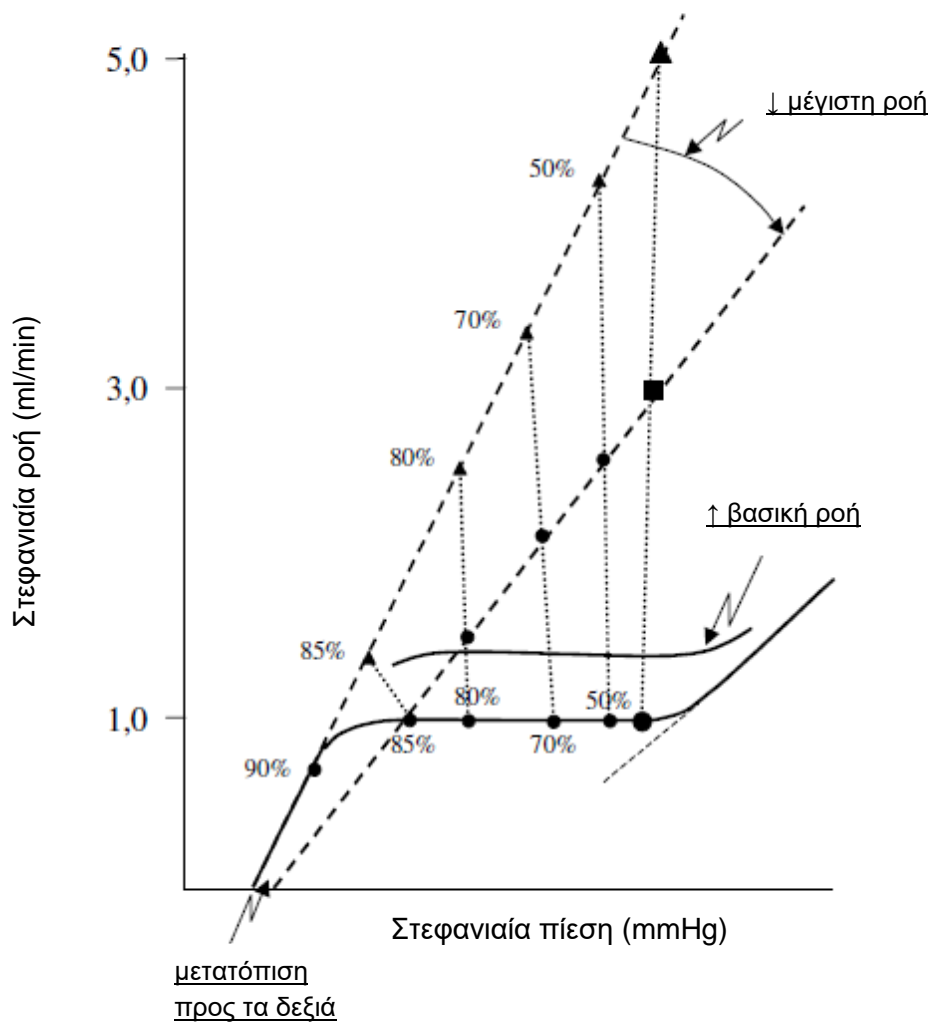
- Ταχυκαρδίας
- Αυξημένης μυοκαρδιακής συσπαστικότητας
- Μυοκαρδιακής υπερτροφίας

2. Μείωση της μέγιστης (υπεραιμικής) στεφανιαίας αιματικής ροής εξαιτίας:

- Στένωσης επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας
- Μείωση μέσης αορτικής πίεσης = πίεση στεφανιαίας άρδευσης, π.χ. αορτική ανεπάρκεια, υπερβολική απάντηση σε αγγειοδιασταλτικό παράγοντα
- Πάχυνσης του τοιχώματος (αναδιαμόρφωση) των αρτηριολίων αντίστασης
- Μειωμένης πυκνότητας (αναλογίας) των αρτηριολίων
- Μυοκαρδιακής υπερτροφίας
- Περιαγγειακής ίνωσης
- Διάμεσης ίνωσης
- Ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας
- Αυξημένης γλοιότητας του αίματος: πολυκυτταραιμία, μακροσφαιριναιμία
- Αυξημένης διαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας που αυξάνει τις εξωαγγειακές δυνάμεις συμπίεσης και την αντίσταση (ιδίως στην υπενδοκαρδιακή στιβάδα)

3. Μετατόπιση προς τα δεξιά της σχέσης πίεσης - ροής κατά την υπεραιμία που οφείλεται σε αύξηση της πίεσης σε μηδενική ροή λόγω:

- Αυξημένης διαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας
- Ταχυκαρδίας
- Υπερτροφίας του μυοκαρδίου



Εικόνα 9. Σχηματική αναπαράσταση της πολυπλοκότητας της έννοιας της CFR. Οι εκατοστιαίες τιμές στις καμπύλες αντιπροσωπεύουν το ποσοστό της στένωσης των στεφανιαίων επικαρδιακών αρτηριών. (Τροποποιημένη από βιβλιογραφική αναφορά 284).

-σης επάγει θωρακικό άλγος, κατάσπαση του τμήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και έλλειμμα διάχυσης στο σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου παρά την έλλειψη μεταβολών στην τμηματική κινητικότητα του μυοκαρδιακού τοιχώματος κατά την ηχοκαρδιογραφική μελέτη.³⁰⁸

5. Πόσο η μικροαγγειακή στεφανιαία νόσος μπορεί να μειώσει την CFR;

Σε μελέτη του Voci και συν.²⁹⁸ ελαχιστοποιήθηκε ο ρόλος της μειωμένης μικροαγγειακής CFR, πιθανώς υποεκτιμώντας την δυσμενή επίδραση της επηρεασμένης στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας στην πρόγνωση. Οι συγγραφείς της παραπάνω μελέτης δήλωσαν ότι οι ασθενείς κατέληξαν εξαιτίας της στεφανιαίας νόσου και όχι λόγω της μικροαγγειακής νόσου. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες,³⁰⁹⁻¹⁵ ασθενείς χωρίς στεφανιαία στένωση ή με μικρού βαθμού στένωση των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών εμφάνισαν σημαντική μείωση της CFR σε σχέση με μικροαγγειακές ανωμαλίες προκαλούμενες από διάφορα καρδιαγγειακά νοσήματα (Πίνακας 4). Αρκετοί ασθενείς είχαν σημαντικά μειωμένη CFR < 2,0 και σε μερικούς παιδιατρικούς ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια η CFR ήταν < 1,0.³⁰⁹ Για τους λόγους αυτούς, οι ερευνητές³⁰⁹ υπέθεσαν ότι το μη υπερτροφικό ελεύθερο τοίχωμα υποκλέπτει τη ροή του αίματος από το υπερτροφικό διάφραγμα μετά από έγχυση αγγειοδιασταλτικής ουσίας. Η βαθμιαία μείωση της CFR παράλληλα με πιο προχωρημένα στάδια μικροαγγειακής νόσου, παρατηρήθηκε σε διαβητικούς ασθενείς, ασθενείς με σύνδρομο X καθώς επίσης και σε υπέρτασικούς ασθενείς χωρίς εμφανή στένωση των στεφανιαίων αρτηριών (Πίνακας 4). Από αυτή την άποψη, είναι αξιοσημείωτη η παρατήρηση του Rigo,³¹⁶ ο οποίος συγκέντρωσε τιμές CFR μετρημένες με διαθωρακική Doppler ηχοκαρδιογραφία σε ένα μεγάλο δείγμα πληθυσμού που παρουσίαζε διάφορα καρδιαγγειακά νοσήματα (Πίνακας 5).

Πίνακας 4. Τιμές CFR σε ασθενείς με μικροαγγειακή νόσο και φυσιολογική στεφανιογραφία.

Νόσος	CFR
Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια σε παιδιατρικούς ασθενείς (διάφραγμα)	0,84 ± 0,33
Υγιείς μάρτυρες	2,94 ± 0,35
Αορτική ανεπάρκεια	1,67 ± 0,4
Υγιείς μάρτυρες	4,03 ± 0,52
Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια	2,2 ± 0,8
Υγιείς μάρτυρες	3,3 ± 0,8
Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια	2,0 ± 0,6
ΝΥΗΑ στάδιο I	2,43 ± 0,4
ΝΥΗΑ στάδιο II	2,21 ± 0,2
ΝΥΗΑ στάδιο III	1,98 ± 0,3
ΝΥΗΑ στάδιο IV	1,78 ± 0,3
Υγιείς μάρτυρες	3,2 ± 0,5
Διαβήτης	
Χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια	2,8 ± 0,3
Με πρώιμη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια	2,3 ± 0,3
Με ελαφρώς προχωρημένη αμφιβληστροειδοπάθεια	1,6 ± 0,2
Υγιείς μάρτυρες	3,3 ± 0,4
Ασθενείς με θωρακικό άλγος και	
Χωρίς κατάσπαση του τμήματος ST στο ΗΚΓ κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης	3,0 ± 0,6
Κατάσπαση του τμήματος ST με ανιούσα φορά στο ΗΚΓ κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης	3,1 ± 0,6
Οριζόντια κατάσπαση του τμήματος ST στο ΗΚΓ κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης	2,1 ± 0,6
Κατάσπαση του τμήματος ST με κατιούσα φορά στο ΗΚΓ κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης	2,0 ± 0,4
Υπέρταση	
Συγκεντρική αναδιαμόρφωση	2,0 ± 0,7
Συγκεντρική υπερτροφία	2,3 ± 0,8
Έκκεντρη υπερτροφία	2,9 ± 0,6
Φυσιολογική γεωμετρία	2,7 ± 0,4
Υγιείς μάρτυρες	4,2 ± 0,5

ΝΥΗΑ: New York Heart Association.

Πίνακας 5. Τιμές CFR σε μερικές νόσους που σχετίζονται με στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία και σε υγιείς μάρτυρες³¹⁷

Νόσος	CFR
Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	2,21 ± 0,2
Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια	1,9 ± 0,2
Σύνδρομο Χ	2,27 ± 0,3
Ομάδα υγιών μαρτύρων	3,3 ± 0,3

6. Καταστάσεις όπου η στεφανιαία μικροκυκλοφορία είναι επηρεασμένη

Από παθοφυσιολογικής πλευράς, δύο κατηγορίες παθήσεων μπορούν να προκαλέσουν μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας ροής: α) στένωση επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας, όπως προηγουμένως αναφέρθηκε και β) διαταραχή της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας. Για το λόγο αυτό, επηρεασμένη CFR απουσία σημαντικής επικαρδιακής στένωσης, υποδηλώνει ως αίτιο τη διαταραχή της μικροκυκλοφορίας. Η στεφανιαία μικροκυκλοφορία μπορεί να επηρεαστεί από ποικίλες νοσογόνες καταστάσεις:

Δυσλιπιδαιμία: Μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας ροής έχει καταδειχθεί σε ασυμπτωματικούς δυσλιπιδαιμικούς με αγγειογραφικά φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση των τιμών των λιπιδίων του αίματος σχετίζεται με παράλληλη μείωση της CFR.³¹⁷ Έχει επίσης περιγραφεί φυσιολογικοποίηση της CFR μετά από λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής, ενώ σε άτομα χωρίς δυσλιπιδαιμία που έλαβαν υπολιπιδαιμική αγωγή

για μείωση των λιπιδίων του αίματος δεν παρατηρήθηκε αύξηση της CFR.³¹⁸⁻

320

Αρτηριακή υπέρταση: Η στεφανιαία εφεδρεία είναι παθολογική σε ασθενής με αρτηριακή υπέρταση,³²¹ ακόμη και σε οριακά υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης (προ-υπέρταση).³²² Τα αίτια που συμβάλλουν στη μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας είναι οι αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις της αριστερής κοιλίας, η νόσος των μικρών στεφανιαίων αγγείων, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η αυξημένη αορτική και αρτηριακή σκληρία.^{284,302}

Σακχαρώδης διαβήτης: Υπάρχουν επαρκή δεδομένα ότι η CFR είναι επηρεασμένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και μπορεί να αποτελεί ένα πρώιμο δείκτη αθηροσκλήρωσης.³²³⁻³²⁵ Επίσης, μελέτη κατέδειξε εκσεσημασμένη στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία σε νέα άτομα με ανεπίπλεκτο ΣΔ, η οποία αφορά τόσο την ενδοθηλιοεξαρτώμενη, όσο και την ενδοθηλιοανεξάρτητη αγγειοδιαστολή. Η άμεσα επιβλαβής επίδραση της υπεργλυκαιμίας στην αγγειακή και ενδοθηλιακή λειτουργία μπορεί να ευθύνεται για την ικανότητα της να αυξάνει το δυναμικό για αγγειοσύσπαση και θρόμβωση.

Κάπνισμα: Το κάπνισμα αποτελεί έναν καλά εδραιωμένο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο,³²⁶ επηρεάζοντας τόσο τη στεφανιαία όσο και την περιφερική κυκλοφορία. Σε ασυμπτωματικούς καπνιστές χωρίς στοιχεία στεφανιαίας νόσου βρέθηκε ότι η στεφανιαία εφεδρεία ήταν κατά 21% μειωμένη σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου μη καπνιστών.³²⁷ Θεωρείται δε ότι η βλάβη από το κάπνισμα οφείλεται κατά ένα μέρος στο αυξημένο οξειδωτικό stress.³²⁷

Φύλο και ηλικία: Γενικά, δεν παρατηρούνται διαφορές στη CFR μεταξύ των δύο φύλων,³²⁸ αν και μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση ορμονικών σκευσμάτων επηρεάζει τη CFR. Παρά την αύξηση της ελάχιστης στεφανιαίας αντίστασης με την ηλικία, έχει βρεθεί ότι η CFR μειώνεται με την ηλικία κυρίως λόγω αυξημένης στεφανιαίας ροής ηρεμίας εξαιτίας των υψηλότερων μεταβολικών αναγκών του μυοκαρδίου στα άτομα αυτά.³²⁹

Μικροαγγειακή στηθάγχη: Η στεφανιαία εφεδρεία είναι διαταραγμένη σε ασθενείς με σύνδρομο Χ,^{330,331} θεωρείται δε ότι διάσπαρτες περιοχές του μυοκαρδίου που χαρακτηρίζονται από εστιακή ισχαιμία λόγω διαταραχής της μικροκυκλοφορίας ευθύνονται για την παθογένεια του συνδρόμου αυτού.³³²

Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια: Σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια έχει παρατηρηθεί ότι η CFR είναι σοβαρά επηρεασμένη όχι μόνο στις περισσότερο υπερτροφικές περιοχές, αλλά και σε περιοχές με ελάχιστη ή καθόλου υπερτροφία.^{292,333-335} Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν αληθείς μικροαγγειακές δομικές ανωμαλίες, οι οποίες έχουν περιγραφεί σε νεκροτομικές μελέτες σε αυτούς τους ασθενείς.³³⁶ Επιπλέον, η σοβαρότητα της στεφανιαίας μικροαγγειακής δυσλειτουργίας σε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια έχει βρεθεί ότι είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μακροπρόθεσμης κλινικής επιδείνωσης και αιφνίδιου θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια.^{337,338}

Διατατική μυοκαρδιοπάθεια: Είναι γνωστό ότι η στεφανιαία εφεδρεία είναι ελαττωμένη σε ασθενείς με διατατική μυοκαρδιοπάθεια σαν αποτέλεσμα διαταραχών της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας.^{311,339,340} Αίτια που πιθανά εμπλέκονται στη μείωση της CFR είναι οι αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις της αριστερής κοιλίας και η νόσος των μικρών στεφανιαίων αγγείων.^{284,341}

Επιπλέον, όπως και στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ο βαθμός της στεφανιαίας μικροαγγειακής δυσλειτουργίας έχει βρεθεί ότι είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιακών συμβαμάτων και σχετίζεται με αυξημένο σχετικό κίνδυνο θανάτου και περαιτέρω εξέλιξη καρδιακής ανεπάρκειας.³⁴²

Στη **μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo** επιβεβαιώθηκε ότι η CFR είναι επηρεασμένη^{343,344} και διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η παροδική δυσλειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας μπορεί να εμπλέκεται στη γένεση αυτής της νόσου.

Στη **νόσο Anderson-Fabry**, όπου παρατηρείται εναπόθεση γλυκοσφιγγολιπιδίων στα μυοκύτταρα, τον ιστό αγωγής, το αγγειακό ενδοθήλιο και τον βαλβιδικό ιστό λόγω έλλειψης λυσοσωμιακής α-γλυκοσιδάσης A, έχει βρεθεί ότι η CFR είναι σοβαρά επηρεασμένη.³⁴⁵

Στένωση αορτικής βαλβίδας: Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η CFR είναι μειωμένη σε ασθενείς με αορτική στένωση παρά την παρουσία αγγειογραφικά φυσιολογικών στεφανιαίων αρτηριών³⁴⁶ και ότι η έκταση της μείωσης συνδέεται καίρια με την επιφάνεια του αορτικού στομίου²⁹¹ και λιγότερο με την αυξημένη μάζα της αριστερής κοιλίας. Η αυξημένη ενδοκοιλοτική πίεση, η μειωμένη στεφανιαία πίεση άρδευσης, οι αυξημένες εξωαγγειακές συμπιεστικές δυνάμεις,^{347,348} η περιμυοκυτταρική ίνωση και η αραίωση των αγγείων αντίστασης φαίνεται ότι συμβάλλουν στη μείωση της CFR.³⁴⁹

Νόσοι του κολλαγόνου: Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η CFR είναι επηρεασμένη σε ασθενείς με ποικίλα κολλαγονικά νοσήματα, όπως ο συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η μεικτή νόσος του κολλαγόνου, το σκληρόδερμα και η νόσος Kawasaki.³⁵⁰⁻³⁵²

7. Προγνωστική αξία της επηρεασμένης CFR

Η επηρεασμένη μικροαγγειακή CFR έχει δυσμενή προγνωστικό ρόλο. Σε μελέτη του Marks και συν.³⁵³ η μειωμένη CFR λόγω απροσδιόριστης μικροαγγειακής νόσου προέβλεπε αυξημένη θνησιμότητα [20% έναντι 7% σε μια ομάδα με φυσιολογική CFR ($p < 0,016$)]. Η σχέση μεταξύ δυσμενούς πρόγνωσης και μειωμένης CFR σε ασθενείς με υπερτροφική ή ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια έχει επίσης καταγραφεί σε μελέτες.^{354,355} Σε δύο άλλες μελέτες, όπου οι ασθενείς διαιρέθηκαν σε τριτημόρια βάση των τιμών CFR³⁵⁶ ή βάση της μέγιστης προκαλούμενης στεφανιαίας ροής,³³⁷ η υποομάδα που αποτέλεσε το τριτημόριο με τις χαμηλότερες τιμές CFR είχε την χειρότερη έκβαση. Η σημαντική μείωση της μέγιστης στεφανιαίας ροής συσχετίστηκε με δυσμενή πρόγνωση όχι μόνο στους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια³³⁷ αλλά και σε ασθενείς με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.³⁴² Σε αυτή την κλινική κατάσταση, η ιδιαίτερα μειωμένη στεφανιαία ροή μετά από χορήγηση διπυριδαμόλης συσχετίστηκε με 3,5 φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο θανάτου ή ανάπτυξης ή προόδου καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η χρόνια μυοκαρδιακή υποάρδευση ή η επαναλαμβανόμενη μυοκαρδιακή ισχαιμία, που οφείλεται σε παθολογική στεφανιαία μικροκυκλοφορία, θα μπορούσε να διαδραματίσει έναν επιβλαβή ρόλο στην εξέλιξη της ιδιοπαθούς δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας προς την έκδηλη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Ο Cecchi και συν.³³⁷ υποστήριξαν ότι η στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα κοινό μονοπάτι που οδηγεί σε μια εξέλιξη της νόσου προς διαφορετικές μυοκαρδιοπάθειες, συμπεριλαμβανομένου καταστάσεων όπως η στένωση της αορτικής βαλβίδας και η υπερτασική καρδιακή νόσο.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VI. Μελέτη των μεταβολών του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών και της στεφανιαίας εφεδρείας ροής σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη

1. Εισαγωγή – σκοπός της μελέτης

Υποκλινικές καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, καθώς και η συγγένεια πρώτου βαθμού με ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 θεωρούνται προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη αγγειακής νόσου.^{357,358}

Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της καρδιακής λειτουργίας,^{228,359} της αθηρωμάτωσης^{360,361} και της ανάπτυξης μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων.^{41,361} Η αυξημένη ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV) και ο αυξημένος δείκτης ενίσχυσης του σφυγμικού κύματος (AIx) αποτελούν δείκτες της αρτηριακής σκληρίας και των ανακλώμενων κυμάτων αντίστοιχα και έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη.³⁶² Προηγηθείσες μελέτες έχουν δείξει ότι η οξεία βελτίωση της αρτηριακής σκληρίας και των ανακλώμενων κυμάτων μετά από αντίστοιχη αύξηση της ινσουλίνης απουσιάζει στο σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και στις καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη.^{363,364} Η τελευταία έχει διαπιστωθεί σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ.³⁶⁵

Η στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR) αποτελεί έναν δείκτη εκτίμησης της λειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας ακόμα και σε παρουσία στένωσης των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών^{366,367} και έχει επίσης ανεξάρτητη προγνωστική αξία για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα.²⁸⁴ Η CFR έχει βρεθεί να είναι επηρεασμένη στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.^{323,368}

Ωστόσο, δεν έχει διευκρινιστεί με σαφήνεια η συσχέτιση των ελαστικών ιδιοτήτων του αρτηριακού τοιχώματος και της CFR με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την μεταγευματική υπεργλυκαιμία στους συγγενείς πρώτου βαθμού διαβητικών ασθενών.

Η πρώιμη ανίχνευση της διαβητικής καρδιακής νόσου είναι σημαντική για την εφαρμογή έγκαιρων παρεμβάσεων με σκοπό την πρόληψη της επακόλουθης ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας.^{369,370}

Η δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφική απεικόνιση με την τεχνική speckle tracking έχει επιτρέψει την ακριβή εκτίμηση της παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) και της συσπείρωσης και αποσυσπείρωσής της.^{371,372} Η επιμήκης παραμόρφωση (longitudinal strain) και ο ρυθμός παραμόρφωσης (strain rate) της ΑΚ είναι διαταραγμένος στους διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα.³⁷³ Παρά ταύτα, δεν έχει πλήρως μελετηθεί η μυοκαρδιακή παραμόρφωση στους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ τύπου 2, όπως και σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας αποτελείται από γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες και σχηματίζει μια στιβάδα που αποτρέπει την άμεση επαφή των κυττάρων του αίματος με την ενδοθηλιακή επιφάνεια των αγγείων.^{69,169} Η αποδόμηση του γλυκοκάλυκα προκαλείται μετά από φλεγμονώδη ή αθηρογενετικά ερεθίσματα, όπως κατά τη διάρκεια της υπεργλυκαιμίας. Η διάσπαση του γλυκοκάλυκα οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία του αγγειακού συστήματος σε αθηρογόνα ερεθίσματα. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, έχει καταστεί σαφής η σημαντικότητα της ακεραιότητας του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα στην αγγειακή ομοιόσταση.^{196,197} Νέες τεχνικές απεικόνισης

επιτρέπουν την μη επεμβατική εκτίμηση του πάχους του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα στο υπογλώσσιο τριχοειδικό δίκτυο με τη χρήση ειδικής κάμερας.^{69,169,196,374}

Μολαταύτα, δεν έχει διευκρινιστεί αν ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας είναι είναι διαταραγμένος στους συγγενείς πρώτου βαθμού διαβητικών ασθενών και αν αυτό συνδέεται με διαταραγμένη μυοκαρδιακή παραμόρφωση της ΑΚ.

Στην παρούσα μελέτη υποθέσαμε ότι οι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ τύπου 2 παρουσιάζουν διαταραχή στις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών, μειωμένη CFR, μειωμένο πάχος ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα και διαταραχή στη μυοκαρδιακή παραμόρφωση, την συσπείρωση και αποσυσπείρωση της ΑΚ σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (Oral glucose tolerance test, OGTT) (ευγλυκαιμικοί). Επίσης υποθέσαμε ότι οι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ τύπου 2 παρουσιάζουν παρόμοια αγγειακή και ενδοθηλιακή απάντηση στην οξεία υπεργλυκαιμία – ινσουλιναίμια και παραπλήσια μυοκαρδιακή παραμόρφωση της ΑΚ με ασθενείς με παθολογική OGTT (δυσγλυκαιμικοί) εξαιτίας της ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση: α) των αρχικών διαφορών στην αρτηριακή σκληρία, στις κεντρικές αορτικές πιέσεις, στην CFR, στο πάχος του γλυκοκάλυκα, στους δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη και στην μυοκαρδιακή παραμόρφωση, την συσπείρωση (twisting) και αποσυσπείρωση (untwisting) της ΑΚ μεταξύ των συγγενών πρώτου βαθμού διαβητικών ασθενών, των ευγλυκαιμικών και των δυσγλυκαιμικών και β) των οξέων μεταβολών των αγγειακών δεικτών, του πάχους του γλυκοκάλυκα και της

μυοκαρδιακής παραμόρφωσης της ΑΚ σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μεταβολές της γλυκόζης και της ινσουλίνης κατά την μεταγευματική υπεργλυκαιμία που προκαλείται κατά τη διάρκεια της 2ωρης OGTT.

2. Μεθοδολογία

2.1. Σχεδιασμός της μελέτης

Συγκρίναμε τις αρχικές τιμές των δεικτών της αρτηριακής σκληρίας, της CFR, του πάχους του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης και της συσπείρωσης και αποσυσπείρωσης της ΑΚ σε 40 συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ τύπου 2 έναντι 40 ατόμων με δυσγλυκαιμία (θετικό control) και 20 ευγλυκαιμικών ατόμων χωρίς οικογενειακό ιστορικό ΣΔ (υγιείς μάρτυρες). Όλα τα άτομα υποβλήθηκαν σε OGTT και οι εξεταζόμενοι δείκτες υπολογίστηκαν στην αρχή, κατά τη διάρκεια και στο τέλος της OGTT με σκοπό τη διερεύνηση των επιδράσεων της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας.

2.2. Πληθυσμός μελέτης

Εξετάστηκαν 3 ομάδες ατόμων: Η πρώτη ομάδα αποτελούνταν από 40 συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ τύπου 2, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον έναν γονέα που έπασχε από ΣΔ και παρακολουθούνταν στο εξωτερικό Διαβητολογικό ιατρείο του νοσοκομείου μας. Τα άτομα αυτά είχαν φυσιολογική OGTT (γλυκόζη νηστείας < 110 mg/dL χωρίς να λαμβάνουν αντιδιαβητική αγωγή και γλυκόζη < 140 mg/dL σε δείγμα αίματος που ελήφθη στις 2 ώρες της OGTT).³⁷⁵ Η ανεύρεση των συγγενών πρώτου βαθμού πραγματοποιήθηκε μέσω των γονέων τους από το αρχείο ασθενών των εξωτερικών ιατρείων. Οι

τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν προσυμπτωματικό έλεγχο για την διερεύνηση προδιαβήτη. Ο έλεγχος αυτός περιλαμβάνει τη διενέργεια OGTT κάθε 3 έτη σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ τύπου 2, οι οποίοι παρουσιάζουν δυσγλυκαιμία ή έναρξη διαβήτη.³⁷⁵ Η δεύτερη ομάδα αποτελούνταν από 40 άτομα με παθολογική OGTT (δυσγλυκαιμικοί), ίδιας ηλικίας και φύλου με τους συγγενείς πρώτου βαθμού, οι οποίοι αποτέλεσαν το θετικό control. Στην ομάδα αυτή η OGTT εφαρμόστηκε ως εξέταση διαλογής για την πρόληψη του διαβήτη εξαιτίας του οικογενειακού ιστορικού ΣΔ. Όλα τα άτομα που εμφάνισαν δυσγλυκαιμία είχαν τιμή γλυκόζης > 140 mg/dL σε δείγμα αίματος που ελήφθη στις 2 ώρες της OGTT (Πίνακας 1). Η τρίτη ομάδα αποτελούνταν από 20 άτομα ίδιας ηλικίας και φύλου με τους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ, χωρίς οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, με γλυκόζη νηστείας < 110 mg/dL χωρίς να λαμβάνουν αντιδιαβητική αγωγή και τιμή γλυκόζης < 140 mg/dL σε δείγμα αίματος που ελήφθη στις 2 ώρες της OGTT (ευγλυκαιμικοί).³⁷⁵ Η OGTT διενεργήθηκε για τον αποκλεισμό προκλινικού ΣΔ ή αντίστασης στην ινσουλίνη. Στην παρούσα μελέτη οι τιμές γλυκόζης νηστείας και οι αντίστοιχες τιμές γλυκόζης στο τέλος της OGTT ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων στους συγγενείς πρώτου βαθμού και στους ευγλυκαιμικούς.

Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη ήταν το ιστορικό ή κλινικές εκδηλώσεις στεφανιαίας ή βαλβιδικής νόσου, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η περιφερική αγγειοπάθεια, η ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, το ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή λήψεως ουσιών και η λήψη αγωγής που μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Όλες οι γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν προεμμηνοπαυσιακές και ο έλεγχός τους διενεργήθηκε κατά

τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας του καταμήνιου εμμηνορρυσιακού κύκλου τους.

Η δυσλιπιδαιμία ορίστηκε ως ολική χοληστερόλη > 220 mg/dL (LDL > 100 mg/dl και/ή HDL < 40 mg/dl στους άνδρες και HDL < 50 mg/dl στις γυναίκες) και/ή τριγλυκερίδια > 150 mg/dL. Η αρτηριακή υπέρταση ορίστηκε ως κλινική αρτηριακή πίεση > 140/90 mmHg.

Το πρωτόκολλο της μελέτης έλαβε έγκριση από την αρμόδια Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν» και όλα τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη υπέγραψαν μία πλήρως ενημερωμένη συγκατάθεση. Τα στοιχεία των ατόμων είναι προστατευμένα και ολόκληρη η έρευνα διενεργήθηκε σύμφωνα με τον Κώδικα Ιατρικής Ηθικής και Δεοντολογίας που ανακοινώθηκε από την παγκόσμια ιατρική κοινότητα το 2000 στο Ελσίνκι.

2.3. Εργαστηριακές μετρήσεις

Η γλυκόζη πλάσματος μετρήθηκε με ενζυματική *in vitro* ανάλυση (Roche, automatic chemistry clinical analyser). Η συγκέντρωση της ινσουλίνης ορού αίματος υπολογίστηκε με δοκιμασία που βασίζεται σε χημειοφωταύγεια (chemiluminescence-based assay, Roche Diagnostics).

Όλα τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη υποβλήθηκαν σε OGTT με χορήγηση 75 g γλυκόζης. Φλεβικό αίμα ελήφθη στα χρονικά σημεία 0, 30, 60, 90 και 120min μετά τη φόρτιση με γλυκόζη για τη μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος και της ινσουλίνης ορού. Η ανοχή στη γλυκόζη ορίστηκε με βάση την OGTT χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας

(World Health Organization, WHO). Φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη έχουμε όταν η γλυκόζη στο δείγμα αίματος που λαμβάνεται στις 2 ώρες της OGTT είναι < 140 mg/dL, ενώ διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη έχουμε όταν η γλυκόζη στο δείγμα αίματος που λαμβάνεται στις 2 ώρες της OGTT είναι μεταξύ 140 και 199 mg/dL. Επίπεδα γλυκόζης > 200 mg/dL 2 ώρες μετά την φόρτιση με γλυκόζη είναι διαγνωστικά ΣΔ. Στην παρούσα μελέτη, τα αποτελέσματα της OGTT ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων³⁷⁵ στους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ και στους ευγλυκαιμικούς. Ο προσδιορισμός της αντίστασης στην ινσουλίνη έγινε με τον δείκτη Matsuda και τον δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη (Insulin sensitivity index, ISI). Ο δείκτης Matsuda υπολογίστηκε ως εξής: $10.000/\sqrt{[\text{γλυκόζη νηστείας (mmol/L)} \times \text{ινσουλίνη νηστείας (mU/L)}] \times [\text{μέση τιμή γλυκόζης} \times \text{μέση τιμή ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της OGTT}]}$. Ο δείκτης Matsuda συνδέεται στενά με την ευγλυκαιμική υπερινσουλινική καμπύλη, η οποία αντιπροσωπεύει τη δοκιμασία εκλογής για τη μέτρηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη.³⁷⁶ Ο δείκτης ISI είναι μία ποσοτική μέθοδος για τη μέτρηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και υπολογίζεται από την εξίσωση: $ISI_{0,120} = 75.000 + [G_0 - G_{120}] \text{ (mg/L)} \times 0,19 \times \text{βάρους σώματος (Kg)} / 120 \times G_{\text{mean}(0,120\text{min})} \text{ (mmol/L)} \times \text{Log} [I_{\text{mean}(0,120\text{min})}] \text{ (mU/L)}$ [G_0 : γλυκόζη νηστείας, G_{120} : γλυκόζη στα 120 min της OGTT, I: ινσουλίνη].

2.4. Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης

Κάθε ασθενής παρέμεινε σε ύπτια θέση για 10 min σε ένα ήσυχο δωμάτιο στους 23°C πριν να υποβληθεί στις αρχικές αιμοδυναμικές μετρήσεις. Η βραχιόνια αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα μετρήθηκαν στο δεξιό άνω άκρο με ένα αυτόματο ψηφιακό παλμομετρικό σφυγμομανόμετρο (TensioMed, Budapest Hungary, Ltd). Καταγράφηκαν 2 διαδοχικές μετρήσεις

με ένα μεσοδιάστημα 2 min και για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή τους.

2.5. Μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας

Στους χρόνους 0, 30, 60, 90 και 120 min της OGTT μετρήθηκαν η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV), η κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση, η κεντρική πίεση παλμού και ο δείκτης ενίσχυσης του σφυγμικού κύματος. Η PWV (m/s) μετρήθηκε με τη χρήση τονόμετρου με τη συσκευή Complior (Alam Medical, Vincennes, France). Δύο μη επεμβατικοί αισθητήρες πίεσης χρησιμοποιήθηκαν για την καταγραφή των κυματομορφών της καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας, ενώ με τη χρήση μετροταινίας μετρήθηκε η απόσταση μεταξύ των δύο αρτηριακών σημείων. Η PWV υπολογίστηκε ως η απόσταση διαιρεμένη με την χρονική καθυστέρηση μεταξύ των δύο κυμάτων (m/s). Ο αρτηριογράφος (TensioMed, Budapest, Hungary, Ltd) χρησιμοποιήθηκε για την λήψη της κεντρικής συστολικής πίεσης (cSBP, mmHg), της πίεσης παλμού (cPP, mmHg) και του δείκτη ενίσχυσης του σφυγμικού κύματος (AIx, %) μέσω περιχειρίδας που τοποθετήθηκε στο βραχίονα και τη χρήση παλμομετρίας. Κατά τη διάρκεια της συστολής, ο όγκος του αίματος που εξωθείται στην αορτή δημιουργεί ένα σφυγμικό κύμα (πρώιμη συστολική αιχμή, P1). Αυτό το σφυγμικό κύμα εξασθενεί και ανακλάται από το διχασμό της αορτής δημιουργώντας ένα δεύτερο κύμα (όψιμη συστολική αιχμή, P2). Η πρώιμη και η όψιμη συστολική αιχμή λαμβάνονται και καταγράφονται από τον υπολογιστή ως σφυγμικά κύματα. Ο AIx (%) ορίστηκε ως $[P2 - P1 / \text{πίεση παλμού (PP)}] \times 100$.

2.6. Ηχωκαρδιογραφική μελέτη

Οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του υπερηχογραφικού συστήματος Vivid 7 (GE Medical Systems, Horten, Norway). Όλες οι μελέτες αποθηκεύτηκαν ψηφιακά σε σταθμό ηλεκτρονικού υπολογιστή (EchoPac GE, Horten, Norway) και αναλύθηκαν από δύο παρατηρητές, οι οποίοι δεν είχαν πρόσβαση στα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα. Για τον προσδιορισμό της μεταβλητότητας μεταξύ των παρατηρητών (inter - observer variability), τα δεδομένα από τους πρώτους 20 ασθενείς αναλύθηκαν από δύο μελετητές. Η μεταβλητότητα μεταξύ των παρατηρητών (inter - observer variability) και η μεταβλητότητα σε κάθε παρατηρητή (intra - observer variability) υπολογίστηκαν ως η τυπική απόκλιση των διαφορών μεταξύ της πρώτης και δεύτερης μετρήσεως και εκφράστηκε ως εκατοστιαία αναλογία της μέσης τιμής. Όλοι οι ασθενείς είχαν κατάλληλες για ανάλυση εικόνες.

2.7. Doppler ηχοκαρδιογραφία

Με τη χρήση της παλμικής Doppler ηχοκαρδιογραφίας υπολογίστηκαν οι ταχύτητες E και A της διαμυροειδικής ροής καθώς και ο λόγος τους E/A. Οι μυοκαρδιακές ταχύτητες καταγράφησαν με την έγχρωμη ιστική Doppler ηχοκαρδιογραφία (TDI). Το δείγμα όγκου τοποθετήθηκε στη διαφραγματική και πλάγια περιοχή του μιτροειδικού δακτυλίου στην κορυφαία λήψη των 4 κοιλοτήτων για την καταγραφή της πρώιμης διαστολικής ταχύτητας (E'). Χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή των ταχυτήτων από τις δύο αυτές περιοχές του μιτροειδικού δακτυλίου. Υπολογίστηκε ο λόγος του κύματος E της διαμυροειδικής ροής, που μετρήθηκε με το παλμικό Doppler, προς το E' σαν ένας αξιόπιστος δείκτης που αντικατοπτρίζει τις πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.³⁷⁷

2.8. Μέτρηση της CFR

Οι ταχύτητες της στεφανιαίας ροής στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας ελήφθησαν με τη διαθωρακική Doppler ηχοκαρδιογραφία χρησιμοποιώντας παλμικό Doppler καθοδηγούμενο από έγχρωμο χρωματικό χάρτη από την τροποποιημένη κορυφαία τομή 3 κοιλοτήτων με μορφομετατροπέα 7 MHz.³⁰² Η μέγιστη ταχύτητα (CF-Vmax) και το ολοκλήρωμα χρόνου - ταχύτητας (VTI) του συνολικού κύματος της στεφανιαίας ροής (CF-VTI) και του διαστολικού στοιχείου της (CF-VTI_d) μετρήθηκαν στην ηρεμία και μετά από έγχυση αδενοσίνης ($140 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) για 3 min. Η CFR υπολογίστηκε ως ο λόγος του ολοκληρώματος χρόνου - ταχύτητας CF-VTI_d στην υπεραιμία προς την αντίστοιχη τιμή προ της εγχύσεως αδενοσίνης.³⁰² Για τις μετρήσεις αυτές ελήφθη υπόψιν η μέση τιμή από 3 καρδιακούς κύκλους. Η μεταβλητότητα μεταξύ των παρατηρητών (inter - observer variability) και η μεταβλητότητα σε κάθε παρατηρητή (intra - observer variability) για αυτές τις μετρήσεις στο εργαστήριό μας ήταν 5% και 2% αντίστοιχα, όπως έχει δημοσιευθεί σε προηγούμενες μελέτες.³⁰² Οι αρχικές μετρήσεις των δεικτών της αρτηριακής σκληρίας πραγματοποιήθηκαν πριν την έγχυση αδενοσίνης και η OGTT ξεκίνησε 20 min μετά την έγχυση της αδενοσίνης.

2.9. Δύο διαστάσεων παραμόρφωση και ανάλυση του ρυθμού παραμόρφωσης

Σε όλους τους ασθενείς και τους υγιείς μάρτυρες μετρήθηκε η επιμήκης συστολική παραμόρφωση (longitudinal strain, LS) από πρότυπες δύο διαστάσεων λήψεις (ρυθμός εικόνων: 60-80/s) με τη χρήση ενός ειδικού

λογισμικού (EchoPac PC, GE Healthcare).³⁷⁷ Η συνολική επιμήκης παραμόρφωση (global longitudinal strain, GLS) υπολογίστηκε με τη χρήση του μοντέλου των 17 τμημάτων του μυοκαρδίου από τις κορυφαίες προβολές των 4, 3 και 2 κοιλοτήτων όπως προηγουμένως έχει δημοσιευθεί.³⁷⁷⁻³⁷⁹ Επιπλέον, υπολογίστηκε με τη χρήση ειδικού λογισμικού η επιμήκης παραμόρφωση της υπενδοκαρδιακής, μέσης μυοκαρδιακής και υποεπικαρδιακής στιβάδας. Για το σκοπό αυτό, το συνολικό μυοκαρδιακό πάχος από το ενδοκάριο στο επικάριο διαιρέθηκε αυτόματα σε τρεις στιβάδες ίδιου πάχους, ενδοκαρδιακή, μέση μυοκαρδιακή και επικαρδιακή στιβάδα μετά από χειροκίνητη ιχνηλάτηση του ενδοκαρδιακού περιγράμματος στο τέλος της συστολής στις κορυφαίες προβολές 3 κοιλοτήτων. Το επικαρδιακό όριο επισημάνθηκε από το λογισμικό αυτόματα και έγινε αποδεκτό για ανάλυση όταν δεν απαιτήθηκαν περαιτέρω προσαρμογές. Τμήματα με ανεπαρκή ιχνηλάτηση αποκλείστηκαν από την ανάλυση. Οι ποσοτικές μυοκαρδιακές παράμετροι για καθένα από τα τμήματα εκτιμήθηκαν με ένα μοντέλο 18 τμημάτων (6 τμήματα σε κάθε στιβάδα) και στις τρεις κορυφαίες προβολές κατά τον επιμήκη άξονα. Οι παράμετροι της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης προσδιορίστηκαν ως η μέση τιμή τριών διαδοχικών καρδιακών παλμών. Η μυοκαρδιακή παραμόρφωση στο βασικό, μέσο-κοιλιακό και κορυφαίο επίπεδο ήταν κατά μέσο όρο η επιμήκης παραμόρφωση (LS) της ενδοκαρδιακής (LS - endo), μέσης μυοκαρδιακής (LS - mid) και επικαρδιακής (LS - epi) στιβάδας αντίστοιχα. Όλες οι τμηματικές τιμές αποτέλεσαν την μέση τιμή της συνολικής επιμήκους παραμόρφωσης (GLS) για κάθε μυοκαρδιακή στιβάδα.³⁸⁰

2.10. Συσπείρωση και αποσυσπείρωση της αριστερής κοιλίας

Η ελικοειδής κίνηση της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) και η συσπείρωση (twisting) και αποσυσπείρωσή της (untwisting) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας παραστερνικές προβολές κατά τον βραχύ άξονα στο επίπεδο της βάσης και της κορυφής.³⁷⁷⁻³⁷⁹ Ακολούθως, ελήφθησαν οι καμπύλες της ελικοειδούς παραμόρφωσης και των ταχυτήτων στην μονάδα του χρόνου (EchoPac PC, GE Healthcare). Χρησιμοποιώντας την καταγραφή της διαμιτροειδικής ροής μέσω του παλμικού Doppler, μετρήσαμε το χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης του συμπλέγματος QRS από την ταυτόχρονη λήψη του ΗΚΓ και της έναρξης, της αιχμής και του τέλους του κύματος E της διαμιτροειδικής ροής, αντίστοιχα.³⁷⁷⁻³⁷⁹ Με βάση τα παραπάνω μετρούμενα χρονικά διαστήματα και χρησιμοποιώντας ως αρχικό σημείο την έναρξη του συμπλέγματος QRS στο καταγραφόμενο ΗΚΓ στην καμπύλη της ελικοειδούς παραμόρφωσης στη μονάδα του χρόνου, υπολογίσαμε τη μέγιστη συσπείρωση (peak twisting, pTw, deg), καθώς επίσης και την αποσυσπείρωση στα χρονικά σημεία διάνοιξης της μιτροειδούς (Utw_{MVO}), στη μέγιστη πρώιμη πλήρωση της ΑΚ (Utw_{PEF}) και στο τέλος της πρώιμης πλήρωσης της ΑΚ (Utw_{EDF}), αντίστοιχα. Ο βαθμός αποσυσπείρωσης της ΑΚ υπολογίστηκε ως η εκατοστιαία διαφορά μεταξύ pTw και pUtw κατά τη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας (%dpTw - Utw_{MVO}), στη μέγιστη διαστολική πρώιμη πλήρωση της ΑΚ (%dpTw - Utw_{PEF}) και στο τέλος της πρώιμης διαστολικής πλήρωσης της ΑΚ (%dpTw - Utw_{EDF}), χρησιμοποιώντας μεθοδολογία που έχει προηγουμένως δημοσιευθεί.^{378,379} Επιπλέον, μετρήσαμε τη μέγιστη συσπείρωση (pTw, deg), τη μέγιστη ταχύτητα συσπείρωσης (pTwVel, deg/s), τη μέγιστη αποσυσπείρωση (pUtw, deg) και τη μέγιστη ταχύτητα αποσυσπείρωσης (pUtwVel, deg/s). Η μεταβλητότητα μεταξύ των παρατηρητών (inter - observer variability) και η μεταβλητότητα σε κάθε

παρατηρητή (intra - observer variability) για αυτές τις μετρήσεις ήταν $\leq 8\%$ και $\leq 10\%$ αντίστοιχα.

2.11. Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας

Μετρήθηκε το perfused boundary region (PBR) των υπογλώσσιων αγγείων (μεγέθους 5-25 micrometers) με τη χρήση ειδικού φακού υψηλής ευκρινείας με την τεχνική Sideview Darkfield Imaging (Microscan, Glucocheck, Microvascular Health Solutions Inc., Salt Lake City, UT, USA), το οποίο παρέχει μια άμεση, μη επεμβατική και ταχεία μέθοδο εκτίμησης του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα.¹⁹⁷ Το PBR αποτελεί το διάστημα ελεύθερο κυττάρων που προκύπτει από το διαχωρισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων με το πλάσμα στην επιφάνεια του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα. Το PBR περιλαμβάνει το μεγαλύτερο ενδοαυλικό τμήμα του γλυκοκάλυκα που επιτρέπει την κυτταρική διείσδυση. Έτσι, ένα αυξημένο PBR συνεπάγεται βαθύτερη διείσδυση των ερυθρών αιμοσφαιρίων εντός του γλυκοκάλυκα, υποδηλώνοντας απώλεια των ιδιοτήτων του γλυκοκάλυκα ως φραγμού και αποτελεί αξιόπιστο δείκτη μείωσης του πάχους του γλυκοκάλυκα.¹⁹⁷ Η μέτρηση του πάχους του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα με τη χρήση της τεχνικής Sideview Darkfield Imaging είναι εύκολη στην εφαρμογή της (διάρκεια 3 min), είναι ανεξάρτητη από τον χειριστή, διαθέτει τυποποιημένη μεθοδολογία, παρέχει μετρήσεις σε πολλαπλές θέσεις του δείγματος (> 3.000 αγγειακά τμήματα του υπογλώσσου μικροαγγειακού δικτύου) και τα δεδομένα του πάχους του γλυκοκάλυκα από τα μικροαγγεία με διάμετρο που κυμαίνεται από 5 έως 25 μm , έχουν πολύ καλή επαναληψιμότητα.¹⁹⁷ Για τους παραπάνω λόγους έχει προταθεί ως μία αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης της ακεραιότητας του ενδοθηλίου από την Ομάδα Εργασίας για την Περιφερική Κυκλοφορία της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας.¹⁹⁶

3. Στατιστική ανάλυση

Σχεδιάσαμε να μελετήσουμε τη διαφορά στην PWV ανάμεσα σε ανεξάρτητους υγιείς μάρτυρες (ευγλυκαιμικά άτομα) και σε συγγενείς πρώτου βαθμού διαβητικών ασθενών (FDR) με αναλογία 0,5 υγιείς μάρτυρες για κάθε FDR. Σε πιλοτική μελέτη που συμπεριέλαβε 5 ευγλυκαιμικά άτομα και 10 FDR, η απάντηση σε κάθε ομάδα είχε κανονική κατανομή με σταθερή απόκλιση 1,1. Η αληθής διαφορά της μέσης τιμής της PWV στους FDR και στα ευγλυκαιμικά άτομα ήταν 0,85 m/s. Επομένως, χρειαζόμασταν να μελετήσουμε 20 ευγλυκαιμικά άτομα και 40 FDR για να μπορέσουμε να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση, που λέει ότι οι FDR και τα ευγλυκαιμικά άτομα έχουν την ίδια μέση τιμή PWV με πιθανότητα (ισχύ) 0,8 και πιθανότητα σφάλματος τύπου 1 0,05. Για να εξετάσουμε αν τα άτομα που συμπεριελήφθησαν στις τρεις ομάδες της μελέτης (ευγλυκαιμικοί, FDR και δυσγλυκαιμικοί) είναι επαρκώς ισορροπημένα ως προς την παρουσία αθηροσκλήρωσης, υπολογίσαμε το propensity score για κάθε ασθενή. Για τον υπολογισμό αυτό, χρησιμοποιήσαμε ένα μοντέλο λογαριθμικής παλνδρόμησης, το οποίο συμπεριέλαβε σαν εξαρτημένες μεταβλητές την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περίμετρο της μέσης και των ισχίων και την συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ως παράγοντες που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση.³⁸¹ Τα propensity scores μεταξύ των τριών ομάδων της μελέτης συγκρίθηκαν με τη χρήση ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one way ANOVA). Όλες οι συσχετίσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS 21.0 για Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Όλες οι μεταβλητές εκφράστηκαν σαν μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση. Οι διαφορές στις μέσες τιμές για κάθε μία από τις συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν με τη χρήση

t - test, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το χ^2 - test.

Εφαρμόστηκε ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) για κλινικά και βιολογικά δεδομένα για τον έλεγχο των διαφορών μεταξύ των ομάδων. Η ANOVA εφαρμόστηκε: α) για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για τη σύγκριση των μετρήσεων των εξεταζόμενων δεικτών στα χρονικά σημεία 0, 30, 60, 90 και 120 min για καθεμιά από τις ομάδες (FDR, δυσγλυκαιμικοί, ευγλυκαιμικοί) χωριστά και β) πολυπαραγοντική ANOVA για να ελέγξει τις διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων με τη χρήση μοντέλου που συμπεριέλαβε ως μεταβλητές την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περίμετρο της μέσης και των ισχίων και την συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των ομάδων της μελέτης και των μεταβλητών συμπεριελήφθησαν σε ένα μοντέλο το οποίο εξέτασε τις τιμές F και P των αλληλεπιδράσεων μεταξύ του χρόνου μέτρησης των εξεταζόμενων δεικτών και των ομάδων της μελέτης. Η διόρθωση Greenhouse-Geisser χρησιμοποιήθηκε όταν δεν πληρούνταν η προϋπόθεση της σφαιρικότητας, όπως εκτιμήθηκε από το test Mauchly. Επίσης διενεργήθηκαν εκ των υστέρων κατά ζεύγη συγκρίσεις (post hoc) με διόρθωση Bonferroni. Επίπεδο σημαντικότητας (p) < 0,05 θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντικό.

Ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό των μεταβλητών που διαφοροποιούν τους FDR από τα ευγλυκαιμικά άτομα. Στις μεταβλητές αυτές υπολογίστηκε ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (odds ratio) και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI). Μεταβλητές που βρέθηκαν σημαντικές στην μονοπαραγοντική ανάλυση εξετάστηκαν και σε πολυπαραγοντικό μοντέλο που συμπεριλάμβανε την ηλικία, το φύλο, το δείκτη

μάζας σώματος (BMI), την γλυκόζη νηστείας, την ινσουλίνη νηστείας, την αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, την περίμετρο της μέσης και των ισχίων χρησιμοποιώντας την αντίδρομη διαδικασία (backward procedure).

Η ανάλυση ROC χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό των βέλτιστων τιμών αποκοπής (cut off values) των ηχοκαρδιογραφικών δεικτών που μπορούν να διακρίνουν τους FDR με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας από τους ευγλυκαιμικούς και υπολογίστηκε η περιοχή κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC) με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

4. Αποτελέσματα

4.1. Κλινικά χαρακτηριστικά των 3 ομάδων της μελέτης

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των συγγενών πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ (First-degree relatives, FDR), των ευγλυκαιμικών και των δυσγλυκαιμικών ατόμων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στην ηλικία, το φύλο, την αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περίμετρο της μέσης και των ισχίων ($p > 0,05$). Τα υπολογιζόμενα propensity scores ήταν παρόμοια μεταξύ των τριών ομάδων της μελέτης ($p = 0,735$) με τη χρήση της λογαριθμικής παλίνδρομης ανάλυσης που συμπεριέλαβε την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περίμετρο της μέσης και των ισχίων και την συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Ως εκ τούτου, οι ομάδες της μελέτης ήταν ισορροπημένες ως προς τους δείκτες αθηροσκλήρωσης.

4.2. Διαφορές στους βιοχημικούς δείκτες μεταξύ των ομάδων της μελέτης

Οι δυσγλυκαιμικοί και οι FDR είχαν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και υψηλότερες μέγιστες τιμές ινσουλίνης, όπως επίσης και χαμηλότερες τιμές δεικτών ISI και Matsuda συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς ($p < 0,05$, Πίνακας 1). Οι FDR και οι δυσγλυκαιμικοί είχαν παρόμοια επίπεδα ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της OGTT, καθώς και παρόμοιες τιμές του δείκτη Matsuda ($p > 0,05$, Πίνακας 1).

4.3. Συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με την αρχική αγγειακή και στεφανιαία λειτουργία

Μέσω πολυπαραγοντικής παλίνδρομης ανάλυσης, ο δείκτης ISI ήταν αντιστρόφως ανάλογος με τις αρχικές τιμές PWV (τυποποιημένος συντελεστής συσχέτισης $b = - 0,30$, $p = 0,01$), A1x ($b = - 0,21$, $p = 0,04$), και κεντρικής SBP ($b = - 0,38$, $p < 0,001$) και ευθέως ανάλογος με τις αρχικές τιμές CFR ($b = 0,25$, $p = 0,02$) σε όλα τα άτομα της μελέτης μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περίμετρο της μέσης και των ισχίων και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Παρόμοιες συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ των χαμηλότερων τιμών του δείκτη Matsuda και των αυξημένων τιμών PWV και μειωμένων τιμών CFR ($p < 0,05$, για όλες τις συσχετίσεις, τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται). Με τη χρήση της ανάλυσης διακύμανσης (ANOVA), τα μειούμενα τριτημόρια του δείκτη ISI συσχετίστηκαν με τις αυξανόμενες τιμές PWV ($F = 6,1$, $p < 0,001$, Σχήμα 1) και τις μειούμενες τιμές CFR ($F = 4,5$, $p = 0,05$, Σχήμα 2). Τέλος, σε όλα τα άτομα η PWV και ο A1x ήταν ανάλογα με την μειωμένη CFR ($b = - 0,40$, $p < 0,001$ και $b = - 0,30$, $p = 0,003$ αντίστοιχα).

4.4. Αρχικά επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης και αντίστοιχα επίπεδα κατά τη διάρκεια της OGTT

4.4.1. Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ

Συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς, οι FDR είχαν υψηλότερες τιμές ινσουλίνης νηστείας και μέγιστες τιμές ινσουλίνης και χαμηλότερες τιμές δεικτών ISI και Matsuda ($p < 0,05$, Πίνακας 1). Τα επίπεδα ινσουλίνης ήταν διπλάσια στους FDR σε σύγκριση με τους ευγλυκαιμικούς στα 60, 90 και 120 min μετά τη φόρτιση με γλυκόζη (Πίνακας 1, Σχήμα 3α, $p < 0,01$ για όλες τις συγκρίσεις μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, το δείκτη μάζας σώματος [BMI], την περίμετρο της μέσης και των ισχίων και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση). Οι FDR και τα δυσγλυκαιμικά άτομα είχαν παρόμοια επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και μέγιστες τιμές ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της OGTT, όπως επίσης και παρόμοιες τιμές δείκτη Matsuda ($p > 0,05$, πίνακας 1).

Οι FDR είχαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς στα 60 min, παρά τα υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης ($225,3 \pm 48,5$ vs. 151 ± 36 vs. 122 ± 18 mg/dL, $p = 0,001$ και $p < 0,001$ αντίστοιχα, Σχήμα 3β).

4.4.2. Δυσγλυκαιμικοί

Συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς, οι δυσγλυκαιμικοί είχαν υψηλότερες τιμές ινσουλίνης νηστείας και μέγιστες τιμές ινσουλίνης και χαμηλότερες τιμές δεικτών ISI και Matsuda ($p < 0,05$, Πίνακας 1). Τα επίπεδα ινσουλίνης ήταν διπλάσια στους δυσγλυκαιμικούς σε σύγκριση με τους ευγλυκαιμικούς στα 60, 90 και 120 min μετά τη φόρτιση με γλυκόζη (Πίνακας 1, Σχήμα 3α, $p < 0,01$ για

όλες τις συγκρίσεις μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, το δείκτη μάζας σώματος [BMI], την περίμετρο της μέσης και των ισχίων και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση). Τα επίπεδα γλυκόζης παρέμειναν υψηλότερα στα 120 min της OGTT συγκριτικά με τις αρχικές τιμές ($p < 0,001$).

5. Αρχικές τιμές αγγειακών δεικτών και αντίστοιχες τιμές κατά τη διάρκεια της OGTT

5.1. Αορτική σκληρία

5.1.1. Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ

Συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς, οι FDR είχαν υψηλότερες αρχικές τιμές PWV και AIX ($p < 0,05$, Πίνακας 2) μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περίμετρο της μέσης και των ισχίων και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Οι FDR και τα δυσγλυκαιμικά άτομα είχαν παρόμοιες αρχικές τιμές PWV ($p = 0,3$) και AIX ($p = 0,7$).

Κατά τη διάρκεια της OGTT, η PWV δεν μεταβλήθηκε σημαντικά στους FDR και στους ευγλυκαιμικούς (Πίνακας 2, $p = 0,712$ και $p = 0,718$ αντίστοιχα).

Σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές, ο AIX μειώθηκε κατά 15%, 21% και 8% στα 30 min ($p < 0,01$), 60 min ($p < 0,01$) και 120 min ($p = 0,1$) της OGTT αντίστοιχα στους FDR (Σχήμα 3, $p < 0,01$).

Παρομοίως, ο AIX μειώθηκε κατά 27%, 23% και 4,5% στα 30 min ($p < 0,01$), 60 min ($p < 0,01$) και 120 min ($p = 0,8$) αντίστοιχα στα ευγλυκαιμικά άτομα (Πίνακας 2, Σχήμα 4, $p < 0,01$). Έτσι, οι FDR παρουσίασαν μια μικρότερη

μεταβολή στον A1x στα 30 min ($p = 0,03$ για τη σύγκριση της εκατοστιαίας μεταβολής μεταξύ των FDR και των ευγλυκαιμικών) και μια παρόμοια μεταβολή του A1x στα 60 min ($p = 0,8$ για τη σύγκριση της εκατοστιαίας μεταβολής μεταξύ των FDR και των ευγλυκαιμικών) συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς παρά τα διπλάσια επίπεδα ινσουλίνης των FDR σε σύγκριση με τους ευγλυκαιμικούς (Πίνακας 1, $p < 0,01$, Σχήμα 3α).

5.1.2. Δυσγλυκαιμικοί

Σε σύγκριση με τους ευγλυκαιμικούς, οι δυσγλυκαιμικοί είχαν επίσης υψηλότερες αρχικές τιμές PWV και A1x ($p < 0,05$, Πίνακας 2) μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περίμετρο της μέσης και των ισχίων και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση.

Κατά τη διάρκεια της OGTT, η PWV δεν μεταβλήθηκε σημαντικά στα δυσγλυκαιμικά άτομα (Πίνακας 2, $p = 0,122$). Επίσης, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον A1x στα 30, 60 και 90 min στους δυσγλυκαιμικούς ($p > 0,05$, Σχήμα 4) παρά την ταυτόχρονη αύξηση της ινσουλίνης ($p < 0,001$, Σχήμα 3α). Αντιστρόφως, ο A1x αυξήθηκε στα 120 min κατά 15%, συγκριτικά με την αρχική του τιμή ($p < 0,01$, Πίνακας 2, Σχήμα 3) στους δυσγλυκαιμικούς ενώ παρέμεινε αμετάβλητος στους FDR (- 8%, $p = 0,1$) και στους ευγλυκαιμικούς (- 4,5%, $p = 0,8$) (Πίνακας 2, $p = 0,01$ για τη σύγκριση των δυσγλυκαιμικών με τους ευγλυκαιμικούς και τους FDR).

5.2. Κεντρική αρτηριακή πίεση

5.2.1. Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ

Συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς, οι FDR είχαν υψηλότερες αρχικές τιμές κεντρικής συστολικής αρτηριακής πίεσης (cSBP) και πίεσης παλμού (PP) ($p < 0,01$, Πίνακας 2), αλλά παρόμοια βραχιόνια SBP ($p = 0,8$) και PP ($p = 0,7$) μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περίμετρο της μέσης και των ισχίων και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Οι FDR και οι δυσγλυκαιμικοί είχαν παρόμοιες αρχικές τιμές cPP ($p = 0,3$).

Κατά τη διάρκεια της OGTT, η cSBP μειώθηκε στα 30 min ($p = 0,034$), 60 min ($p = 0,004$) και 90 min ($p = 0,001$) στους FDR και τους ευγλυκαιμικούς ($p = 0,035$, $p = 0,04$ και $p = 0,034$ αντίστοιχα, Πίνακας 2) συγκριτικά με τις αρχικές τιμές. Η βραχιόνια SBP και DBP παρέμειναν αμετάβλητες καθ'όλη τη διάρκεια της OGTT ($p > 0,05$, Πίνακας 2).

5.2.2. Δυσγλυκαιμικοί

Συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς, οι δυσγλυκαιμικοί είχαν υψηλότερες αρχικές τιμές cSBP και κεντρικής πίεσης παλμού (cPP) ($p < 0,01$, Πίνακας 3). Κατά τη διάρκεια της OGTT, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην cSBP στους δυσγλυκαιμικούς σε όλα τα χρονικά σημεία ($p = 0,688$, Πίνακας 2).

5.3. Στεφανιαία κυκλοφορία

5.3.1. Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ

Συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς, οι FDR είχαν χαμηλότερες αρχικές τιμές CFR ($p < 0,05$, Πίνακας 3) μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περίμετρο της μέσης και των ισχίων και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Οι

FDR και οι δυσγλυκαιμικοί είχαν παρόμοιες αρχικές τιμές CFR ($p = 0,6$). Στα 120 min της OGTT, η CFR μειώθηκε κατά 10% στους FDR ($p = 0,02$) συγκριτικά με την αρχική τιμή, ενώ παρέμεινε αμετάβλητη (- 4,2%) στους ευγλυκαιμικούς ($p = 0,8$, Πίνακας 3).

5.3.2. Δυσγλυκαιμικοί

Συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς, οι δυσγλυκαιμικοί είχαν χαμηλότερες αρχικές τιμές CFR ($p < 0,01$, Πίνακας 3). Στα 120 min της OGTT, η CFR μειώθηκε κατά 15% συγκριτικά με την αρχική τιμή στα άτομα με δυσγλυκαιμία ($p = 0,01$).

5.4. Συσχέτιση των μεταβολών της γλυκόζης και της ινσουλίνης με τις μεταβολές των αγγειακών δεικτών

Η εκατοστιαία αύξηση της ινσουλίνης στα 30 και 60 min συσχετίστηκε με την εκατοστιαία μείωση του A1c στα ίδια χρονικά σημεία σε όλα τα άτομα της μελέτης ($b = - 0,29$, $p = 0,005$ και $b = - 0,27$, $p = 0,03$ αντίστοιχα). Οι χαμηλότερες τιμές του δείκτη ISI συσχετίστηκαν με μια μικρότερη εκατοστιαία μείωση του A1c στα 30 και 60 min σε όλους τους ασθενείς ($b = 0,29$, $p = 0,005$ και $b = 0,27$, $p = 0,03$ αντίστοιχα) υποδηλώνοντας ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη μειώνει τις ευνοϊκές επιδράσεις της ινσουλίνης στην αγγειακή λειτουργία. Παρόμοιες συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ των μεταβολών του A1c και του δείκτη Matsuda ($p < 0,05$, τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται).

Η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στα 60, 90 και 120 min, όπως επίσης η εκατοστιαία αύξηση της γλυκόζης στα 60, 90 και 120 min συσχετίστηκε με την μεγαλύτερη εκατοστιαία ελάττωση της CFR στα 120 min ($b = 0,40$, $p < 0,01$, b

= 0,21, $p = 0,04$, $b = - 0,21$, $p = 0,04$ και $b = - 0,39$, $p < 0,01$, $b = - 0,21$, $p = 0,04$, $b = - 0,33$, $p = 0,003$, $b = - 0,25$, $p = 0,02$) σε όλα τα άτομα. Παρόμοιες συσχετίσεις παρατηρήθηκαν για τη γλυκόζη και την CFR, όταν οι FDR και οι δυσγλυκαιμικοί εξετάστηκαν ξεχωριστά ($p < 0,05$, τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται). Η εκατοστιαία ελάττωση της CFR στα 120 min συσχετίστηκε επίσης με τους δείκτες Matsuda ($b = 0,26$, $p = 0,021$) και ISI ($b = - 0,31$, $p = 0,005$) στους FDR και στους δυσγλυκαιμικούς.

Τέλος, στους δυσγλυκαιμικούς, η εκατοστιαία αύξηση του A1c στα 120 min συγκριτικά με τις αρχικές τιμές, συσχετίστηκε με τους δείκτες Matsuda ($b = 0,37$, $p = 0,040$) και ISI ($b = - 0,33$, $p = 0,045$), όπως επίσης και με την εκατοστιαία αύξηση της γλυκόζης στα 60 min ($b = 0,471$, $p = 0,008$).

Επιπλέον, η εκατοστιαία αύξηση του A1c στα 120 min συσχετίστηκε με την εκατοστιαία ελάττωση της CFR ($b = 0,40$, $p < 0,01$).

5.5. Συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με τις αρχικές τιμές των δεικτών παραμόρφωσης του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας

Ο δείκτης ISI ήταν αντιστρόφως ανάλογος με τις αρχικές τιμές GLS ($b = - 0,31$, $p = 0,005$), υπενδοκαρδιακού ($b = - 0,26$, $p = 0,043$), μέσου μυοκαρδιακού ($b = - 0,26$, $p = 0,036$) και υποεπικαρδιακού LS ($b = - 0,28$, $p = 0,025$) και ευθέως ανάλογος με την μέγιστη συσπείρωση (pTw) ($b = 0,32$, $p = 0,005$), την ταχύτητα της μέγιστης αποσυσπείρωσης ($pTwVel$) ($b = 0,27$, $p = 0,017$) και την $\%dpTw - Utw_{MVO}$ ($b = 0,28$, $p = 0,04$) σε όλα τα άτομα της μελέτης μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περίμετρο της μέσης και των ισχίων και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Παρόμοιες συσχετίσεις

παρατηρήθηκαν μεταξύ των χαμηλότερων τιμών του δείκτη Matsuda και των παθολογικών δεικτών μυοκαρδιακής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας ($p < 0,05$ για όλες τις συσχετίσεις, τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται).

5.6. Συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με το αρχικό πάχος του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα

Οι δείκτες Matsuda και ISI συσχετίστηκαν αντιστρόφως ανάλογα με τις αρχικές τιμές του perfused boundary region (PBR) σε όλα τα άτομα ($b = - 0,35$, $p = 0,03$ και $b = - 0,43$, $p = 0,02$). Τα μειούμενα τριτημόρια του δείκτη Matsuda συσχετίστηκαν με τις αυξημένες τιμές PBR (Σχήμα 5).

5.7. Συσχέτιση του PBR με τις αρχικές τιμές των δεικτών παραμόρφωσης του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας

Το PBR συσχετίστηκε με τις αρχικές τιμές GLS ($b = 0,47$, $p = 0,005$), LS της υπενδοκαρδιακής στιβάδας ($b = 0,46$, $p = 0,006$), pTw ($b = 0,59$, $p < 0,001$) και $pTwVel$ ($b = - 0,60$, $p < 0,001$) στους FDR. Τα αυξανόμενα τριτημόρια του PBR συσχετίστηκαν με παθολογικό GLS, υπενδοκαρδιακό LS και pTw (Σχήμα 6α-γ). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στα δυσγλυκαιμικά άτομα ($p < 0,05$, τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται).

5.8. Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας

5.8.1. Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ

Συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς, οι FDR είχαν υψηλότερες τιμές PBR, γεγονός που υποδηλώνει μειωμένο πάχος γλυκοκάλυκα ($p = 0,03$, Πίνακας 4) μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περίμετρο της μέσης και των ισχίων και τη

συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Στα 120 min της OGTT, το PBR αυξήθηκε στους FDR ($p = 0,03$), ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στους ευγλυκαιμικούς ($p = 0,946$, Πίνακας 4).

5.8.2. Δυσγλυκαιμικοί

Οι δυσγλυκαιμικοί είχαν επίσης υψηλότερες τιμές PBR σε σχέση με τους ευγλυκαιμικούς μετά την προσαρμογή για τις παραπάνω μεταβλητές ($p = 0,03$, Πίνακας 4). Στα 120 min της OGTT, το PBR αυξήθηκε περαιτέρω κατά 10% συγκριτικά με τις αρχικές τιμές στους δυσγλυκαιμικούς ($p = 0,04$, Πίνακας 4), υποδηλώνοντας μια οξεία μείωση του πάχους του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα.

5.9. Speckle tracking ανάλυση

5.9.1. Επιμήκης παραμόρφωση

5.9.1.1. Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ

Συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς, οι FDR είχαν χαμηλότερες τιμές GLS και LS της υπενδοκαρδιακής στιβάδας ($p < 0,05$, Πίνακας 4) μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περίμετρο της μέσης και των ισχίων και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση.

Σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές, η GLS, όπως επίσης και η LS στις 3 μυοκαρδιακές στιβάδες μειώθηκαν στα 120 min της OGTT ($p < 0,05$, Πίνακας 4). Μεταξύ των 3 μυοκαρδιακών στιβάδων και της GLS, η υπενδοκαρδιακή στιβάδα παρουσίασε τη μεγαλύτερη ελάττωση της LS μετά την OGTT (12% η υπενδοκαρδιακή έναντι 8,9% της μέσης - ενδοκαρδιακής έναντι 9% της υποεπικαρδιακής έναντι 4% της GLS αντίστοιχα, $p < 0,05$, Πίνακας 4). Οι

μεταβολές στους δείκτες επιμήκους παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας μεταξύ 0 και 120 min της OGTT δεν ήταν σημαντικές στα ευγλυκαιμικά άτομα.

5.9.1.2. Δυσγλυκαιμικοί

Συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς, οι δυσγλυκαιμικοί είχαν χαμηλότερες τιμές GLS και LS στις 3 μυοκαρδιακές στιβάδες μετά την προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες ($p < 0,05$, Πίνακας 4).

Συγκριτικά με τις αρχικές τιμές, η GLS και η LS στις 3 μυοκαρδιακές στιβάδες μειώθηκαν στα 120 min της OGTT ($p < 0,05$, Πίνακας 4). Μεταξύ των 3 μυοκαρδιακών στιβάδων και της GLS, η υπενδοκαρδιακή στιβάδα παρουσίασε τη μεγαλύτερη μείωση της LS μετά την OGTT (11,2% η υπενδοκαρδιακή έναντι 7,9% της μέσης-μυοκαρδιακής έναντι 7,6% της υποεπικαρδιακής έναντι 5% της GLS αντίστοιχα, $p < 0,05$, Πίνακας 4).

Οι αρχικές τιμές των διαστολικών δεικτών E/A, E' και E/E', που ελήφθησαν με την παλμική Doppler ηχοκαρδιογραφία, ήταν παρόμοιοι μεταξύ των 3 ομάδων της μελέτης και παρέμειναν αμετάβλητοι στα 120 min της OGTT συγκριτικά με τις αρχικές τιμές σε όλα τα άτομα ($p < 0,05$, Πίνακας 4).

5.9.2. Ταχύτητες συσπείρωσης και αποσυσπείρωσης του μυοκαδίου της αριστερής κοιλίας

5.9.2.1. Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ

Οι FDR είχαν χαμηλότερες τιμές pT_w , pT_wVel και $pUtwVel$ σε σύγκριση με τους ευγλυκαιμικούς ($p < 0,05$, Πίνακας 5) μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI),

την περίμετρο της μέσης και των ισχίων και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση.

Συγκριτικά με τις αρχικές τιμές, οι pTw , $pTwVel$ και $pUtwVel$ αυξήθηκαν στους FDR στα 120 min της OGTT (9,6%, 7,6% και 11,4% αντίστοιχα, $p < 0,05$, Πίνακας 5), ενώ η εκατοστιαία μεταβολή μεταξύ της μέγιστης συσπείρωσης και αποσυσπείρωσης στα χρονικά σημεία διάνοιξης της μιτροειδούς ($\%dT_w - Ut_{wMVO}$), στη μέγιστη πρώιμη πλήρωση της ΑΚ ($\%dT_w - Ut_{wPEF}$) και στο τέλος της πρώιμης πλήρωσης της ΑΚ ($\%dT_w - Ut_{wEDF}$) παρέμεινε αμετάβλητη ($p < 0,05$, Πίνακας 5).

Αντιστρόφως, συγκριτικά με τις αρχικές τιμές, η pTw και $pUtwVel$ μειώθηκαν (- 15,9% και - 23,6% αντίστοιχα, $p < 0,05$, Πίνακας 5) και η $\%dT_w - Ut_{wMVO}$ αυξήθηκε (28%, $p = 0,02$) στους ευγλυκαιμικούς στα 120 min της OGTT, γεγονός που υποδηλώνει την ευεργετική επίδραση των αυξημένων επιπέδων ινσουλίνης στην συσπείρωση και αποσυσπείρωση της αριστερής κοιλίας επί απουσίας αντίστασης στην ινσουλίνη.

5.9.2.2. Δυσγλυκαιμικοί

Οι δυσγλυκαιμικοί είχαν χαμηλότερες τιμές pTw , $pTwVel$, $pUtwVel$ και εκατοστιαία μεταβολή μεταξύ της μέγιστης συσπείρωσης και αποσυσπείρωσης στα χρονικά σημεία διάνοιξης της μιτροειδούς, στη μέγιστη πρώιμη πλήρωση και στο τέλος της πρώιμης πλήρωσης της ΑΚ ($p < 0,05$, Πίνακας 5) σε σύγκριση με τους ευγλυκαιμικούς μετά από την προσαρμογή για τους συγχυτικούς παράγοντες.

Συγκριτικά με τις αρχικές τιμές, οι pT_w , pT_wVel και $pUtwVel$ αυξήθηκαν (10,3%, 3,4% και 3,3% αντίστοιχα, $p < 0,05$, Πίνακας 5), ενώ η $\%dpT_w - Utw_{\text{MNO}}$ μειώθηκε κατά 10,4% στα 120 min της OGTT.

5.10. Συσχέτιση των επιπέδων γλυκόζης με τον γλυκοκάλυκα και τους δείκτες παραμόρφωσης του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της OGTT

Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στα 120 min συσχετίστηκαν με μειωμένη GLS και LS της υπενδοκαρδιακής στιβάδας και αυξημένη pT_w στα 120 min ($b = 0,25$, $p = 0,026$, $b = 0,45$, $p < 0,001$ και $b = 0,26$, $p = 0,02$ αντίστοιχα) σε όλα τα άτομα.

Στα 120 min της OGTT, το αυξημένο PBR συσχετίστηκε ισχυρά με τη μειωμένη συνολική επιμήκη παραμόρφωση ($b = 0,64$, $p < 0,001$), την υπενδοκαρδιακή LS ($b = 0,52$, $p < 0,001$), την αυξημένη pT_w ($b = 0,80$, $p < 0,001$) και την $pUtwVel$ ($b = -0,79$, $p < 0,001$) και την μειωμένη $\%dT_w - Utw_{\text{MNO}}$ ($b = 0,43$, $p = 0,003$) στους FDR. Τα αυξανόμενα τριτημόρια του PBR συσχετίστηκαν με παθολογικές τιμές GLS, υπενδοκαρδιακού LS και pT_w (Σχήμα 7α-γ). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στα δυσγλυκαιμικά άτομα ($p < 0,05$, τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται).

5.11. Αρχικές τιμές των δεικτών παραμόρφωσης του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας για την αναγνώριση των συγγενών πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

Μεταξύ όλων των εξεταζόμενων παραμέτρων, που ελήφθησαν με την Doppler ηχοκαρδιογραφία και την τεχνική speckle tracking, αρχικά μόνο η GLS,

η υπενδοκαρδιακή LS και η ρTw μπορούσαν να βοηθήσουν στη διάκριση των FDR με υποκλινική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας από τους υγιείς μάρτυρες στην μονοπαραγοντική ανάλυση [OR = 1,551, 95%CI: (1,071 – 1,965), $p = 0,016$, OR = 1,711, 95%CI: 91,081 – 1,965), $p = 0,011$ και OR = 0,688, 95%CI: (0,760 – 0,993), $p = 0,03$ αντίστοιχα] καθώς και μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), τη γλυκόζη νηστείας, τα αρχικά επίπεδα ινσουλίνης, την αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία και την περίμετρο μέσης και ισχίων [προσαρμοσμένο OR = 1,401, 95%CI: (1,025 – 1,903), $p = 0,03$, OR = 1,511, 95%CI: (1,035 – 1,903), $p = 0,02$ και OR = 0,863, 95%CI: (0,740 – 0,999), $p = 0,04$ αντίστοιχα]. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, τα αρχικά επίπεδα ινσουλίνης μπορούσαν να διακρίνουν τους FDR από τους ευγλυκαιμικούς [OR = 1,196, 95%CI: (1,021 – 1,401), $p = 0,026$], ενώ η γλυκόζη νηστείας όχι [OR = 1,022, 95%CI: (0,951 – 1,099), $p = 0,55$].

Η ανάλυση ROC έδειξε ότι τιμή GLS μικρότερη από - 18%, υπενδοκαρδιακού LS μικρότερη από - 19,5% και $\rho Tw < 16$ deg μπορούν να διακρίνουν τους FDR με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας από τους υγιείς μάρτυρες με ευαισθησία 70%, 73% και 68% και ειδικότητα 75%, 69% και 63% αντίστοιχα [AUC = 0,70, 95%CI: (0,541 – 0,827), $p = 0,02$, AUC = 0,71, 95%CI: (0,551 – 0,837), $p = 0,02$ και AUC = 0,66, 95%CI: (0,514 – 0,807), $p = 0,03$, αντίστοιχα].

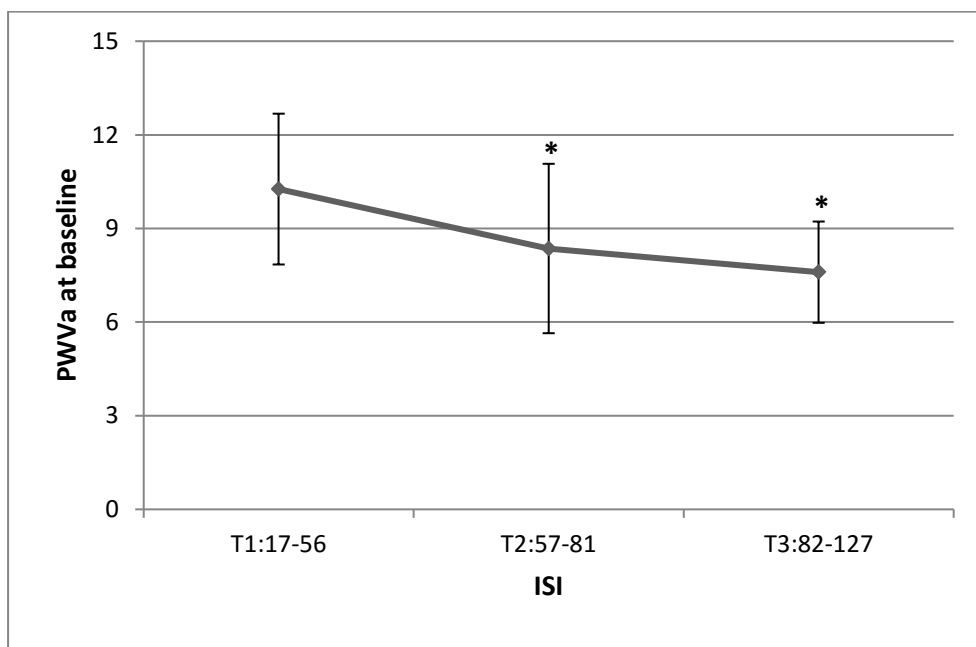
6. Πίνακες και διαγράμματα

Πίνακας 1. Δημογραφικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης

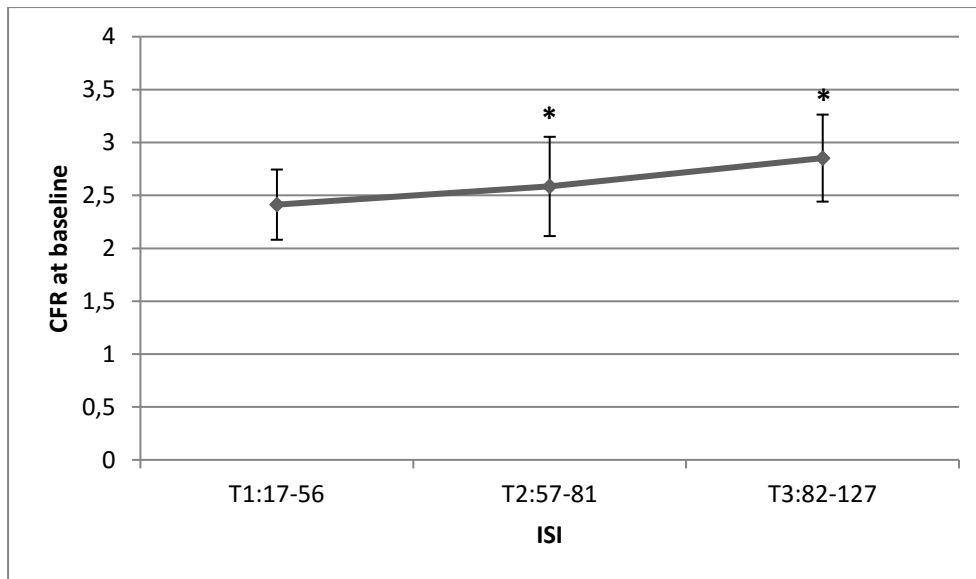
	Ευγλυκαιμικοί	FDR	Δυσγλυκαιμικοί	P
N	20	40	40	
Ηλικία, έτη	37±8	39±7	43±8	0,410
Άρρεν φύλο, n (%)	12 (60)	22 (55)	22 (55)	0,833
Κάπνισμα, n (%)	8 (40)	17 (43)	16 (40)	0,856
Υπέρταση, n (%)	3 (15)	6 (15)	6 (15)	0,999
Δυσλιπιδαιμία, n (%)	8 (40)	16 (40)	17 (43)	0,856
BMI, kg/m²	28,7±4,1	29,1±5,0	29,9±3,9†††	0,834
Περίμετρος μέσης, cm	100,4±13,3	101,2±14,3	102,7±12,1	0,251
Περίμετρος ισχίων, cm	101,2±10,8	104,7±12,5	106,9±9,4	0,201
Propensity scores	0,185±0,093	0,190 ±0,093	0,195 ±0,093	0,735
Γλυκόζη νηστείας, mg/dL	91,1±11,0	94,5±7,2**	115,1±26,7***	<0,001
Μέγιστη τιμή γλυκόζης, mg/dL	137,8±23,6*	154,6±21,7**	225,3±48,4***	<0,001
Γλυκόζη στις 2h της OGTT, mg/dL	98,7±15,5‡	106,5±16,1**	200,7±50,4***	<0,001
Ινσουλίνη νηστείας, μU/ml	8,2±2,8*	16,6±8,0	15,1±12,4†††	0,034
Μέγιστη τιμή ινσουλίνης, μU/ml	58,1±30,3*	119,2±72,2	106,4±88,0†††	0,011
Ινσουλίνη στις 2h της OGTT, μU/ml	29,5±13,8*	58,0±33,0‡‡	79,4±70,9††	0,001
ISI	94,3±17,1†	75,2±19,6**	39,0±13,4***	<0,001
Δείκτης Matsuda	5,5±1,5*	3,0±1,2	2,9±1,7***	<0,001

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση. Ευγλυκαιμικοί: φυσιολογική 2ωρη OGTT χωρίς ιστορικό διαβήτη, Δυσγλυκαιμικοί: παθολογική OGTT, FDR (First-degree relatives): συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, φυσιολογική OGTT με τουλάχιστον έναν γονέα με σακχαρώδη διαβήτη, BMI (body mass index): δείκτης μάζας σώματος, OGTT (oral glucose tolerance test): Από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη

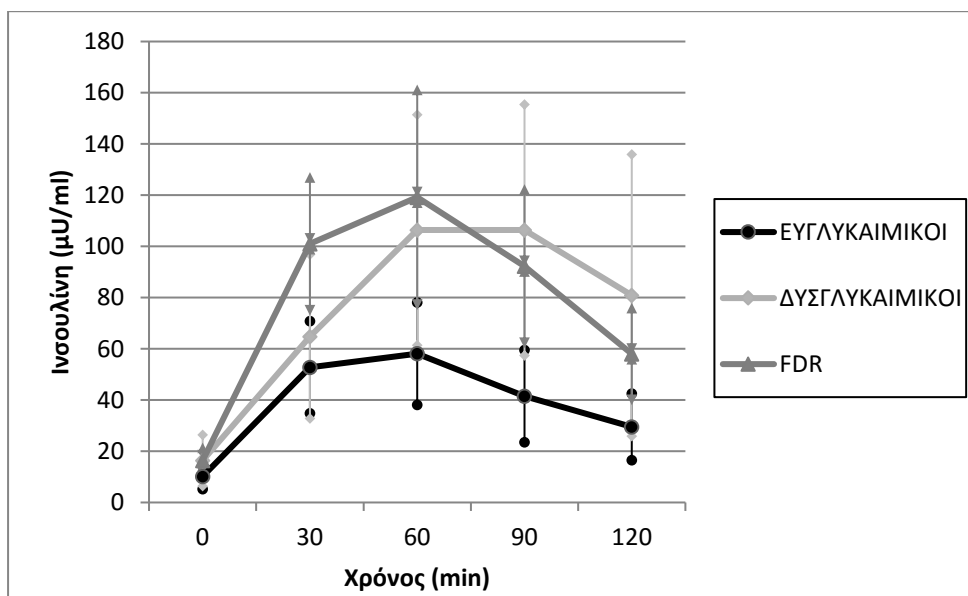
γλυκόζη, ISI (insulin sensitivity index): δείκτης ευαισθησίας στην ινσουλίνη. P: p του μοντέλου της ANOVA ή των πινάκων συνάφειας για συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων. *p < 0,001, †p = 0,001, ‡p < 0,05 για τις συγκρίσεις των ευγλυκαιμικών με τους FDR, **p < 0,001, ‡‡p < 0,05 για τους FDR έναντι των δυσγλυκαιμικών, ***p < 0,001, ††p = 0,001, †††p < 0,05, για τους δυσγλυκαιμικούς έναντι των ευγλυκαιμικών με εκ των υστέρων κατά ζεύγη συγκρίσεις (post hoc) με διόρθωση Bonferroni. Το μοντέλο ήταν προσαρμοσμένο για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περιμέτρο της μέσης και των ισχίων και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση.

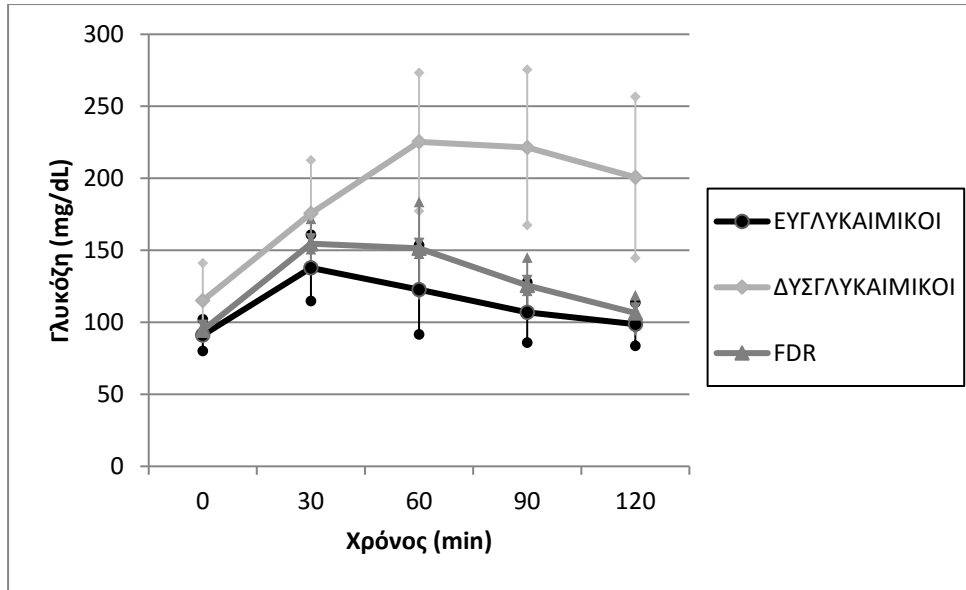


Σχήμα 1. Συσχέτιση των μειούμενων τριτημορίων (T1 – T2 – T3) του δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη (ISI) με τις αρχικές αυξανόμενες τιμές της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV) σε όλα τα άτομα της μελέτης ($F = 6,1$, $p < 0,001$). *p < 0,05 με εκ των υστέρων κατά ζεύγη συγκρίσεις (post hoc) του T1 με το T2 και T3 και τις αυξανόμενες τιμές PWV.



Σχήμα 2. Συσχέτιση των μειούμενων τριτημορίων (T1 – T2 – T3) του δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη (ISI) με τις αρχικές μειούμενες τιμές της στεφανιαίας εφεδρείας ροής (CFR) σε όλα τα άτομα της μελέτης ($F = 4,5$, $p = 0,03$). * $p < 0,05$ με εκ των υστέρων κατά ζεύγη συγκρίσεις (post hoc) του T1 με το T2 και T3.





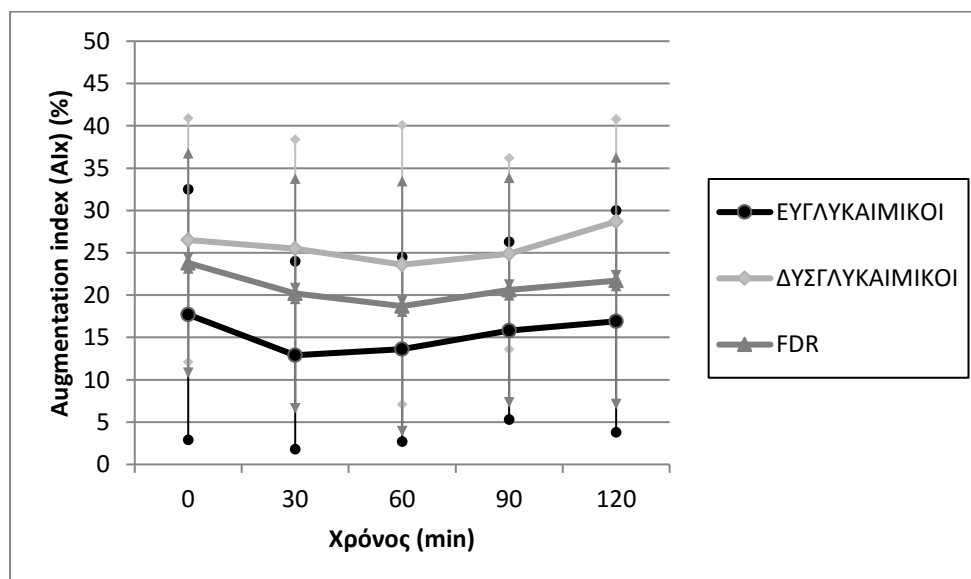
Σχήμα 3. Οι μεταβολές των επιπέδων **(Α)** ινσουλίνης και **(Β)** γλυκόζης κατά τη διάρκεια της 2ωρης από του στόματος δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (OGTT) στις 3 ομάδες της μελέτης. FDR (first-degree relatives): συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη. **(Α)** Τα επίπεδα ινσουλίνης ήταν 2 φορές υψηλότερα στους FDR και στους δυσγλυκαιμικούς συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς στα 60, 90 και 120 min ($p < 0,01$ για όλες τις συγκρίσεις). **(Β)** Τα επίπεδα γλυκόζης ήταν υψηλότερα στους FDR και στους δυσγλυκαιμικούς συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς στα 60 min ($p < 0,01$ για όλες τις συγκρίσεις).

Πίνακας 2.**Μεταβολές στους αγγειακούς δείκτες στις τρεις ομάδες της μελέτης κατά τη διάρκεια της OGTT.**

Χρόνος, min		0	60	120	F	P
PWVc, m/s	Ευγλυκαιμικοί	8,0±1,1†	8,1±2,1	8,2±0,7	0,287	0,718
	FDR	8,9±1,1	9,0±1,4	8,8±1,0	0,412	0,712
	Δυσγλυκαιμικοί	10,3±2,4	9,7±1,9	9,5±1,4	2,232	0,122
AI, %	Ευγλυκαιμικοί	17,7±14,8†	13,6±10,9*	16,9±13,1	3,883	0,015
	FDR	23,8±13,6	18,7±15,4 [¶]	21,7±15,2	7,658	<0,001
	Δυσγλυκαιμικοί	26,5±14,4	23,6±16,5	28,7±12,1*	0,997	0,393
SBP, mmHg	Ευγλυκαιμικοί	123,2±14,4	123,1±12,5	120,8±14,2	0,594	0,619
	FDR	127,3±11,7	125,7±12,5	125,9±12,3	1,011	0,401
	Δυσγλυκαιμικοί	130,0±9,3	131,1±13,6	130,8±12,2	0,531	0,655
DBP, mmHg	Ευγλυκαιμικοί	74,3±9,2	74,0±10,0	73,2±11,1	0,830	0,508
	FDR	79,1±8,4	77,8±8,4	78,6±8,8	1,423	0,235
	Δυσγλυκαιμικοί	84,7±6,6	82,6±7,3	83,5±8,3	2,231	0,096
PP, mmHg	Ευγλυκαιμικοί	47±10,3†	48,1±7,7	48,7±9,0	0,595	0,620
	FDR	47,3±9,6	48,2±9,1	47,0±10,7	1,011	0,601
	Δυσγλυκαιμικοί	47,4±7,7	48,7±7,6	47,5±8,8	0,531	0,655
Central SBP,mmHg	Ευγλυκαιμικοί	115,0±16,9†	112,5±13,3*	112,0±16,1*	3,668	0,011
	FDR	122,5±13,6	118,4±13,5 [#]	120,7±13,6	3,490	0,012
	Δυσγλυκαιμικοί	130,5±13,0	128,7±16,7	129,3±17,3	0,494	0,688
Central PP, mmHg	Ευγλυκαιμικοί	37,4±10,3†	38,8±7,7	38,7±9,0	1,709	0,175
	FDR	42,3±9,6	39,6±9,1	40,0±10,7	1,129	0,344
	Δυσγλυκαιμικοί	40,4±7,7	41,7±7,6	42,5±8,8	0,724	0,558
HR, bpm	Ευγλυκαιμικοί	68,5±13,8	70,0±11,4	68,0±11,3	0,601	0,574
	FDR	68,0±10,0	67,9±10,0	67,1±9,8	0,500	0,696
	Δυσγλυκαιμικοί	70,9±9,7	73,0±10,0	72,2±10,0	0,313	0,730

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση. OGTT (oral glucose tolerance test): από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη, FDR (first-degree relatives of diabetic subjects): συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, PWVc (pulse wave velocity by Complior): ταχύτητα του σφυγμικού κύματος με τη μέθοδο του Complior, AIx (augmentation index): δείκτης ενίσχυσης του σφυγμικού κύματος, SBP (systolic blood pressure): συστολική αρτηριακή πίεση, DBP (diastolic blood pressure): διαστολική αρτηριακή

πίεση, PP (pulse pressure): πίεση παλμού, HR (heart rate): καρδιακή συχνότητα. Χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) για εκ των υστέρων κατά ζεύγη συγκρίσεις (post hoc) με διόρθωση Bonferroni. Το μοντέλο ήταν προσαρμοσμένο για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περίμετρο της μέσης και των ισχίων και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. * $p < 0,05$, # $p < 0,01$, ¶ $p < 0,001$ για τις συγκρίσεις των τιμών των αγγειακών δεικτών κατά την διάρκεια της OGTT με τις αντίστοιχες αρχικές τιμές. † $p < 0,05$ για τις συγκρίσεις των ευγλυκαιμικών με τους FDR και τους δυσγλυκαιμικούς.

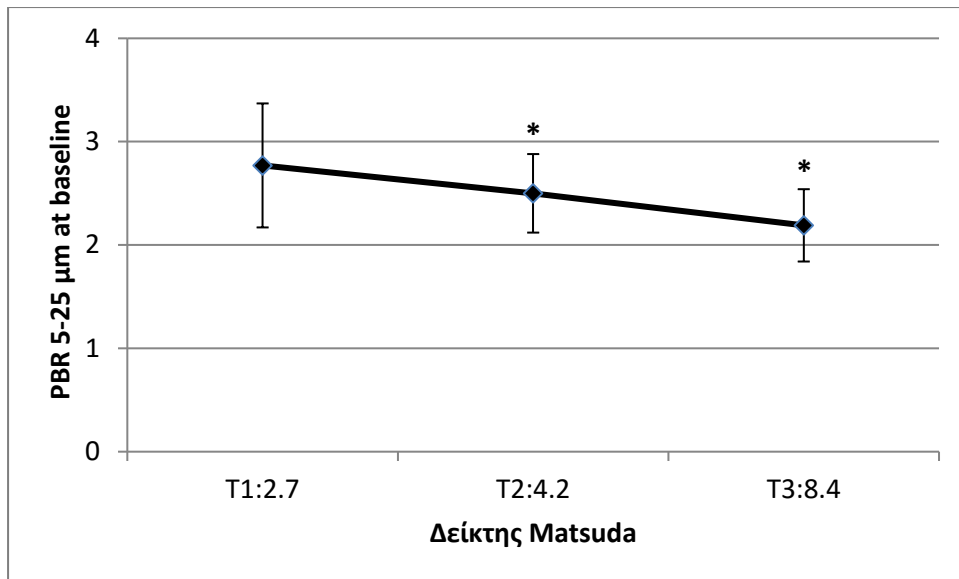


Σχήμα 4. Οι μεταβολές του δείκτη ενίσχυσης του σφυμικού κύματος (Aix, augmentation index) κατά τη διάρκεια της 2ωρης OGTT στις 3 ομάδες της μελέτης. FDR (first-degree relatives): συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη. Συγκριτικά με την αρχική τιμή, ο Aix μειώθηκε στα 60 min της OGTT στους ευγλυκαιμικούς και στους FDR ($p < 0,05$) παράλληλα με τα αυξανόμενα επίπεδα ινσουλίνης και αυξήθηκε στα 120 min στους δυσγλυκαιμικούς ($p < 0,05$).

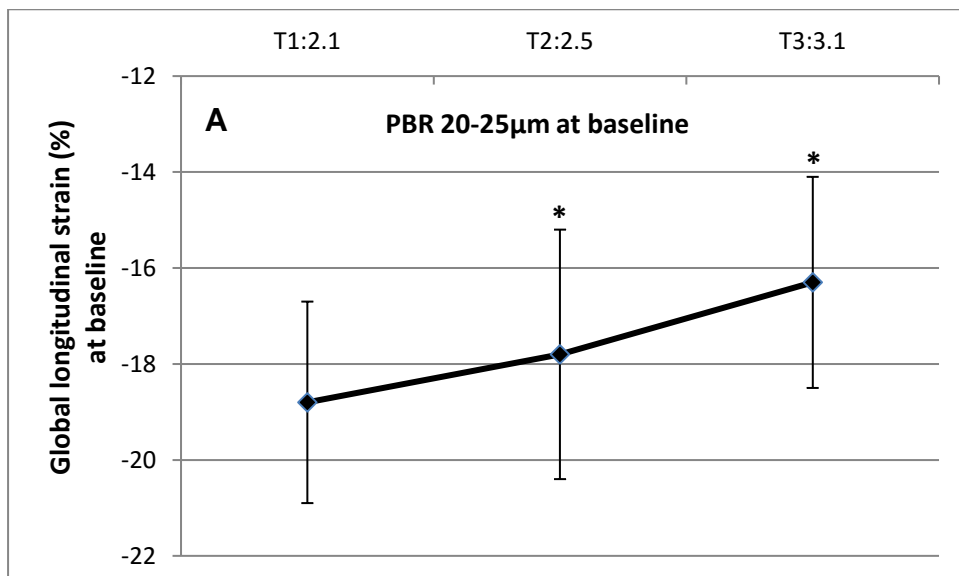
Πίνακας 3.**Η στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR) πριν και στο τέλος της OGTT**

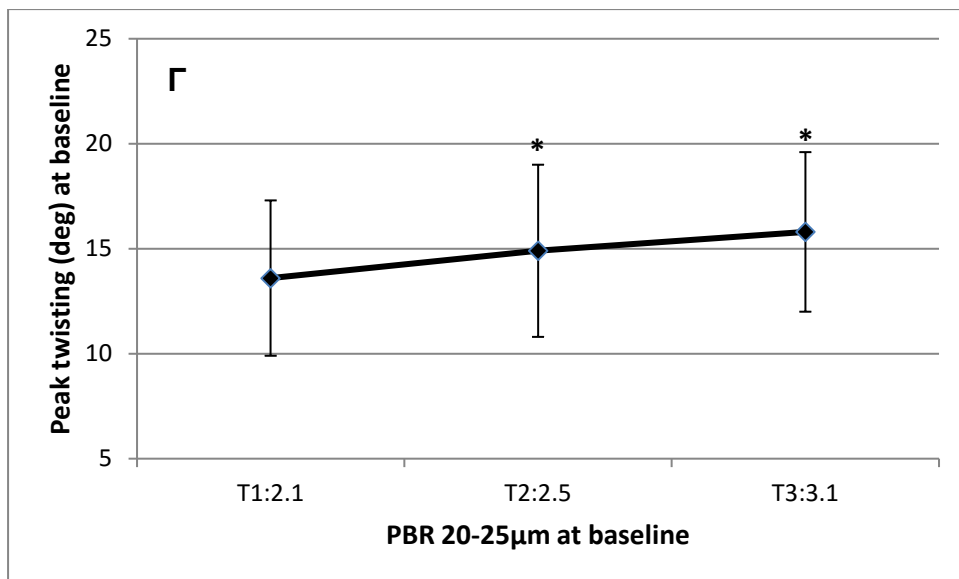
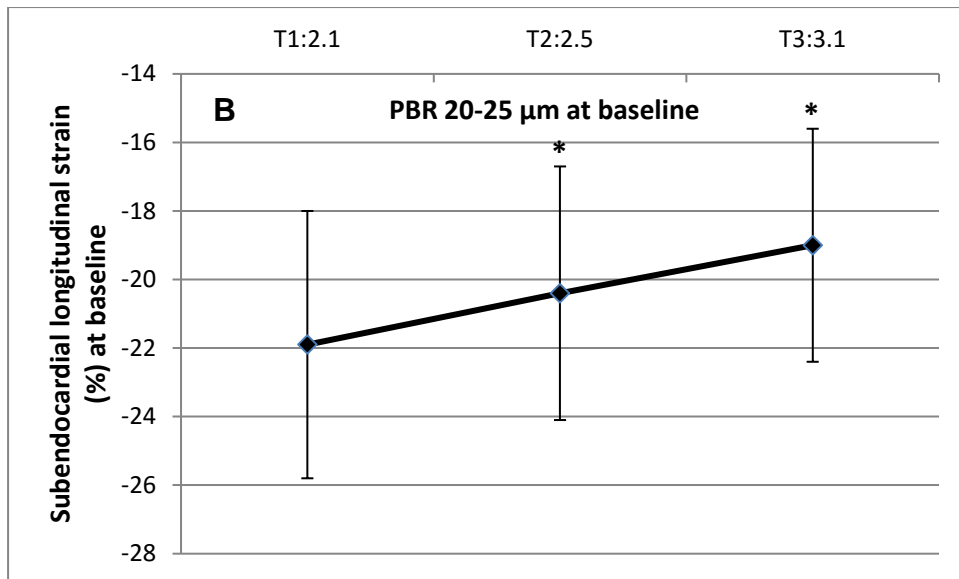
<i>Χρόνος, min</i>	Ευγλυκαιμικοί (n=20)		FDR (n=40)		Δυσγλυκαιμικοί (n=40)	
	<i>0</i>	<i>120</i>	<i>0</i>	<i>120</i>	<i>0</i>	<i>120</i>
CFR-Vmax	3,17±0,57	2,98±0,56	3,15±0,40	2,81±0,41 [¶]	2,79±0,35	2,41±0,31 [¶]
CFR	2,74±0,31 [‡]	2,61±0,57	2,54±0,56	2,33±0,38*	2,45±0,38	2,16±0,36*

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση. OGTT (oral glucose tolerance test): από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη. FDR (first-degree relatives): συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη. CFR (coronary flow reserve): στεφανιαία εφεδρεία ροής. Η CFR-Vmax υπολογίστηκε ως ο λόγος της μέγιστης ταχύτητας στην υπεραϊμία (Vmaxhyp, maximal hyperemic velocity) προς την ταχύτητα κατά την ηρεμία (Vmaxbas, resting velocity) και η CFR ως ο λόγος του ολοκληρώματος ταχύτητας – χρόνου κατά την υπεραϊμία (VTI) της διαστολικής στεφανιαίας ροής (VTIDhyp) προς το VTI κατά την ηρεμία (VTIDbas). Χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) για εκ των υστέρων κατά ζεύγη συγκρίσεις (post hoc) με διόρθωση Bonferroni. Το μοντέλο ήταν προσαρμοσμένο για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περίμετρο της μέσης και των ισχίων και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. *p < 0,05, [¶]p < 0,001 για τις συγκρίσεις με τις αρχικές τιμές. [‡]p < 0,05 για τις συγκρίσεις των αρχικών τιμών των ευγλυκαιμικών με τις αντίστοιχες τιμές των FDR και των δυσγλυκαιμικών.



Σχήμα 5. Συσχέτιση των τριτημορίων (T1 – T2 – T3) του δείκτη Matsuda με τις αρχικές τιμές του perfused boundary region (PBR) των υπογλώσσων αγγείων (μεγέθους 5-25 micrometers) σε όλα τα άτομα της μελέτης, που υποδηλώνει βλάβη του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα ($F = 4,8$, $p = 0,03$). * $p < 0,04$ με εκ των υστέρων κατά ζεύγη συγκρίσεις (post hoc) του T1 με το T2 και T3.





Σχήμα 6. Συσχέτιση των τριτημορίων (T1 – T2 – T3) του perfused boundary region (PBR) των υπογλώσσιων αγγείων μεγέθους 5-25 micrometers με τις αρχικές τιμές **(Α)** της συνολικής επιμήκους παραμόρφωσης (Global longitudinal strain) ($F = 4,4$, $p = 0,005$), **(Β)** της υπενδοκαρδιακής επιμήκους παραμόρφωσης (Subendocardial longitudinal strain) ($F = 4,3$, $p = 0,006$) και **(Γ)** της μέγιστης συσπείρωσης (Peak twisting) του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας ($F = 5,4$, $p < 0,001$) στους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη. * $p < 0,05$ με εκ των υστέρων κατά ζεύγη συγκρίσεις (post hoc) του T1 με το T2 και T3.

Πίνακας 4.

Οι τιμές της επιμήκους παραμόρφωσης, των διαστολικών δεικτών με την Doppler ηχοκαρδιογραφία και του perfused boundary region (PBR) των υπογλώσσιων αγγείων πριν (time = 0) και μετά (time = 120 min) την OGTT

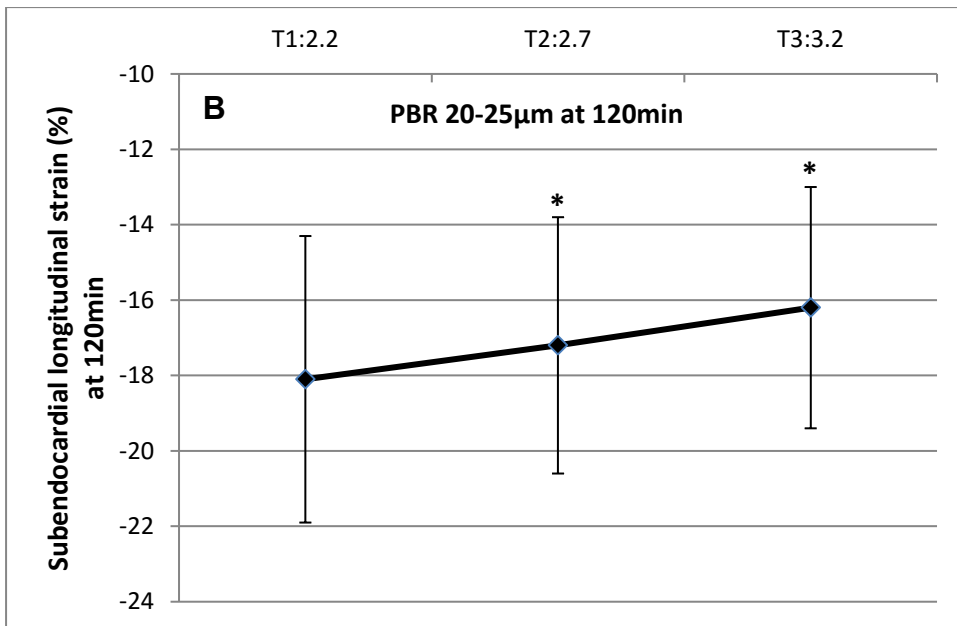
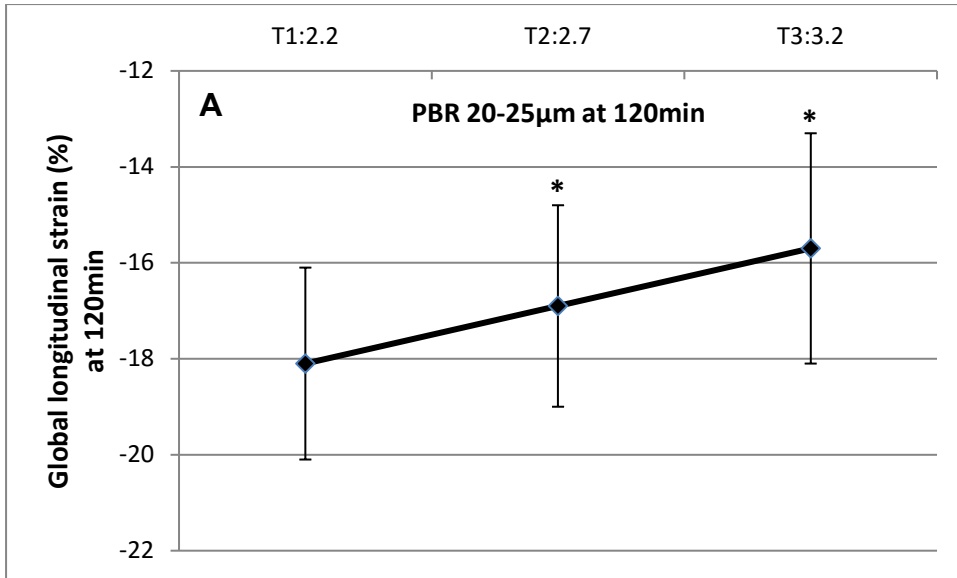
	Ευγλυκαιμικοί (n=20)		FDR (n=40)		Δυσγλυκαιμικοί (n=40)	
	0	120	0	120	0	120
Χρόνος, min						
GLS, %	-19,2±2,1	-19,2±2,4	-18,4±2,6 [#]	-17,6±2,3 [*]	-16,8±2,0 [#]	-16,2±1,4 [¶]
ENDO LS, %	-20,1±3,4	-20,4±4,5	-19,0±4,2 [#]	-17,9±4,1 [¶]	-17,9±3,0 [#]	-15,9±2,9 [¶]
MID LS, %	-16,8±2,8	-17,2±3,8	-16,9±3,4	-15,4±3,6 [*]	-15,2±2,6 [#]	-14,0±2,6 [*]
EPI LS, %	-14,2±2,4	-14,7±3,4	-14,6±2,9	-13,2±3,2 [*]	-13,1±2,4 [#]	-12,1±2,2 [*]
E/A	1,2±0,1	1,3±0,2	1,2±0,2	1,2±0,2	1,1±0,3	1,0±0,2
E'	14±3	14±4	14±3	14±3	12±4	12±3
E/E'	5,5±1,7	5,7±1,8	5,7±2,2	5,8±1,9	5,8±1,5	5,6±1,9
PBR 20-25, μm	2,4±0,3	2,3±0,3	2,5±0,5 [#]	2,6±0,4 [*]	2,5±0,6 [#]	2,7±0,4 [*]

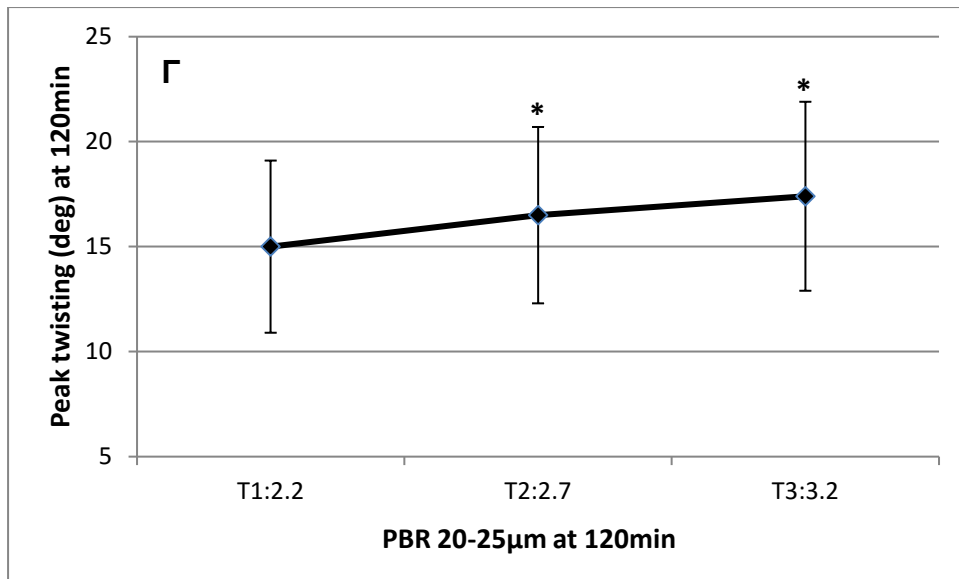
Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση. OGTT (oral glucose tolerance test): από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη, FDR (first-degree relatives): συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, GLS (Global longitudinal strain): συνολική επιμήκη παραμόρφωση, ENDO LS (Subendocardial longitudinal strain): υπενδοκαρδιακή επιμήκη παραμόρφωση, MID LS (Mid - myocardial longitudinal strain): μέση-μυοκαρδιακή επιμήκη παραμόρφωση, EPI LS (Subepicardial longitudinal strain): υποεπικαρδιακή επιμήκη παραμόρφωση, PBR 20-25 μm: perfused boundary region των υπογλώσσιων αγγείων μεγέθους 5-25 micrometers. Χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) για εκ των υστέρων κατά ζεύγη συγκρίσεις (post hoc) με διόρθωση Bonferroni. Το μοντέλο ήταν προσαρμοσμένο για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περίμετρο της μέσης και των ισχίων και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. *p < 0,05, ¶p < 0,01 για τις συγκρίσεις με τις αρχικές τιμές. #p < 0,05 για τις συγκρίσεις των FDR και των δυσγλυκαιμικών με τους ευγλυκαιμικούς ως προς τις αρχικές τιμές.

Πίνακας 5. Οι τιμές της μέγιστης συσπείρωσης και της ταχύτητας συσπείρωσης και αποσυσπείρωσης του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας πριν (time = 0) και μετά (time = 120 min) την OGTT

<i>Time, min</i>	Ευγλυκαιμικοί (n=20)		FDR (n=40)		Δυσγλυκαιμικοί (n=40)	
	0	120	0	120	0	120
pTw, deg	16,9±6,5	14,2±4,7*	14,4±4,4 [#]	15,8±5,8*	15,6±6,4 [#]	17,2±6,0*
pTwVel, deg/sec	105,7±35,5	102,1±36,5	92,6±34,4 [#]	99,6±35,7*	110,7±26,8 [#]	114,5±26,4*
pUtwVel, deg/sec	-112,4±36,4	-85,9±33,0 [¶]	-86,5±34,3 [#]	-96,4±34,9*	-103,0±34,0 [#]	-106,4±37,0*
%dpTw-Utw_{MVO}	33,8±29,2	43,4±38,2*	37,9±27,9	39,0±22,7	33,8±18,6	30,3±17,8*
%dpTw-Utw_{PEF}	64,7±32,6	61,7±19,9	63,5±25,9	62,2±22,4	56,7±21,1 [#]	57,0±20,0
%dpTw-Utw_{EDF}	81,6±24,5	79,0±19,6	80,6±20,5	80,6±22,7	77,6±17,9 [#]	81,7±16,0*

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση. OGTT (oral glucose tolerance test): από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη, FDR (first-degree relatives): συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, pTw (peak twisting): μέγιστη συσπείρωση, pTwVel (peak twisting velocity): ταχύτητα μέγιστης συσπείρωσης, pUtwVel (peak untwisting velocity): ταχύτητα μέγιστης αποσυσπείρωσης, %d: εκατοστιαία μεταβολή από την pTw, UtwMVO (Untwisting at mitral valve opening): αποσυσπείρωση κατά τη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας, UtwPEF (Untwisting at peak of early LV diastolic filling): αποσυσπείρωση στη μέγιστη διαστολική πλήρωση της αριστερής κοιλίας, UtwEDF (Untwisting at the end of early LV diastolic filling): αποσυσπείρωση στο τέλος της πρώιμης διαστολικής πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) για εκ των υστέρων κατά ζεύγη συγκρίσεις (post hoc) με διόρθωση Bonferroni. Το μοντέλο ήταν προσαρμοσμένο για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περίμετρο της μέσης και των ισχίων και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. *p < 0,05, [¶]p < 0,01 για τις συγκρίσεις με τις αρχικές τιμές. [#]p < 0,05 για τις συγκρίσεις των FDR και των δυσγλυκαιμικών με τους ευγλυκαιμικούς ως προς τις αρχικές τιμές.





Σχήμα 7. Συσχέτιση των τριτημορίων (T1 – T2 – T3) του perfused boundary region (PBR) των υπογλώσσιων αγγείων μεγέθους 5-25 micrometers με τις αρχικές τιμές **(A)** της συνολικής επιμήκους παραμόρφωσης (Global longitudinal strain) ($F = 5,4$, $p < 0,001$), **(B)** της υπενδοκαρδιακής επιμήκους παραμόρφωσης (Subendocardial longitudinal strain) ($F = 4,8$, $p = 0,02$) και **(Γ)** της μέγιστης συσπείρωσης (Peak twisting) του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας ($F = 8,9$, $p < 0,001$) στους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη. * $p < 0,05$ με εκ των υστέρων κατά ζεύγη συγκρίσεις (post hoc) του T1 με το T2 και T3.

7. Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη δείξαμε ότι οι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (FDR) και οι δυσγλυκαιμικοί είχαν αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος, αυξημένες κεντρικές αορτικές πιέσεις, παθολογικά ανακλώμενα κύματα και μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR) συγκριτικά με τα ευγλυκαιμικά άτομα που δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη και είχαν παρόμοιο δείκτη μάζας σώματος (BMI) και παρόμοιους παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης. Επιπλέον, οι FDR και οι δυσγλυκαιμικοί είχαν παρόμοιο δείκτη ενίσχυσης του σφυγμικού κύματος (Aix) και παρόμοιες κεντρικές πιέσεις και CFR. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν μια πρώιμη υποκλινική αγγειακή δυσλειτουργία στους FDR. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι έγκυροι δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως οι δείκτες ISI και Matsuda³⁷⁶ ήταν παρόμοιοι μεταξύ των FDR και των δυσγλυκαιμικών και συσχετίστηκαν με τις παθολογικές ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος και την επηρεασμένη CFR. Αυτά τα ευρήματα αποδεικνύουν την σημαντική επίδραση της αντίστασης στην ινσουλίνη στην ανάπτυξη αγγειακής δυσλειτουργίας που παρατηρήθηκε στα δυσγλυκαιμικά άτομα με ίδιους αθηροσκληρωτικούς παράγοντες κινδύνου. Κατά τη διάρκεια της OGTT, η οξεία διαταραχή της CFR στους FDR και στους δυσγλυκαιμικούς, συσχετίστηκε με την αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων γλυκόζης, όπως επίσης και με τις παθολογικές τιμές των δεικτών ISI και Matsuda. Έτσι, η αντίσταση στην ινσουλίνη σε συνδυασμό με τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης φαίνεται να καθορίζει την οξεία αγγειακή απάντηση κατά την μεταγευματική υπεργλυκαιμία.

Ταυτόχρονα στην ίδια μελέτη δείξαμε ότι: α) οι FDR και οι δυσγλυκαιμικοί είχαν διαταραχή στο πάχος του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, στην επιμήκη

παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) και στην συσπείρωση και αποσυσπείρωση της ΑΚ, β) η μεταγευματική υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια της OGTT προκαλεί οξεία διαταραχή του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, της συνολικής επιμήκους παραμόρφωσης (GLS) της ΑΚ με πιο έκδηλη την LS των υπενδοκαρδιακών στιβάδων οδηγώντας σε αύξηση της παραμόρφωσης της ΑΚ στους FDR και τους δυσγλυκαιμικούς και γ) τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης και το μειωμένο πάχος του γλυκοκάλυκα μετά την OGTT συσχετίστηκαν με μειωμένη GLS, LS των υπενδοκαρδιακών στιβάδων και αυξημένες τιμές συσπείρωσης της ΑΚ στους FDR και στους δυσγλυκαιμικούς.

7.1. Ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος στους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ

Η κυματομορφή της κεντρικής αορτικής πίεσης σχηματίζεται από ένα προς τα πρόσω κύμα και ένα καθυστερημένο προς τα οπίσω κύμα που ανακλάται από την περιφέρεια. Όταν αυξάνει η αρτηριακή σκληρία, τα ανακλώμενα κύματα φτάνουν νωρίτερα στις κεντρικές αρτηρίες, προστίθενται στο κύμα της κεντρικής πίεσης και επακόλουθα ενισχύουν την μέγιστη συστολική πίεση επιδρώντας στη λειτουργία και στη δομή της ΑΚ, όπως επίσης και στη στεφανιαία άρδευση^{302,359-361} Σύμφωνα με αυτό το μηχανισμό, βρήκαμε μια αντίστροφη συσχέτιση των αρχικών τιμών PWV και AIX με την CFR σε όλα τα άτομα της μελέτης μας. Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται θετικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη.³⁶⁵ Στην παρούσα μελέτη, επαληθεύσαμε τη συσχέτιση μεταξύ των δεικτών αντίστασης στην ινσουλίνη και των παθολογικών ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών στους FDR και στους δυσγλυκαιμικούς. Αυτή η συσχέτιση μπορεί να ερμηνευθεί από το γεγονός ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέεται με τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου

του αζώτου (NO),³⁸²⁻³⁸⁴ το οποίο ρυθμίζει την τοπική αρτηριακή διατασιμότητα³⁸³ και την απάντηση της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας στην υπεραιμία.²⁸⁴ Επιπλέον, η υπερινσουλιναίμια μπορεί να συμβάλλει στον πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων των αρτηριών³⁵⁷ οδηγώντας σε μεταβολές των ιδιοτήτων του αρτηριακού τοιχώματος. Πράγματι, στη μελέτη μας, τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και τα μέγιστα επίπεδα ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της OGTT ήταν 2 φορές υψηλότερα στους FDR από τα αντίστοιχα επίπεδα στους ευγλυκαιμικούς και παρόμοια με εκείνα των δυσγλυκαιμικών. Έτσι, η υπερινσουλιναίμια, η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα NO και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εξαιτίας της αντίστασης στην ινσουλίνη μπορεί να οδηγήσουν σε μια πρώιμη αρτηριακή σκλήρυνση και σε διαταραχή της λειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας στους FDR πριν την ανάπτυξη διαταραχής στην ανοχή της γλυκόζης ή κλινικά έκδηλου διαβήτη. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η γενετική προδιάθεση για ανάπτυξη διαβήτη στους συγγενείς πρώτου βαθμού διαβητικών ασθενών α) σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη και β) συνδέεται με αυξημένη αρτηριακή σκληρία και διαταραχή στη λειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας.

7.2. Οξείες μεταβολές των αγγειακών δεικτών κατά τη διάρκεια της OGTT

Στη μελέτη μας, η αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της OGTT, συσχετίστηκε με ελάττωση του A1c στους FDR και στους ευγλυκαιμικούς, υποδηλώνοντας την ευεργετική επίδραση της ινσουλίνης στην αγγειακή λειτουργία. Ωστόσο, τα μέγιστα επίπεδα ινσουλίνης στους FDR ήταν 2 φορές υψηλότερα από τα αντίστοιχα στους ευγλυκαιμικούς και παρόμοια με εκείνα των δυσγλυκαιμικών. Αυτό το εύρημα δείχνει την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη στα αγγειακά κύτταρα των FDR. Οι δυσγλυκαιμικοί

παρουσίασαν αύξηση στον A1x στα 120 min της OGTT συγκριτικά με τις αρχικές τιμές. Αυτό το αποτέλεσμα φανερώνει την πλήρη απώλεια της ευεργετικής επίδρασης της ινσουλίνης στα αγγειακά κύτταρα και την επικράτηση της επιβλαβούς επίδρασης της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας στις ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος. Επίσης, η CFR μειώθηκε οξέως στους FDR και στους δυσγλυκαιμικούς κατά τη διάρκεια της OGTT. Η εκατοστιαία αύξηση της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της OGTT συσχετίστηκε με την εκατοστιαία μείωση της CFR στους FDR και στα δυσγλυκαιμικά άτομα, Έτσι, τα ευρήματά μας δείχνουν ότι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία όταν συνδυάζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένας καθοριστικός παράγοντας οξείας βλάβης α) της CFR στους FDR και στους δυσγλυκαιμικούς και β) των ανακλώμενων κυμάτων στις περιφερικές αρτηρίες στους δυσγλυκαιμικούς. Πράγματι, μελέτες έχουν δείξει ότι η υπεργλυκαιμία και/ή αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλούν αγγειοσυστολή,^{385,386} οξεία ενδοθηλιακή δυσλειτουργία^{363,387-389} και χαμηλού βαθμού φλεγμονή³⁹⁰⁻³⁹² οδηγώντας σε ταχεία επιδείνωση της αγγειακής λειτουργίας,^{387-389,393} όπως διαπιστώθηκε στη μελέτη μας κατά τη διάρκεια της OGTT.

7.3. Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας

Η οξεία και μακροχρόνια υπεργλυκαιμία,^{169,172,176} η αυξημένη αγγειακή διατμητική τάση (shear stress), το οξειδωτικό stress και η φλεγμονή συνδέονται με σημαντική μείωση του πάχους του γλυκοκάλυκα.^{69,169,176} Στη μελέτη μας παρατηρήσαμε ότι οι δείκτες ISI και Matsuda συσχετίστηκαν με το PBR γεγονός που δείχνει ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος μεταγευματικά, μπορεί να συμβάλλει στη βλάβη του γλυκοκάλυκα. Πράγματι, οι FDR και οι δυσγλυκαιμικοί που είχαν υψηλότερα

επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης είχαν επίσης υψηλότερες τιμές PBR συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς. Επιπλέον, το πάχος του γλυκοκάλυκα μειώθηκε οξέως στους FDR και στους δυσγλυκαιμικούς μετά την OGTT, ενώ δεν παρατηρήθηκε παρόμοιο εύρημα στους ευγλυκαιμικούς. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την επιβλαβή επίδραση της υπεργλυκαιμίας όταν αυτή συνδυάζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη στους FDR και στους δυσγλυκαιμικούς. Η διαταραχή του γλυκοκάλυκα διευκολύνει την προσκόλληση και μετακίνηση των κυκλοφορούντων φλεγμονωδών κυττάρων στην υπενδοθηλιακή επιφάνεια και αυξάνει την διαπερατότητα του ενδοθηλίου στα οξειδωμένα λιπίδια και πρωτεΐνες.^{69,166,374} Με αυτόν τον τρόπο το μειωμένο πάχος του γλυκοκάλυκα μπορεί να προάγει την φλεγμονή και να αυξήσει το οξειδωτικό stress και την απόπτωση εντός των μυοκαρδιακών στιβάδων.^{166,172,176} Έτσι, στη μελέτη μας παρατηρήθηκε μια ισχυρή σύνδεση ανάμεσα στο μειωμένο πάχος του γλυκοκάλυκα και τη διαταραχή της παραμόρφωσης, της συσπείρωσης και της αποσυσπείρωσης του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας πριν και στα 120 min της OGTT, γεγονός που υποδηλώνει το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει η ακεραιότητα του γλυκοκάλυκα στη παθογένεση της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας.

Συνοψίζοντας, στη μελέτη μας οι FDR και οι δυσγλυκαιμικοί είχαν μειωμένο πάχος γλυκοκάλυκα συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς, το οποίο μειώθηκε οξέως μετά την οξεία μεταγευματική υπεργλυκαιμία και συσχετίστηκε με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

7.4. Διαταραχή της παραμόρφωσης του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας στους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ και τους δυσγλυκαιμικούς

Στην παρούσα μελέτη δείξαμε ότι οι FDR και οι δυσγλυκαιμικοί είχαν μειωμένες αρχικές τιμές επιμήκους παραμόρφωσης, συσπείρωσης και αποσυσπείρωσης του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν μια πρώιμη υποκλινική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου της ΑΚ στους FDR. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι αξιόπιστοι δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως οι δείκτες ISI και Matsuda, ήταν παρόμοιοι στους FDR και στους δυσγλυκαιμικούς και επιπλέον συσχετίστηκαν με παθολογική παραμόρφωση, συσπείρωση και αποσυσπείρωση του μυοκαρδίου της ΑΚ. Τα αποτελέσματα αυτά αποδεικνύουν τις σημαντικές επιδράσεις της αντίστασης στην ινσουλίνη στην ανάπτυξη δυσλειτουργία της ΑΚ στους FDR.

Στους δυσγλυκαιμικούς, η διαταραχή στην παραμόρφωση της ΑΚ μπορεί να οφείλεται σε ποικίλους μηχανισμούς, που περιλαμβάνουν την δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μεταβολές στον μεταβολισμό των μυοκαρδιακών κυττάρων,³⁹⁴ δομικές αλλαγές στις μυοκαρδιακές συσταλτικές πρωτεΐνες και συσσώρευση κολλαγόνου³⁹⁵ μέσω της παραγωγής προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης και της αύξησης του οξειδωτικού stress.³⁹⁶

Στους FDR, η παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη όπως διαπιστώθηκε στη μελέτη μας, μπορεί να οδηγήσει σε μυοκαρδιακή βλάβη. Η βλάβη αυτή προκαλείται μέσω της λιπτοτοξικότητας, της αύξησης του τόνου του συμπαθητικού συστήματος, του αυξημένου οξειδωτικού stress, της ίνωσης,³⁹⁶⁻³⁹⁹ του αναποτελεσματικού ενεργειακού μεταβολισμού,³⁹⁹ των μεταβολών στη λειτουργία του μυοκαρδιακού σαρκοπλασματικού δικτύου, που προκαλούν αλλαγές στην ομοιόσταση του μυοκαρδιακού ασβεστίου³⁹⁸ και συνακόλουθα

επηρεάζουν τη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα και χάλαση,³⁹⁹ καθώς και μειώνουν την στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR) και αυξάνουν την αρτηριακή σκληρία.⁴⁰⁰ Η αρτηριακή σκληρία και η CFR είναι καθοριστικοί παράγοντες της επιμήκους παραμόρφωσης της ΑΚ επηρεάζοντας την άρδευση των υπενδοκαρδιακών στιβάδων.³⁷⁸

Μεταξύ των τριών μυοκαρδιακών στιβάδων η μεγαλύτερη μείωση της επιμήκους παραμόρφωσης παρατηρήθηκε στις υπενδοκαρδιακές στιβάδες στους FDR και στους δυσγλυκαιμικούς σε σύγκριση με τους ευγλυκαιμικούς. Πράγματι, οι υπενδοκαρδιακές στιβάδες είναι περισσότερο ευάλωτες στο οξειδωτικό stress και παρουσιάζουν μεγαλύτερη μείωση στην άρδυσή τους εξαιτίας της επηρεασμένης λειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας και της μικρότερης αορτικής διαστολικής πίεσης λόγω της άφιξης του ανακλώμενου κύματος στη φάση της συστολής αντί της διαστολής σε μια σκληρή αορτή.³⁷⁷⁻

379

Στη μελέτη μας, μια συνολική επιμήκη παραμόρφωση (GLS) μικρότερη από - 18% και μια υπενδοκαρδιακή επιμήκη παραμόρφωση (LS) μικρότερη από - 19,9% μπορούσε να διακρίνει τους FDR με υποκλινική δυσλειτουργία της ΑΚ από τους ευγλυκαιμικούς. Επομένως, η μέτρηση της LS της ΑΚ μπορεί να προσφέρει τη δυνατότητα ανίχνευσης καρδιακής διαταραχής σε ένα πολύ πρώιμο στάδιο της διαβητικής καρδιακής νόσου και να παράσχει χρήσιμες πληροφορίες στη διαστρωμάτωση του κινδύνου σε έναν ασυμπτωματικό προδιαβητικό πληθυσμό.

- 7.5. Οξείες μεταβολές των δεικτών παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της OGTT

Η επιμήκη παραμόρφωση της ΑΚ προκαλείται κυρίως από τις υπενδοκαρδιακές μυικές ίνες.⁴⁰¹ Όσον αφορά την συσπείρωση της ΑΚ, οι υποεπικαρδιακές μυικές ίνες με τη μεγαλύτερη ακτίνα τους παράγουν την δύναμη που είναι κυρίως υπεύθυνη για την στροφική κίνηση (rotation) της ΑΚ, ενώ οι υπενδοκαρδιακές ίνες συνεισφέρουν μερικώς μόνο σε αυτή την κίνηση. Επομένως, η δυσλειτουργία της υπενδοκαρδιακής έλικας καταλήγει σε α) επικράτηση της λειτουργίας της υποεπικαρδιακής έλικας κατά τη διάρκεια της συστολής οδηγώντας σε αυξημένη συσπείρωση της ΑΚ και β) η διαταραχή της μυοκαρδιακής χάλασης στη φάση της διαστολής οδηγεί σε καθυστερημένη αποσυσπείρωση στη διαστολή.^{378,401-403}

Στην παρούσα μελέτη δείξαμε ότι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη (FDR και δυσγλυκαιμικοί) συσχετίζεται με οξεία ελάττωση της GLS, η οποία είναι περισσότερο έκδηλη στην LS των υπενδοκαρδιακών σιβάδων πιθανώς οδηγώντας σε μια αύξηση της παραμόρφωσης της ΑΚ μετά την OGTT εξαιτίας της επικράτησης της συστολής των υποεπικαρδιακών μυικών ινών έναντι των υπενδοκαρδιακών μυικών ινών που δυσλειτουργούν. Αντίθετα, στους ευγλυκαιμικούς η υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια της OGTT δεν έχει καμία επίδραση στην επιμήκη παραμόρφωση. Τουναντίον, παρατηρήθηκε μείωση των δεικτών συσπείρωσης και αποσυσπείρωσης του μυοκαρδίου της ΑΚ μετά την OGTT, γεγονός που υποδηλώνει την ευεργετική επίδραση της ινσουλίνης στη λειτουργία της ΑΚ όταν απουσιάζει η αντίσταση στην ινσουλίνη. Η παρατήρηση αυτή συμφωνεί με προηγούμενες πειραματικές μελέτες.⁴⁰⁴

Στους δυσγλυκαιμικούς παρατηρήσαμε επίσης μείωση στην εκατοστιαία αποσυσπείρωση κατά τη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας, κάτι που

υποδηλώνει μια καθυστερημένη αποσυσπείρωση της ΑΚ μετά την ΟΓΤΤ, όπως παρατηρείται στην υπερτασική καρδιακή νόσο και στις μυοκαρδιοπάθειες.^{378,405}

Συνοπτικά, στη μελέτη μας η οξεία μεταγευματική υπεργλυκαιμία είχε ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της επιμήκους παραμόρφωσης, την αύξηση της συσπείρωσης και την μείωση της αποσυσπείρωσης του μυοκαρδίου της ΑΚ στους FDR και στους δυσγλυκαιμικούς, αλλά όχι στους ευγλυκαιμικούς. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι οι FDR και οι δυσγλυκαιμικοί είναι επιτακτική ανάγκη να αποφεύγουν υπεργλυκαιμικές αιχμές με κατάλληλη τροποποίηση της διατροφής και/ή φαρμακευτική αγωγή στοχεύοντας στην αντίσταση στην ινσουλίνη με σκοπό την αποφυγή οξείας επιδείνωσης της ενδοθηλιακής και μυοκαρδιακής λειτουργίας έτσι ώστε να προληφθεί ή τουλάχιστον να επιβραδυνθεί η εμφάνιση διαβητικής καρδιακής νόσου.

8. Περιορισμοί της μελέτης

Περιορισμός της παρούσας μελέτης ήταν ο σχεδιασμός της ως διατμηματική μελέτη (cross - sectional), γεγονός που μας εμπόδισε να εξάγουμε συγκεκριμένες σχέσεις αιτίας - αποτελέσματος. Επιπλέον, οι διαφορές στους αγγειακούς δείκτες μεταξύ των ομάδων της μελέτης μπορεί να έχουν προκύψει λόγω διαφορών σε μεταβολικές παραμέτρους. Ωστόσο, η ανάλυση του propensity score έδειξε ότι οι ομάδες της μελέτης μας ήταν κατάλληλα ισορροπημένες σε ότι αφορά τους αθηροσκληρωτικούς παράγοντες κινδύνου και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά. Πράγματι, οι ευγλυκαιμικοί ήταν 6 έτη νεότεροι από τους δυσγλυκαιμικούς. Επομένως, οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων της μελέτης πραγματοποιήθηκαν μετά από προσαρμογή για την

ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περίμετρο μέσης και ισχίων και τους παραδοσιακούς αθηροσκληρωτικούς παράγοντες κινδύνου. Τέλος, η μελέτη μας συμπεριέλαβε έναν μέτριο αριθμό ατόμων στις μη ομάδες ελέγχου (non – control groups). Για την επέκταση των ευρημάτων μας απαιτούνται μεγαλύτερης κλίμακας μελέτες.

9. Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη οι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (FDR) παρουσίασαν διαταραχή στις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών και μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR) σε σύγκριση με τα ευγλυκαιμικά άτομα. Επίσης εμφάνισαν παρόμοια δυσλειτουργία στην αγγειακή και στεφανιαία μικροκυκλοφορία με αυτή που καταγράφηκε στα δυσγλυκαιμικά άτομα. Επιπλέον, στους FDR παρατηρήθηκε μία στενή σύνδεση μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας, της CFR και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επίσης φάνηκε ότι οι FDR παρουσίασαν μείωση της CFR κατά τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία σε βαθμό παρόμοιο με τους δυσγλυκαιμικούς πιθανώς επειδή οι FDR εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως και οι δυσγλυκαιμικοί.

Παράλληλα στην μελέτη μας οι FDR είχαν μειωμένο πάχος ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα και διαταραχή στην παραμόρφωση του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας (AK) σε σύγκριση με τα ευγλυκαιμικά άτομα. Η υπενδοκαρδιακή επιμήκη παραμόρφωση εμφάνισε την μεγαλύτερη διαταραχή στους FDR και στους δυσγλυκαιμικούς συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς καθώς και την μεγαλύτερη επιδείνωση κατά τη διάρκεια της οξείας μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Η μελέτη μας έρχεται να αποδείξει τη στενή

σύνδεση μεταξύ της παραμόρφωσης, της συσπείρωσης και αποσυσπείρωσης του μυοκαρδίου της ΑΚ, του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα και της αντίστασης στην ινσουλίνη στους FDR και στους δυσγλυκαιμικούς. Καθώς η αγγειακή δυσλειτουργία συνδέεται με την δυσλειτουργία της ΑΚ^{359,406} και με αυξημένα καρδιαγγειακά συμβάματα,^{41,368} τα ευρήματά μας υπογραμμίζουν την αναγκαιότητα προσυμπτωματικού ελέγχου των FDR για την έγκαιρη ανίχνευση αγγειακών διαταραχών και δυσλειτουργίας της ΑΚ και κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης συνυπαρχόντων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου με στόχο τη βελτίωση της πρόγνωσης, όπως φάνηκε στους υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.⁴⁰⁷

Με αυτόν τον τρόπο, καθώς η οξεία μεταγευματική υπεργλυκαιμία είναι καθοριστικός παράγοντας της ενδοθηλιακής και μυοκαρδιακής λειτουργίας, η εφαρμογή στους δυσγλυκαιμικούς και στους FDR κατάλληλης διατροφής με σκοπό τη μείωση των υπεργλυκαιμικών αιχμών και/ή στοχευμένη αντιδιαβητική θεραπευτική αγωγή, που προσφέρει μυοκαρδιακή προστασία, όπως τα ανάλογα του Glucagon like peptide – 1,⁴⁰⁸ μπορεί να αναχαιτίσει την εξέλιξη της διαβητικής καρδιακής νόσου.⁴⁰⁹ Η επιμήκη μυοκαρδιακή παραμόρφωση παρέχει ένα έγκυρο διαγνωστικό εργαλείο για τον έλεγχο των επιδράσεων της αγωγής και τη βελτιστοποίηση του θεραπευτικού σχήματος κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VII. Περίληψη

Εισαγωγή: Η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέεται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Διερευνήσαμε αν οι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (FDR) παρουσιάζουν διαφορές στην αγγειακή λειτουργία, στο πάχος του γλυκοκάλυκα και στη παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) πριν και στη διάρκεια της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας σε σύγκριση με δυσγλυκαιμικά ή ευγλυκαιμικά άτομα.

Μέθοδοι: Μελετήσαμε 40 FDR με φυσιολογική από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT), 40 άτομα με παθολογική OGTT (δυσγλυκαιμικοί) και 20 άτομα με φυσιολογική OGTT χωρίς οικογενειακό ιστορικό διαβήτη (ευγλυκαιμικοί) με παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά. Στα 0, 30, 60, 90 και 120 min της OGTT μετρήσαμε την γλυκόζη, την ινσουλίνη, την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV) και τον δείκτη ενίσχυσης (AIx) του σφυγμικού κύματος. Στα 0 και 120 min της OGTT μετρήσαμε: α) την στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR) με την Doppler ηχοκαρδιογραφία, β) την επιμήκη παραμόρφωση (LS) της υπενδοκαρδιακής, μέσης-μυοκαρδιακής και υποεπικαρδιακής στιβάδας της ΑΚ, την συνολική LS (GLS), την μέγιστη συσπείρωση (pTw) και την ταχύτητα της μέγιστης συσπείρωσης (pTwVel) και αποσυσπείρωσης (pUtwVel) με την τεχνική speckle tracking και γ) το perfused boundary region του υπογλώσσιου τριχοειδικού δικτύου. Υψηλές τιμές PBR αντιστοιχούν σε μειωμένο πάχος γλυκοκάλυκα. Η αντίσταση στην ινσουλίνη εκτιμήθηκε με τους δείκτες Matsuda και ISI.

Αποτελέσματα: Συγκριτικά με τους ευγλυκαιμικούς, οι FDR και οι δυσγλυκαιμικοί είχαν υψηλότερες τιμές ινσουλίνης νηστείας, PBR, μειωμένες

τιμές δεικτών ISI και Matsuda καθώς και μειωμένη CFR ($2,54 \pm 0,5$ και $2,45 \pm 0,3$ έναντι $2,74 \pm 0,5$), GLS ($- 18,4 \pm 2,6$ και $- 16,8 \pm 2,0$ έναντι $- 19,2 \pm 2,4\%$), υπενδοκαρδιακή LS ($- 19,0 \pm 4,2$ και $- 17,9 \pm 3,0$ έναντι $- 20,1 \pm 3,4\%$), pT_w ($14,4 \pm 4,4$ και $15,6 \pm 6,4$ έναντι $16,9 \pm 6,5$ deg) και $pUtwVel$ και αυξημένη PWV ($8,9 \pm 1,1$ και $10,3 \pm 2,4$ έναντι $8,0 \pm 1,5$ m/s), AIX ($23,8 \pm 13,6$ και $26,5 \pm 14,4$ έναντι $17,7 \pm 14\%$) και cSBP ($p < 0,05$ για όλες τις συγκρίσεις). Κατά τη διάρκεια της OGTT, ο AIX ήταν παρόμοια μειωμένος στους ευγλυκαιμικούς και στους FDR ($p < 0,05$) στο χρονικό σημείο που καταγράφηκαν τα μέγιστα επίπεδα ινσουλίνης (60 min) αν και οι FDR είχαν 2 φορές υψηλότερη τιμή ινσουλίνης από τους ευγλυκαιμικούς. Ο AIX αυξήθηκε στους δυσγλυκαιμικούς μετά την επίτευξη των μέγιστων επιπέδων γλυκόζης στα 120 min ($p < 0,05$). Η CFR μειώθηκε κατά 10% και 15% στα 120 min στους FDR και τους δυσγλυκαιμικούς αντίστοιχα, ενώ παρέμεινε αμετάβλητη στους ευγλυκαιμικούς ($p < 0,05$). Η εκατοστιαία μείωση της CFR συσχετίστηκε με την εκατοστιαία αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης και τους δείκτες ISI και Matsuda ($p < 0,05$). Ο ISI συσχετίστηκε με τις αρχικές τιμές PBR, GLS και pT_w σε όλα τα άτομα ($p < 0,05$). Συγκριτικά με τις αρχικές τιμές, η GLS και η ενδοκαρδιακή LS μειώθηκαν, ενώ η pT_w , pT_wVel και $pUtwVel$ αυξήθηκαν στους FDR και στους δυσγλυκαιμικούς μετά την OGTT ($p < 0,05$) υποδηλώνοντας την επικράτηση της κίνησης της υποεπικαρδιακής έναντι της δυσλειτουργικής υπενδοκαρδιακής μυικής έλικας. Το αυξημένο PBR συσχετίστηκε με τους παθολογικούς δείκτες παραμόρφωσης της ΑΚ στα 0 και 120 min της OGTT ($p < 0,05$).

Συμπεράσματα: Οι FDR και οι δυσγλυκαιμικοί παρουσιάζουν δυσλειτουργία στην αγγειακή και στεφανιαία μικροκυκλοφορία καθώς και μειωμένο πάχος γλυκοκάλυκα, που συνδέεται με διαταραχή της επιμήκους

παραμόρφωσης, της συσπείρωσης και της αποσυσπείρωσης του μυοκαρδίου της ΑΚ. Η αντίσταση στην ισοουλίνη καθορίζει την οξεία αγγειακή απάντηση στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Η τελευταία όταν συνδυάζεται με την αντίσταση στην ισοουλίνη προκαλεί δυσλειτουργία της επιμήκους μυοκαρδιακής παραμόρφωσης και οδηγεί σε αυξημένη συσπείρωση του μυοκαρδίου της ΑΚ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VIII. Περίληψη στην αγγλική γλώσσα

Introduction: Insulin resistance is linked to endothelial dysfunction. We investigated whether first - degree relatives of type-2 diabetes patients (FDR) present differences in vascular function, glycocalyx thickness and LV deformation at baseline and during postprandial hyperglycemia compared to dysglycaemic or normoglycaemic subjects.

Methods: We studied 40 FDR with normal oral glucose test (OGTT), 40 subjects with abnormal OGTT (dysglycaemic) and 20 subjects with normal OGTT without parental history of diabetes (normoglycaemic) with similar clinical characteristics. Glucose, insulin, pulse wave velocity (PWV), central systolic blood pressure (cSBP) and augmentation index (AIx) were measured at 0, 30, 60, 90 and 120min during OGTT. At 0 and 120min of OGTT we measured: a) Coronary flow reserve (CFR) was assessed using Doppler echocardiography b) LV longitudinal strain (LS) of subendocardial, mid-myocardial and subepicardial layers, global LS (GLS), peak twisting (pTw), twisting (pTwVel) and untwisting velocity (pUtwVel), by speckle tracking echocardiography c) perfused boundary region (PBR) of the sublingual arterial microvessels; high PBR values represent reduced glycocalyx thickness. Insulin sensitivity was evaluated using Matsuda and insulin sensitivity index (ISI).

Results: FDR and dysglycaemics had higher fasting insulin and PBR, reduced ISI, Matsuda index as well as reduced CFR (2.54 ± 0.5 vs. 2.45 ± 0.3 vs. 2.74 ± 0.5), GLS ($- 18.4 \pm 2.6$ and $- 16.8 \pm 2.0$ vs. $- 19.2 \pm 2.4\%$), subendocardial LS ($- 19.0 \pm 4.2$ and $- 17.9 \pm 3.0$ vs. $- 20.1 \pm 3.4\%$), pTw (14.4 ± 4.4 and 15.6 ± 6.4 vs. 16.9 ± 6.5 deg) and pUtwVel and increased PWV (8.9

± 1.1 vs. 10.3 ± 2.4 vs. 8.0 ± 1.5 m/sec), Alx (23.8 ± 13.6 vs. 26.5 ± 14.4 vs. $17.7 \pm 14\%$) and cSBP than normoglycaemics ($p < 0.05$ for all comparisons). During OGTT, Alx was similarly reduced in both normoglycaemic and FDR ($p < 0.05$) at peak insulin levels (60 min) though FDR had 2 - fold higher insulin than normoglycaemics. Alx was increased in dysglycaemics after peak glucose levels, at 120 min ($p < 0.05$). CFR was reduced by 10% and 15% at 120 min in FDR and dysglycaemic respectively, while remained unchanged in normoglycaemics ($p < 0.05$). The percent reduction of CFR was related with the percent increase of glucose levels, ISI and Matsuda index ($p < 0.05$). ISI was related with baseline PBR, GLS and pTw in all subjects ($p < 0.05$). Compared to baseline, GLS and the subendocardial LS decreased while pTw, pTwVel, pUtwVel increased in FDR and dysglycaemics post - OGTT ($p < 0.05$) indicating prevalence of the motion of the subepicardial over a dysfunctioning subendocardial myocardial helix. Increased PBR was related with impaired deformation markers at 0 and 120 min of OGTT ($p < 0.05$).

Conclusions: First - degree relatives and dysglycaemic patients have impaired arterial and coronary microcirculatory function and reduced glycocalyx thickness related with impaired LV longitudinal, twisting - untwisting function. Insulin resistance determines acute vascular responses during postprandial hyperglycemia. Postprandial hyperglycemia when combined with insulin resistance causes LV longitudinal dysfunction leading to increased LV twisting.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΧ. Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035-87.
2. Gerstein HC. Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 82-5.
3. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.
4. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
5. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-405.
6. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141: 413-20.

7. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-31.
8. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW; Framingham Offspring Study. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1845-50.
9. de Vegt F, Dekker JM, Ruhé HG et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42: 926-31.
10. Sugden PH, Clerk A. Act like a woman: gender differences in susceptibility to cardiovascular disease. *Circ Res* 2001; 88: 975-7.
11. Waller BF, Palumbo PJ, Lie JT, Roberts WC. Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years. Analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med* 1980; 69: 498-506.
12. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-12.
13. Deanfield J, Donald A, Ferri C et al; Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 7-17.

14. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J et al; Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 233-46.
15. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-6.
16. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115: 1285-95.
17. Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M et al. Role of endothelin-1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 2001; 104: 1114-8.
18. Stamler JS, Lamas S, Fang FC. Nitrosylation. the prototypic redox-based signaling mechanism. *Cell* 2001; 106: 675-83.
19. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
20. Rhee SG. Cell signaling. H₂O₂, a necessary evil for cell signaling. *Science* 2006; 312: 1882-3.
21. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23: 599-622.

22. Woywodt A, Bahlmann FH, De Groot K, Haller H, Haubitz M. Circulating endothelial cells: life, death, detachment and repair of the endothelial cell layer. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1728-30.
23. Asahara T, Murohara T, Sullivan A et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964-7.
24. Hill JM, Zalos G, Halcox JP et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348: 593-600.
25. Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1996; 98: 894-8.
26. Potenza MA, Marasciulo FL, Chieppa DM et al. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H813-22.
27. Τούσουλης Δ. Αντίσταση στην ινσουλίνη και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Στο Τούσουλης Δ. Στεφανιαία νόσος. Από την παθοφυσιολογία στη θεραπεία. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Γιάννης Β. Παρισιάνος, 2016: 63-5.
28. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* 1990; 85: 1844-52.
29. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994; 94: 1172-9.

30. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest* 1994; 94: 2511-5.
31. Verma S, Arikawa E, Yao L, Laher I, McNeill JH. Insulin-induced vasodilation is dependent on tetrahydrobiopterin synthesis. *Metabolism* 1998; 47: 1037-9.
32. Vollenweider P, Tappy L, Randin D et al. Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans. *J Clin Invest* 1993; 92: 147-54.
33. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 2246-52.
34. Eringa EC, Stehouwer CD, Merlijn T, Westerhof N, Sipkema P. Physiological concentrations of insulin induce endothelin-mediated vasoconstriction during inhibition of NOS or PI3-kinase in skeletal muscle arterioles. *Cardiovasc Res* 2002; 56: 464-71.
35. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601-10.
36. Hunter SJ, Garvey WT. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. *Am J Med* 1998; 105: 331-45.

37. Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world: a growing challenge. *N Engl J Med* 2007; 356: 213-5.
38. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806.
39. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 1888-904.
40. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation* 2012; 126: 753-67.
41. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318-27.
42. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Lüscher TF. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation* 1997; 96: 25-8.
43. Paneni F, Mocharla P, Akhmedov A, et al. Gene silencing of the mitochondrial adaptor p66(Shc) suppresses vascular hyperglycemic memory in diabetes. *Circ Res* 2012; 111: 278-89.
44. Cosentino F, Eto M, De Paolis P et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation* 2003; 107: 1017-23.

45. Camici GG, Schiavoni M, Francia P et al. Genetic deletion of p66(Shc) adaptor protein prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 5217-22.
46. Cosentino F, Francia P, Camici GG, Pelicci PG, Lüscher TF, Volpe M. Final common molecular pathways of aging and cardiovascular disease: role of the p66Shc protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 622-8.
47. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 410-5.
48. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation--mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1771-6.
49. Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease: clinical implications. *Am J Cardiol* 2008; 102: 5L-9L.
50. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation* 2010; 121: 110-22.
51. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007; 262: 157-72.
52. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation* 2011; 123: 798-813.

53. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2791-5.
54. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res* 2006; 98: 596-605.
55. Clark RJ, McDonough PM, Swanson E et al. Diabetes and the accompanying hyperglycemia impairs cardiomyocyte calcium cycling through increased nuclear O-GlcNAcylation. *J Biol Chem* 2003; 278: 44230-7.
56. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286-8.
57. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.
58. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
59. Rowley K, O'Dea K, Best JD. Association of albuminuria and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 80-6.

60. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. State-of-the-art-lecture: Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999; 33: 537-41.
61. Monroe MB, Van Pelt RE, Schiller BC, Seals DR, Jones PP. Relation of leptin and insulin to adiposity-associated elevations in sympathetic activity with age in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1183-7.
62. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
63. Anand SS, Yi Q, Gerstein H et al. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 420-5.
64. Bastard JP, Piéroni L, Hainque B. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor 1 and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 192-201.
65. Jarajapu YP, Grant MB. The promise of cell-based therapies for diabetic complications: challenges and solutions. *Circ Res* 2010; 106: 854-69.
66. Gouverneur M, Berg B, Nieuwdorp M, Stroes E, Vink H. Vasculoprotective properties of the endothelial glycocalyx: effects of fluid shear stress. *J Intern Med* 2006; 259: 393-400.
67. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 2007; 454: 345-59.
68. Tarbell JM, Weinbaum S, Kamm RD. Cellular fluid mechanics and mechanotransduction. *Ann Biomed Eng* 2005; 33: 1719-23.

69. Van Teeffelen JW, Brands J, Stroes ES, Vink H. Endothelial glycocalyx: sweet shield of blood vessels. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17: 101-5.
70. van den Berg BM, Nieuwdorp M, Stroes ES, Vink H. Glycocalyx and endothelial (dys) function: from mice to men. *Pharmacol Rep* 2006; 58 Suppl: 75-80.
71. Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 300-10.
72. Becker BF, Chappell D, Jacob M. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit. *Basic Res Cardiol* 2010; 105: 687-701.
73. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Arch* 2000; 440: 653-66.
74. van den Berg B, Vink H. Glycocalyx perturbation: cause or consequence of damage to the vasculature? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H2174-5.
75. Kolářová H, Ambrůzová B, Svihálková Šindlerová L, Klinke A, Kubala L. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 694312.
76. Carey DJ. Syndecans: multifunctional cell-surface co-receptors. *Biochem J* 1997; 327: 1-16.
77. Fransson LA, Belting M, Cheng F, Jönsson M, Mani K, Sandgren S. Novel aspects of glypican glycobiochemistry. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 1016-24.

78. Iozzo RV. Perlecan: a gem of a proteoglycan. *Matrix Biol* 1994; 14: 203-8.
79. Kinsella MG, Bressler SL, Wight TN. The regulated synthesis of versican, decorin, and biglycan: extracellular matrix proteoglycans that influence cellular phenotype. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2004; 14: 203-34.
80. Rapraeger A. Transforming growth factor (type beta) promotes the addition of chondroitin sulfate chains to the cell surface proteoglycan (syndecan) of mouse mammary epithelia. *J Cell Biol* 1989; 109: 2509-18.
81. Mulivor AW, Lipowsky HH. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1672-80.
82. Gibson R, Kansas GS, Tedder TF, Furie B, Furie BC. Lectin and epidermal growth factor domains of P-selectin at physiologic density are the recognition unit for leukocyte binding. *Blood* 1995; 85: 151-8.
83. Kansas GS, Saunders KB, Ley K et al. A role for the epidermal growth factor-like domain of P-selectin in ligand recognition and cell adhesion. *J Cell Biol* 1994; 124: 609-18.
84. Sperandio M. Selectins and glycosyltransferases in leukocyte rolling in vivo. *FEBS J* 2006; 273: 4377-89.
85. Dole VS, Bergmeier W, Mitchell HA, Eichenberger SC, Wagner DD. Activated platelets induce Weibel-Palade-body secretion and leukocyte rolling in vivo: role of P-selectin. *Blood* 2005; 106: 2334-9.

86. Koedam JA, Cramer EM, Briend E, Furie B, Furie BC, Wagner DD. P-selectin, a granule membrane protein of platelets and endothelial cells, follows the regulated secretory pathway in AtT-20 cells. *J Cell Biol* 1992; 116: 617-25.
87. Sperandio M, Ley K. The physiology and pathophysiology of P-selectin. *Mod Asp Immunobiol* 2005; 15: 24-26
88. Jung U, Ley K. Regulation of E-selectin, P-selectin, and intercellular adhesion molecule 1 expression in mouse cremaster muscle vasculature. *Microcirculation* 1997; 4: 311-9.
89. Xiong JP, Stehle T, Goodman SL, Arnaout MA. Integrins, cations and ligands: making the connection. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1642-54.
90. Bombeli T, Schwartz BR, Harlan JM. Adhesion of activated platelets to endothelial cells: evidence for a GPIIb/IIIa-dependent bridging mechanism and novel roles for endothelial intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), alpha v beta 3 integrin, and GPIb alpha. *J Exp Med* 1998; 187: 329-39.
91. Rüegg C, Mariotti A. Vascular integrins: pleiotropic adhesion and signaling molecules in vascular homeostasis and angiogenesis. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 1135-57.
92. Müller AM, Hermanns MI, Cronen C, Kirkpatrick CJ. Comparative study of adhesion molecule expression in cultured human macro- and microvascular endothelial cells. *Exp Mol Pathol* 2002; 73:171-80.
93. Stewart RJ, Kashour TS, Marsden PA. Vascular endothelial platelet endothelial adhesion molecule-1 (PECAM-1) expression is decreased by TNF-alpha and IFN-gamma. Evidence for cytokine-induced

- destabilization of messenger ribonucleic acid transcripts in bovine endothelial cells. *J Immunol* 1996; 156: 1221-8.
94. Huang MT, Mason JC, Birdsey GM et al. Endothelial intercellular adhesion molecule (ICAM)-2 regulates angiogenesis. *Blood* 2005; 106: 1636-43.
95. López JA. The platelet glycoprotein Ib-IX complex. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5: 97-119.
96. Ruggeri ZM. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1335-42.
97. Berndt MC, Shen Y, Dopheide SM, Gardiner EE, Andrews RK. The vascular biology of the glycoprotein Ib-IX-V complex. *Thromb Haemost* 2001; 86: 178-88.
98. Tan L, Kowalska MA, Romo GM, Lopez JA, Darzynkiewicz Z, Niewiarowski S. Identification and characterization of endothelial glycoprotein Ib using viper venom proteins modulating cell adhesion. *Blood* 1999; 93: 2605-16.
99. Wu G, Essex DW, Meloni FJ et al. Human endothelial cells in culture and in vivo express on their surface all four components of the glycoprotein Ib/IX/V complex. *Blood* 1997; 90: 2660-9.
100. Huxley VH, Curry FE. Differential actions of albumin and plasma on capillary solute permeability. *Am J Physiol* 1991; 260: H1645-54.
101. Kresse H, Hausser H, Schönherr E, Bittner K. Biosynthesis and interactions of small chondroitin/dermatan sulphate proteoglycans. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32: 259-64.

102. Raman R, Sasisekharan V, Sasisekharan R. Structural insights into biological roles of protein-glycosaminoglycan interactions. *Chem Biol* 2005; 12: 267-77.
103. Zhuo L, Hascall VC, Kimata K. Inter-alpha-trypsin inhibitor, a covalent protein-glycosaminoglycan-protein complex. *J Biol Chem* 2004; 279: 38079-82.
104. Scott JE, Heatley F. Hyaluronan forms specific stable tertiary structures in aqueous solution: a ¹³C NMR study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 4850-5.
105. Scott JE, Thomlinson AM, Prehm P. Supramolecular organization in streptococcal pericellular capsules is based on hyaluronan tertiary structures. *Exp Cell Res* 2003; 285: 1-8.
106. Curry FE, Adamson RH. Endothelial glycocalyx: permeability barrier and mechanosensor. *Ann Biomed Eng* 2012; 40: 828-39.
107. Mulivor AW, Lipowsky HH. Role of glycocalyx in leukocyte-endothelial cell adhesion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1282-91.
108. van den Berg BM, Vink H, Spaan JA. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circ Res* 2003; 92: 592-4.
109. van Haaren PM, VanBavel E, Vink H, Spaan JA. Localization of the permeability barrier to solutes in isolated arteries by confocal microscopy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H2848-56.
110. Megens RT, Reitsma S, Schiffers PH et al. Two-photon microscopy of vital murine elastic and muscular arteries. Combined

- structural and functional imaging with subcellular resolution. *J Vasc Res* 2007; 44: 87-98.
111. Lipowsky HH. The endothelial glycocalyx as a barrier to leukocyte adhesion and its mediation by extracellular proteases. *Ann Biomed Eng* 2012; 40: 840-8.
112. Constantinescu AA, Vink H, Spaan JA. Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization of leukocytes at the endothelial surface. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1541-7.
113. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995; 75: 519-60.
114. Dewey CF Jr, Bussolari SR, Gimbrone MA Jr, Davies PF. The dynamic response of vascular endothelial cells to fluid shear stress. *J Biomech Eng* 1981; 103: 177-85.
115. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986; 250: H1145-9.
116. Tarbell JM, Pahakis MY. Mechanotransduction and the glycocalyx. *J Intern Med* 2006; 259: 339-50.
117. Broekhuizen LN, Mooij HL, Kastelein JJ, Stroes ES, Vink H, Nieuwdorp M. Endothelial glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 57-62.
118. Weinbaum S, Zhang X, Han Y, Vink H, Cowin SC. Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 7988-95.

119. Allen BL, Filla MS, Rapraeger AC. Role of heparan sulfate as a tissue-specific regulator of FGF-4 and FGF receptor recognition. *J Cell Biol* 2001; 155: 845-58.
120. Fromm JR, Hileman RE, Weiler JM, Linhardt RJ. Interaction of fibroblast growth factor-1 and related peptides with heparan sulfate and its oligosaccharides. *Arch Biochem Biophys* 1997; 346: 252-62.
121. Wang CS, Hartsuck J, McConathy WJ. Structure and functional properties of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1123: 1-17.
122. Wilsie LC, Orlando RA. The low density lipoprotein receptor-related protein complexes with cell surface heparan sulfate proteoglycans to regulate proteoglycan-mediated lipoprotein catabolism. *J Biol Chem* 2003; 278: 15758-64.
123. Lin X. Functions of heparan sulfate proteoglycans in cell signaling during development. *Development* 2004; 131: 6009-21.
124. Perrimon N, Bernfield M. Specificities of heparan sulphate proteoglycans in developmental processes. *Nature* 2000; 404: 725-8.
125. Quinsey NS, Greedy AL, Bottomley SP, Whisstock JC, Pike RN. Antithrombin: in control of coagulation. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 386-9.
126. Shimada K, Kobayashi M, Kimura S, Nishinaga M, Takeuchi K, Ozawa T. Anticoagulant heparin-like glycosaminoglycans on endothelial cell surface. *Jpn Circ J* 1991; 55: 1016-21.
127. Parker KA, Tollefsen DM. The protease specificity of heparin cofactor II. Inhibition of thrombin generated during coagulation. *J Biol Chem* 1985; 260: 3501-5.

128. Tovar AM, de Mattos DA, Stelling MP, Sarcinelli-Luz BS, Nazareth RA, Mourão PA. Dermatan sulfate is the predominant antithrombotic glycosaminoglycan in vessel walls: implications for a possible physiological function of heparin cofactor II. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1740: 45-53.
129. Weiler H, Isermann BH. Thrombomodulin. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1515-24.
130. Kato H. Regulation of functions of vascular wall cells by tissue factor pathway inhibitor: basic and clinical aspects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 539-48.
131. Ho G, Broze GJ Jr, Schwartz AL. Role of heparan sulfate proteoglycans in the uptake and degradation of tissue factor pathway inhibitor-coagulation factor Xa complexes. *J Biol Chem* 1997; 272: 16838-44.
132. Egbrink MG, Van Gestel MA, Broeders MA, et al. Regulation of microvascular thromboembolism in vivo. *Microcirculation* 2005; 12: 287-300.
133. Bode L, Eklund EA, Murch S, Freeze HH. Heparan sulfate depletion amplifies TNF-alpha-induced protein leakage in an in vitro model of protein-losing enteropathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G1015-23.
134. Bode L, Murch S, Freeze HH. Heparan sulfate plays a central role in a dynamic in vitro model of protein-losing enteropathy. *J Biol Chem* 2006; 281: 7809-15.

135. Li Q, Bolli R, Qiu Y, Tang XL, Murphree SS, French BA. Gene therapy with extracellular superoxide dismutase attenuates myocardial stunning in conscious rabbits. *Circulation* 1998; 98: 1438-48.
136. Chappell D, Westphal M, Jacob M. The impact of the glycocalyx on microcirculatory oxygen distribution in critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 155-62.
137. Henry CB, Duling BR. TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H2815-23.
138. van Golen RF, van Gulik TM, Heger M. Mechanistic overview of reactive species-induced degradation of the endothelial glycocalyx during hepatic ischemia/reperfusion injury. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 1382-402.
139. Pejler G, Abrink M, Ringvall M, Wernersson S. Mast cell proteases. *Adv Immunol* 2007; 95: 167-255.
140. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K et al. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology* 2007; 107: 776-84.
141. Chappell D, Jacob M, Rehm M et al. Heparinase selectively sheds heparan sulphate from the endothelial glycocalyx. *Biol Chem* 2008; 389: 79-82.
142. Singh A, Satchell SC, Neal CR, McKenzie EA, Tooke JE, Mathieson PW. Glomerular endothelial glycocalyx constitutes a barrier to protein permeability. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2885-93.

143. Singh A, Ramnath RD, Foster RR et al. Reactive oxygen species modulate the barrier function of the human glomerular endothelial glycocalyx. *PLoS One* 2013; 8: e55852.
144. Lipowsky HH. Protease Activity and the Role of the Endothelial Glycocalyx in Inflammation. *Drug Discov Today Dis Models* 2011; 8: 57-62.
145. Lipowsky HH, Lescanic A. The effect of doxycycline on shedding of the glycocalyx due to reactive oxygen species. *Microvasc Res* 2013; 90: 80-5.
146. Mulivor AW, Lipowsky HH. Inhibition of glycan shedding and leukocyte-endothelial adhesion in postcapillary venules by suppression of matrixmetalloprotease activity with doxycycline. *Microcirculation* 2009; 16: 657-66.
147. Yu WH, Woessner JF Jr. Heparan sulfate proteoglycans as extracellular docking molecules for matrilysin (matrix metalloproteinase 7). *J Biol Chem* 2000; 275: 4183-91.
148. Endo K, Takino T, Miyamori H et al. Cleavage of syndecan-1 by membrane type matrix metalloproteinase-1 stimulates cell migration. *J Biol Chem* 2003; 278: 40764-70.
149. Gronski TJ Jr, Martin RL, Kobayashi DK et al. Hydrolysis of a broad spectrum of extracellular matrix proteins by human macrophage elastase. *J Biol Chem* 1997; 272: 12189-94.
150. Suenaga N, Mori H, Itoh Y, Seiki M. CD44 binding through the hemopexin-like domain is critical for its shedding by membrane-type 1 matrix metalloproteinase. *Oncogene* 2005; 24: 859-68.

151. Constantinescu AA, Vink H, Spaan JA. Elevated capillary tube hematocrit reflects degradation of endothelial cell glycocalyx by oxidized LDL. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H1051-7.
152. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation* 2000; 101: 1500-2.
153. Chappell D, Jacob M, Paul O et al. The glycocalyx of the human umbilical vein endothelial cell: an impressive structure ex vivo but not in culture. *Circ Res* 2009; 104: 1313-7.
154. Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Jacob M et al. TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. *Basic Res Cardiol* 2009; 104: 78-89.
155. Colburn P, Kobayashi E, Buonassisi V. Depleted level of heparan sulfate proteoglycan in the extracellular matrix of endothelial cell cultures exposed to endotoxin. *J Cell Physiol* 1994; 159: 121-30.
156. Henry CB, Duling BR. Permeation of the luminal capillary glycocalyx is determined by hyaluronan. *Am J Physiol* 1999; 277: H508-14.
157. Huxley VH, Williams DA. Role of a glycocalyx on coronary arteriole permeability to proteins: evidence from enzyme treatments. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H1177-85.
158. Jeansson M, Granqvist AB, Nyström JS, Haraldsson B. Functional and molecular alterations of the glomerular barrier in long-term diabetes in mice. *Diabetologia* 2006; 49: 2200-9.

159. Jeansson M, Haraldsson B. Morphological and functional evidence for an important role of the endothelial cell glycocalyx in the glomerular barrier. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F111-6.
160. Henrich M, Gruss M, Weigand MA. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalix. *ScientificWorldJournal* 2010; 10: 917-23.
161. Mochizuki S, Vink H, Hiramatsu O et al. Role of hyaluronic acid glycosaminoglycans in shear-induced endothelium-derived nitric oxide release. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H722-6.
162. VanTeeffelen JW, Brands J, Jansen C, Spaan JA, Vink H. Heparin impairs glycocalyx barrier properties and attenuates shear dependent vasodilation in mice. *Hypertension* 2007; 50: 261-7.
163. Maksimenko AV, Turashev AD. No-reflow phenomenon and endothelial glycocalyx of microcirculation. *Biochem Res Int* 2012; 2012: 859231.
164. Bernfield M, Götte M, Park PW et al. Functions of cell surface heparan sulfate proteoglycans. *Annu Rev Biochem* 1999; 68: 729-77.
165. Termeer CC, Hennies J, Voith U et al. Oligosaccharides of hyaluronan are potent activators of dendritic cells. *J Immunol* 2000; 165: 1863-70.
166. Perrin RM, Harper SJ, Bates DO. A role for the endothelial glycocalyx in regulating microvascular permeability in diabetes mellitus. *Cell Biochem Biophys* 2007; 49: 65-72.
167. Onat D, Brillion D, Colombo PC, Schmidt AM. Human vascular endothelial cells: a model system for studying vascular inflammation in diabetes and atherosclerosis. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 193-202.

168. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 1127-32.
169. Nieuwdorp M, van Haefen TW, Gouverneur MC et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes* 2006; 55: 480-6.
170. Salmon AH, Satchell SC. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. *J Pathol* 2012; 226: 562-74.
171. Yuan SY, Ustinova EE, Wu MH et al. Protein kinase C activation contributes to microvascular barrier dysfunction in the heart at early stages of diabetes. *Circ Res* 2000; 87: 412-7.
172. Zuurbier CJ, Demirci C, Koeman A, Vink H, Ince C. Short-term hyperglycemia increases endothelial glycocalyx permeability and acutely decreases lineal density of capillaries with flowing red blood cells. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 99: 1471-6.
173. Kelly R, Ruane-O'Hora T, Noble MI, Drake-Holland AJ, Snow HM. Differential inhibition by hyperglycaemia of shear stress- but not acetylcholine-mediated dilatation in the iliac artery of the anaesthetized pig. *J Physiol* 2006; 573: 133-45.
174. Title LM, Cummings PM, Giddens K, Nassar BA. Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes: an effect prevented by vitamins C and E. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2185-91.

175. Deckert T, Kofoed-Enevoldsen A, Vidal P, Nørgaard K, Andreasen HB, Feldt-Rasmussen B. Size- and charge selectivity of glomerular filtration in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetologia* 1993; 36: 244-51.
176. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53: 2646-55.
177. Singh A, Fridén V, Dasgupta I et al. High glucose causes dysfunction of the human glomerular endothelial glycocalyx. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F40-8.
178. Lennon FE, Singleton PA. Hyaluronan regulation of vascular integrity. *Am J Cardiovasc Dis* 2011; 1: 200-13.
179. Nieuwdorp M, Holleman F, de Groot E et al. Perturbation of hyaluronan metabolism predisposes patients with type 1 diabetes mellitus to atherosclerosis. *Diabetologia* 2007; 50: 1288-93.
180. Adamson RH, Zeng M, Adamson GN, Lenz JF, Curry FE. PAF- and bradykinin-induced hyperpermeability of rat venules is independent of actin-myosin contraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H406-17.
181. Satchell SC, Tooke JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? *Diabetologia* 2008; 51: 714-25.
182. Luft JH. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fed Proc* 1966; 25: 1773-83.

183. Ueda A, Shimomura M, Ikeda M, Yamaguchi R, Tanishita K. Effect of glycocalyx on shear-dependent albumin uptake in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H2287-94.
184. Klitzman B, Duling BR. Microvascular hematocrit and red cell flow in resting and contracting striated muscle. *Am J Physiol* 1979; 237: H481-90.
185. Hjalmarsson C, Johansson BR, Haraldsson B. Electron microscopic evaluation of the endothelial surface layer of glomerular capillaries. *Microvasc Res* 2004; 67: 9-17.
186. Rostgaard J, Qvortrup K. Electron microscopic demonstrations of filamentous molecular sieve plugs in capillary fenestrae. *Microvasc Res* 1997; 53: 1-13.
187. Rostgaard J, Qvortrup K. Sieve plugs in fenestrae of glomerular capillaries--site of the filtration barrier? *Cells Tissues Organs* 2002; 170: 132-8.
188. Vink H, Duling BR. Identification of distinct luminal domains for macromolecules, erythrocytes, and leukocytes within mammalian capillaries. *Circ Res* 1996; 79: 581-9.
189. Han YF, Weinbaum S, Spaan JAE, Vink H. Large-deformation analysis of the elastic recoil of fibre layers in a Brinkman medium with application to the endothelial glycocalyx. *J Fluid Mech* 2006; 554: 217-35.
190. Secomb TW, Hsu R, Pries AR. A model for red blood cell motion in glycocalyx-lined capillaries. *Am J Physiol* 1998; 274: H1016-22.

191. Vink H, Duling BR. Capillary endothelial surface layer selectively reduces plasma solute distribution volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H285-9.
192. Rubio-Gayosso I, Platts SH, Duling BR. Reactive oxygen species mediate modification of glycocalyx during ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H2247-56.
193. den Uil CA, Klijn E, Lagrand WK et al. The microcirculation in health and critical disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51: 161-70.
194. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL et al. Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. *J Appl Physiol (1985)* 2008; 104: 845-52.
195. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibition protects against endotoxin-induced endothelial glycocalyx perturbation. *Atherosclerosis* 2009; 202: 296-303.
196. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18: 775-89.
197. Vlahu CA, Lemkes BA, Struijk DG, Koopman MG, Krediet RT, Vink H. Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1900-8.
198. Barker AL, Konopatskaya O, Neal CR et al. Observation and characterization of the glycocalyx of viable human endothelial cells using confocal laser scanning microscopy. *Phys Chem Chem Phys* 2004; 6: 1006-11.

199. Florian JA, Kosky JR, Ainslie K, Pang Z, Dull RO, Tarbell JM. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells. *Circ Res* 2003; 93: e136-42.
200. van Zandvoort M, Engels W, Douma K et al. Two-photon microscopy for imaging of the (atherosclerotic) vascular wall: a proof of concept study. *J Vasc Res* 2004; 41: 54-63.
201. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932-43.
202. Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30: 97-107.
203. Wendt T, Bucciarelli L, Qu W et al. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and vascular inflammation: insights into the pathogenesis of macrovascular complications in diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 228-37.
204. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-52.
205. Blacher J, Amah G, Girerd X et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1326-34.

206. Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. 6th ed. London: Hodder Arnold, 2011: 83-97.
207. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
208. Safar ME, O'Rourke MF. (eds) *Handbook of Hypertension: Arterial Stiffness in Hypertension Vol. 23*. Edinburgh: Elsevier, 2006.
209. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure--a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 975-84.
210. Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness and wave reflections (augmentation index) as cardiovascular risk factors in hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2: 13-24.
211. Vlachopoulos C, O'Rourke M. Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. *Curr Probl Cardiol* 2000; 25: 303-67.
212. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80: 1652-9.
213. Safar ME, Blacher J, Mourad JJ, London GM. Stiffness of carotid artery wall material and blood pressure in humans: application to antihypertensive therapy and stroke prevention. *Stroke* 2000; 31: 782-90.

214. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864-9.
215. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Clinical appraisal of arterial stiffness: the Argonauts in front of the Golden Fleece. *Heart* 2006; 92: 1544-50.
216. Stefanadis C, Dernellis J, Vlachopoulos C et al. Aortic function in arterial hypertension determined by pressure-diameter relation: effects of diltiazem. *Circulation* 1997; 96: 1853-8.
217. Laurent S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 26: 355-62.
218. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension* 2004; 43: 176-81.
219. Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD; Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 875-82.
220. Pitsavos C, Toutouzas K, Dernellis J et al. Aortic stiffness in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1998; 135: 604-8.

221. Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, Assisi A, Volpe M. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens* 2005; 23: 1211-6.
222. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, Boudoulas H. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1300-4.
223. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-9.
224. London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001; 38: 434-8.
225. Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Panagiotakos D et al. Smoking and caffeine have a synergistic detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1911-7.
226. Zebekakis PE, Nawrot T, Thijs L et al. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *J Hypertens* 2005; 23: 1839-46.
227. Wildman RP, Farhat GN, Patel AS et al. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension* 2005; 45: 187-92.
228. Ikonomidis I, Mazarakis A, Papadopoulos C et al. Weight loss after bariatric surgery improves aortic elastic properties and left ventricular function in individuals with morbid obesity: a 3-year follow-up study. *J Hypertens* 2007; 25: 439-47.

229. Booth AD, Wallace S, McEniery CM et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 581-8.
230. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension* 2005; 46: 194-9.
231. Ikonomidis I, Lekakis J, Stamatelopoulos K, Markomihelakis N, Kaklamanis PG, Mavrikakis M. Aortic elastic properties and left ventricular diastolic function in patients with Adamantiades-Behcet's disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1075-81.
232. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 969-74.
233. Kullo IJ, Seward JB, Bailey KR et al. C-reactive protein is related to arterial wave reflection and stiffness in asymptomatic subjects from the community. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1123-9.
234. Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 269-76.
235. Powell JT, Turner RJ, Sian M, Debasso R, Länne T. Influence of fibrillin-1 genotype on the aortic stiffness in men. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 99: 1036-40.
236. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005; 45: 1050-5.

237. Weber T, Auer J, O'Rourke MF et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109: 184-9.
238. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2046-50.
239. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
240. Lekakis JP, Ikonomidis I, Protogerou AD et al. Arterial wave reflection is associated with severity of extracoronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 236-42.
241. Duprez DA, Cohn JN. Arterial stiffness as a risk factor for coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9: 139-44.
242. Stefanadis C, Dernellis J, Tsiamis E et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 2000; 21: 390-6.
243. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
244. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin

- concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation* 1995; 91: 1432-43.
245. De Angelis L, Millasseau SC, Smith A et al. Sex differences in age-related stiffening of the aorta in subjects with type 2 diabetes. *Hypertension* 2004; 44: 67-71.
246. Riley WA, Freedman DS, Higgs NA, Barnes RW, Zinkgraf SA, Berenson GS. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. *Bogalusa Heart Study. Arteriosclerosis* 1986; 6: 378-86.
247. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood blood pressure as a predictor of arterial stiffness in young adults: the bogalusa heart study. *Hypertension* 2004; 43: 541-6.
248. Hopkins KD, Lehmann ED, Jones RL, Turay RC, Gosling RG. A family history of NIDDM is associated with decreased aortic distensibility in normal healthy young adult subjects. *Diabetes Care* 1996; 19: 501-3.
249. Megnien JL, Simon A, Valensi P, Flaud P, Merli I, Levenson J. Comparative effects of diabetes mellitus and hypertension on physical properties of human large arteries. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1562-8.
250. Brooks B, Molyneaux L, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1722-7.
251. Wilkinson IB, MacCallum H, Rooijmans DF et al. Increased augmentation index and systolic stress in type 1 diabetes mellitus. *QJM* 2000; 93: 441-8.

252. Haller MJ, Samyn M, Nichols WW et al. Radial artery tonometry demonstrates arterial stiffness in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2911-7.
253. Lacy PS, O'Brien DG, Stanley AG, Dewar MM, Swales PP, Williams B. Increased pulse wave velocity is not associated with elevated augmentation index in patients with diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1937-44.
254. Urbina EM, Kimball TR, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2010; 28:1692-8.
255. Brooks BA, Molyneaux LM, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2001; 18: 374-80.
256. Ravikumar R, Deepa R, Shanthirani C, Mohan V. Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and nondiabetic subjects (The Chennai Urban Population Study [CUPS-9]). *Am J Cardiol* 2002; 90: 702-7.
257. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N et al. Augmentation of central arterial pressure as a marker of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 59: 153-61.
258. Westerbacka J, Leinonen E, Salonen JT et al. Increased augmentation of central blood pressure is associated with increases in carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2005; 48: 1654-62.
259. Maple-Brown LJ, Piers LS, O'Rourke MF, Celermajer DS, O'Dea K. Central obesity is associated with reduced peripheral wave reflection

- in Indigenous Australians irrespective of diabetes status. *J Hypertens* 2005; 23: 1403-7.
260. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR; ACCT Investigators. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1753-60.
261. Namasivayam M, McDonnell BJ, McEniery CM, O'Rourke MF; Anglo-Cardiff Collaborative Trial Study Investigators. Does wave reflection dominate age-related change in aortic blood pressure across the human life span? *Hypertension* 2009; 53: 979-85.
262. McGavock JM, Lingvay I, Zib I et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation* 2007; 116: 1170-5.
263. Ruberg FL. Myocardial lipid accumulation in the diabetic heart. *Circulation* 2007; 116: 1110-2.
264. Miyashita H, Ikeda U, Tsuruya Y, Sekiguchi H, Shimada K, Yaginuma T. Noninvasive evaluation of the influence of aortic wave reflection on left ventricular ejection during auxotonic contraction. *Heart Vessels* 1994; 9: 30-9.
265. Denardo SJ, Nandyala R, Freeman GL, Pierce GL, Nichols WW. Pulse wave analysis of the aortic pressure waveform in severe left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 149-56.
266. Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation* 2003; 107: 2089-95.

267. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368: 29-36.
268. Cockcroft JR, Wilkinson IB. Arterial stiffness and pulse contour analysis: an age old concept revisited. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 379-80.
269. Brooks B, Molyneaux L, Yue DK. Where is the evidence that radial artery tonometry can be used to accurately and noninvasively predict central aortic blood pressure in patients with diabetes? (Response to Lehmann). *Diabetes Care* 2000; 23: 870.
270. Franklin SS, Wong ND, Larson MG, Kannel WB, Levy D. How important is pulse pressure as a predictor of cardiovascular risk? *Hypertension* 2002; 39: E12-3.
271. Cardillo C, Campia U, Bryant MB, Panza JA. Increased activity of endogenous endothelin in patients with type II diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 1783-7.
272. Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, Hoffman JI. Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circ Res* 1972; 30: 67-81.
273. Buckberg GD, Towers B, Paglia DE, Mulder DG, Maloney JV. Subendocardial ischemia after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 669-84.
274. Hoffman JI, Buckberg GD. The myocardial supply:demand ratio-- a critical review. *Am J Cardiol* 1978; 41: 327-32.

275. Abhayaratna WP, Barnes ME, O'Rourke MF et al. Relation of arterial stiffness to left ventricular diastolic function and cardiovascular risk prediction in patients \geq 65 years of age. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1387-92.
276. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Punzengruber C, Kvas E, Eber B. Prolonged mechanical systole and increased arterial wave reflections in diastolic dysfunction. *Heart* 2006; 92: 1616-22.
277. Weber T, O'Rourke MF, Ammer M, Kvas E, Punzengruber C, Eber B. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1194-202.
278. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 5-10.
279. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000; 101: 2271-6.
280. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1943-9.
281. Gustafsson I, Hildebrandt P. Early failure of the diabetic heart. *Diabetes Care* 2001; 24: 3-4.

282. Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulation* 2002; 105: 1727-33.
283. Hatsuda S, Shoji T, Shinohara K et al. Regional arterial stiffness associated with ischemic heart disease in type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13: 114-21.
284. Dimitrow PP, Galderisi M, Rigo F. The non-invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2005; 3: 18.
285. Ganz P, Ganz W: Coronary blood flow and myocardial ischemia. In *Heart Disease* Edited by: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. New York: W.B. Saunders; 2001: 1087-113.
286. Hoffman JI. Problems of coronary flow reserve. *Ann Biomed Eng* 2000; 28: 884-96.
287. Klocke FJ. Measurements of coronary flow reserve: defining pathophysiology versus making decisions about patient care. *Circulation* 1987; 76: 1183-9.
288. Mosher P, Ross J Jr, Mcfate PA, Shaw RF. Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. *Circ Res* 1964; 14: 250-9.
289. Dimitrow PP: Coronary flow reserve – measurement and application: focus on transthoracic Doppler echocardiography. Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic Publishers; 2002.
290. Dimitrow PP. Transthoracic Doppler echocardiography - noninvasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment. *Cardiovasc Ultrasound* 2003; 1: 4.

291. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP et al. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 2002; 105: 470-6.
292. Choudhury L, Elliott P, Rimoldi O et al. Transmural myocardial blood flow distribution in hypertrophic cardiomyopathy and effect of treatment. *Basic Res Cardiol* 1999; 94: 49-59.
293. Lorenzoni R, Gistri R, Cecchi F et al. Coronary vasodilator reserve is impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 136: 972-81.
294. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002; 346: 1948-53.
295. Οικονομίδης Ι. Ηχωκαρδιογραφική εκτίμηση στεφανιαίας εφεδρείας ταχυτήτων. Στο Κρεμαστινός Δ. Καρδιολογία, Τόμος 2, Εξελίξεις στην Καρδιολογία. 2^η Έκδοση. Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2009: 779-91.
296. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T et al. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1251-9.
297. Youn HJ, Foster E. Demonstration of coronary artery flow using transthoracic Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 178-85.

298. Voci P, Pizzuto F, Romeo F. Coronary flow: a new asset for the echo lab? *Eur Heart J* 2004; 25: 1867-79.
299. Pizzuto F, Voci P, Mariano E, Puddu PE, Sardella G, Nigri A. Assessment of flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography and venous adenosine infusion before and after left anterior descending coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 155-62.
300. Ahmari SA, Modesto K, Bunch J et al. Doppler derived coronary flow reserve during dobutamine stress echocardiography further improves detection of myocardial ischemia. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 134-40.
301. Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2008; 117: 2662-9.
302. Ikonomidis I, Lekakis J, Papadopoulos C et al. Incremental value of pulse wave velocity in the determination of coronary microcirculatory dysfunction in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2008; 21: 806-13.
303. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974; 33: 87-94.
304. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 459-74.

305. Krams R, Kofflard MJ, Duncker DJ et al. Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation. *Circulation* 1998; 97: 230-3.
306. Schwartzkopff B, Mundhenke M, Strauer BE. Alterations of the architecture of subendocardial arterioles in patients with hypertrophic cardiomyopathy and impaired coronary vasodilator reserve: a possible cause for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1089-96.
307. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993; 88: 993-1003.
308. Picano E, Pálincás A, Amyot R. Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19: 1177-83.
309. Tadamura E, Yoshibayashi M, Yonemura T et al. Significant regional heterogeneity of coronary flow reserve in paediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:1340-8.
310. Nitenberg A, Foulst JM, Antony I, Blanchet F, Rahali M. Coronary flow and resistance reserve in patients with chronic aortic regurgitation, angina pectoris and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 478-86.
311. Canetti M, Akhter MW, Lerman A et al. Evaluation of myocardial blood flow reserve in patients with chronic congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1246-9.
312. Santagata P, Rigo F, Gherardi S et al. Clinical and functional determinants of coronary flow reserve in non-ischemic dilated

- cardiomyopathy: an echocardiographic study. *Int J Cardiol* 2005; 105: 46-52.
313. Akasaka T, Yoshida K, Hozumi T et al. Retinopathy identifies marked restriction of coronary flow reserve in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 935-41.
314. Youn HJ, Park CS, Cho EJ et al. Pattern of exercise-induced ST change is related to coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary angiogram. *Int J Cardiol* 2005; 101: 299-304.
315. Schäfer S, Kelm M, Mingers S, Strauer BE. Left ventricular remodeling impairs coronary flow reserve in hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20: 1431-7.
316. Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovasc Ultrasound* 2005; 3: 8.
317. Dayanikli F, Grambow D, Muzik O, Mosca L, Rubenfire M, Schwaiger M. Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. *Circulation* 1994; 90: 808-17.
318. Yeung A, Hodgson J, Winniford M et al. Assessment of coronary vascular reactivity after cholesterol lowering. [Abstract]. *Circulation* 1996; 94(suppl I): 402.
319. Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI et al. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with

- coronary artery disease. A potential noninvasive marker of healing coronary endothelium. *Circulation* 1994; 89: 1530-8.
320. Czernin J, Barnard RJ, Sun KT et al. Effect of short-term cardiovascular conditioning and low-fat diet on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1995; 92: 197-204.
321. Brush JE Jr, Cannon RO 3rd, Schenke WH et al. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1988; 319: 1302-7.
322. Erdogan D, Yildirim I, Ciftci O et al. Effects of normal blood pressure, prehypertension, and hypertension on coronary microvascular function. *Circulation* 2007; 115: 593-9.
323. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E, Attali JR. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 1993; 42: 1017-25.
324. Yokoyama I, Momomura S, Ohtake T et al. Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1472-7.
325. Pitkänen OP, Nuutila P, Raitakari OT et al. Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. *Diabetes* 1998; 47: 248-54.
326. Sackett DL, Gibson RW, Bross ID, Pickren JW. Relation between aortic atherosclerosis and the use of cigarettes and alcohol. An autopsy study. *N Engl J Med* 1968; 279: 1413-20.

327. Kaufmann PA, Gneccchi-Rusccone T, di Terlizzi M, Schäfers KP, Lüscher TF, Camici PG. Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function. *Circulation* 2000; 102: 1233-8.
328. Kern MJ, Bach RG, Mechem CJ et al. Variations in normal coronary vasodilatory reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1154-60.
329. Senneff MJ, Geltman EM, Bergmann SR. Noninvasive delineation of the effects of moderate aging on myocardial perfusion. *J Nucl Med* 1991; 32: 2037-42.
330. Galiuto L, Sestito A, Barchetta S et al. Noninvasive evaluation of flow reserve in the left anterior descending coronary artery in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1378-83.
331. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1659-64.
332. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 499-506.
333. Camici P, Chiriatti G, Lorenzoni R et al. Coronary vasodilation is impaired in both hypertrophied and nonhypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a study with nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 879-86.

334. Camici PG, Cecchi F, Monteregegi A, Salvadori PA, Dolara A, L'Abbate A. Dipyridamole – induced subendocardial underperfusion in hypertrophic cardiomyopathy assessed by positron – emission tomography. *Coron Artery Dis* 1991; 2: 837-41.
335. Gistri R, Cecchi F, Choudhury L et al. Effect of verapamil on absolute myocardial blood flow in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 363-8.
336. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 545-57.
337. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 1027-35.
338. Olivotto I, Cecchi F, Gistri R et al. Relevance of coronary microvascular flow impairment to long-term remodeling and systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1043-8.
339. Neglia D, Parodi O, Gallopin M et al. Myocardial blood flow response to pacing tachycardia and to dipyridamole infusion in patients with dilated cardiomyopathy without overt heart failure. A quantitative assessment by positron emission tomography. *Circulation* 1995; 92: 796-804.
340. Opherk D, Schwarz F, Mall G, Manthey J, Baller D, Kübler W. Coronary dilatatory capacity in idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 16 patients. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1657-62.

341. Ikonomidis I, Parissis JT, Paraskevaidis I et al. Effects of levosimendan on coronary artery flow and cardiac performance in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 1172-7.
342. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 186-93.
343. Meimoun P, Malaquin D, Benali T, Tribouilloy C. Assessment of coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography in left apical ballooning syndrome. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 78-9.
344. Meimoun P, Malaquin D, Sayah S et al. The coronary flow reserve is transiently impaired in tako-tsubo cardiomyopathy: a prospective study using serial Doppler transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 72-7.
345. Elliott PM, Kindler H, Shah JS et al. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson-Fabry disease and the effect of treatment with alpha galactosidase A. *Heart* 2006; 92: 357-60.
346. Marcus ML, Harrison DG, Chilian WM et al. Alterations in the coronary circulation in hypertrophied ventricles. *Circulation* 1987; 75: 119-25.
347. Choudhury L, Rosen SD, Patel D, Nihoyannopoulos P, Camici PG. Coronary vasodilator reserve in primary and secondary left ventricular hypertrophy. A study with positron emission tomography. *Eur Heart J* 1997; 18: 108-16.
348. Omran H, Fehske W, Rabahieh R, Hagendorff A, Lüderitz B. Relation between symptoms and profiles of coronary artery blood flow

- velocities in patients with aortic valve stenosis: a study using transoesophageal Doppler echocardiography. *Heart* 1996; 75: 377-83.
349. Schwartzkopff B, Frenzel H, Dieckerhoff J et al. Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis. *Eur Heart J* 1992; 13 Suppl D: 17-23.
350. Ciftci O, Yilmaz S, Topcu S et al. Impaired coronary microvascular function and increased intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2008; 198: 332-7.
351. Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P et al. Autoimmun Rev 2009; 8: 281-6. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 281-6.
352. Sulli A, Ghio M, Bezante GP et al. Blunted coronary flow reserve in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 505-9.
353. Marks DS, Gudapati S, Prisant LM et al. Mortality in patients with microvascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6: 304-9.
354. Rigo F, Cortigiani L, Gherardi S et al. The prognostic meaning of coronary flow reserve assessed by Doppler echocardiography in nonischemic dilated cardiomyopathy. [Abstract]. *Circulation* 2004; 110: III-511.
355. Rigo F, Pasanisi E, Gherardi S et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: a echocardiographic study. [Abstract]. *Eur Heart J* 2004; 25: 16.
356. Britten MB, Zeiher AM, Schächinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts

- adverse cardiovascular long-term outcome. *Coron Artery Dis.* 2004; 15: 259-64.
357. Sonne MP, Højbjerg L, Alibegovic AA, Vaag A, Stallknecht B, Dela F. Impaired endothelial function and insulin action in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2009; 58: 93-101.
358. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101: 1780-4.
359. Ikonomidis I, Tzortzis S, Papaioannou T et al. Incremental value of arterial wave reflections in the determination of left ventricular diastolic dysfunction in untreated patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2008; 22: 687-98.
360. Kobayashi K, Akishita M, Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2004; 173: 13-8.
361. Ikonomidis I, Stamatelopoulos K, Lekakis J, Vamvakou GD, Kremastinos DT. Inflammatory and non-invasive vascular markers: the multimarker approach for risk stratification in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008; 199: 3-11.
362. Li CH, Wu JS, Yang YC, Shih CC, Lu FH, Chang CJ. Increased arterial stiffness in subjects with impaired glucose tolerance and newly

- diagnosed diabetes but not isolated impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E658-62.
363. Westerbacka J, Seppälä-Lindroos A, Yki-Järvinen H. Resistance to acute insulin induced decreases in large artery stiffness accompanies the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5262-8.
364. Tamminen M, Westerbacka J, Vehkavaara S, Yki-Järvinen H. Insulin-induced decreases in aortic wave reflection and central systolic pressure are impaired in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2314-9.
365. Vaag A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H. Decreased insulin activation of glycogen synthase in skeletal muscles in young nonobese Caucasian first-degree relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992; 89: 782-8.
366. Miyazaki C, Takeuchi M, Yoshitani H, Otani S, Sakamoto K, Yoshikawa J. Optimum hypoglycemic therapy can improve coronary flow velocity reserve in diabetic patients: demonstration by transthoracic doppler echocardiography. *Circ J* 2003; 67: 945-50.
367. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Bovenzi F, Picano E, Sicari R. Implication of the continuous prognostic spectrum of Doppler echocardiographic derived coronary flow reserve on left anterior descending artery. *Am J Cardiol* 2010; 105: 158-62.
368. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S et al. Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with

- negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1354-61.
369. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004; 25: 543-67.
370. Fang ZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick TH. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 611-7.
371. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2034-41.
372. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 234-43.
373. Tadic M, Ilic S, Cuspidi C et al. Left Ventricular Mechanics in Untreated Normotensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Two- and Three-dimensional Speckle Tracking Study. *Echocardiography* 2015; 32: 947-55.
374. Marechal X, Favory R, Joulin O et al. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. *Shock* 2008; 29: 572-6.
375. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; (Suppl 1): S11-S24.

376. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-70.
377. Ikonomidis I, Tzortzis S, Andreadou I et al. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 619-28.
378. Ikonomidis I, Tzortzis S, Triantafyllidi H et al. Association of impaired left ventricular twisting-untwisting with vascular dysfunction, neurohumoral activation and impaired exercise capacity in hypertensive heart disease. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 1240-51.
379. Raptis AE, Markakis KP, Mazioti MC et al. Effect of aliskiren on circulating endothelial progenitor cells and vascular function in patients with type 2 diabetes and essential hypertension. *Am J Hypertens* 2015; 28: 22-9.
380. Sarvari SI, Haugaa KH, Zahid W et al. Layer-specific quantification of myocardial deformation by strain echocardiography may reveal significant CAD in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 535-44.
381. D'Agostino R. Tutorial in biostatistics: propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998; 17: 2265-81.
382. Arcaro G, Cretti A, Balzano S et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* 2002; 105: 576-82.

383. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation* 2002; 105: 213-7.
384. Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliott HL, Connell JM. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation* 1996; 93: 1331-3.
385. Tesfamariam B, Jakubowski JA, Cohen RA. Contraction of diabetic rabbit aorta caused by endothelium-derived PGH₂-TxA₂. *Am J Physiol* 1989; 257: H1327-33.
386. Hirata K, Kadirvelu A, Di Tullio M, Homma S, Choy AM, Lang CC. Coronary vasomotor function is abnormal in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 150-3.
387. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest* 1991; 87: 1643-8.
388. Perticone F. Post-prandial hypertriglyceridemia and endothelium-dependent vasorelaxation. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 1013-4.
389. Hozumi T, Eisenberg M, Sugioka K et al. Change in coronary flow reserve on transthoracic Doppler echocardiography after a single high-fat meal in young healthy men. *Ann Intern Med* 2002; 136: 523-8.
390. Scuteri A, Tesauro M, Rizza S et al. Endothelial function and arterial stiffness in normotensive normoglycemic first-degree relatives of diabetic patients are independent of the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 349-56.

391. Tesouro M, Rizza S, Iantorno M et al. Vascular, metabolic, and inflammatory abnormalities in normoglycemic offspring of patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007; 56: 413-9.
392. Llauradó G, Ceperuelo-Mallafré V, Vilardell C et al. Arterial stiffness is increased in patients with type 1 diabetes without cardiovascular disease: a potential role of low-grade inflammation. *Diabetes Care* 2012; 35: 1083-9.
393. Westerbacka J, Wilkinson I, Cockcroft J, Utriainen T, Vehkavaara S, Yki-Järvinen H. Diminished wave reflection in the aorta. A novel physiological action of insulin on large blood vessels. *Hypertension* 1999; 33: 1118-22.
394. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998; 180: 53-7.
395. Mizushige K, Yao L, Noma T et al. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation* 2000; 101: 899-907.
396. Zhao C, Wang M, Siu CW et al. Myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: role of endothelial progenitor cells and oxidative stress. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 147.
397. Cadeddu C, Nocco S, Piano D et al. Early impairment of contractility reserve in patients with insulin resistance in comparison with healthy subjects. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 66.
398. Domenighetti AA, Danes VR, Curl CL, Favaloro JM, Proietto J, Delbridge LM. Targeted GLUT-4 deficiency in the heart induces

- cardiomyocyte hypertrophy and impaired contractility linked with Ca(2+) and proton flux dysregulation. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48: 663-72.
399. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 93-102.
400. Ikonomidis I, Lambadiari V, Pavlidis G et al. Insulin resistance and acute glucose changes determine arterial elastic properties and coronary flow reserve in dysglycaemic and first-degree relatives of diabetic patients. *Atherosclerosis* 2015; 241: 455-62.
401. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J et al. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 539-51.
402. Chung J, Abraszewski P, Yu X et al. Paradoxical increase in ventricular torsion and systolic torsion rate in type I diabetic patients under tight glycemic control. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 384-90.
403. Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel A et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with Type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105: 591-9.
404. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev* 2007; 28: 463-91.
405. Pacileo G, Baldini L, Limongelli G et al. Prolonged left ventricular twist in cardiomyopathies: a potential link between systolic and diastolic

- dysfunction. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2012; 13: 801; author reply 801-2.
406. Tsioufis C, Chatzis D, Dimitriadis K et al. Left ventricular diastolic dysfunction is accompanied by increased aortic stiffness in the early stages of essential hypertension: a TDI approach. J Hypertens 2005; 23: 1745-50.
407. Laurent S, Tropeano AI, Boutouyrie P. Pulse pressure reduction and cardiovascular protection. J Hypertens Suppl 2006; 24: S13-8.
408. Sheikh A. Direct cardiovascular effects of glucagon like peptide-1. Diabetol Metab Syndr 2013; 5: 47.
409. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al., LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311-22.