

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ - ΓΕΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»,  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής Γεράσιμος Σ. Φιλιππάτος  
Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ», ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:  
Καθηγητής Κωνσταντούλακης Μανούσος  
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ, Γ' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ», ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής Κωνσταντίνος Νικ. Συρίγος

**«Εκτίμηση φλεγμονώδους φορτίου, ενδοθηλιακής και  
καρδιακής λειτουργίας πριν και μετά από χειρουργική και  
φαρμακευτική παρέμβαση σε ασθενείς με ιδιοπαθείς  
φλεγμονώδεις εντερικές νόσους»**

**Χαρίλαος Π. Τριανταφύλλου**  
**Καρδιολόγος**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Αθήνα 2022**

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ - ΓΕΝΙΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ», ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής  
Γεράσιμος Σ. Φιλιππάτος

Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ», ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής Κωνσταντούλάκης  
Μανούσος

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ, Γ' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ  
ΚΛΙΝΙΚΗ, ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ», ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:  
Καθηγητής Κωνσταντίνος Νικ. Συρίγος

«Εκτίμηση φλεγμονώδους φορτίου, ενδοθηλιακής  
και καρδιακής λειτουργίας πριν και μετά από  
χειρουργική και φαρμακευτική παρέμβαση σε  
ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές  
νόσους»

Χαρίλαος Π. Τριανταφύλλου

Καρδιολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Αθήνα 2022

**Ημερομηνία αίτησης εκπόνησης διδακτορικής διατριβής:**

12/10/2017

**Ημερομηνία ορισμού της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής :**

04/12/2017

**Μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Ιωάννης Παπακωνσταντίνου (Επιβλέπων), Καθηγητής Χειρουργικής

Ιγνάτιος Οικονομίδης, Καθηγητής Καρδιολογίας

Γεώργιος Μπάμιας, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

**Ημερομηνία ορισμού θέματος της διδακτορικής διατριβής:**

28/03/2018

**Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής:**

01/03/2022

**Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:**

Ιωάννης Παπακωνσταντίνου (Επιβλέπων), Καθηγητής Χειρουργικής

Δημήτριος Αλεξόπουλος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Ιωάννης Παρίσης, Καθηγητής Καρδιολογίας

Ιγνάτιος Οικονομίδης, Καθηγητής Καρδιολογίας

Αντώνιος Βεζάκης, Καθηγητής Χειρουργικής

Γεώργιος Μπάμιας, Αν. Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

Γεώργιος Καραμανώλης, Αν. Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

**Ημερομηνία δημόσιας υποστήριξης της διδακτορικής διατριβής :**

10/05/2022

**Βαθμός διδακτορικής διατριβής:**

**Άριστα**

**Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής:**

Καθηγητής Γεράσιμος Δ. Σιάσος

ΟΡΚΟΣ  
ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ



ΟΜΝΥΜΙ ΔΠΟΛΛΟΝΑ ΗΙΤΡΟ  
Ν ΚΑΙ ΔΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ Υ  
ΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ  
ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ  
ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ  
ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥ  
ΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΖΥΓΓΡΑΦΗΣ  
ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΑΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΗΝΤΑ ΜΕΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ  
ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΜΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΟΣΑΣΘΑΙ  
ΚΑΙ ΧΡΕΟΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΚΑΤΕ  
ΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΟΥΤΕΟΝ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΣΙΝ ΑΡΡ  
ΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΞΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΗΝ ΧΡΗΖΟΣΙ  
ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ ΑΝΕΥ ΜΙΣΟΥΝ ΚΑΙ ΖΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕ  
ΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΜΑ  
ΟΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΝΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ  
ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑ  
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΟ ΙΗΤΡΙΚΟ ΑΛΛΟ ΔΕ  
ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠΙ ΟΦΕΛΕΙΑ ΚΑΜ  
ΝΟΝΤΟΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙΘΗ  
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΞΕΙΝ ΟΥ ΔΟΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΥΠΗΓΗ  
ΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΟΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΜΝΑΙ  
ΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΟΣΩ ΔΓΝΟΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΟΣ ΔΙΑ  
ΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ ΟΥ  
ΤΕΜΕΡ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΟΙΟΝΤΑΣ ΕΚΧΟΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑ  
ΤΗΣΙ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡΗΣΙΟΣ ΤΗΣ ΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣ ΔΣ  
ΑΝ ΕΣΙΩ ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠΙ ΟΦΕΛΕΙΑ ΚΑΜΝΟΝΤΟΝ ΕΚ  
ΤΟΣ ΕΟΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΣΤΗΣ  
ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙ  
ΟΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ  
ΔΟΥΛΩΝ Δ Δ ΔΝ ΕΝ ΟΕΡΑΠΗΗ ΚΑΙ ΙΔΩ Η ΔΚΟΥΣΩ  
Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΟΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΟΡΩΠΟΝ ΑΜΗ  
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΣΘΑΙ ΕΞΟ ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΤΕΝ  
ΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΥ  
ΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΖΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΛΥ  
ΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΣΑΖΟΜΕΝΟ ΠΑΡΑ  
ΤΑΣΙΝ ΑΝΟΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑ  
ΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΚ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ  
ΤΟΥΤΕΟΝ

Αφιερώνεται στη σύζυγό μου Σοφία και στα παιδιά μας, Παρασκευή-Αγάπη, Στέφανο  
και Βασιλεία

## Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	10
<b>ΣΥΝΟΠΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....</b>	<b>12</b>
<b>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>20</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ I.....</b>	<b>21</b>
<b>1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....</b>	<b>21</b>
<b>1.2 ΝΕΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ – ΦΛΕΓΜΟΝΗ .....</b>	<b>23</b>
<b>1.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΦΛΕΓΜΟΝΟΣΩΜΑΤΟΣ NLRP3 ΣΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ.....</b>	<b>25</b>
<b>1.4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ IL-1, IL-6 ΚΑΙ ΤΟΥ ΤF.....</b>	<b>29</b>
<b>1.5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ IL-6 ΚΑΙ ΤΟΥ ΤF .....</b>	<b>29</b>
<b>1.6. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ-1 (IL-1) .....</b>	<b>30</b>
<b>1.7. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ MCSF .....</b>	<b>30</b>
<b>1.8. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ LP-PLA2 .....</b>	<b>31</b>
<b>1.9. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ .....</b>	<b>32</b>
<b>1.10. ΣΤΑΤΙΝΕΣ, ΕΖΕΤΙΜΙΜΠΗ, ΕΒΟΛΟΚΟΥΜΑΜΠΗ .....</b>	<b>32</b>
<b>1.11. ΑΣΠΙΡΙΝΗ .....</b>	<b>33</b>
<b>1.12. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ .....</b>	<b>33</b>
<b>1.13. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>35</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ II – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ .....</b>	<b>36</b>
<b>2.1. ΣΥΝΟΨΗ.....</b>	<b>36</b>
<b>2.2. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ .....</b>	<b>37</b>
<b>2.3 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ .....</b>	<b>38</b>
<b>2.4. ΔΙΑΘΕΣΙΜΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΕΣ .....</b>	<b>41</b>
<b>2.4.1. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΥΝ ΤΙΣ ΙΦΝΕ ΜΕ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ .....</b>	<b>41</b>
<b>2.4.2. ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΥΝ ΤΙΣ ΙΦΝΕ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ .....</b>	<b>43</b>
<b>2.4.3. ΜΕΛΕΤΕΣ ΟΙ ΟΠΟΙΕΣ ΔΕΝ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΥΝ ΤΙΣ ΙΦΝΕ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.....</b>	<b>45</b>
<b>2.5. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΩΝ ΙΦΝΕ ΕΠΙ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ .....</b>	<b>47</b>

<b>2.6. ΤΡΙΜΕΘΥΛΑΜΙΝΗ-N-ΟΞΕΙΔΙΟ (ΤΜΑΟ) ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ – ΕΝΔΟΚΑΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ – ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ</b> .....	50
<b>2.7. ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΙΦΝΕ – ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ</b> .....	51
<b>2.8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....	53
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ - ΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ</b> .....	54
<b>3.1. ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΣ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑΣ</b> .....	54
<b>3.1.1. Ο ΚΑΘΟΡΙΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑ ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ</b> .....	54
<b>3.1.2. Ο ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑΣ ΩΣ ΜΕΤΑΤΡΟΠΕΑΣ ΤΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΔΥΝΑΜΕΩΝ</b> .....	55
<b>3.1.3. ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑ ΣΤΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΜΙΚΡΟΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ</b> .....	55
<b>3.1.4. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΥ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ</b> .....	57
<b>3.1.5. ΕΚΛΥΟΜΕΝΟΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΣΤΗΝ ΑΠΟΔΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑ</b> .....	58
<b>3.1.6. ΑΛΛΟΙ ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ</b> .....	59
<b>3.1.7. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΔΟΜΗΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΥ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑ</b> .....	59
<b>3.2. ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΕΦΕΔΡΕΙΑ ΡΟΗΣ (CFR)</b> .....	61
<b>3.2.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΥ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ</b> .....	61
<b>3.2.2. Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΕΦΕΔΡΕΙΑΣ ΡΟΗΣ (CFR)</b> .....	62
<b>3.2.3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ CFR</b> .....	62
<b>3.2.4. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ CFR</b> .....	64
<b>3.2.5. ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ CFR</b> .....	65
<b>3.2.6. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΕΠΗΡΕΑΣΜΕΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΕΦΕΔΡΕΙΑΣ ΡΟΗΣ</b> .....	66
<b>3.3. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ</b> .....	67
<b>3.3.1. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ</b> .....	67
<b>3.3.2. ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΣΚΛΗΡΙΑΣ</b> .....	68
<b>3.3.3. Η ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΣΚΛΗΡΙΑΣ</b> .....	70
<b>3.4. ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΟΛΗ</b> .....	71
<b>3.5. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ</b> .....	73
<b>3.6. ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ</b> .....	76
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙV - ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ</b> .....	79

<b>4.1. ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN</b> .....	79
<b>4.1.1. ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN – ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ</b> .....	79
<b>4.1.2. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ CROHN</b> .....	81
Σύγχρονες θεραπευτικές στρατηγικές .....	81
Φαρμακευτικοί παράγοντες.....	82
Ανοσοκατασταλτικά .....	82
Κορτικοστεροειδή .....	83
Μονοκλωνικά αντισώματα, Anti-TNF .....	84
Χειρουργική αντιμετώπιση.....	85
<b>4.2. ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ</b> .....	86
<b>4.2.1. ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ UC ENANTI ΤΗΣ CD - ΜΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΜΕΝΗ ΙΦΝΕ</b> .....	87
Φαινοτυπική ταξινόμηση.....	88
<b>4.2.2. ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ (UC) – ΘΕΡΑΠΕΙΑ / ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ</b> .....	88
Φαρμακευτική διαχείριση .....	89
Αντι-TNF .....	90
Αντι-IL-12 / IL-23p40.....	91
Χειρουργική παρέμβαση .....	91
<b>B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	93
<b>1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....	94
<b>2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	95
<b>3. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</b> .....	96
<b>3.1. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ</b> .....	96
<b>3.2. ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ</b> .....	98
<b>3.2.1. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ</b> .....	98
<b>3.2.2. ΗΧΩΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ</b> .....	100
<b>3.2.3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ</b> .....	101
<b>3.3. ΠΡΩΤΕΥΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΕΣ ΣΤΟΧΟΙ (PRIMARY AND SECONDARY ENDPOINTS)</b> .....	102
<b>3.4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</b> .....	102
<b>4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....	103
<b>4.1. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b> .....	103
<b>4.1.1. ΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΜΕ ΤΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ</b> .....	105
<b>4.1.2. ΚΑΡΔΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΜΕ ΤΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ</b> .....	106



4.1.3. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ .....	106
4.2. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ (ΟΜΑΔΑ Α) & ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ (ΟΜΑΔΑ Β).....	107
4.2.1. ΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΜΕ ΤΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ .....	109
4.2.2. ΚΑΡΔΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΜΕ ΤΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ .....	109
5. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ .....	111
5.1. ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΚΑ ΠΡΟ ΤΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ (BASELINE CHARACTERISTICS) .....	111
5.1.1. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ BASELINE.....	111
5.1.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ BASELINE .....	112
5.1.3. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΟΛΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ BASELINE..	113
5.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ (POST-INTERVENTION ANALYSIS).....	114
5.2.1. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ (POST-INTERVENTION VASCULAR MARKERS ANALYSIS) .....	114
5.2.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ (POST-INTERVENTION CARDIAC MARKERS ANALYSIS) .....	114
5.2.3. ΑΝΑΛΥΣΗ ΟΜΑΔΩΝ .....	115
5.2.4. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ 4 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ (ANALYSIS OF POST-INTERVENTION RESULTS).....	117
5.3. ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΠΡΟΣ ΠΙΘΑΝΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΣΕ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ .....	118
5.4. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	119
5.5. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ.....	120
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	121
Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	122
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ .....	125
Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	130

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα εκ βάθους καρδίας να ευχαριστήσω τα αξιότιμα μέλη της τριμελούς επιτροπής, κ.κ. Ι. Παπακωνσταντίνου, Ι. Οικονομίδη και Γ. Μπάμια για την τιμή να αποτελούν τη συμβουλευτική επιτροπή της παρούσας διδακτορικής διατριβής καθώς και για την ουσιαστική υποστήριξή τους καθ' όλο το χρονικό διάστημα εκπόνησης αυτής.

Ο Καθηγητής Χειρουργικής κος Ι. Παπακωνσταντίνου με τίμησε πάνω απ' όλα καθώς μου εμπιστεύθηκε την ανάθεση της διατριβής δίνοντάς μου την ευκαιρία να ασχοληθώ με την έρευνα - ως αναπόσπαστο κομμάτι στην επαγγελματική πορεία ενός ιατρού - και τον ευχαριστώ ιδιαίτερος γι' αυτό. Με βοήθησε καθοριστικά στην περάτωση τόσο του θεωρητικού όσο και του εργαστηριακού-πειραματικού μέρους αυτής αλλά και σε κάθε πρόβλημα που ανέκυψε κατά τη διάρκειά της. Τον ευχαριστώ θερμά για την αμέριστη συμπαράσταση και άοκνη καθοδήγηση.

Ο Καθηγητής Καρδιολογίας κος Ι. Οικονομίδης στάθηκε πολύτιμος αρωγός σε κάθε στάδιο της διατριβής με καίριες και εύστοχες παρεμβάσεις όπου αυτό απαιτείτο και τον ευχαριστώ ιδιαίτερος. Η συμβολή του στην καρδιαγγειακή εκτίμηση των ασθενών της μελέτης στο εργαστήριο προληπτικής καρδιολογίας της Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ», αλλά και η ανεκτίμητη καθοδήγησή του στη συλλογή, ανάλυση και παρουσίαση των ερευνητικών δεδομένων στην επιστημονική κοινότητα, θα αποτελούν για εμένα φάρο στην κλινική και ερευνητική μετέπειτα πορεία μου.

Ο Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας κος Γ. Μπάμιας στάθηκε επίσης αμέριστος υποστηρικτής σε όλη τη διάρκεια της έρευνας, σε κάθε ερώτημα ή προβληματισμό που προέκυπτε και τον ευχαριστώ εκ βάθους. Αποτέλεσε ιδιαίτερο καθοδηγητή για τη συλλογή και εισαγωγή των ασθενών της μελέτης και στάθηκε δίπλα μου σε όλη την ερευνητική διαδρομή, με τις καίριες επισημάνσεις του όποτε απαιτείτο, έτσι ώστε να επιτευχθεί η άρτια και επιστημονικά δομημένη ανάλυση και παράθεση των αποτελεσμάτων του συγκεκριμένου πονήματος.

Θα πρέπει σε αυτό το σημείο να ευχαριστήσω και τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, κ.κ. Αντώνιο Βεζάκη, Ιωάννη Παρίση, Δημήτριο Αλεξόπουλο και Γεώργιο Καραμανώλη καθώς μέσω της διεθνώς αναγνωρισμένης

επιστημονικής τους κατάρτισης και προσφοράς στην ιατρική έρευνα αποτελούν φωτεινές κορυφές και πρότυπο για κάθε νέο ιατρό-ερευνητή.

Είναι αδύνατον να λησμονήσω τον άνθρωπο που αρχικά πίστεψε σε μένα, με παρότρυνε και με υποστήριξε τόσο υλικά όσο και πνευματικά. Πρόκειται για την Επιμελήτρια καρδιολογίας και δάσκαλό μου κα Μ. Νικολάου, της οποίας η υποστήριξη στην προσπάθειά μου με κάθε τρόπο και σε κάθε φάση αυτής συνέβαλε τα μέγιστα για την ολοκλήρωσή της.

Οφείλω επιπλέον να ευχαριστήσω ιδιαίτερω όλους του συνεργάτες του εργαστηρίου προληπτικής καρδιολογίας της Β΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ», της Β΄ Πανεπιστημιακής Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟΝ», καθώς και του Γαστρεντερολογικού Τμήματος της Γ΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Η ΣΩΤΗΡΙΑ», για την αναντικατάστατη συμμετοχή και υποστήριξή τους στη μελέτη και την αμέριστη υπομονή τους καθ' όλη τη διάρκεια αυτής.

Τέλος, δεν θα ήταν δυνατόν να μην αναφερθώ στην πολυαγαπημένη μου σύζυγο και συνοδοιπόρο Σοφία και στα τρία υπέροχα παιδιά μας, Παρασκευή-Αγάπη, Στέφανο και Βασιλεία, δίχως τη διαρκή στήριξη, συμπαράσταση και υπομονή των οποίων δεν θα είχε επιτευχθεί η ολοκλήρωση του μακρόχρονου τούτου επιστημονικού πονήματος.

# ΣΥΝΟΠΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

**ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ Π. Χαρίλαος**

Ιατρός Καρδιολόγος

## I. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

### **Ιαν. 2021 - σήμερα:**

Ιατρός Καρδιολόγος, υπεύθυνος της Καρδιολογικής Κλινικής στο Κέντρο Πρόληψης και Καρδιαγγειακής Αποκατάστασης του Ιατρικού Ομίλου *Mutualité Française Centre-Val de Loire*, καθώς και του τμήματος Αθλητικής Καρδιολογίας (*Cardiologie de Sport*)

### **Ιούλ. 2020 – Νοέμ. 2020:**

Ειδικευμένος Ιατρός Καρδιολόγος σε θέση παρατασιακού ειδικευόμενου στην Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Αμαλία Φλέμιγκ»

### **Δεκ. 2015 – Ιούν. 2020:**

Ειδικευόμενος Καρδιολογίας στην Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Αμαλία Φλέμιγκ»

### **Μάρ. 2015 – Νοέμ. 2015:**

Στρατιωτική θητεία. Υπεύθυνος ιατρός μονάδας στην 8<sup>η</sup> Μεραρχία Πεζικού Ιωαννίνων

### **Φεβ. 2013 – Φεβ. 2015 :**

Ειδικευόμενος Παθολογίας, στο πλαίσιο της απαιτούμενης διετούς εκπαίδευσης για την απόκτηση ειδίκευσης στην Καρδιολογία, στην Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λήμνου

### **Νοέμ. 2009 – Νοέμ. 2012:**

Ειδικευόμενος Γενικής Ιατρικής (*Interne en Médecine Générale*) κατόπιν επιτυχούς συμμετοχής στις εθνικές εξετάσεις του γαλλικού συστήματος των ιατρικών σχολών της χώρας *Épreuves Classantes Nationales*. Πλήρης ολοκλήρωση του τριετούς

προγράμματος ειδίκευσης στη Γενική Ιατρική με εκπαίδευση στους ακόλουθους επιμέρους τομείς:

- **11/2011–11/2012: Καρδιολογία,** Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ντιζόν (Centre Hospitalière Universitaire de Dijon) και Γενικό Νοσοκομείο Auxerre (Centre Hospitalière d’Auxerre)
- **05/2011–11/2011: Παθολογία,** Γενικό Νοσοκομείο Centre Hospitalière De Sens
- **11/2010–05/2011: Επείγουσα Ιατρική,** Γενικό Νοσοκομείο Centre Hospitalière d’Auxerre
- **05/2010–11/2010 : Υπηρεσία υπαίθρου** (Stage chez le praticien), St Amand en Puisaye
- **11/2009–05/2010 : Γυναικολογία** (3-μηνη εκπαίδευση) και **Παιδιατρική** (3-μηνη εκπαίδευση), Γενικό Νοσοκομείο Centre Hospitalière de Paray-le-Monial.

## **II. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ - ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ**

### **Δεκ. 2020 – σήμερα:**

Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου της Γεωγραφικής Ενότητας Indre-et-Loire στη Γαλλία (Conseil de l’Ordre des Médecins – Département d’Indre-et-Loire, France)

### **Σεπ. 2021 – σήμερα:**

Μέλος της Γαλλικής Ένωσης Καρδιολογίας (Fédération Française de Cardiologie)

### **Ιούλιος 2022:**

Απόκτηση Μεταπτυχιακού Τίτλου Εξειδίκευσης στην Αθλητική Καρδιολογία «Diplôme inter-universitaire - Système cardio-vasculaire et sport», κατόπιν εκπαίδευσης στα Γαλλικά Πανεπιστήμια του Μπορντώ, Μοντπελιέ και Ρεν (Universités – Facultés de Médecine de Bordeaux, Montpellier et Rennes)

### **2018 – σήμερα:**

Υποψήφιος Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

### **Ιούλιος 2020:**

Χορήγηση άδειας χρήσης τίτλου Ειδικότητας Καρδιολογίας, εκ του Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου (Π.Ι.Σ.)

**2019:**

Απόκτηση της Ευρωπαϊκής Πιστοποίησης από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία για τη διενέργεια διαθωρακικού υπερηχογραφήματος καρδιάς ενηλίκων, κατόπιν επιτυχούς συμμετοχής στις πανευρωπαϊκές εξετάσεις διαπίστευσης (EACVI – Adults transthoracic echocardiography)

**2019:**

Μέλος της Ομάδας Εργασίας Αορτής και Περιφερικών Αγγείων της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας

**2017:**

Επιτυχής ολοκλήρωση μονοετούς μεταπτυχιακού προγράμματος εκπαίδευσης στη Λιπιδολογία – Κάτοχος της πιστοποίησης «Αριστεία στη Λιπιδολογία» (“Excellence in Lipidology”), από την Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης

**2009–2012:**

Επιτυχής ολοκλήρωση τριετούς προγράμματος εκπαίδευσης στην ειδικότητα της Γενικής Ιατρικής (επιμέρους ειδίκευση στους τομείς της καρδιολογίας, της παθολογίας, της επείγουσας ιατρικής, της γυναικολογίας και της παιδιατρικής), υπό την αιγίδα της Ιατρικής Σχολής του Γαλλικού Πανεπιστημίου Βουργουνδίας με έδρα την πόλη της Ντιζόν

**2009:**

Επιτυχής εισαγωγή (κατόπιν συμμετοχής στις εξετάσεις της Γαλλικής Δημοκρατίας *Épreuves Classantes Nationales* οι οποίες διεξάγονται στη Γαλλία σε εθνικό επίπεδο) στο τριετές πρόγραμμα εκπαίδευσης και εξειδίκευσης στην ιατρική ειδικότητα της Γενικής Ιατρικής

**2008:**

Απόκτηση Πτυχίου της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, με τη βαθμολογία «Λίαν Καλώς»

**2001:**

Εισαγωγή στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών κατόπιν επιτυχούς συμμετοχής στις πανελλαδικές εξετάσεις

### **III. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ**

#### **A. Διδακτορική διατριβή:**

υπό ολοκλήρωση, παρουσίαση στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα «Εκτίμηση φλεγμονώδους φορτίου, ενδοθηλιακής και καρδιακής λειτουργίας πριν και μετά από χειρουργική και φαρμακευτική παρέμβαση σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους». Επιβλέπων: Καθηγητής Χειρουργικής κ. Ιωάννης ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ.

#### **B. Δημοσιεύσεις**

**Triantafyllou, C.,** M. Nikolaou, I. Ikonomidis, G. Bamias, D. Kouretas, I. Andreadou, M. Tsoumani, J. Thymis, and I. Papaconstantinou. "Effects of Anti-Inflammatory Treatment and Surgical Intervention on Endothelial Glycocalyx, Peripheral and Coronary Microcirculatory Function and Myocardial Deformation in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Two-Arms Two-Stage Clinical Trial." *Diagnostics (Basel)* 11, no. 6 (May 30 2021). <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11060993>.

**Triantafyllou, C.,** M. Nikolaou, I. Ikonomidis, G. Bamias, and I. Papaconstantinou. "Endothelial and Cardiac Dysfunction in Inflammatory Bowel Diseases: Does Treatment Modify the Inflammatory Load on Arterial and Cardiac Structure and Function?" *Curr Vasc Pharmacol* 18, no. 1 (2020): 27-37. <http://dx.doi.org/10.2174/1570161117666181129095941>.

Ikonomidis, I., K. Katogiannis, G. Kostelli, K. Kourea, E. Kyriakou, A. Kypraiou, J. Thymis, D. Benas, **C. Triantafyllou,** I. Andreadou, M. Tsoumani, G. Pavlidis, A.E. Tsantes, and E. Iliodromitis. "Effects of Electronic Cigarette on Platelet and Vascular Function after One Month of Use." *Eur Heart J* 41, no. Supplement\_2 (2020). Accessed 2/25/2022. <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2359>.

Ikonomidis, I., G. Makavos, J. Thymis, P. Rafouli-Stergiou, H. Triantafyllidi, I. Kapniari, I. Andreadou, M. Tsoumani, K. Theodoropoulos, M. Varoudi, **C. Triantafyllou,** G. Kostelli, K. Katogiannis, E. Iliodromitis, and E. Papadavid. "P4445effects of Interleukin 17a Inhibition on Myocardial Deformation and Vascular Function in Psoriasis:One Year Follow-Up." *Eur Heart J* 40, no. Supplement\_1 (2019). Accessed 2/25/2022. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz745.0846>.

Ikonomidis, I., G. Pavlidis, P. Katsimbri, I. Andreadou, H. Triantafyllidi, M. Tsoumani, M. Varoudi, I. Thymis, C. **Triantafyllou**, G. Kostelli, A. Frogoudaki, A. R. Vrettou, D. Boumpas, D. Alexopoulos, and E. Iliodromitis. "P4435effects of Interleukin 6 Inhibitor Tocilizumab on Endothelial Glycocalyx, Vascular and Myocardial Function Compared to Prednisolone." *Eur Heart J* 40, no. Supplement\_1 (2019). Accessed 2/25/2022. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz745.0837>.

Ikonomidis, I., J. Thymis, S. Katsanos, F. Kousathana, M. Varoudi, C. **Triantafyllou**, G. Kostelli, H. Triantafyllidi, V. Lambadiari, E. Papadavid, P. Plotas, D. Tsilivarakis, D. Benas, K. Katogiannis, and E.K. Iliodromitis. "The Predictive Role of Endothelial Glycocalyx in Primary Prevention of Cardiovascular Events:A 6 Year Follow-up Study." *Eur Heart J* 41, no. Supplement\_2 (2020). Accessed 2/25/2022. <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3780>.

Ikonomidis, I., J. Thymis, G. Pavlidis, D. Birba, A. Kalogeris, F. Kousathana, G. Kostelli, C. **Triantafyllou**, K. Katogiannis, V. Lampadiari, and E.K. Iliodromitis. "The Effects of Empagliflozin on Arterial Stiffness, Endothelial Function and Ventriculoarterial Coupling in Type 2 Diabetes Mellitus: 1 Year Follow Up." *Eur Heart J* 41, no. Supplement\_2 (2020). Accessed 2/25/2022. <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3354>.

Ikonomidis, I., J. Thymis, G. Pavlidis, D. Birba, A. Kalogeris, F. Kousathana, A. Kountouri, E. Korakas, G. Kostelli, C. **Triantafyllou**, H. Triantafyllidi, I. Andreadou, and V. Lambadiari. "The Effect of One Year Treatment with Gp1-Ra, SglT2i and Their Combination on Plasma Levels of Oxidative and Antioxidative Biomarkers." *Eur Heart J* 42, no. Supplement\_1 (2021). Accessed 2/25/2022. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.2959>.

Ikonomidis, I., D. Vlastos, S. Katsanos, M. Gazouli, J. Thymis, C. **Triantafyllou**, M. Varoudi, I. Andreadou, H. Triantafyllidi, G. Makavos, A. Kapelouzou, A. R. Vrettou, A. Frogoudaki, D. Cokkinos, and E. K. Iliodromitis. "P357 Remote Ischemic Post-Conditioning May Prevent Cardiac Remodeling within Two Years of Stemi by Cardioprotective Microrna Upregulation." *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 21, no. Supplement\_1 (2020). Accessed 2/25/2022. <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jez319.206>.

Ikonomidis, I., D. Vlastos, S. Katsanos, M. Gazouli, J. Thymis, C. **Triantafyllou**, M. Varoudi, I. Andreadou, H. Triantafyllidi, G. Makavos, A. Kapelouzou, A. R. Vrettou, A. Frogoudaki, D. Cokkinos, and E. K. Iliodromitis. "P1588 Micro Rna Expression Profiling May Predict Cardiac Remodeling after Stemi." *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 21, no. Supplement\_1 (2020). Accessed 2/25/2022. <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jez319.1008>.



Ikonomidis, I., J. Thymis, P. Simitsis, G. A. Koliou, S. Katsanos, C. Triantafyllou, F. Kousathana, G. Pavlidis, A. Kountouri, E. Polyzogopoulou, K. Katogiannis, D. Vlastos, G. Kostelli, H. Triantafyllidi, J. Parissis, E. Papadavid, J. Lekakis, G. Filippatos, and V. Lambadiari. "Impaired Endothelial Glycocalyx Predicts Adverse Outcome in Subjects without Overt Cardiovascular Disease: A 6-Year Follow-up Study." J Cardiovasc Transl Res (Oct 28 2021). <http://dx.doi.org/10.1007/s12265-021-10180-2>.

Nikolaou, M., C. Triantafyllou, and I. Rentoukas. "Atrial fibrillation following cardiac surgery: Clinical characteristics and prevention strategies". Heart Vessels & Brain, Official Publication of the Hellenic Cardiovascular Research Society, 2016;16: 30-33 (2016).

### Γ. Παρουσιάσεις σε Διεθνή και Ελληνικά Συνέδρια

(ενδεικτική λίστα κυριοτέρων συμμετοχών ως ομιλητής)

- 1) 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου, Αθήνα, 3 - 6 Ιουνίου 2021 – Ομιλία / Παρουσίαση χρηματοδοτούμενου πρωτοκόλλου
- 2) EACVI Best of Imaging 2020, Friday, 11 December - Saturday, 12 December 2020 (online event) – Ομιλία / Παρουσίαση μελέτης
- 3) 41ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 22-24 Οκτωβρίου 2020, Αθήνα – Παρουσίαση e-Poster μελέτης
- 4) Διημερίδα ΕΟΜΙΦΝΕ, 11-12/09/2020, Αθήνα, Ανάρτηση e-Poster χρηματοδοτούμενου πρωτοκόλλου
- 5) Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία – Πανελλήνια Σεμινάρια Ομάδων Εργασίας, THE MET HOTEL, Θεσσαλονίκη, 20-22/02/2020 – Ομιλία με θέμα «ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ»
- 6) Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (European Society of Cardiology), EuroEcho 2019, Βιέννη, Αυστρία, 4 έως 7 Δεκεμβρίου 2019, **Βράβευση “High scorer EuroEcho 2019 Abstract” (High Score Poster certificate)** (Abstract N° 90657 - “Anti-inflammatory treatment improves endothelial glycocalyx, peripheral and coronary microcirculatory function and myocardial deformation in inflammatory bowel disease patients”) - Παρουσίαση e-Poster – Βράβευση High Score Poster certificate
- 7) 40ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 17-19/10/2019, Ιωάννινα - Παρουσίαση e-Poster

- 8) European Society of Cardiology Congress, 31 August - 04 September 2019, Paris – France (abstract-ESC Congress 2019) – Ανάρτηση e-Poster
- 9) 18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου, 30 Μαΐου - 2 Ιουνίου 2019, AKS Porto Heli Hotel, Αργολίδα - Ομιλία / Παρουσίαση χρηματοδοτούμενου πρωτοκόλλου
- 10) Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία - Πανελλήνια Σεμινάρια Ομάδων Εργασίας 2019. 21 - 23 Φεβρουαρίου 2019, The Met Hotel, Θεσσαλονίκη. Ομιλία με θέμα «ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ»

#### **Δ. Κύριες λοιπές ερευνητικές δραστηριότητες (ενδεικτική λίστα)**

1. Συνερευνητής στη μελέτη SCAPS II «Stents Coronaires – Activités Physiques et Sportives» από τον Μάρτιο 2021 έως σήμερα, με Επιστημονικά Υπεύθυνους τους Dr. Jean Michel GUY και Dr. Laurent CHEVALIER
2. Κάτοχος πιστοποίησης GCP (Good Clinical Practice) στις 22/02/2017
3. Κάτοχος πιστοποίησης e-CRF στις 31/08/2017
4. Συμμετοχή (Sub Investigator) στη διεθνή παρεμβατική, πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη OUTSTEP-HF για την αξιολόγηση των επιπτώσεων της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης έναντι της εναλαπρίλης στην καθημερινή δραστηριότητα σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. (Απρίλιος 2017- Δεκέμβριος 2017)
5. Συμμετοχή (Sub Investigator) σε αναδρομική μελέτη της Καρδιολογικής Κλινικής του ΓΝΑ Αμαλία Φλέμινγκ με τίτλο "Clinical Characteristics and Treatment of Octogenarian Patients" & Παρουσίαση αποτελεσμάτων αυτής ως ομιλητής στο 37ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο (2015-2016).
6. Συμμετοχή στη Δημοσίευση Επιστημονικού Άρθρου με τίτλο «Κολπική Μαρμαρυγή μετά από Καρδιοχειρουργική Επέμβαση: Κλινικά Χαρακτηριστικά και Στρατηγικές Πρόληψης» στο Επιστημονικό Περιοδικό Heart Vessels & Brain - Ερευνητική Ομάδα Καρδιολογικής Κλινικής ΓΝΑ Αμαλία Φλέμινγκ, υπό την επίβλεψη του Συντ. Διευθυντή Dr. Ρεντούκα Ηλία & της Επιμελήτριας κ. Νικολάου Μαρίας (2016).
7. Παρουσίαση ως ομιλητής σε ημερίδα με τίτλο «Σακχαρώδης Διαβήτης & Περιφερική Αγγειοπάθεια», υπό την επίβλεψη της Διευθύντριας Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λήμνου κ. Βουτσά & υπό την καθοδήγηση του Καθηγητή Παθολογίας Dr. Τεντολούρη Νικολάου (2014).

8. Συμμετοχή (Sub Investigator) σε τυχαιοποιημένη προοπτική μονοκεντρική μελέτη με τίτλο “Ambulatory Blood Pressure Measurement on post-MI patients during their hospitalization”, της Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Dijon (Γαλλία), υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Καρδιολογίας Prof. Cottin. (2011-2012).

### **Ε. Πρόσθετα προσόντα**

#### **Γνώση Ξένων Γλωσσών**

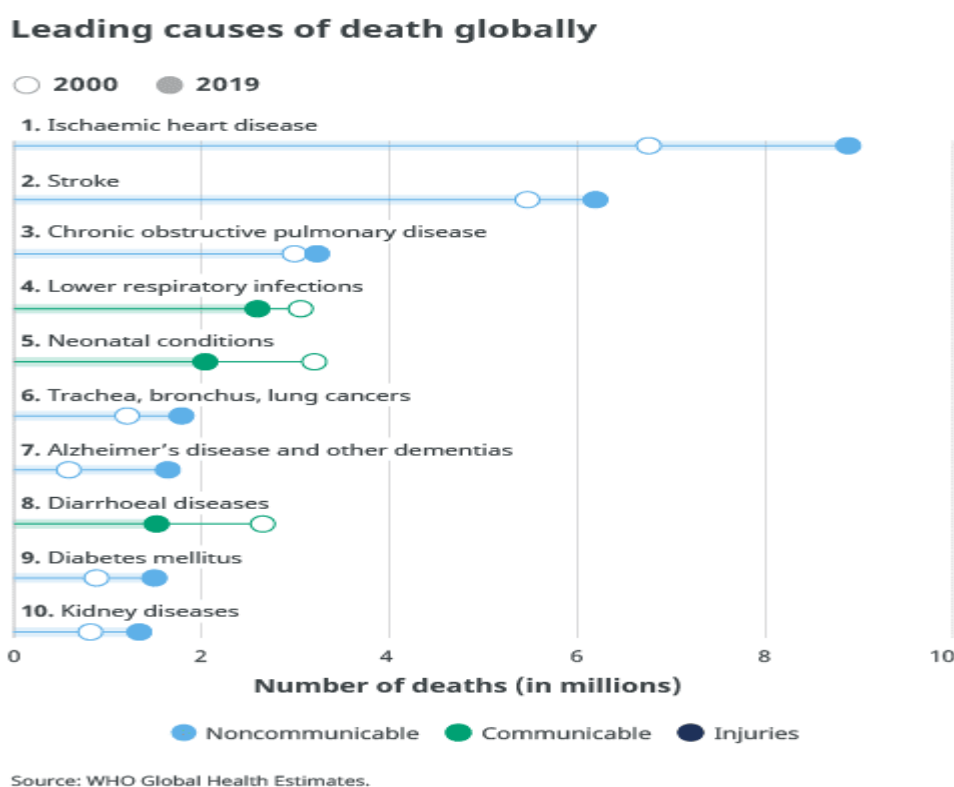
- Άριστη Γνώση της Γαλλικής γλώσσας σε επίπεδο φυσικού ομιλητή της Γαλλικής
- Άριστη Γνώση της Αγγλικής γλώσσας

## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

## 1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά συμβάματα συνιστούν μακράν τον σημαντικότερο παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως με μία διαρκώς αυξανόμενη επίπτωση στον γενικό πληθυσμό. Σύμφωνα άλλωστε με τα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (9 December 2020), αυτή η αυξημένη δυναμική αναμένεται να συνεχιστεί τα επόμενα έτη αποτυπώνοντας έτσι μία διαρκή επιβάρυνση των παγκόσμιων συστημάτων υγείας, με υγειονομικές, οικονομικές αλλά και κοινωνικές συνιστώσες. (Εικόνα 1).



### Εικόνα 1: Τα κορυφαία αίτια παγκόσμιας θνησιμότητας (2000-2019).

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα (ισχαιμική καρδιοπάθεια και εγκεφαλικά επεισόδια), ευθύνονται για το 27% των συνολικών θανάτων στον κόσμο.

Η αποσαφήνιση λοιπόν των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της εκάστοτε καρδιαγγειακής νόσου καθώς και η έγκαιρη προκλινική ιχνηλάτηση κρίνεται αναγκαία και αποτελεί μείζον αντικείμενο μεγάλων πειραματικών αλλά και κλινικών δοκιμών. Εδώ και αρκετές δεκαετίες, η παρουσία των παραδοσιακών παραγόντων

καρδιαγγειακού κινδύνου τροποποιήσιμων και μη (κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, ηλικία, άρρεν φύλο, γενετική προδιάθεση, ελλιπής σωματική δραστηριότητα και παχυσαρκία), αποτελεί πρωταρχικό στόχο για την πρωτογενή αλλά και δευτερογενή αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου. Τα προηγούμενα χρόνια πολυάριθμες μελέτες άλλωστε εδραίωσαν αυτή τη γνώση και αποσαφήνισαν πλήρως τους μηχανισμούς μέσω των οποίων οι ανωτέρω παράγοντες επιδρούν στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα, ενώ ταυτόχρονα ανέδειξαν εκτενώς και τις κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις προς αυτή την κατεύθυνση.

Όλοι οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης οδηγούν στην ανάπτυξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, η οποία προηγείται της εξέλιξης των αθηροσκληρωτικών πλακών και αντιπροσωπεύει μια πρόιμη (υποκλινική) συσχέτιση της αθηροσκλήρωσης. Πράγματι, όπως αποδεικνύεται από πολλαπλές πειραματικές και κλινικές μελέτες, διάφοροι κλασικοί παράγοντες κινδύνου (υπερχοληστερολαιμία, υπέρταση, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης) αλλά και μη κλασικοί παράγοντες κινδύνου, το ψυχικό στρες ή η χρόνια φλεγμονώδης νόσος (όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η ψωρίαση), το καθένα προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Συνεπώς, παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση και τα αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης ορού επάγουν συνθήκες αγγειακού οξειδωτικού στρες [προκαλώντας μειωμένα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου (NO), αύξηση των φλεγμονωδών παραγόντων και των επιπέδων της αγγειοτενσίνης II], οι οποίες οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε γενετικά ευαίσθητοποιημένα άτομα. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με τη σειρά της προκαλεί : (i) αύξηση του αναστολέα του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου-1 (PAI-1) και του ινωδογόνου που προδιαθέτουν σε θρομβωτικά επεισόδια, (ii) απελευθέρωση κυτταροκινών όπως ιντερλευκίνης-1 (IL-1), ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και μορίων κυτταρικής προσκόλλησης VCAM, ICAM που επάγουν τη φλεγμονή, (iii) απελευθέρωση ενδοθηλίνης που προκαλεί αγγειόσπασμο, (iv) απελευθέρωση μεταλλοπρωτεϊνών, αυξητικών παραγόντων που προκαλούν αγγειακή βλάβη και αναδιαμόρφωση, (v) διάσπαση του ινώδους περιβλήματος που προκαλεί ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Οι παραπάνω διεργασίες προδιαθέτουν σε οξέα στεφανιαία σύνδρομα και καρδιακή ανεπάρκεια (**Εικόνα 2**).



**Εικόνα 2: Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πρόκλησης καρδιαγγειακής νόσου μέσω της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.** ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ICAM: intercellular adhesion molecule, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, NO: nitric oxide, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, VCAM: vascular cell adhesion molecule.

## 1.2 ΝΕΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ – ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Από την άλλη πλευρά, τα τελευταία χρόνια συσσωρεύεται ένας σταδιακά αυξανόμενος αριθμός δοκιμών ο οποίος φέρνει στην επιφάνεια δεδομένα αναφορικά με την επίδραση νεότερων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπου την προεξάρχουσα θέση κατέχει η επίδραση της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται να συσχετίζεται με την παρουσία χρόνιων (χαμηλού βαθμού) φλεγμονών.

Ο διάσημος Γερμανός παθολόγος του 19<sup>ου</sup> αιώνα Ρούντολφ Βίρχοφ ήταν ο πρώτος που επεσήμανε τον ρόλο της φλεγμονής στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης

γράφοντας χαρακτηριστικά πως « η αθηροσκλήρωση είναι μία φλεγμονώδης διαδικασία επαγόμενη από τη χοληστερόλη ». Το ερώτημα παρέμεινε: είναι μόνο η χοληστερόλη ή υπάρχει ένας επιπλέον ανεξάρτητος μηχανισμός θρομβογένεσης; Μετέπειτα μετατράπηκε ουσιαστικά σε κλινική ερώτηση, αν δηλαδή εκτός του κινδύνου της χοληστερόλης υπάρχει και ένας επιπλέον υπολειπόμενος φλεγμονώδης κίνδυνος, την παρουσία του οποίου θα μπορούσε να μειώσει μία ενδεχόμενη θεραπευτική προσέγγιση, με τις αναμενόμενες ευεργετικές επιδράσεις (1). Η μελέτη CANTOS της ομάδας του Paul Ridker ουσιαστικά ανέδειξε τη βελτίωση των συμβαμάτων μετά από χορήγηση κανακινουμάμπης, ενός μονοκλωνικού αντισώματος που στοχεύει στην ιντερλευκίνη 1-β απουσία οποιασδήποτε μεταβολής στα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης. Παρατήρησαν ότι παρά την αποτελεσματική αναστολή της ιντερλευκίνης 1-β, δεν είναι σαφές σε ποιο βαθμό αυτές οι ευεργετικές καρδιαγγειακές επιδράσεις συντελούνται διαμέσου της αναστολής της ιντερλευκίνης-6, η οποία είναι γνωστό ότι παρατηρείται σε αυξημένα επίπεδα στα σημεία ρήξης της αθηρωματικής πλάκας και αποτελεί επιπλέον προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Παρόλα αυτά, η συγκεκριμένη μελέτη πέτυχε να αποδείξει πως η αποτελεσματική παρέμβαση σε αυτό το μονοπάτι της ιντερλευκίνης-6 μπορεί να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ανεξαρτήτως των επιπέδων της χοληστερόλης (2).

Στη συνέχεια αρκετές μελέτες ακολούθησαν στο ίδιο μήκος κύματος και ήρθαν να υπερθεματίσουν την ουσιαστική συμμετοχή της φλεγμονής στη διαμόρφωση του καρδιαγγειακού προφίλ των ασθενών και να τονίσουν πως η επιτυχής αναστολή αυτής προάγει τη μείωση του κινδύνου (3).

Επιπλέον, κλινικές δοκιμές μέχρι σήμερα έχουν καταδείξει ότι πολλοί ασθενείς με υποτροπιάζουσα στεφανιαία νόσο δεν παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης ορού (50% με LDLc < 100 mg/dl) (4). Επίσης, ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου εμφανίζουν νοσολογία σε υψηλή συχνότητα παρά την επιθετική αγωγή με στατίνες, αντιαμοπεταλιακά καθώς και φάρμακα έναντι της υπέρτασης (5).

Στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2014 (NICE cardiovascular score guidelines 2014) διατυπώθηκε ότι τα κλασικά σκορ υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου υποτιμούν ομάδες ασθενών που λαμβάνουν τις παρακάτω αγωγές ή πάσχουν από τις εξής νόσους : ασθενείς (i) υπό θεραπεία για λοίμωξη HIV, (ii) με σοβαρά επηρεασμένη νοητική λειτουργία, (iii) που λαμβάνουν αγωγές που προκαλούν δυσλιπιδαιμία, όπως αντιψυχωσικά, κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά, (iv) με σταδίου I, II χρόνια



νεφρική νόσο, (v) με αυτοάνοσα νοσήματα, όπως συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ), ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) και λοιπές συστηματικές φλεγμονώδεις διαταραχές.

Συνεπώς, αναφορικά με τις συστηματικές φλεγμονώδεις νόσους, οι ακόλουθες συστάσεις γίνονται σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες στα πλαίσια πρόληψης καρδιαγγειακών συμβαμάτων : (i) Σε αυτές τις ομάδες ασθενών υφίσταται αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος λόγω της επιπρόσθετης φλεγμονώδους επιβάρυνσης, παράλληλα (ii) κρίνεται ωφέλιμος ο έλεγχος της ενεργότητας των νόσων και γι'αυτό δρουν διεγερτικά η χορήγηση αντι-TNFα και μεθοτρεξάτης, ενώ υπογραμμίζεται ότι η κορτικο-θεραπεία πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή. (iii) Επίσης, ο υπολογισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου πρέπει να πραγματοποιείται ετησίως και να επαναλαμβάνεται μετά από κάθε τροποποίηση της αγωγής. (iv) Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που πληρούν 2 από τις ακόλουθες προϋποθέσεις [διάρκεια νόσου πάνω από δέκα έτη, θετικός ρευματοειδής παράγοντας (RF) ή αντι-CCP (anti-cyclic citrullinated peptide), παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων], ο καρδιαγγειακός κίνδυνος προκύπτει αφότου πολλαπλασιαστεί με το 1,5 (v) Εκτός αυτών, ο λόγος ολική χοληστερόλη/υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) πρέπει να συνυπολογίζεται και να λαμβάνεται υπόψη. (vi) Οι κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις για τον έλεγχο των λοιπών παραγόντων κινδύνου πρέπει να πραγματοποιούνται. Οι στατίνες και οι αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ACEi) / αναστολείς υποδοχέα αγγειοτενσίνης (ARBs) προτιμώνται λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους. (vii) Είναι αναγκαία η αποχή από το κάπνισμα (6).

### **1.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΦΛΕΓΜΟΝΟΣΩΜΑΤΟΣ NLRP3 ΣΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ**

Για να καταστεί ωστόσο σαφέστερα κατανοητός ο μηχανισμός μέσω του οποίου η χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία οδηγεί σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο θα πρέπει να προσεγγίσουμε τον ρόλο αυτό του φλεγμονώδους καταρράκτη καθώς και τη συμμετοχή του φλεγμονοσώματος στην εξέλιξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Το φλεγμονόσωμα αποτελεί μια κατηγορία κυτταρικού πρωτεϊνικού συμπλέγματος το οποίο δρα ως ένας ενδογενής κυτταρικός υποδοχέας ανοσολογικών σημάτων σε φλεγμονώδεις απαντήσεις τόσο σε φυσιολογικές όσο και παθολογικές καταστάσεις. Αυτό της οικογένειας πυρίνης-πρωτεΐνης 3 [NLR-family pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3 inflammasome)] είναι το χαρακτηριστικότερο πρωτεϊνικό πολυμερές σύμπλοκο. Η ενεργοποίησή του οδηγεί στη διάσπαση της προ-ιντερλευκίνης 1-β και προ-ιντερλευκίνης-18, διαδικασία επαγόμενη από το ένζυμο κασπάση-1 και μετατροπή του σε πιο ώριμες μορφές οι οποίες προάγουν περαιτέρω τη φλεγμονώδη διαδικασία και το οξειδωτικό στρες. Παράλληλα, τα κύτταρα οδηγούνται σε έναν προ-φλεγμονώδη προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο που ονομάζεται πυρόπτωση. Τα σήματα κινδύνου για την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3 είναι πολύ εκτεταμένα, προεξάρχοντων των αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (ROS), οι οποίες λειτουργούν ως ενδιάμεσος μεσολαβητής για την ενεργοποίηση του NLRP3, ευοδώνοντας τον επακόλουθο φλεγμονώδη καταρράκτη και την κυτταρική βλάβη. Το αγγειακό ενδοθήλιο στο σημείο της φλεγμονής συμμετέχει ενεργά στη ρύθμιση της εξέλιξης της φλεγμονής με σημαντικές επιπτώσεις για την καρδιαγγειακή ομοιόσταση ως δυναμικά προσαρμόσιμη επιφάνεια αλληλεπίδρασης. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι χαρακτηριστικό και προγνωστικό στοιχείο για την ύπαρξη κλασικών παραγόντων κινδύνου όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και η υπερχοληστερολαιμία καθώς και καρδιαγγειακές παθήσεις ή ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα, όπως η στεφανιαία νόσος. Η απώλεια της αρμονικής ενδοθηλιακής λειτουργίας μπορεί να οδηγήσει σε οίδημα των ιστών, χρόνια φλεγμονή και τελικά σε θρομβογένεση. Ως εκ τούτου, η εξάλειψη της φλεγμονής φαίνεται να αποτελεί στόχο ιδιαίτερης κλινικής σημασίας.

Σε αυτή την κατεύθυνση, κεντρικό ρόλο στην επιδείνωση του οξειδωτικού στρες και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας κατέχει η ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3 καθώς και περαιτέρω πιθανοί υποκείμενοι μηχανισμοί. Επιπλέον, παρατηρείται η συμβολή ορισμένων μη κωδικοποιητικών RNA στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με την ενεργοποίηση του NLRP3.

Άλλωστε μελέτες υποδεικνύουν πιθανά κλινικά φάρμακα που στοχεύουν το φλεγμονόσωμα NLRP3 που εμπλέκεται στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Εν συνεχεία, η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στο DNA του ενδοθηλίου και να αναστείλουν την αυτοφαγία, η οποία προάγει τη διαδικασία γήρανσης των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα γηρασμένα κύτταρα μπορούν

να εκκρίνουν με τη σειρά τους προφλεγμονώδεις μεσολαβητές, που προάγουν τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τελικά να οδηγήσουν σε αγγειακή σκλήρυνση.

Παράλληλα, η IL-1 $\beta$  δεσμεύεται στον υποδοχέα της κυτταρικής επιφάνειας (IL-1R1) ο οποίος στρατολογεί τη βοηθητική πρωτεΐνη του υποδοχέα IL-1 (IL-1RacP) για να ενεργοποιήσει τα ενδοκυτταρικά μόρια σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα διαφοροποίησης μυελοειδούς 88 (MyD88), της κινάσης IL-1 σχετιζόμενη με τον υποδοχέα 1/4 (IRAK1/4) και του παράγοντα που σχετίζεται με τον υποδοχέα TNF (TRAF), ο οποίος στη συνέχεια προκαλεί ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κάππα-B (NF- $\kappa$ B). Η δέσμευση της IL-18 στον υποδοχέα  $\alpha$  αλύσων της κυτταρικής επιφάνειας (IL-18Ra) οδηγεί τον υποδοχέα  $\beta$  αλύσων IL-18 (IL-18R $\beta$ ) να ενεργοποιήσει παρόμοια ενδοκυττάρια μόρια σηματοδότησης. Το υψηλής κινητικότητας πρωτεϊνικό γονίδιο Group Box 1 (HMGB1) μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει το μονοπάτι σηματοδότησης NF- $\kappa$ B. Η ενεργοποίηση αυτή αυξάνει την έκκριση προφλεγμονωδών μεσολαβητών όπως οι κυτοκίνες και οι χυμοκίνες για να μεσολαβήσουν στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων και την εξαγγείωση των λευκοκυττάρων. Επιπρόσθετα, η δέσμευση του HMGB1 στον υποδοχέα τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (RAGE) οδηγεί στην ενεργοποίηση της κινάσης p38 MAP, με αποτέλεσμα τη φωσφορύλιωση της πρωτεΐνης που δεσμεύει την ακτίνη Hsp27 η οποία προκαλεί σχηματισμό ινών ακτίνης, κυτταροσκελετική αναδιαμόρφωση και συστολή του ενδοθηλίου. Όλες αυτές οι αντιδράσεις αυξάνουν τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου αλλάζοντας τη συστατικότητα των κυττάρων και διαταράσσοντας τις ενδοκυττάρια συνδέσεις (**Εικόνα 3**), (7, 8).



**Εικόνα 3.** Τα βασικά στάδια στον σχηματισμό και τη δράση του φλεγμονοσώματος. Τα DAMP, τα PAMP και τα HAMP ενεργοποιούν τον υποδοχέα φλεγμονοσώματος συνήθως από την οικογένεια NLR. Αυτό οδηγεί στη στρατολόγηση της πρωτεΐνης προσαρμογής ASC και της προκασπάσης-1 που βοηθούν στο σχηματισμό του φλεγμονοσωματικού συμπλέγματος. Αυτό με τη σειρά του ενεργοποιεί την κασπάση-1 η οποία στη συνέχεια ωριμάζει πρωτεολυτικά την προ-IL1β και προ-IL18 οδηγώντας στην έκκρισή τους. Η κασπάση 1 μπορεί επίσης να διασπάσει το Gasdermin D οδηγώντας σε πυρόπτωση. ASC: apoptosis-associated speck-like protein, DAMP: damage-associated molecular pattern, HAMP:

homeostasis-altering molecular process, PAMP: pathogen-associated molecular pattern, pro-IL1 $\beta$ : pro-interleukin-1 $\beta$ , pro-IL18: pro-interleukin-18.

## **1.4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ IL-1, IL-6 ΚΑΙ ΤΟΥ TF**

Αναφορικά με την προκλινική διερεύνηση, μελέτες έχουν καταδείξει ότι τα επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσας πρωτεΐνης (hs-CRP) έχουν παρόμοια προγνωστική αξία με τα επίπεδα της HDL αναφορικά με τα καρδιαγγειακά συμβάματα (9). Εκτός αυτού έχει φανεί ότι τα επίπεδα της hs-CRP αντικατοπτρίζουν την αντιφλεγμονώδη δράση των στατινών και μπορούν να υπολογίσουν τον υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο με παρόμοια ακρίβεια με τα επίπεδα της LDL. Παρά την αξιοπιστία της ως δείκτης, δεν δύναται να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο και γι' αυτόν τον λόγο το ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί ανοδικά στον καταρράκτη της φλεγμονής και συγκεκριμένα στις IL-1, IL-6 (9).

## **1.5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ IL-6 ΚΑΙ ΤΟΥ TF**

Αναφορικά με την IL-6, τα επίπεδα της σε υγιείς πληθυσμούς σχετίζονται με τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσηση. Επιπλέον, όπως και με την hs-CRP, τα αυξημένα επίπεδα IL-6 υποδηλώνουν αρτηριακή σκληρία, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και υποκλινική αθηροσκλήρυνση. Επίσης, συνδέονται με αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας, διαταραχή της μικροαγγειακής κυκλοφορίας και δυσμενή πρόγνωση σε έδαφος οξείας ισχαιμίας (9). Ακόμα έχει φανεί ότι τα επίπεδα της IL-6 εμφανίζουν υψηλές τιμές σε STEMI. Δεδομένα σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο καταδεικνύουν ότι τα επίπεδα της IL-6 και του ιστικού παράγοντα (TF) αυξάνονται μετά τη διενέργεια Dobutamine Stress Echocardiography (DSE) (10). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ασθενείς με περισσότερες ισχαιμικές περιοχές εμφάνισαν υψηλότερη μέγιστη τιμή IL-6 κατά τη διάρκεια του stress.

Επιπρόσθετες μελέτες προσυπογράφουν τα ανωτέρω ευρήματα και συγκεκριμένα διαπιστώθηκε ότι η επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων ήταν πολύ υψηλότερη σε ασθενείς με επίπεδα IL-6 > 3,15 pg / ml συγκριτικά με εκείνους που είχαν IL-6 < 3,15 pg / ml (11).

## 1.6. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ-1 (IL-1)

Οι δύο μορφές της IL-1, η IL-1a και η IL-1b, συνδέονται στον υποδοχέα της IL-1. Η IL-1b ανευρίσκεται στη συστηματική κυκλοφορία ως pro-IL1b και διασπάται στο δραστικό μόριο κατόπιν ενεργοποίησης του φλεγμονοσώματος NLPR3 από την κασπάση-1 σε απάντηση πολλαπλών φλεγμονωδών ερεθισμάτων. Οι κρύσταλλοι χοληστερόλης μπορούν να δράσουν ως ενδογενή σήματα κινδύνου, όταν φαγοκυτταρωθούν από μονοκύτταρα και επάγουν τη σύνθεση του φλεγμονοσώματος NLPR3. Επιπλέον, η τυρβώδης ροή οδηγεί στην παραγωγή της sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2) που επάγει το NLPR3. Επίσης, η ιστική υποξία και τα ουδετερόφιλα, μέσω παραγωγής εξωκυττάρων παγίδων που προσελκύουν μακροφάγα, ευοδώνουν τη σύνθεση της IL-1, η οποία ακολούθως επάγει την IL-6, την CRP και την αθηρογόνο δράση τους (9).

Εκτός των ανωτέρω, η IL-1 θεωρείται ότι προκαλεί μυοκαρδιακή δυσλειτουργία μέσω : (i) άμεσης τοξικής δράσης στα μιτοχόνδρια, (ii) παραγωγής νιτρωδών και ριζών οξυγόνου (iii) παραγωγής ουσιών με αρνητική ινóτροπο δράση, όπως η IL-6 (12). Ένα ακόμη στοιχείο που υπογραμμίζει την επιβλαβή δράση της IL-1b είναι ότι σε ασθενείς με νόσο τριών αγγείων τα επίπεδα της είναι υψηλότερα συγκριτικά με εκείνους όπου πάσχει το ένα ή τα δύο στεφανιαία αγγεία (13).

## 1.7. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ MCSF

Ο MCSF (Macrophage colony stimulating factor) απελευθερώνεται μετά από βλάβη του ενδοθηλίου και προάγει το χημειοτακτισμό και την αλληλεπίδραση των μονοκυττάρων με το ενδοθήλιο των αγγείων, πιθανόν προάγοντας την αθηρογένεση. Πολλά ερεθίσματα, όπως η οξειδωμένη LDL (oxLDL) ή το κάπνισμα επάγουν την παραγωγή MCSF. Ο MCSF οδηγεί σε απελευθέρωση IL-1b και ευοδώνει κατ'αυτόν τον τρόπο τη φλεγμονώδη διεργασία στο ενδοθήλιο των αγγείων. Σε μελέτες έχει φανεί ότι ασθενείς με νόσο τριών αγγείων είχαν διπλάσιες ή και τριπλάσιες τιμές MCSF σε σχέση με όσους είχαν νόσο δύο αγγείων, οι οποίοι με τη σειρά τους εμφάνισαν υψηλότερες τιμές MCSF ορού σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν νόσο ενός αγγείου (13). Επιπρόσθετα, ασθενείς με χαμηλότερο ουδό ισχαιμίας, όπως προσδιορίστηκε από

τεστ κοπώσεως και 24ωρη καταγραφή Holter, είχαν πολύ υψηλότερα επίπεδα MCSF ορού σε αντίθεση με όσους είχαν υψηλό ουδό ισχαιμίας (13).

Σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο, η προγνωστική αξία του MCSF είναι ανεξάρτητη και συμπληρωματική της CRP. Ο MCSF είναι ένας ιδιαίτερα χρήσιμος προγνωστικός δείκτης όταν τα επίπεδα CRP είναι χαμηλά. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με  $CRP < 2,5 \text{ mg/L}$ , που θεωρούνται χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, είχαν 13 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν νόσο όταν τα επίπεδα του MCSF ήταν  $> 814 \text{ pg/mL}$  συγκριτικά με όσους είχαν  $< 814 \text{ pg/mL}$ . Επίσης, ασθενείς με αυξημένα επίπεδα MCSF και CRP εμφάνισαν μεγαλύτερο σχετικό και απόλυτο κίνδυνο μελλοντικών συμβαμάτων σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν μόνο τον ένα ή και κανένα από τους δύο ανωτέρω δείκτες παθολογικά αυξημένους. Ως εκ τούτου, υψηλά επίπεδα MCSF παρέχουν περαιτέρω προγνωστικές πληροφορίες σε ασθενείς με υψηλή CRP και αντιστρόφως (14).

## 1.8. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ LP-PLA2

Η λιποπρωτεΐνη σχετιζόμενη με τη φωσφολιπάση A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2) διαθέτει ισχυρή φλεγμονώδη και αθηρογόνο δράση και μελέτες που τη συσχέτισαν με δείκτες αγγειακής δυσλειτουργίας κατέδειξαν ότι αυξημένα επίπεδά της σχετίζονται με αρτηριακή σκληρία, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, παθολογικές τιμές CFR και δυσμενή πρόγνωση στεφανιαίων ασθενών. Επομένως, η LP-PLA2 αποτελεί έναν, ανεξάρτητο από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας της μικροκυκλοφορίας, που προδιαθέτει σε αθηροθρομβωτικά σύμβάματα. Οι δράσεις της θεωρείται ότι προέρχονται από την ισχυρή βλαπτική επίδρασή της στο αρτηριακό τοίχωμα (15).

Τα παραπάνω ευρήματα υπογραμμίζουν την αναγκαιότητα κατανόησης των προδιαθεσικών παραγόντων και ανεύρεσης του θεμελιώδους ρόλου της φλεγμονής στην καρδιαγγειακή νοσολογία.

## **1.9. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ**

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για μείωση του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου επικεντρώνονται όχι μόνο στον περιορισμό των γνωστών προδιαθεσικών παραγόντων αλλά και στην καταπολέμηση της φλεγμονώδους διεργασίας που επιταχύνει την αθηροσκληρωτική διαδικασία. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις αποσκοπούν σε άσκηση, απώλεια βάρους, χορήγηση στατινών, ACEi/ARBs, ακετυλοσαλικυλικού οξέος, κορτικοστεροειδών και βιολογικών παραγόντων (anti-TNFα, anti-IL1, anti-IL6, μείωση της δραστηριότητας της φωσφολιπάσης A2).

## **1.10. ΣΤΑΤΙΝΕΣ, ΕΖΕΤΙΜΙΜΠΗ, ΕΒΟΛΟΚΟΥΜΑΜΠΗ**

Η χορήγηση στατινών προστατεύει έναντι καρδιαγγειακών συμβαμάτων στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης ασθενών, ανεξαρτήτως της συνύπαρξης δυσλιπιδαιμίας. Ωστόσο, φαίνεται πως πολλοί ασθενείς συνεχίζουν να εμφανίζουν υπολειπόμενο κίνδυνο.

Αυτός ο κίνδυνος άπτεται του γεγονότος ότι πολλοί ασθενείς δεν επιτυγχάνουν επαρκή ρύθμιση της LDL ενδεχομένως και λόγω έλλειψης συνεκτίμησης της φλεγμονώδους ενεργότητας. Μελέτες έχουν καταδείξει ότι η hs-CRP είναι παρόμοιας αξιοπιστίας με την LDL αναφορικά με την υποτροπή αγγειακών συμβαμάτων. Για τον λόγο αυτό, οι ασθενείς που πέτυχαν επαρκή ρύθμιση της hs-CRP αλλά και της LDL εμφάνισαν σε πολύ μικρότερο βαθμό καρδιαγγειακά συμβάματα συγκριτικά με εκείνους που πέτυχαν επαρκή έλεγχο ενός ή και ουδενός δείκτη. Αυτή η διπλή επίδραση επιβεβαιώθηκε μετά τη σπουδαιότερη μείωση των υποτροπών με συγχορήγηση εξετιμίμπης, η οποία επίσης επιδρά στη μείωση της LDL αλλά και της hs-CRP (16).

Τέλος, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εβολοκουμάμπη (αναστολέας PCSK9) ως αντιλιπιδαιμική αγωγή, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε έδαφος υψηλής τιμής αναφοράς hs-CRP. Οι ασθενείς δε που διατήρησαν χαμηλές τιμές LDL και hs-CRP είχαν τη μικρότερη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (17).



## 1.11. ΑΣΠΙΡΙΝΗ

Μελετήθηκε η επίδραση της ημερήσιας χορήγησης 300 mg ασπιρίνης στα επίπεδα της CRP, IL-6, MCSF σε στεφανιαίους ασθενείς και διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών τους.

Η ενεργοποίηση και ο πολλαπλασιασμός των μονοκυττάρων/μακροφάγων μέσω της δράσης του MCSF και της IL-1b περιλαμβάνει την οδό της κυκλοοξυγενάσης. Συνεπώς η χορήγηση ασπιρίνης σε ασθενείς με χρόνια στηθάγχη οδηγεί σε αναστολή αυτής της βιοχημικής οδού και ταυτόχρονα επάγει την παραγωγή του TGFb, ο οποίος αναστέλλει την απελευθέρωση MCSF καθώς και της IL-6 (**Πίνακας 1**) (13).

	Placebo (n=40)	ASA (n=40)	p	Controls (n=24)	p
MCSF	991 (459-1476)	843 (501-1357)	<0.05	370 (265-770)	<0.01
IL6	3.9 (3.2-4.6)	2.9 (2.5-3.4)	<0.01	1.7 (1.3-2.5)	<0.01
PF1+2	1.5 (1.1-2.7)	1.2 (1.1-1.8)	<0.01	0.82 (0.65-0.97)	<0.01
TXB2	0.21 (0.15-0.30)	0.11 (0.09-0.14)	<0.01	0.14 (0.11-0.16)	NS
DHTXB2	3.3 (2.3-5.4)	1.3 (0.8-3.1)	<0.01	2.7 (1.2-6.1)	NS

**Πίνακας 1: Επίδραση της ημερήσιας χορήγησης 300 mg ασπιρίνης στα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών σε στεφανιαίους ασθενείς.** ASA: acetylsalicylic acid, DHTXB2: dehydrothromboxane B2, MCSF: macrophage colony stimulating factor, IL-6: interleukin-6, TXB2: thromboxane B2.

## 1.12. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ο θεμελιώδης ρόλος του φλεγμονοσώματος στη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης καθιστά παράγοντες που αναστέλλουν την IL-1 πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Έχουν χρησιμοποιηθεί οι αντι-IL1 (Anakinra) και anti-IL1b (Canacinumab) (9).

Έχει καταγραφεί ότι η χορήγηση Anakinra στην οξεία φάση του STEMI μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της CRP (9). Επιπλέον, σε μελέτες σε ασθενείς με ρευματοειδή

αρθρίτιδα η χορήγηση Anakinra οδήγησε σε βελτίωση της αγγειακής λειτουργίας, της αριστερής κοιλίας και συσχετίστηκε με μείωση των νιτροδών οξειδωτικών παραγόντων αλλά και με τη μείωση των επιπέδων ενδοθηλίνης. Αναλυτικότερα, η χορήγηση Anakinra οδήγησε σε μείωση των MDA, IL-6, Nitrotyrosine, ET-1 ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε βελτίωση του FMD (Flow Mediated Dilatation), της αορτικής σκληρίας αλλά και του CFR. Συνεπώς, η βελτίωση των ανωτέρω βιοχημικών δεικτών συσχετίστηκε με τη βελτίωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (**Πίνακας 2**) (12).

	Anakinra (n=23)			Prednisolone (n=19)		
	Baseline	30d	P	Baseline	30d	P
Cholesterol, mg/dL	212.1±46	211.9±46	0.9	210.2±40	214.9±39	0.9
LDL, mg/dL	132.1±40	129.3±40	0.86	131.1±38	135.2±36	0.2
HDL, mg/dL	66.1±18	67.9±17	0.9	66.9±19	64.2±21	0.7
Triglycerides, mg/dL	122.2±46	122.3±46	0.9	128.0±46	128.9±45	0.9
Malondialdehyde, nmol/L	2.2 (1.5-3.3)	1.5± (0.9-2.0)	0.013	2 (1.8-3.2)	1.9 (1.9-3.2)	0.54
Nitrotyrosine, nmol/L	787 (92-903)	388 (75-900)	0.005	787 (90-845)	743 (89-840)	0.9
IL-6, pg/mL	10.4 (8.2-16.7)	3.8 (2.9-7.1)	<0.001	9.7 (7.0-10.3)	5.3 (4.5-7.7)	0.03
ET-1, pg/mL	2.8 (1.3-4.6)	1.7 (0.8-2.5)	0.004	2.5 (1.3-3.6)	1.9 (1-3.1)	0.44
CRP, mg/L	11.6 (6.5-35)	2.7 (0.1-5.6)	<0.001	10.6 (6.4-38)	4.8 (1.8-8)	0.03

*P value refers to comparisons between baseline and measurements made 1 month after treatment. / \*P=NS for comparisons between patients taking anakinra and patients taking prednisolone at baseline for all variables.*

**Πίνακας 2: Χρόνια επίδραση της χορήγησης Anakinra και Prednisolone στους βιοδείκτες.** CRP: C-reactive protein, ET-1: endothelin-1, HDL: high-density lipoprotein, IL-6: interleukin-6, LDL: low-density lipoprotein.

Μεταγενέστερες μελέτες σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) έδειξαν ότι η επίδραση του Anakinra στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας και στους δείκτες οξειδωτικού στρες είναι σπουδαιότερη σε όσους έπασχαν από στεφανιαία νόσο.

Απότοκος αυτών των ευεργετικών επιδράσεων ήταν η μεγαλύτερη βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (18).

Το Canacinumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο αναστέλλει εκλεκτικά την IL-1b, χωρίς να επιδρά στην IL-1a. Το canacinumab έχει φανεί ότι αναστέλλει την απελευθέρωση IL-1b, της CRP, της IL-6 από το φλεγμονόσωμα και για αυτό στη μελέτη CANTOS (Canakinumab Anti- Inflammatory Thrombosis Outcomes Study), όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, διερευνάται η επιρροή του Canacinumab στα αθηροθρομβωτικά συμβάματα (6).

Επιπρόσθετοι βιολογικοί παράγοντες που μελετώνται για μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών συμβαμάτων περιλαμβάνουν τους αναστολείς της IL-6 (Tocilizumab) (6, 18).

Επίσης, η ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη των αθηρωματικών πλακών. Η κυτταροκίνη IL-12 εμπλέκεται στην ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων και έχει φανεί ότι σχετίζεται με την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πειραματικά δεδομένα κατέδειξαν ότι η χορήγηση τακρολίμης οδήγησε σε βελτίωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (19).

### **1.13. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Υπό το πρίσμα λοιπόν των προαναφερθέντων διαφαίνεται πως η φλεγμονώδης διεργασία αποτελεί σημαντική συνιστώσα στον μηχανισμό της αθηρογένεσης. Νεότερα αντιφλεγμονώδη φάρμακα στοχεύουν στον περιορισμό της διεργασίας για καταπολέμηση της αθηροσκληρυντικής νόσου. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να καθοριστεί αν ο περιορισμός της φλεγμονώδους διεργασίας θα οδηγήσει σε βελτίωση της πρόγνωσης καθώς και βιοδείκτες που θα καθορίζουν την αναγκαιότητα και την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών επιλογών.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ

Υπό το πρίσμα συνεπώς των προαναφερθέντων, κρίνεται σκόπιμη στο παρόν σημείο η παρουσίαση μίας συστηματικής επισκόπησης της σχετικής βιβλιογραφίας αναφορικά με την ενδοθηλιακή και καρδιακή δυσλειτουργία στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου (ΙΦΝΕ), αλλά και κατά πόσο η θεραπεία τροποποιεί το φλεγμονώδες φορτίο επί της αρτηριακής και καρδιακής δομής και λειτουργίας.

### 2.1. ΣΥΝΟΨΗ

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΙΦΝΕ), που εκπροσωπούνται κατά κύριο λόγο από τη νόσο του Crohn (CD) και την ελκώδη κολίτιδα (UC), μεταβάλλουν τη γαστρεντερική φυσιολογία και την ανοσολογική απόκριση του εντερικού βλεννογόνου μέσω μίας σύνθετης φλεγμονώδους διαδικασίας. Οι εν λόγω ασθένειες δύνανται να οδηγήσουν σε σημαντική αρτηριακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Επίσης, υπάρχουν δεδομένα τα οποία συνδέουν τις ΙΦΝΕ με μία μεταβολή της καρδιακής δομής και λειτουργίας. Ένας ολοένα αυξανόμενος όγκος ερευνητικών δοκιμών τις έχει συσχετίσει με μία επιτάχυνση της αρτηριακής σκληρίας και της αθηροσκλήρωσης και με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Ο στόχος της παρούσας επισκόπησης είναι διττός. Πρώτον, αξιολογήθηκε η βιβλιογραφία αναφορικά με τη συσχέτιση των ΙΦΝΕ και την καρδιαγγειακή δυσλειτουργία (κυρίως βάσει 25 σχετικών μελετών που διεξήχθησαν εντός της τελευταίας δεκαπενταετίας). Η μεγάλη πλειονότητα των εν λόγω μελετών υποστηρίζουν μία σημαντική συσχέτιση των ΙΦΝΕ με μία επιδείνωση της καρδιαγγειακής λειτουργίας. Δεύτερον, εξετάστηκε η βιβλιογραφία που είναι διαθέσιμη σε σχέση με το αποτέλεσμα της θεραπείας των ΙΦΝΕ επί της καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας βάσει μελετών οι οποίες δημοσιεύτηκαν στο ίδιο χρονικό διάστημα. Η εν λόγω εξέταση της βιβλιογραφίας υποδεικνύει ότι η θεραπεία αυτής της ομάδας νοσημάτων ίσως να έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει την καρδιαγγειακή δυσλειτουργία, επιφέροντας καρδιαγγειακά οφέλη.

Η παρούσα βιβλιογραφική επισκόπηση θα αναλύσει τη σχετική βιβλιογραφία και θα εξετάσει αναδυόμενες προοπτικές έρευνας αναφορικά με το πώς η θεραπεία των ΙΦΝΕ θα μπορούσε να βελτιώσει την καρδιαγγειακή δυσλειτουργία.

## 2.2. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου συνιστούν μία ομάδα χρόνιων και υποτροπιαζουσών ασθενειών που συνδυάζουν μία απορρύθμιση της ανοσίας του εντερικού βλεννογόνου και μια διαταραχή της γαστρεντερικής φυσιολογίας (20). Οι ΙΦΝΕ εκπροσωπούνται κατά κύριο λόγο από τη νόσο του Crohn (CD) και την ελκώδη κολίτιδα (UC). Αμφότερες προκαλούνται από έναν συνδυασμό γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, οι οποίοι εκκινούν ανεξέλεγκτες ανοσολογικές αποκρίσεις στο εσωτερικό του εντέρου, χαρακτηριζόμενες από διαστήματα έξαρσης (flares) και διαστήματα ύφεσης (remissions) (21).

Ως αποτέλεσμα της εν λόγω φλεγμονώδους διαδικασίας, οι ΙΦΝΕ προκαλούν λειτουργικές και δομικές μεταβολές όχι μόνον στην εντερική φυσιολογία αλλά και στο αγγειακό ενδοθήλιο. Σε ό,τι αφορά τις λειτουργικές τροποποιήσεις, υπάρχει διαπίδυση και αυξημένη πρόσφυση λευκοκυττάρων. Επιπροσθέτως, ενισχύεται η διαδικασία που αυξάνει την πηκτικότητα (προπηκτική δραστηριότητα) και ο λείος αγγειακός μυϊκός τόνος. Οι δομικές μεταβολές συνίστανται σε αγγειακή και τριχοειδική αναδιαμόρφωση καθώς επίσης και σε πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Όλες αυτές οι ανωμαλίες στο αγγειακό ενδοθήλιο τελικά οδηγούν σε αρτηριακή σκληρία και επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση (22).

Επιπλέον, υπάρχει σημαντική επιβάρυνση της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας καθώς επίσης και διατάραξη της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας. Επιπροσθέτως, οι ΙΦΝΕ έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακού θανάτου, ιδίως σε περιόδους εξάρσεων (περιόδους ενεργού νόσου) (23-25).

Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που καταδεικνύουν μία σύνδεση μεταξύ των ΙΦΝΕ και της καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ό,τι αφορά την επίδραση της θεραπείας τους (χειρουργική αντιμετώπιση ή θεραπευτική αγωγή) επί της αρτηριακής και καρδιακής λειτουργίας

και δομής. Η παρούσα βιβλιογραφική επισκόπηση παραθέτει τα υπάρχοντα στοιχεία αναφορικά με τις ΙΦΝΕ και την καρδιαγγειακή δυσλειτουργία και αναδεικνύει έναν τομέα έρευνας που απαιτεί περαιτέρω δράση, ήτοι την επίδραση της θεραπείας αυτών επί της καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας.

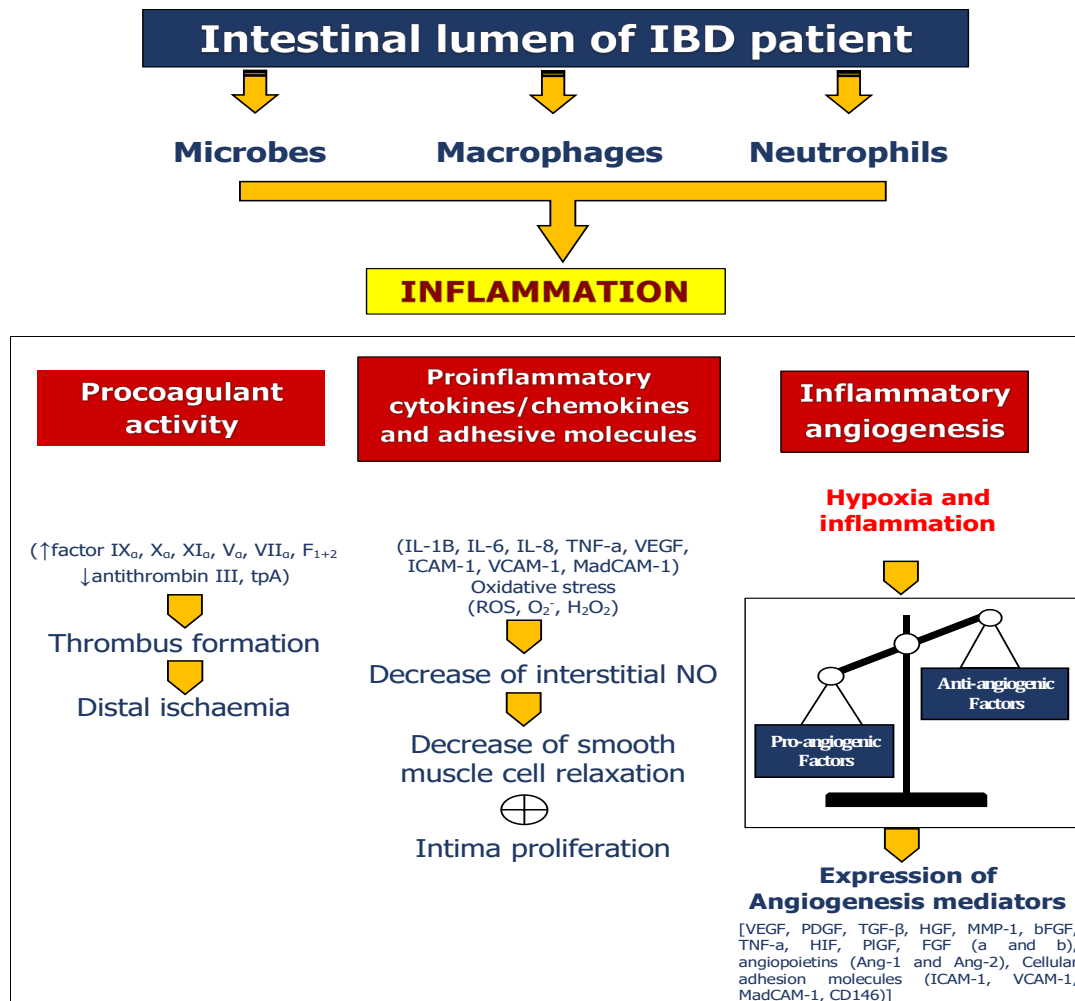
## **2.3 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ**

Το υγιές ενδοθήλιο παράγει μία σειρά παραγόντων προκειμένου να αποκριθεί σε φυσικά και χημικά σήματα. Οι εν λόγω παράγοντες ρυθμίζουν την κυτταρική πρόσφυση, την αντίσταση στη θρόμβωση και τον αγγειακό τόνο καθώς επίσης και την άμυνα του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων ενάντια στη φλεγμονή και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων (26).

Η διατημητική τάση ενεργοποιεί το μονοξειδίο αζώτου του ενδοθηλίου [endothelial nitric oxide (NO)] και τη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου [(eNOS)]. Κατ' αυτόν τον τρόπο εκκινεί το σύστημα της γουανυλικής κυκλάσης (guanylate cyclase system), το οποίο εν συνεχεία προκαλεί αγγειοδιαστολή προκύπτουσα με τη μεσολάβηση της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης [cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-mediated vasodilatation]. Η διάχυση μονοξειδίου του αζώτου στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα εμποδίζει την προσκόλληση και τη συγκέντρωση των αιμοπεταλίων. Επιπροσθέτως, περιορίζει τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών μαλακών κυττάρων (26).

Επιπλέον, η προστακυκλίνη παράγεται από το σύστημα της κυκλοοξυγενάσης και είναι ένας ακόμη αγγειοδιαστολέας που παράγεται από το ενδοθήλιο, ο οποίος ενεργεί ανεξάρτητα από το μονοξειδίο του αζώτου. Η ενδοθηλίνη 1, με την αγγειοσυσταλτική της επίδραση, ο παράγοντας von Willebrand (vWF) με μία προθρομβωτική επίδραση και τα μόρια κυτταρικής πρόσφυσης (CAMs) με μία προφλεγμονώδη επίδραση, ρυθμίζουν τη λειτουργία των αιμοφόρων αγγείων. Επηρεάζουν την αγγειογένεση, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την πήξη και την ινωδόλυση καθώς επίσης τη φλεγμονώδη διαδικασία και την αρτηριακή σκληρία (21, 22, 26).

Εν αντιθέσει με τη φυσιολογική ομοιόσταση, όταν επέρχεται φλεγμονή, η ισορροπία μεταξύ των αγγειοδιασταλτικών και των αγγειοσυσταλτικών ουσιών διαταράσσεται και επέρχεται μία δυσλειτουργία στη ρύθμιση της αγγειογένεσης, της πήξης, της ινωδόλυσης και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Κατά συνέπεια, η φλεγμονώδης διαδικασία επιταχύνεται, επιφέροντας λειτουργικές και δομικές αλλαγές στο αρτηριακό ενδοθήλιο (20-22, 26) (Εικόνα 4).



**Arterial stiffness and dysfunction**

**Εικόνα 4: Μεταβολή της ενδοθηλιακής δομής και λειτουργίας στις ΙΦΝΕ.** Ang-1: angiopoietin-1, Ang-2: angiopoietin 2, bFGF: basic fibroblast growth factor, CD146: cluster of differentiation 146, F1+2: prothrombin fragments 1+2, FGF: fibroblast growth factor, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: hydrogen peroxide, HGF: hepatocyte growth factor, HIF: hypoxia-inducible factor, IBD: inflammatory bowel diseases, ICAM-1: intercellular adhesion molecule 1, IL-1B: interleukin 1b, IL-6: interleukin-6, IL-8: interleukin-8, MadCAM-1:

mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1, MMP-1: matrix metalloproteinase-1, NO: nitric oxide, O<sub>2</sub><sup>-</sup>: superoxide, PDGF: platelet-derived growth factor, PlGF: placenta growth factor, ROS: reactive oxygen species, TGF-β: transforming growth factor-β, TNF-α: tumour necrosis factor alpha, tPA: tissue plasminogen activator, VCAM-1: vascular cell adhesion molecule, VEGF: vascular endothelial growth factor

Η αξιολόγηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας βασίζεται σε φυσικές και βιοχημικές μεθόδους οι οποίες χρησιμοποιούνται ευρέως λόγω της ακρίβειας και της αναπαραγωγιμότητάς τους. Η ενδοθηλιοεξαρτώμενη διαστολή (FMD) αποτελεί την πιο γνωστή μη επεμβατική διαδικασία για την αξιολόγηση της αγγειακής αντιδραστικότητας (vascular reactivity). Οι μεταβολές στη διάμετρο της βραχιονίου αρτηρίας οι οποίες προκύπτουν από την αγγειοδιαστολή που προκαλείται από τη διατημητική τάση μετρώνται μέσω υπερηχογραφίας. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ενισχυμένη ροή συσχετίζεται με αυξημένη διατημητική τάση, οδηγώντας σε αγγειοδιαστολή που υποδηλώνει την παρουσία ενός λειτουργικού ενδοθηλίου (20, 21, 26-30).

Μία άλλη μη επεμβατική τεχνική, η ταχύτητα διάδοσης του καρωτιδο-μηριαίου αορτικού σφυγμικού κύματος [Pulse Wave Velocity (PWV)], έχει γίνει αποδεκτή ως η βέλτιστη μέθοδος για την αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας και ορίζεται ως η ταχύτητα με την οποία τα αρτηριακά κύματα πίεσης διαδίδονται κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου. Η αύξηση του PWV κατά τα πρώιμα και προκλινικά στάδια υποδεικνύει υψηλότερη αρτηριακή σκληρία, με μία σημαντική συσχέτιση με καρδιαγγειακά συμβάματα (28-40).

Το πάχος του έσω-μέσω αρτηριακού χιτώνα [intima-media thickness (IMT)] αποτελεί έναν υποκλινικό δείκτη αθηροσκλήρωσης (προσυμπτωματική βλάβη οργάνου) που ανιχνεύει, μέσω υπερηχογραφικής εξέτασης των καρωτιδικών αρτηριών, την απόσταση μεταξύ του έσω χιτώνα (lumen-intima) και του μέσου-έξω χιτώνα (media-adventitia). Η βλάβη ορίζεται ως παρουσία IMT >0.9 mm ή πλάκας (plaque) και υπάρχουν μελέτες οι οποίες συσχετίζουν την εν λόγω βλάβη με αυξημένο φλεγμονώδες φορτίο και μελλοντικό κίνδυνο αθηροσκλήρωσης (30, 32, 35, 37, 41, 42).

Κατά το πέρασμα των τελευταίων ετών, αρκετές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στον ρόλο ενός άλλου δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, τον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα, που βοηθά στη ρύθμιση της αγγειακής διαπερατότητας καθώς επίσης και στην πρόληψη της συσσώρευσης των αιμοσφαιρίων στο αγγειακό τοίχωμα και της μετάδοσης της διατημητικής τάσης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το ενδοθηλιακό



κύτταρο καλύπτεται από μία στρώση πρωτεογλυκανών και γλυκοπρωτεϊνών, η οποία προωθεί την αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη και αντιθρομβωτική ισορροπία. Η άμεση, μη επεμβατική και ταχεία μέθοδος για την αξιολόγηση του PBR (perfused boundary region) των υπογλώσσιων αρτηριακών μικροαγγείων, με χρήση του Sidestream Darkfield imaging, έχει πολύ καλή αναπαραγωγιμότητα και προτείνεται ως μία έγκυρη μέθοδος για την αξιολόγηση του πάχους του ενδοθηλίου γλυκοκάλυκα από την ομάδα εργασίας περιφερικής αγγειακής κυκλοφορίας της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας. Η πρόωμη και ταχεία μεταβολή των λειτουργιών του γλυκοκάλυκα έχει συσχετισθεί με τοπικές αλλά και συστημικές φλεγμονώδεις διαδικασίες όπως ο διαβήτης, η αθηροσκλήρωση, η ισχαιμία, η σήψη, η αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα, η νεφρική ανεπάρκεια και η ψωρίαση (28, 43-52).

## **2.4. ΔΙΑΘΕΣΙΜΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΕΣ**

Η παρούσα βιβλιογραφική επισκόπηση έχει διττή δομή. Πρώτον, αξιολογήθηκε η βιβλιογραφία αναφορικά με τις ΙΦΝΕ σε σχέση με την καρδιαγγειακή δυσλειτουργία, με επικέντρωση σε μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν εντός της τελευταίας δεκαπενταετίας. Δεύτερον, εξετάστηκε η διαθέσιμη βιβλιογραφία αναφορικά με την επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής επί των ΙΦΝΕ στην καρδιαγγειακή δυσλειτουργία, με επικέντρωση σε μελέτες οι οποίες δημοσιεύτηκαν κατά το ίδιο χρονικό διάστημα. Τα κύρια ευρήματα της εν λόγω βιβλιογραφικής έρευνας συζητούνται κάτωθι.

### **2.4.1. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΥΝ ΤΙΣ ΙΦΝΕ ΜΕ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ**

Κατά τα τελευταία έτη υπάρχουν αυξανόμενα δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν την ύπαρξη συνδέσμου μεταξύ των ΙΦΝΕ και της αρτηριακής και καρδιακής δυσλειτουργίας. Οι Para et al. (2005) εισήγαγαν 52 ασθενείς ΙΦΝΕ με ηλικία έως τα 45 έτη, με ελάχιστη διάρκεια ασθένειας τα 15 έτη και κανέναν παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου ή ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Η μελέτη αυτή κατέγραψε ότι η ομάδα ασθενών παρουσίασε υψηλότερο κίνδυνο πρόωμης αθηροσκλήρωσης,

καθώς οι τιμές του cIMT ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα αυτή εν συγκρίσει με τους υγιείς συμμετέχοντες. Σημειωτέο είναι ότι οι τιμές cIMT της υποομάδας που έλαβε αγωγή antiTNF-a therapy (infliximab) δεν διέφεραν από εκείνες της υγιούς ομάδας (53).

Οι Later, Roifman et al. ανέλυσαν 48 ασθενείς με ΙΦΝΕ και 50 υγιείς συμμετέχοντες, μέσω αξιολόγησης της περιφερικής αρτηριακής τονομετρίας [pulse arterial tonometry (PAT)] και της FMD. Κατέδειξαν ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ είχαν σημαντική βλάβη της μικροαγγειακής ενδοθηλιακής λειτουργίας με δείκτες χαμηλότερης PAT ( $p < 0.01$ ) και αντιδραστική υπεραιμία στη διατημητική τάση ( $p < 0.05$ ) (54). Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από μία πιο πρόσφατη μελέτη η οποία έδειξε ότι οι τιμές FMD σε αντίστοιχους ασθενείς ήταν χαμηλότερες απ' ό τι στους υγιείς συμμετέχοντες, χωρίς να υπάρχει διαφορά μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn (37, 55).

Μία συγχρονική μελέτη [cross-sectional study (2012)] μελέτησε 32 ασθενείς ΙΦΝΕ και 32 υγιείς συμμετέχοντες (matched controls) μέσω αξιολόγησης της καρωτιδο-μηριαίας και της καρωτιδο-κερκιδικής PWV, του δείκτη ενίσχυσης (AIx) και της κεντρικής αρτηριακής πίεσης. Στη μελέτη αυτή κατεγράφη ότι η αρτηριακή σκληρία αυξήθηκε σε αυτή την ομάδα ασθενών ανεξάρτητα από τους συμβατικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (υψηλότερο PWV και κεντρική αρτηριακή πίεση απ' ό τι στην υγιή ομάδα) και συσχετίστηκε θετικά με τη διάρκεια της νόσου (38-40).

Τα προαναφερθέντα ευρήματα συνάδουν ευρέως με τα συμπεράσματα περαιτέρω πρόσφατων μελετών οι οποίες υποστηρίζουν την ύπαρξη ενός συνδέσμου μεταξύ των ΙΦΝΕ και της αρτηριακής και καρδιακής δυσλειτουργίας. Ένα παράδειγμα αποτελεί μία συγχρονική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, που διενεργήθηκε το 2013. Η εν λόγω μελέτη κατέγραψε αυξημένο cIMT και PWV σε έναν πληθυσμό με ελκώδη κολίτιδα, ιδίως σε περιόδους υψηλότερης δραστηριότητας της ασθένειας, κάτι το οποίο φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη αρτηριακή σκληρία και επιβάρυνση αθηροσκλήρωσης (56). Το ίδιο συμπέρασμα, αναφορικά με την αξιολόγηση των επιπέδων PWV τόσο στην ομάδα της νόσου του Crohn όσο και στην ομάδα της ελκώδους κολίτιδας, αναφέρθηκε από τους Aytaç et al. (2015) (33). Η ίδια ομάδα κατέδειξε ότι η ομάδα ΙΦΝΕ παρουσίαζε αυξημένο κίνδυνο υποκλινικής αθηροσκλήρωσης, με υψηλότερες τιμές του PWV, μέγιστου και μέσου cIMT σε σύγκριση με την υγιή ομάδα (32). Ένα έτος μετά, μία συγχρονική μελέτη παρατήρησης υπέδειξε ότι οι ασθενείς αυτοί χωρίς παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού

κινδύνου έχουν αυξημένο κίνδυνο ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με την υγιή ομάδα. Ειδικότερα, η εν λόγω μελέτη ανίχνευσε σημαντικά αυξημένο PWV και FMD στην ομάδα των ασθενών σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες, χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά στις τιμές cIMT μεταξύ της ομάδας ΙΦΝΕ και της υγιούς ομάδας (35). Επιπρόσθετα προς τα ανωτέρω δεδομένα, σε μία μελέτη με 26 ασθενείς με νόσο του Crohn και 16 με ελκώδη κολίτιδα, η ομάδα της Theocharidou et al. (2014) κατέγραψε ότι το cIMT ήταν σημαντικά αυξημένο σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (57).

#### **2.4.2. ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΥΝ ΤΙΣ ΙΦΝΕ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ**

Μία παρακολούθηση (follow-up) της καναδικής βάσης επιδημιολογικών δεδομένων των ΙΦΝΕ «Manitoba Canada IBD Epidemiology database» κατά τη διάρκεια των ετών 1984-2003, συμπεριέλαβε 8060 ασθενείς και κατέγραψε έναν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβοεμβολικών ασθενειών (ATED) (ισχαιμική καρδιοπάθεια, εγκεφαλική αγγειακή νόσο και διαφορετικής εντόπισης ATED) (58).

Μία μελέτη παρατήρησης, η οποία διενεργήθηκε μεταξύ 2006 και 2008 και συμπεριέλαβε 2831 ασθενείς ΙΦΝΕ και 5662 υγιείς συμμετέχοντες από το εθνικό μητρώο ασφάλισης υγείας (National Health Insurance register) υπογράμμισε μία σημαντική αύξηση της στεφανιαίας αρτηριακής νόσου (CAD) σε αυτόν τον πληθυσμό – ιδίως στις γυναίκες – με τη διάρκεια και δραστηριότητα της ασθένειας να αποτελούν παράγοντες κινδύνου (59).

Παρόμοια αποτελέσματα καταγράφηκαν από μία αναδρομική διαχρονική μελέτη κοόρτης (retrospective longitudinal cohort study) η οποία διεξήχθη 1 χρόνο αργότερα με 356 αντίστοιχους ασθενείς (173 με νόσο του Crohn και 183 με ελκώδη κολίτιδα) και 712 υγιείς συμμετέχοντες (matched controls) για μία περίοδο 53 μηνών. Η μελέτη αυτή κατέγραψε μία αυξημένη εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (CAD events) στην ομάδα ΙΦΝΕ, παρά την ύπαρξη ενός σημαντικά χαμηλότερου ποσοστού παραγόντων κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (60).

Οι Kristensen et al. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μίας μελέτης κοόρτης διεξαχθείσας σε εθνικό επίπεδο στη Δανία (Danish Nationwide Cohort Study) στον γενικό πληθυσμό και στον πληθυσμό ΙΦΝΕ, αντιστοίχως. Η μετέπειτα παρακολούθηση

(follow-up) ήταν, κατά μέσο όρο, τα 11,8 έτη για την ομάδα αναφοράς και τα 6,4 έτη στην ομάδα ασθενών. Ο πληθυσμός ΙΦΝΕ παρουσίασε αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού, εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και καρδιαγγειακού θανάτου, ιδίως κατά της περιόδους της ενεργού νόσου (61, 62).

Το 2016 μία μελέτη 72 ασθενών με ΙΦΝΕ περιλάμβανε την αξιολόγηση της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και της αορτικής ελαστικότητας, χρησιμοποιώντας συμβατικές ηχοκαρδιογραφικές τεχνικές, συμπεριλαμβανομένου του tissue Doppler imaging. Η μελέτη αυτή παρείχε σημαντικά στοιχεία αναφορικά με την ύπαρξη μίας σημαντικής συσχέτισης μεταξύ της αορτικής δυσκαμψίας και της συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε αυτούς τους ασθενείς, κάτι που συνιστά πρόβλεψη πρώιμου καρδιαγγειακού κινδύνου (23).

Οι Kivrak et al., εισήγαγαν στη μελέτη τους 50 ασθενείς με νόσο του Crohn και 50 υγιείς συμμετέχοντες και αξιολόγησαν τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας με δισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία εντοπισμού σημείων (2D speckle tracking echocardiography). Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η νόσος του Crohn συσχετίζεται με επηρεασμένη συνολική επιμήκη παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας και ότι η πορεία της ασθένειας συσχετίζεται αντιστρόφως με την εν λόγω καρδιακή δυσλειτουργία (25). Μία ακόμη μελέτη αναφέρει ότι το CFR ήταν σημαντικά χαμηλότερο κατά την ενεργό περίοδο της νόσου και συσχετιζόταν αρνητικά με τη διαβάθμιση της ενεργότητας της ασθένειας (IBD disease activity scores). Η εν λόγω ομάδα αξιολόγησε 62 ασθενείς με ΙΦΝΕ χωρίς κανένα ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου και 39 υγιείς εθελοντές, μετρώντας την ταχύτητα της στεφανιαίας ροής μέσω διαθωρακικής ηχοκαρδιογραφίας Doppler, σε κατάσταση ηρεμίας και κατά τη διάρκεια υπεραιμίας, κατόπιν έγχυσης διπυριδαμόλης. Η εν λόγω μελέτη κατέδειξε μία σημαντικού βαθμού δυσλειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας στην ενεργό νόσο εν συγκρίσει με την περίοδο υποχώρησης της νόσου (remission period) και την υγιή ομάδα (24). Επιπροσθέτως, οι Caliskan et al. (2016) συσχέτισαν τη μικροαγγειακή κυκλοφορία του αμφιβληστροειδούς αξιολογώντας τις ταχύτητες της οπισθοβολβικής ροής του αίματος και τους δείκτες αντίστασης σε συνδυασμό με μία αξιολόγηση του cIMT, σε 30 ασθενείς με νόσο του Crohn κατά την περίοδο υποχώρησης της νόσου (remission period) και σε 30 υγιείς εθελοντές. Η ομάδα των ασθενών με νόσο του Crohn είχε υψηλότερες τιμές του δείκτη

αντίστασης ροής της οφθαλμικής αρτηρίας (OARI) και του cIMT σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, κάτι το οποίο αντικατοπτρίζει αυξημένο αθηροσκληρωτικό κίνδυνο (41).

Το 2018, οι Prtjic et al. αξιολόγησαν 89 ασθενείς με ΙΦΝΕ (60 με νόσο του Crohn και 29 με ελκώδη κολίτιδα) και 73 υγιείς συμμετέχοντες χωρίς καρδιαγγειακή νόσο ή οποιονδήποτε παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι εν λόγω ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές PWV επί παρουσίας μίας μεγαλύτερης διάρκειας της ασθένειας καθώς και υψηλότερες τιμές της ολικής χοληστερόλης και του ΑΙχ. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρόνια φλεγμονή θα πρέπει να θεωρείται ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη της δυσλιπιδαιμίας και της αθηροσκλήρωσης, που επηρεάζει και την αρτηριακή δομή και ελαστικότητα (63).

Κατά την ίδια χρονιά, οι Cappello et al. μέτρησαν τις παραμέτρους της αρτηριακής δυσκαμψίας και της αθηροσκλήρωσης σε έναν πληθυσμό 68 ασθενών με ΙΦΝΕ και 38 υγιών μαρτύρων. Αναφέρουν σημαντικά υψηλότερες τιμές του cIMT και του αυξητικού δείκτη στην ομάδα ασθενών. Αυτές οι παράμετροι ήταν σημαντικά αυξημένες σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με 5-αμινοσαλικυλικό οξύ (5-ASA), κάτι το οποίο δείχνει την πιθανή αδυναμία της αγωγής αυτής να προστατεύσει από την υποκλινική αθηροσκλήρωση (64). Το ίδιο συμπέρασμα, αναφορικά με τους ασθενείς που έλαβαν σαλικυλική αγωγή, συνάγεται από τη μελέτη των Zanolì et al (40). Πρόσφατα, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα [European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)] υποβάθμισε τον ρόλο των αμινοσαλικυλικών ως μονοθεραπεία για επαρκή φλεγμονώδη έλεγχο στην ΙΦΝΕ, ιδίως στη νόσο του Crohn, και ασφαλώς, για να εξαχθούν πιο ισχυρά συμπεράσματα, απαιτείται ο σχεδιασμός περαιτέρω τυχαιοποιημένων επεμβατικών κλινικών δοκιμών σε μεγάλο δείγμα (65, 66).

#### **2.4.3. ΜΕΛΕΤΕΣ ΟΙ ΟΠΟΙΕΣ ΔΕΝ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΥΝ ΤΙΣ ΙΦΝΕ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ**

Σε αντίθεση με τις προαναφερόμενες μελέτες οι οποίες, σε γενικές γραμμές, συσχετίζουν τις ΙΦΝΕ με την ενδοθηλιακή και καρδιακή δυσλειτουργία, υπάρχει ένας μικρός αριθμός μελετών (κυρίως αναδρομικές μελέτες παρατήρησης) όπου δεν επισημάνθηκε απευθείας συσχέτιση της νόσου και της ενδοθηλιακής και καρδιακής δυσλειτουργίας:

- Το 2007, οι Dorn et al. παρουσίασαν μία συστηματική επισκόπηση (systematic review) η οποία περιελάμβανε 11 μελέτες που διεξήχθησαν μεταξύ 1965 και 2006, με 14065 ασθενείς με ΙΦΝΕ (4532 με νόσο του Crohn και 9533 με ελκώδη κολίτιδα) μία μέση παρακολούθηση 5-19 έτη. Η εν λόγω μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακής νόσου (67).
- Το 2010, οι Sridhar et al. μελέτησαν τη νοσοκομειακή βάση δεδομένων US Nationwide Inpatient Sample (NIS) του 2006, αναφορικά με όλους τους εισαχθέντες ασθενείς με ΙΦΝΕ (n=148228) και τα αρχεία των εξιτηρίων τους. Η εν λόγω συγχρονική μελέτη δεν κατέγραψε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στον πληθυσμό αυτό, άλλα έδειξε μία σημαντική συσχέτιση με φλεβικές θρομβοεμβολικές διαταραχές, μεσεντέρια ισχαιμία και αρρυθμίες στις γυναίκες (68).
- Οι Ruisi et al. (2015) δημοσίευσαν μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης η οποία περιελάμβανε 300 ασθενείς με ΙΦΝΕ χωρίς παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Έπειτα από κλινική παρακολούθηση για περίπου 2 έτη, δεν υπήρξε συσχετισμός με αυξημένο κίνδυνο πρώιμων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (69).

Σχετικά με τους ερευνητικούς περιορισμούς, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οι εν λόγω 3 μελέτες δεν ήταν τυχαιοποιημένες προοπτικές κλινικές δοκιμές αλλά σχεδιάστηκαν με μία αναδρομική μεθοδολογία παρατήρησης και περιελάμβαναν έναν πληθυσμό εισαχθέντα στο νοσοκομείο με κάποια μεροληπτικά στοιχεία τα οποία θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε εσφαλμένους αρνητικούς συσχετισμούς. Επιπλέον, στη μελέτη των Sridhar et al., η χρόνια χρήση πολλαπλών αντιφλεγμονωδών θεραπειών (συμπεριλαμβανομένου του 5-ASA) για απροσδιόριστη χρονική περίοδο θα μπορούσε να έχει επιτελέσει έναν καρδιαγγειακά προστατευτικό ρόλο, σύμφωνα με τους συγγραφείς. Η μετα-ανάλυση των Dorn et al. βασίστηκε σε έναν σύνδεσμο μεταξύ των ΙΦΝΕ και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και όχι σε έναν σύνδεσμο μεταξύ αυτών, της καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας και του επιπολασμού της ασθένειας, με ό,τι αυτό συνεπάγεται για έναν νέο πληθυσμό και μία σύντομη περίοδο παρακολούθησης.

## 2.5. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΩΝ ΙΦΝΕ ΕΠΙ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Παρά την ύπαρξη εκτενών ερευνητικών δεδομένων σε αυτό τον τομέα κατά την πάροδο των ετών, εξακολουθούν να υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία αναφορικά με την επίδραση της θεραπείας των ΙΦΝΕ επί της καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας. Μία επισκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας εμφανίζει έναν περιορισμένο αριθμό ερευνητικών πρωτοβουλιών. Τα εν λόγω ευρήματα παρατίθενται συνοπτικά κάτωθι:

- Το 2007, οι Schinzari et al. δημοσίευσαν μία επεμβατική μελέτη που περιελάμβανε 24 ασθενείς με ΙΦΝΕ (12 με νόσο του Crohn και 12 με ελκώδη κολίτιδα) και μία αξιολόγηση του πιθανού ρόλου της έγχυσης anti-TNF $\alpha$  (infliximab) επί της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Η ροή του αίματος στο αντιβράχιο μετά την έγχυση ακετυλοχολίνης και νιτροπρωσσικού νατρίου, οι τιμές της CRP καθώς επίσης και οι συγκεντρώσεις IL-6 και TNF $\alpha$ -hs στο πλάσμα μετρήθηκαν στις 2 ομάδες πριν και μετά τη θεραπεία. Οι μετρήσεις κατέδειξαν ότι οι anti-TNF $\alpha$  βελτίωσαν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με νόσο του Crohn χωρίς να τροποποιήσουν την αγγειακή απόκριση στην ελκώδη κολίτιδα (70).
- Δείγματα αίματος συλλέχθηκαν από 25 ασθενείς με ήπια ως ενεργό νόσο του Crohn, και 21 υγιείς συμμετέχοντες, πριν και 24 ώρες μετά την έγχυση infliximab. Αξιολογήθηκε *in vitro* η έκφραση των eNOS και του υποδοχέα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα της πρωτεΐνης-2 (VEGFR-2) σε ενδοθηλιακά κύτταρα του ανθρώπινου ομφάλιου λώρου. Τα επίπεδα TNF- $\alpha$  στον ορό ήταν αυξημένα στην ομάδα των ασθενών με νόσο του Crohn. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα έδειξαν μειωμένα επίπεδα eNOS και VEGFR-2. Η θεραπεία με infliximab ομαλοποίησε τα επίπεδα TNF- $\alpha$  και επανέφερε τα επίπεδα eNOS και VEGFR-2 (71).
- Οι Rutella et al. μελέτησαν μία ομάδα υγιών συμμετεχόντων και 14 ασθενείς με νόσο του Crohn πριν από και 1 χρόνο μετά τη χορήγηση infliximab. Η εν λόγω θεραπεία anti-TNF $\alpha$  μείωσε σημαντικά την αγγειογένεση στην ομάδα με νόσο του Crohn και την παραγωγή VEGF-A από το ενδοθήλιο, σε αντίθεση με τους ασθενείς με νόσο του Crohn πριν από τη θεραπεία, όπου η μικροαγγειακή πυκνότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών συμμετεχόντων (72).

- Το 2014, οι Zanoli et al. δημοσίευσαν μία προοπτική μελέτη παρατήρησης, η οποία βασίστηκε στη μελέτη του 2012 που διεξήχθη από την ομάδα αυτή. Όλοι οι συμμετέχοντες της προηγούμενης μελέτης τους εγγράφηκαν ως ακολούθως: 32 ασθενείς με ΙΦΝΕ χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (14 οι οποίοι έλαβαν αγωγή μόνο με σαλικυλικά, 11 με στεροειδή αντιφλεγμονώδη και αζαθειοπρίνη και 7 οι οποίοι έλαβαν αγωγή με anti-TNFa) και 30 υγιείς συμμετέχοντες, παρακολουθήθηκαν για μία μέση περίοδο  $3.4 \pm 0.5$  ετών ενώ παράλληλα αξιολογήθηκε η καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος [carotid-femoral PWV (cfPWV)]. Η εν λόγω μελέτη έδειξε μία σημαντική αύξηση του cfPWV στους συμμετέχοντες που έλαβαν αγωγή με σαλικυλικά αλλά όχι σε εκείνους που έλαβαν αγωγή με στεροειδή και αζαθειοπρίνη ή σε αυτούς που έλαβαν αγωγή με antiTNF-a (40) **(Πίνακας 3)**.



Date	Investigator	Study Population	Results
2005	Papa et al.	52 IBD patients (34 CD and 18 UC) and 20 healthy controls	Increased cIMT in IBD patients - No difference in cIMT values between antiTNF-a group and healthy subjects
2007	Dorn et al.	14065 IBD patients (4532 CD and 9533 UC)	No increased CVD mortality rate in IBD patients
2008	Bernstein et al.	8060 IBD patients	Increased risk for ATED in IBD patients
2009	Roifman et al.	48 IBD patients & 50 healthy controls	Impairment of endothelial function in IBD patients
2010	Haapamäki et al.	2831 IBD patients & 5662 controls	Increased CAD in IBD population especially in females
2010	Sridhar et al.	148228 IBD hospitalized patients	- No increased CVD risk in IBD population - Increased risk for venous thromboembolic disorders, mesenteric ischaemia and dysrhythmias in females.
2011	Yarur et al.	356 IBD patients (173 CD & 183 UC) and 712 controls	Increased CAD in IBD population
2012	Zanoli et al.	32 IBD patients (16 CD & 16 UC) and 32 healthy controls	Arterial stiffness is increased in IBD population independently of CVD risk factors
2013	Principi et al.	49 IBD patients (26 CD and 23 UC) and 40 controls	Decrease of FMD values in IBD group
2013	Kocaman et al.	37 UC patients and 30 healthy controls	Increase of cIMT and PWV in UC patients in high disease activity period
2013-2014	Kristensen et al.	20795 IBD patients and 5436647 general population	Increased risk of MI, stroke, HF hospitalization and CV death
2014	Alkan et al.	40 IBD patients (17 CD & 23 UC) & 40 controls	Increased values of PWV, max and mean cIMT and risk of subclinical atherosclerosis in IBD group
2014	Theocharidou et al.	42 IBD patients (26 CD & 16 UC) & 42 controls	Increased cIMT values in IBD population
2015	Aytac et al.	55 IBD patients (25 CD and 30 UC) and 25 healthy controls	Increase of cIMT and PWV in both UC and CD patients
2015	Ozturk et al.	126 IBD patients (52 CD and 74 UC) and 66 healthy controls	By assessing PWV and FMD, IBD patients without traditional CVD risk factors have increased risk of endothelial dysfunction
2015	Ruisi et al.	300 IBD patients	No increased risk of premature CVD events in IBD population
2016	Aslan et al.	72 IBD patients (16 CD and 56 UC) and 50 controls	Significant relationship between aortic stiffness and LV systolic and diastolic dysfunction in IBD population
2016	Kivrak et al.	50 CD patients and 50 healthy controls	Impairment in LV GLS in CD patients correlated with disease activity
2016	Caliskan et al.	- 62 IBD patients (30 CD and 32 UC) & 39 controls - 30 CD patients & 30 healthy controls	- CFR is significantly lower in active IBD showing a significant coronary microcirculatory dysfunction - Impaired retina microvascular circulation in CD population that reflects an increased atherosclerotic risk
2018	Prijic et al.	89 IBD patients (60 CD and 29 UC) & 73 controls	Pathological PWV in significantly longer duration of IBD and higher values of TC, HDL-C
2018	Cappello et al.	68 IBD patients and 38 matched healthy controls	Higher cIMT and Aix in IBD group - stiffness parameters were significantly higher in patients treated with 5-ASA
2007	Schizari et al.	24 IBD patients (12 CD and 12 UC)	Anti TNF-a improves endothelial dysfunction in CD
2011	Altorjay et al.	25 CD patients and 21 healthy controls	Infliximab infusion normalizes TNF-a, eNOS and VEGFR-2 levels in CD population
2011	Rutella et al.	14 CD patients and healthy control group	Infliximab decreases mucosal angiogenesis and VEGF-A levels in CD patients
2014	Zanoli et al.	32 IBD patients (14 salicylates, 11 steroids and azathioprine and 7 anti-TNFa) and 30 healthy controls	Increase of cFPWV in salicylates treated subjects but not in them with steroids and azathioprine or anti-TNFa treatment

**Πίνακας 3: Διαθέσιμες μελέτες αναφορικά με την ενδοθηλιακή και καρδιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς ΙΦΝΕ.** 5-ASA: 5-aminosalicylic acid, Aix: augmentation index, anti-TNF-a: anti-tumour-necrosis-factor-alpha, CAD: coronary artery disease, CD: Crohn's disease, cFPWV: carotid-femoral pulse wave velocity, CFR: coronary flow reserve, cIMT: carotid intima-media thickness, CV: cardiovascular, CVD: cardiovascular

disease, eNOS: endothelial NO synthase, FMD: flow-mediated vasodilatation, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, HF: heart failure, IBD: inflammatory bowel diseases, LV: left ventricle, LV GLS: left ventricle global longitudinal strain, MI: myocardial infarction, NO: nitric oxide, PWV: pulse wave velocity, TC: total cholesterol, TNF- $\alpha$ : tumour necrosis factor alpha, UC: ulcerative colitis, VEGF-A: vascular endothelial growth factor A, VEGFR-2: vascular endothelial growth factor receptor-2

## **2.6. ΤΡΙΜΕΘΥΛΑΜΙΝΗ-N-ΟΞΕΙΔΙΟ (TMAO) ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ – ΕΝΔΟΚΑΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ – ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ**

Είναι συναφές να παρατεθούν ορισμένες παρατηρήσεις σχετικά με την τριμεθυλαμίνη-N-οξείδιο (TMAO), έναν εντερικό μεταβολίτη της χολίνης - φωσφατιδυλοχολίνης, του οποίου τα επίπεδα έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και μία επιδείνωση στην κατάσταση ασθενών με προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια (73-76).

Η έρευνα έχει καταγράψει σημαντικά αυξημένα επίπεδα του εν λόγω εντερικού μεταβολίτη σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ιδίως στις κατηγορίες III και IV της New York Heart Association (NYHA) και σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια (77). Η έρευνα έχει επίσης καταγράψει έναν θετικό συσχετισμό μεταξύ του TMAO και των επιπέδων του N-τελικού νατριουρητικού πεπτιδίου pro-BNP [N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro BNP)] και μία περαιτέρω προγνωστική αξία επί της πορείας της ασθένειας με χρήση του συνδυασμού των εν λόγω δύο βιοδεικτών (78). Υψηλά επίπεδα TMAO σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύτηκαν επίσης από έναν 3.4-πλάσιο υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας (78, 79). Επίσης συσχετίστηκαν με χαμηλή πρόγνωση 1 έτους στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και εμφάνισαν σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα NT-pro BNP (80). Ομοίως, έχει καταγραφεί ένας σημαντικός συσχετισμός μεταξύ 3 μεταβολιτών, του TMAO – της μεταϊνης – της χολίνης και της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (81). Τα επίπεδα TMAO έχουν επίσης συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας, το πνευμονικό οίδημα, τη διάταση της αριστερής κοιλίας και τη μείωση του κλάσματος εξώθησης αυτής (82) καθώς επίσης και με την καρδιακή υπερτροφία

και την ίνωση, τα αυξημένα επίπεδα του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου [atrial natriuretic peptide (ANP)] και της βήτα μυοσίνης βαρέας αλυσού [beta myosin heavy chain (B-MHC)] (83).

Η ενδοκάνη, μία πρωτεογλυκάνη η οποία εκκρίνεται από το ενδοθήλιο μέσω της επίδρασης των φλεγμονοδών κυτοκινών είναι ένας άλλος υποσχόμενος και πρόσφατα μελετημένος βιοδείκτης. Φαίνεται να διαδραματίζει καίριο ρόλο στην πορεία / εξέλιξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, εκλύεται στα πρώιμα στάδια της αθηρογένεσης και τα επίπεδά του φαίνονται αυξημένα σε αρκετές φλεγμονώδεις καταστάσεις και ασθένειες. Τα αυξημένα επίπεδα της ενδοκάνης του πλάσματος φαίνεται να έχουν σημαντική συσχέτιση με την παρουσία και εξέλιξη διαφόρων ασθενειών όπως ο καρκίνος, η σήψη, η χρόνια νεφρική νόσος, η απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος, η σαρκοείδωση και η ψωρίαση (84-86).

Επιπροσθέτως, ορισμένες μελέτες καταδεικνύουν μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων ενδοκάνης και της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (87, 88), με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης σε άτομα με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του διαστήματος ST [ST-elevation myocardial infarction (STEMI)] (89), καθώς επίσης και με ανθιστάμενη ή μη θεραπευόμενη συστηματική αρτηριακή υπέρταση (90, 91).

Επιπλέον, η ενδοκάνη ευρίσκεται σημαντικά αυξημένη κατά την παρουσία στεφανιαίας νόσου, ιδίως στην αποφρακτική στεφανιαία νόσο (92-95), στην εκτασία στεφανιαίας αρτηρίας και κατά την παρουσία χαμηλής στεφανιαίας ροής (96, 97).

Πρόσφατα, οι Voiosu et al. διεξήγαγαν μία μελέτη σε μία ομάδα 33 ασθενών με ΙΦΝΕ και κατέδειξαν μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων ενδοκάνης σε αυτόν τον πληθυσμό, σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών με καρκίνο και τους υγιείς συμμετέχοντες, ανοίγοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη δυνατότητα χρήσης της ενδοκάνης ως προγνωστικού βιοδείκτη στον πληθυσμό με ΙΦΝΕ (98).

## **2.7. ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΙΦΝΕ – ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ**

Είναι επίσης συναφές να γίνουν ορισμένες επισημάνσεις σχετικά με τα προβιοτικά, τα οποία είναι μικροοργανισμοί που χρησιμοποιούνται ως μία μορφή

διαιτητικής παρέμβασης. Έχουν σχεδιαστεί επί του παρόντος ως διαιτητικά συμπληρώματα και χρησιμοποιούνται – μεταξύ άλλων – σε αρκετές ομάδες ασθενών με εντερικές νόσους. Φαίνεται πως υπάρχει εκτεταμένη βιβλιογραφία σε σχέση με τα καρδιαγγειακά οφέλη της χρήσης των προβιοτικών και μεγάλος αριθμός δεδομένων τα οποία επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση των προβιοτικών με μία σημαντική μείωση συγκεκριμένων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η ολική χοληστερόλη, η χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL-C), τα τριγλυκερίδια, η αρτηριακή πίεση, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και η περιφέρεια της μέσης (99-105). Παρατίθεται συνοπτικός πίνακας, που συνθέτει τα βασικά συμπεράσματα σχετικών μελετών οι οποίες υποδεικνύουν τα πιθανά καρδιαγγειακά οφέλη των προβιοτικών (**Πίνακας 4**) (106-122).

	Date	Research Team	Study Population	Findings
<b>CLINICAL TRIALS</b>	2016	Firouzi et al.	136 T2D subjects (68 PR - 68 PL)	Modest improvement of HbA <sub>1c</sub> and fasting insulin
	2016	Bayat et al.	80 participants	Significant reduction of TG, HDL-C, TC, fasting blood sugar, HbA <sub>1c</sub> , SBP, DBP and hsCRP levels
	2015	Tonucci et al.	50 T2D subjects (25 PR-25 PL)	Significant reduction of IL-10, HbA <sub>1c</sub> , TC, LDL-C
	2015	Ostadrahimi et al.	60 patients with T2D (30 PR - 30 PL)	Significant improvement of HbA <sub>1c</sub> and fasting glucose
	2014	Shakeri et al.	78 T2D patients (26 PR - 26 PL - 26 SB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>No significant effect for PR group on TC, LDL-C and non-HDL-C levels</li> <li>Significant decrease for SB group in TG, VLDL-C, TC/HDL-C ratio and significant increase in serum HDL-C levels</li> </ul>
	2014	Barreto et al.	24 participants (12 PR - 12 PL)	Significant reduction in glucose and homocysteine levels Significant reduction in TC, LDL-C levels in PL group
	2013	Fuentes et al.	60 patients (30 PR - 30 PL)	Significant reduction in TC, LDL-C and oxidised LDL-C
	2012	Ejtahed et al.	64 subjects (32 PR - 32 PL)	Significant decrease of HbA <sub>1c</sub> and fasting blood glucose levels
	2012	Jones et al.	114 subjects (56 PR - 58 PL)	Significant reduction of TC, LDL-C, non-HDL-C levels
	2012	Moroti et al.	20 T2D participants (10 PR - 10 PL)	Significant decline in blood glucose levels and increase in HDL-C values
	2010	Kadooka et al.	87 subjects at high BMI (43 PR - 44 PL)	Significant decrease in abdominal visceral and subcutaneous fat areas, body weight, waist circumference
	2005	Aihara et al.	80 (40 high/normal BP - 40 mild BP)	Significant decrease in DBP in 1 <sup>st</sup> group
	2002	Kiessling et al.	29 healthy women (15 normal TC - 14 high TC)	Significant increase in HDL-C and improvement in LDL-C/HDL-C ratio
	<b>EXPERIMENTAL TRIALS</b>	2015	Stenman et al.	Male mice
2014		Savcheniuk et al.	Rat population	Significant reduction in total body and visceral adipose tissue weight
2014		Chen et al.	SHR models	Significant attenuation of SBP, DBP and mean BP of SHR
2014		Tsai et al.	Male hamsters	Significant reduction of TC, TG, LDL-C levels

**Πίνακας 4: Συνοπτικός πίνακας μελετών που υποδεικνύουν πιθανά καρδιαγγειακά οφέλη των προβιοτικών.** BMI: body mass index, BP: blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HbA<sub>1c</sub>: glycated haemoglobin, HDL-C: high-density lipoprotein

cholesterol, hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein, IL-10: interleukin 10, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, PL: placebo, PR: probiotics, SB: symbiotic, SBP: systolic blood pressure, SHR: spontaneously hypertensive rat, TC: total cholesterol, T2D: type 2 diabetes, TG: triglycerides, VLDL-C: very low-density lipoprotein cholesterol

Η έρευνα δείχνει ότι τα προβιοτικά ενδέχεται να έχουν επωφελή επίδραση επί των ΙΦΝΕ, όταν χρησιμοποιούνται ως μία συμπληρωματική θεραπευτική προσέγγιση, ιδίως σε ό,τι αφορά στη βελτίωση και τη διατήρηση του εντερικού μικροβιώματος (123-125). Εντούτοις, επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία τα οποία να υποστηρίζουν τη χρήση των προβιοτικών ως μία βασική θεραπεία ή ως μία θεραπεία πρόληψης της υποτροπής των ΙΦΝΕ. Απαιτούνται σαφώς περαιτέρω κλινικές δοκιμές (126-128).

## **2.8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η έρευνα που αφορά στην καρδιαγγειακή δυσλειτουργία λόγω των ΙΦΝΕ σε μεγάλο βαθμό υποδεικνύει έναν συσχετισμό αυτής της ομάδας ασθενειών (ιδίως κατά την ενεργό περίοδο των ΙΦΝΕ) με δυσμενείς τροποποιήσεις της καρδιακής και αρτηριακής δομής και λειτουργίας. Οι εν λόγω βλάβες ενδέχεται να οδηγούν σε πρόιμη αθηροσκλήρωση, αρτηριακή σκληρία και μία μείωση στην καρδιακή λειτουργία. Υπάρχει επίσης μία σημαντική αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους εν λόγω ασθενείς.

Ένας μικρότερος αριθμός μελετών δείχνουν ότι, κατόπιν θεραπείας των ΙΦΝΕ με χορήγηση anti-TNF $\alpha$ , υπάρχει μία βελτίωση ως προς την καρδιαγγειακή δυσλειτουργία ενώ παράλληλα το φλεγμονώδες φορτίο μειώνεται. Το θέμα αυτό παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον διότι η θεραπεία των ΙΦΝΕ – η οποία κατά κύριο λόγο επηρεάζει ανθρώπους νεαρής ηλικίας – μπορεί να βελτιώσει την καρδιαγγειακή λειτουργία και να έχει επίδραση στην πρόγνωση. Υπό αυτό το πρίσμα, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την εξαγωγή πιο βέβαιων συμπερασμάτων και ασφαλέστερων αποτελεσμάτων σε αυτόν τον τομέα.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ - ΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ**

### **3.1. ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΣ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑΣ**

#### **3.1.1. Ο ΚΑΘΟΡΙΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑ ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ**

Ο γλυκοκάλυκας απαρτίζεται από πολλαπλές αλυσίδες γλυκοζαμινογλυκανών και πρωτεογλυκανών, οι οποίες περιέχουν πλευρικές θειϊκές ομάδες, αποδίδοντας αρνητικό φορτίο στην επιφάνεια της ενδοθηλιακής στιβάδας. Εξαιτίας των εν λόγω ηλεκτροστατικών ιδιοτήτων, ο υψηλής μοριακής πυκνότητας γλυκοκάλυκας διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της αγγειακής διαπερατότητας και στην ισορροπία των ρευστών, καθώς περιορίζει την είσοδο ορισμένων μορίων του πλάσματος όχι μόνο βάσει του μεγέθους και της στερεοχημείας τους αλλά και με βάση το φορτίο τους (43, 129-133). Έτσι, το αρνητικό φορτίο συμβάλλει στη διατήρηση μίας ικανής απόστασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων από το ενδοθήλιο επηρεάζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την αλληλεπίδρασή τους με το αγγειακό τοίχωμα. Επιπλέον, ο ανέπαφος γλυκοκάλυκας λειτουργεί ως ιδανικός φραγμός έναντι της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων στο τοίχωμα του αγγείου (43, 134, 135). Αντίθετα, η ρήξη αυτού οδηγεί σε απώλεια της λειτουργίας του ως φραγμού διαπερατότητας, οδηγώντας στη δημιουργία οιδήματος, ενώ ευοδώνει την πρόοδο της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας και τη δημιουργία πλάκας.

Το πάχος του φυσιολογικού και ακέραιου γλυκοκάλυκα κυμαίνεται από 0,2-0,5 μm στα τριχοειδή, 2-3 μm στις μικρές αρτηρίες και 4-5 μm στις καρωτίδες, υπερβαίνοντας τις διαστάσεις των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης, όπως το αγγειακό μόριο προσκόλλησης-1 (VCAM-1), το διακυττάριο μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1) και την P- και L-σελεκτίνη, εξασθενώντας την αλληλεπίδραση των λευκών αιμοσφαιρίων με αυτά τα μόρια (43, 44, 134, 136-140). Έτσι λοιπόν, για την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων στο αγγειακό τοίχωμα απαιτείται η αποδόμηση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, εφόσον κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, όπως αναφέρθηκε, αποτρέπει τη διαδικασία επαφής τους με τα μόρια προσκόλλησης (134, 141).

### **3.1.2. Ο ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑΣ ΩΣ ΜΕΤΑΤΡΟΠΕΑΣ ΤΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΔΥΝΑΜΕΩΝ**

Το ενδοθήλιο εκτίθεται σε διαρκείς μηχανικές δυνάμεις, επαγόμενες από τη ροή του αίματος. Κατά τα τελευταία έτη, έχει γίνει αντιληπτό ότι οι εν λόγω δυνάμεις και ιδιαίτερα η διατμητική τάση (shear stress) διαμορφώνουν τη μορφολογία και τη λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν μονοξειδίο του αζώτου (NO), το οποίο αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τον αγγειακό τόνο. Κατά τα τελευταία έτη σε αρκετές ερευνητικές εργασίες υποστηρίζεται η υπόθεση ότι ο γλυκοκάλυκας διαδραματίζει επιπλέον το σημαντικό ρόλο του μετατροπέα των μηχανικών δυνάμεων (mechano-transducer). Οι δομές του γλυκοκάλυκα μεταβάλλουν τις βιοχημικές και μηχανικές δυνάμεις σε βιοχημικά σήματα, συνέπεια των αιμοδυναμικών μεταβολών που είναι υπεύθυνες για τις αλλαγές στη διαμόρφωσή του. Με τη σειρά τους οδηγούν σε μεταβολές των κυτταρικών αποκρίσεων, όπως η αύξηση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO (eNOS) και η επακόλουθη αύξηση της παραγωγής του NO. Η συνεργασία μεταξύ των διαφορετικών συστατικών του γλυκοκάλυκα οδηγεί σε αυτή τη μετατροπή των μηχανικών δυνάμεων. Οι κεντρικές πρωτεΐνες του γλυκοκάλυκα φαίνονται να είναι υπεύθυνες για τη μετάδοση αυτών των σημάτων διατμητικής τάσης σε συγκεκριμένες διεργασίες κυτταρικής σηματοδότησης, όπως η παραγωγή NO και η αναδιοργάνωση του κυτταρικού σκελετού. Παράλληλα, η διατμητική τάση μεταδίδεται και σε άλλα σημεία του ενδοθηλιακού κυττάρου, όπως στις ενδοκυττάρια συμβολές και στα σημεία προσκόλλησης, υπεύθυνα για την αντίχενυση επιπλέον δυνάμεων αγγειακής τοιχωματικής τάσης, ακόμα και σε απουσία του γλυκοκάλυκα (45, 135, 142-147).

### **3.1.3. ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑ ΣΤΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΜΙΚΡΟΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ**

Οι πρωτεογλυκάνες στον γλυκοκάλυκα κατέχουν ιδιαίτερα σημαντικό λειτουργικό ρόλο. Η ποικιλία στις αλυσίδες των γλυκοζαμινών απορρέει από τον επιμερισμό των αλυσίδων, την επιμήκυνση και κυρίως από τη θείωσή τους, δημιουργώντας κατ' αυτόν τον τρόπο μια ετερογενή επιφάνεια η οποία προσελκύει πολλά κυκλοφορούντα μόρια του πλάσματος.

Η πρόσδεση μορίων πλάσματος στον γλυκοκάλυκα επηρεάζει το αγγειακό περιβάλλον με ποικίλους τρόπους: α) Η δέσμευση των ενζύμων ή των υποδοχέων στον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα επιφέρει μια τοπική αύξηση στη συγκέντρωση συστατικών που επιτρέπουν την κατάλληλη ενζυμική τροποποίηση ή σηματοδότηση και έτσι μεσολαβείται η σηματοδότηση του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (fibroblast growth factor, FGF). Με τον ίδιο τρόπο ο γλυκοκάλυκας παρεμβαίνει στο σύστημα λιπόλυσης, συνδέοντας τη λιποπρωτεϊνική λιπάση με την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη. β) Η δέσμευση στον γλυκοκάλυκα μορίων του πλάσματος μπορεί να οδηγήσει σε τοπική κλίση συγκέντρωσης, την οποία συναντούμε στη μεταγραφή γονιδίων που ρυθμίζουν αναπτυξιακές διαδικασίες και αυξητικούς παράγοντες. γ) Η πρόσδεση των ενζύμων και των αγωνιστών ή αναστολέων τους στον γλυκοκάλυκα προσθέτει έναν αγγειοπροστατευτικό ρόλο στη λειτουργικότητά του. Αρκετοί σημαντικοί αντιπηκτικοί παράγοντες μπορεί να συνδεθούν με αυτόν, 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) με ισχυρή αντιπηκτική δραστηριότητα. Ο συμπαράγοντας II της ηπαρίνης είναι επίσης μία ειδική πρωτεάση - αναστολέας της θρομβίνης, η οποία ενεργοποιείται από τη θειϊκή δερματάνη στον γλυκοκάλυκα. Η θρομβομοντουλίνη είναι μία πρωτεΐνη που περιέχει θειϊκή χονδροϊτίνη, η οποία εκφράζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και είναι ικανή να μετατρέπει τη θρομβίνη από ένα προπηκτικό ένζυμο σε έναν ενεργοποιητή του μονοπατιού της πρωτεΐνης C, αποτελώντας έτσι αντιπηκτικό ένζυμο. Ο TFPI είναι ένας ισχυρός αναστολέας του FVIIa και FXa και θεωρείται ότι συνδέεται με τον γλυκοκάλυκα μέσω μορίων θειϊκής ηπαράνης. Όλα αυτά τα αντιπηκτικά μόρια που υπάρχουν στον γλυκοκάλυκα συμβάλλουν στη θρομβοανθεκτική φύση του υγιούς ενδοθηλίου. Επίσης, ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας ρυθμίζει τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις με τη δέσμευση των κυτοκινών και την εξασθένιση της σύνδεσής τους 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. Μία άλλη πλευρά 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). Τα ένζυμα αυτά



συνεισφέρουν στη μείωση του οξειδωτικού stress και διατηρούν τη βιοδιαθεσιμότητα του NO, προλαμβάνοντας την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (148-163).

### **3.1.4. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΥ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ**

Κατά τη διαδικασία της φλεγμονής, ακόμα και από τα πρώιμα στάδια αυτής, το αγγειακό ενδοθήλιο συνιστά πρωταρχικό όργανο στόχο της βλάβης. Έχει καταδειχθεί ότι σε ποικίλες φλεγμονώδεις διαδικασίες, τόσο συστηματικές όσο και τοπικές, όπως είναι η αθηροσκλήρωση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η σήψη και η χειρουργική ισχαιμία / βλάβη επαναιμάτωσης, συντελείται μία ταχεία απώλεια των λειτουργιών του γλυκοκάλυκα. Οι λειτουργίες του γλυκοκάλυκα εξαρτώνται από την ακεραιότητα της δομής του, ενώ η διαταραχή αυτής συνίσταται από μία αλλοίωση περιορισμένης έκτασης έως μια εκτεταμένη αλλοίωση της στιβάδας του. Η απώλεια των συστατικών του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα μπορεί να συνίσταται σε μία επιλεκτική διάσπαση της θειϊκής χονδροϊτίνης και θειϊκής ηπαράνης ή σε μία μείζονος έκτασης διαταραχή, όπως είναι η απομάκρυνση ολόκληρων των κεντρικών πρωτεϊνών συνδεκάνης και γλυπικάνης μαζί με τις προσδεδεδεμένες πλευρικές αλυσίδες γλυκοζαμινογλυκανών (43, 44, 46).

Η αποδόμηση του γλυκοκάλυκα ως απόκριση σε φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως κυτοκίνες και χημειοτακτικές ουσίες έχει διαπιστωθεί να λαμβάνει χώρα σε αρτηριόλια, τριχοειδή και φλεβίδια σε διάφορα πειραματικά μοντέλα φλεγμονής. Παρά το γεγονός ότι σε πρώτο επίπεδο η μείωση του πάχους του γλυκοκάλυκα δύναται να παρουσιάζεται ως ευνοϊκή για την παροχή θρεπτικών συστατικών, οι μικροαγγειακές μεταβολές συνδέονται με απώλεια του γλυκοκάλυκα και διαταραγμένη αγγειακή προστασία, η οποία έχει αρνητική επίδραση στις αγγειακές λειτουργίες. Σε ό,τι αφορά την ενίσχυση της φλεγμονής φαίνεται ότι καίρια σημασία έχει η έκλυση φλεγμονωδών διαμεσολαβητών, που διευκολύνουν την προσβασιμότητα των λευκών αιμοσφαιρίων στα μόρια προσκόλλησης και την αποδόμηση του γλυκοκάλυκα. Οι φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές μπορούν να έχουν άμεση επίδραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα ως απόκριση στις μεταβολές επί της δομής του γλυκοκάλυκα. Επιπροσθέτως, σε φλεγμονώδεις διαδικασίες, απελευθερώνονται ένζυμα από ενεργοποιημένες υποκατηγορίες των λευκών αιμοσφαιρίων, όπως είναι τα μακροφάγα, τα

πολυμορφοπύρηννα λευκοκύτταρα, και τα μαστοκύτταρα. Τα ένζυμα αυτά μπορεί να συμβάλλουν επίσης στην αποδόμηση του γλυκοκάλυκα (43, 44, 46, 132, 133, 164).

### **3.1.5. ΕΚΛΥΟΜΕΝΟΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΣΤΗΝ ΑΠΟΔΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑ**

Κατόπιν της ενεργοποίησής τους, τα φλεγμονώδη κύτταρα εκλύουν ένα μεγάλο εύρος από ένζυμα και δραστικές ρίζες, που συμβάλλουν στη βλάβη του γλυκοκάλυκα. Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα, τα οποία συνιστούν τα πιο άφθονα λευκά αιμοσφαίρια στον άνθρωπο, δύνανται να επιφέρουν βλάβη στον γλυκοκάλυκα διαμέσου της παραγωγής δραστικών ριζών οξυγόνου και αζώτου (reactive oxygen species, ROS / reactive nitrogen species, RNS) και της απελευθέρωσης πρωτεασών από τα αποθηκευμένα κοκκία τους. Επιπροσθέτως, τα μαστοκύτταρα, που αποτελούν μία μικρότερη υποκατηγορία των λευκών αιμοσφαιρίων, δύνανται να απελευθερώσουν άμεσα ηπαρινάση, η οποία βλάπτει τη δομή του γλυκοκάλυκα μέσω της αποδόμησης της θειϊκής ηπαράνης (43-46, 52, 165-167). Θεωρείται ότι οι ROS/RNSs επιτίθενται στον γλυκοκάλυκα αμέσως μετά το σχηματισμό τους κοντά στην ενδοθηλιακή επιφάνεια, τροποποιώντας τη δομή του. Οι κεντρικές πρωτεΐνες των πρωτεογλυκανών μπορεί να υποστούν οξειδωση/νίτρωση και αυτές οι τροποποιήσεις στο επίπεδο των πρωτεογλυκανών επιδρούν περαιτέρω αρνητικά στην ακεραιότητα του γλυκοκάλυκα (52, 168, 169). Οι ROS/RNSs επιπροσθέτως ενισχύουν την πρωτεόλυση του γλυκοκάλυκα μέσω της ενεργοποίησης των μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας (matrix metalloproteinases, MMPs) και απενεργοποιούν τους ενδογενείς αναστολείς των πρωτεασών (52).

Οι πρωτεάσες συνιστούν σημαντικούς μεσολαβητές, οι οποίοι απελευθερώνονται και ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών καταστάσεων και αποτελούν μία σημαντική απειλή για τον γλυκοκάλυκα. Περιλαμβάνουν ειδικά τις MMPs και την ουδετεροφιλική ελαστάση. Οι MMPs αποθηκεύονται μέσα σε κυστίδια των φαγοκυττάρων και στο ενδοθήλιο, ενώ απελευθερώνονται και ενεργοποιούνται μετά από κατάλληλη διέγερση. Έχει αποδειχθεί ότι διασπών άμεσα τις γλυκοζαμινογλυκάνες, τη συνδεκάνη-1 και τον υποδοχέα του υαλουρονικού οξέος CD44 (50, 137, 170-175).

Πέραν των MMPs, σημαντικό ρόλο στην αποδόμηση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα διαδραματίζει και η ουδετεροφιλική ελαστάση υπό συνθήκες τοπικής ή συστηματικής φλεγμονής. Η ουδετεροφιλική ελαστάση απελευθερώνεται από τα κυανόφιλα κοκκία των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων κατόπιν ενεργοποίησης (167).

Εν κατακλείδι, οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές επιφέρουν τροποποιήσεις στη δομή του γλυκοκάλυκα ή προωθούν την αποδόμησή του μέσω της απελευθέρωσης πρωτεασών και άλλων βλαπτικών ενζύμων από διάφορους τύπους φαγοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων (176).

### **3.1.6. ΑΛΛΟΙ ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ**

Την αποδόμηση του γλυκοκάλυκα μπορούν επίσης να προκαλέσουν μικρές ή/και τυρβώδεις διατμητικές δυνάμεις ή έκθεση του ενδοθηλίου σε οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα αποκρίνονται άμεσα στους φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως είναι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων - α (tumour necrosis factor - α, TNF - α) ή ο βακτηριακός λιποπολυσακχαρίτης, μέσω της αποδόμησης του γλυκοκάλυκα. Πιθανόν, αυτό προκαλείται μέσα από την ενεργοποίηση ή απελευθέρωση ενδοκυττάρων ενζύμων ή ενζύμων που συνδέονται με τη μεμβράνη, όπως οι πρωτεάσες (46, 51, 137, 164, 177-181).

### **3.1.7. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΔΟΜΗΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΥ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑ**

Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο γλυκοκάλυκας συντελεί στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και της αγγειακής διαπερατότητας, ενώ λειτουργεί και ως φραγμός προσκόλλησης των λευκών αιμοσφαιρίων. Η τροποποίηση αυτών των λειτουργιών συνδέεται με μία σειρά παθοφυσιολογικών συνεπειών, όπως είναι ο σχηματισμός οιδήματος, το σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής (capillary leak syndrome), η αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων η επιταχυνόμενη φλεγμονή, η υπερπηκτικότητα και η μείωση της αγγειακής απόκρισης (52, 145). Εν γένει, οι αγγειακές περιοχές όπου το

πάχος του γλυκοκάλυκα είναι μειωμένο είναι πιο επιρρεπείς να υποστούν προφλεγμονώδεις και αθηροσκληρωτικές βλάβες (43, 44, 129, 133).

Πειραματικές μελέτες επιβεβαιώνουν τη σημασία της απώλειας λειτουργίας του γλυκοκάλυκα ως φραγμού, καθότι αυτή οδηγεί σε αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, και καταδεικνύουν ότι η αποδόμηση του γλυκοκάλυκα συσχετίζεται με αυξημένη πρωτεϊνική διαπερατότητα, πειραματική κάθαρση αλβουμίνης και σχηματισμό περιαγγειακού οιδήματος. Επιπροσθέτως, με την απώλεια του γλυκοκάλυκα, μένει εκτεθειμένη η επιφάνεια της μεμβράνης στα μόρια προσκόλλησης, κάτι το οποίο ενισχύει την προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων στο αγγειακό τοίχωμα (43, 44).

Συνολικά, σε επίπεδο πειραματικών μελετών, οι βασικότερες διαπιστωμένες επιπτώσεις της βλάβης του γλυκοκάλυκα συνίστανται στην αυξημένη προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων στο αγγειακό τοίχωμα και στην αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα. Στους περαιτέρω μηχανισμούς που έχουν περιγραφεί προκειμένου να ερμηνευθεί το εν λόγω φαινόμενο, περιλαμβάνεται η αναδιάταξη των διακυττάρων ενδοθηλιακών συνδέσεων, που επάγεται από την απώλεια της λειτουργίας του γλυκοκάλυκα ως φραγμού (182).

Επιπλέον, θεωρείται ότι ορισμένες εκ των παθολογικών συνεπειών οφείλονται στην απώλεια διαφόρων ενζύμων και σηματοδοτικών μορίων τα οποία βρίσκονται αποθηκευμένα στη δομή του γλυκοκάλυκα, όπως είναι η δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD), η αντιθρομβίνη III και η θρομβομοντουλίνη. Είναι πιθανόν αυτό να συμβάλλει στην ανατροπή της ισορροπίας των ενζυμικών συστημάτων, όπως αυτό της πήξεως και της αντιοξειδωτικής άμυνας (45, 129, 132, 145, 146, 183-185).

Εστιάζοντας στη φλεγμονώδη αντίδραση, είναι αναγκαίο επιπλέον να επισημανθεί ότι η αποδόμηση του γλυκοκάλυκα από φλεγμονώδεις μεσολαβητές και η απελευθέρωση συστατικών του γλυκοκάλυκα στην κυκλοφορία, συμβάλλει σε σημαντικό βαθμό στην ενίσχυση των φλεγμονωδών διεργασιών. Κατ' αυτόν τον τρόπο επιφέρει την έναρξη και διατήρηση ενός επιβλαβούς μηχανισμού αντίδρασης. Τέλος, με τη διάσπαση του γλυκοκάλυκα απελευθερώνονται κλάσματα θειϊκής ηπαράνης (HS) και υαλουρονικού οξέος (HA), τα οποία δρουν ως προφλεγμονώδη μόρια με σημαντικές χημειοτακτικές ιδιότητες (182, 186-188).

## **3.2. ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΕΦΕΔΡΕΙΑ ΡΟΗΣ (CFR)**

### **3.2.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΥ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ**

Η δεξιά και η αριστερή στεφανιαία επικαρδιακή αρτηρία εκφύονται από τους αντίστοιχους κόλπους του Valsalva, πάνω από τις αντίστοιχες πτυχές της αορτικής βαλβίδας και αποτελούν τους πρώτους κλάδους της αορτής. Το στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας πορεύεται μεταξύ της πνευμονικής αρτηρίας και του αριστερού κόλπου προς την κολποκοιλιακή αύλακα, όπου διχάζεται στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο και στην περισπωμένη αρτηρία. Ο πρόσθιος κατιών κλάδος πορεύεται στην πρόσθια μεσοκοιλιακή αύλακα και χορηγεί τους διαφραγματικούς και διαγώνιους κλάδους, που αιματώνουν το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και το πρόσθιο-πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας αντίστοιχα. Η περισπωμένη αρτηρία πορεύεται στην αριστερή κολποκοιλιακή αύλακα προς το οπίσθιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας και χορηγεί τους επιχείλιους κλάδους, που αιματώνουν το πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας. Η δεξιά στεφανιαία αρτηρία πορεύεται στη δεξιά κολποκοιλιακή αύλακα και χορηγεί κλάδους που αιματώνουν τη δεξιά κοιλία. Ο οπίσθιος κατιών κλάδος πορεύεται προς την κορυφή και αιματώνει το οπίσθιο τμήμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και το κατώτερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας. Ο οπίσθιος κατιών κλάδος εκφύεται (συνήθως) από τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία ή (λιγότερο συχνά) από την περισπωμένη αρτηρία. Η στεφανιαία αρτηρία, από την οποία εκφύεται ο οπίσθιος κατιών κλάδος, ονομάζεται επικρατούσα με, αντίστοιχα, δεξιό ή αριστερό επικρατούντα τύπο στεφανιαίας κυκλοφορίας ανάλογα με την κατά περίπτωση έκφυση αυτού. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου το οπίσθιο τμήμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και το κατώτερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας αιματώνονται και από τις δύο στεφανιαίες αρτηρίες (δεξιά στεφανιαία και περισπωμένη), οι οποίες τότε ονομάζονται συνεπικρατούσες.

Οι επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες δίδουν εν συνεχεία μικρές διατοιχωματικές διατιτρώσες αρτηρίες, οι οποίες παρέχουν κλάδους στις μυοκαρδιακές στιβάδες. Αυτοί οι κλάδοι ορίζονται ως αρτηριόλια και καταλήγουν σε τριχοειδή αγγεία, που τροφοδοτούν απευθείας τα μυοκαρδιακά κύτταρα. Κάθε ένα από αυτά τα στεφανιαία τμήματα παρουσιάζει διαφορετικό βαθμό αντίστασης στη στεφανιαία ροή του αίματος. Οι φυσιολογικές, χωρίς στενώσεις, μεγάλες επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αντίστασης στα

στεφανιαία αγγεία και δρουν κυρίως ως αγγεία αγωγιμότητας. Το μεγαλύτερο μέρος της αντίστασης, που αντιτίθεται στη στεφανιαία ροή του αίματος, προέρχεται από τα αρτηριόλια. Η αντίσταση εκδηλώνεται με μειωμένη πίεση στεφανιαίας άρδευσης.

### **3.2.2. Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΕΦΕΔΡΕΙΑΣ ΡΟΗΣ (CFR)**

Ως στεφανιαία εφεδρεία ροής (coronary flow reserve, CFR) ορίζεται η διαφορά μεταξύ της στεφανιαίας ροής η οποία αντιστοιχεί στη ροή αυτορρύθμισης κατά την ηρεμία και της στεφανιαίας ροής μετά από τη μέγιστη αγγειοδιαστολή (151, 189-193). Κατά κανόνα, η CFR υπολογίζεται ως ο λόγος της μέγιστης στεφανιαίας ροής σε συνθήκες υπεραιμίας προς τη μέγιστη στεφανιαία ροή κατά την ηρεμία. Η CFR αποτελεί μια σημαντική λειτουργική παράμετρο για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Επίσης, δύναται να χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση της λειτουργίας της μικροαγγειακής κυκλοφορίας. Η εκτίμηση της τμηματικής στεφανιαίας ροής παρουσιάζει τη σημαντική περιοχική ετερογένεια της CFR κατά μήκος του μυοκαρδιακού τοιχώματος.

Η υψηλότερη τιμή της CFR είναι μετρήσιμη στην υποεπικαρδιακή στιβάδα του μυοκαρδίου, ενώ είναι σημαντικά μειωμένη στην υπενδοκαρδιακή στιβάδα εξαιτίας της αυξημένης διαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας, καθότι αυξάνονται οι εξωαγγειακές συμπιεστικές δυνάμεις. Συνεπώς και λόγω της διατοιχωματικής κατανομής της στεφανιαίας ροής, η CFR εξαντλείται πρωτίστως στην υπενδοκαρδιακή στιβάδα (190).

### **3.2.3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ CFR**

Πριν την εισαγωγή της ηχοκαρδιογραφίας, η στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR), προσδιοριζόταν στο αιμοδυναμικό εργαστήριο μέσω της ενδοστεφανιαίας μέτρησης με καθετήρα ροής (flow wire) ή αναίμακτα μέσω χρήσης της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων. Πλέον, πραγματοποιείται αναίμακτος προσδιορισμός της CFR μέσω της Doppler ηχοκαρδιογραφίας. 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 ηχοκαρδιογραφικά μέσα, καθόσον βρίσκεται σε απόσταση μόνο 2 cm από το θωρακικό τοίχωμα (194).

Η ροή στο άπω τμήμα του πρόσθιου κατιόντα εντοπίζεται με το έγχρωμο Doppler από την κορυφαία προβολή 2 κοιλοτήτων. Εν συνεχεία, με το παλμικό Doppler καταγράφεται η ταχύτητα ροής (μέγιστη και μέση διαστολική ταχύτητα) στον πρόσθιο κατιόντα. Η φορά της ηχογραφικής δέσμης πρέπει 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 καθώς 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. Για τον υπολογισμό της στεφανιαίας εφεδρείας ταχυτήτων ροής επαναλαμβάνεται η μέτρηση της μέγιστης διαστολικής ταχύτητας στον πρόσθιο κατιόντα κατόπιν χορήγησης αδενοσίνης ή διπυριδαμόλης. Ο λόγος της μέγιστης διαστολικής ταχύτητας κατά την υπεραιμία προς τη μέγιστη διαστολική ταχύτητα της βασικής ροής συνιστά τη CFR. Εναλλακτικά, δύναται να χρησιμοποιηθεί και ο λόγος των μέσων διαστολικών ταχυτήτων ή και των ολοκληρωμάτων (VTI) των διαστολικών ταχυτήτων (12, 195-197).

Για την πρόκληση υπεραιμίας πραγματοποιείται χορήγηση αδενοσίνης ή διπυριδαμόλης, οι οποίες προκαλούν διαστολή των μικρών στεφανιαίων αγγείων διαμέτρου  $< 200 \mu\text{m}$  τα οποία καθορίζουν κατά κύριο λόγο την αντίσταση της στεφανιαίας κυκλοφορίας.

Ο υπολογισμός της στεφανιαίας ροής γίνεται από το γινόμενο της διαμέτρου του αγγείου επί την ταχύτητα του αίματος που διέρχεται από το αγγείο. Λόγω του ότι η διάμετρος των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών δεν μεταβάλλεται ή μεταβάλλεται ελάχιστα κατά τη χορήγηση αδενοσίνης ή διπυριδαμόλης, η αύξηση των ταχυτήτων ροής κατόπιν της χορήγησης αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων θεωρείται ότι απεικονίζει με ακρίβεια τη μεταβολή της αιματικής ροής. Αυτό ισχύει ακόμη περισσότερο για τη 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 (194, 196).

Τιμές CFR στον πρόσθιο κατιόντα  $< 2$  αποτελούν ένδειξη αιμοδυναμικά σημαντικής βλάβης ( $>70\%$ ) στο αγγείο αυτό ή σοβαρής διαταραχής της μικροκυκλοφορίας (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, σύνδρομο X, διατατική μυοκαρδιοπάθεια) ή συνδυασμού και των δύο. Όταν ο πρόσθιος κατιόντας δεν παρουσιάζει αιμοδυναμικά σημαντική στένωση τότε η μειωμένη CFR συνιστά ένδειξη παθολογικής στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας, ήτοι στην περίπτωση αυτή αποτελεί έναν καλό δείκτη της λειτουργίας του ενδοθηλίου του στεφανιαίου δικτύου (12, 196, 198).

### 3.2.4. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ CFR

Η μείωση της CFR δύναται να συνδέεται με τρία είδη διαταραχών όπως περιγράφεται και στον **πίνακα 5**.

<b>1. ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ ΗΡΕΜΙΑΣ ΛΟΓΩ ΑΥΞΗΜΕΝΩΝ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΑΠΑΙΤΗΣΕΩΝ ΟΞΥΓΟΝΟΥ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ταχυκαρδία</li> <li>▪ Μυοκαρδιακή υπερτροφία</li> <li>▪ Αυξημένη μυοκαρδιακή συσπαστικότητα</li> </ul>
<b>2. ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΜΕΓΙΣΤΗΣ (ΥΠΕΡΑΙΜΙΚΗΣ) ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Στένωση της επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας</li> <li>▪ Μείωση της μέσης αορτικής πίεσης</li> <li>▪ Μυοκαρδιακή υπερτροφία</li> <li>▪ Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία</li> <li>▪ Περιαγγειακή ίνωση</li> <li>▪ Διάμεση ίνωση</li> <li>▪ Αυξημένη διαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας</li> <li>▪ Πάχυνση του τοιχώματος των αρτηριολίων αντίστασης</li> <li>▪ Μειωμένη πυκνότητα των αρτηριολίων</li> <li>▪ Αυξημένη γλοιότητα του αίματος (πολυκυτταραιμία, μακροσφαιριναιμία)</li> </ul>
<b>3. ΜΕΤΑΤΟΠΙΣΗ ΠΡΟΣ ΤΑ ΔΕΞΙΑ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΠΙΕΣΗΣ - ΡΟΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΥΠΕΡΑΙΜΙΑ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ταχυκαρδία</li> <li>▪ Υπερτροφία του μυοκαρδίου</li> <li>▪ Αυξημένη διαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας</li> </ul>

**Πίνακας 5: Οι παράγοντες οι οποίοι επιδρούν στη μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας ροής (CFR)**



Εντούτοις, είναι αναγκαίο να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι η στένωση των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών, που αποτελεί τον πιο ορατό παράγοντα σε ασθενείς με στηθάγχη και εξετάζεται μόνο με στεφανιογραφία στην καθ' ημέρα πράξη, αποτελεί μόνο έναν πιθανό παράγοντα εν αντιθέσει με αρκετούς άλλους πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς που περιλαμβάνουν τη στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία. Η μείωση της CFR μπορεί να ευθύνεται σε δομικές μεταβολές (αναδιαμόρφωση) στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία. Μελέτες στις οποίες εφαρμόστηκε βιοψία μυοκαρδιακού ιστού, προσέφεραν τη δυνατότητα σύγκρισης των παθολογικών μεταβολών της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας με τη μείωση της CFR και επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση παθολογικών και αιμοδυναμικών ανωμαλιών (190, 192, 199, 200).

Σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια για παράδειγμα, ο μειωμένος αυλός των αρτηριολίων, συσχετίστηκε με μειωμένη CFR. Σε υπερτασικούς ασθενείς η μειωμένη CFR συσχετίστηκε με αυξημένη πάχυνση του τοιχώματος των στεφανιαίων αρτηριολίων, ήτοι με αναδιαμόρφωση των αρτηριολίων. Ο μειωμένος λόγος του αρτηριακού τοιχώματος προς τον αρτηριακό αυλό συνδέεται με μειωμένη CFR καθώς επίσης και με ανωμαλίες των παράγωγων παραμέτρων, όπως η στεφανιαία εφεδρεία αντίστασης (201-203).

Επίσης, πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν τη σημασία του υπολογισμού της σε χρόνιες συστηματικές φλεγμονώδεις παθήσεις κατά τις οποίες εμφανίζεται σημαντικά μειωμένη σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό.

Οι ανωτέρω δοκιμές υποστηρίζουν την υπόθεση ότι ο μικροαγγειακός παράγοντας αποτελεί έναν παράγοντα που συμβάλλει (ως εξωαγγειακός μυοκαρδιακός παράγοντας, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, συνεπώς επιπρόσθετη ενδομυοκαρδιακή πίεση) στην περαιτέρω μείωση της CFR.

### **3.2.5. ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ CFR**

Σε αρκετές μελέτες, 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. Οι ασθενείς αυτοί είχαν σημαντικά μειωμένη CFR < 2,0. Επιπλέον, η βαθμιαία μείωση της CFR παράλληλα με πιο προχωρημένα στάδια μικροαγγειακής νόσου, παρατηρήθηκε σε διαβητικούς ασθενείς, ασθενείς καθώς επίσης και σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς εμφανή στένωση των στεφανιαίων αρτηριών (194, 204-211).

### **3.2.6. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΕΠΗΡΕΑΣΜΕΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΕΦΕΔΡΕΙΑΣ ΡΟΗΣ**

Η επηρεασμένη μικροαγγειακή CFR παρουσιάζεται να έχει δυσμενή προγνωστικό ρόλο. Σε μελέτη των Marks et al. (212) η μειωμένη CFR λόγω απροσδιόριστης μικροαγγειακής νόσου προέβλεπε αυξημένη θνησιμότητα [20% έναντι 7% σε μια ομάδα υγιών μαρτύρων με φυσιολογική CFR ( $p < 0,016$ )]. Επίσης, μελέτες έχουν καταγράψει συσχέτιση μεταξύ δυσμενούς πρόγνωσης και μειωμένης CFR σε ασθενείς με υπερτροφική ή ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Η ομάδα ασθενών που εμφάνισε της χαμηλότερες τιμές CFR είχε τη χειρότερη έκβαση. Η συσχέτιση της σημαντικής μείωσης της μέγιστης στεφανιαίας ροής με δυσμενή πρόγνωση διαπιστώθηκε όχι μόνο στους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αλλά και σε ασθενείς με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Σε αυτή την κλινική κατάσταση, η ιδιαίτερα μειωμένη στεφανιαία ροή κατόπιν χορήγησης διπυριδαμόλης συσχετίστηκε με 3,5 φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο θανάτου ή ανάπτυξης και προόδου καρδιακής ανεπάρκειας.

Τα ανωτέρω αποτελέσματα τεκμηριώνουν ότι η χρόνια μυοκαρδιακή υποάρδευση ή η επαναλαμβανόμενη μυοκαρδιακή ισχαιμία, η οποία οφείλεται σε παθολογική στεφανιαία μικροκυκλοφορία, θα μπορούσε να έχει επιβλαβή ρόλο τόσο σε επίπεδο στεφανιαίου δικτύου όσο και στην εξέλιξη της ιδιοπαθούς δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας προς την έκδηλη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.

Τα τελευταία άλλωστε χρόνια παρατηρείται αυξανόμενος αριθμός δημοσιεύσεων αναφορικά με τη συσχέτιση της επηρεασμένης CFR και την πρόγνωση καρδιαγγειακών επιπλοκών σε χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα ή 4 μήνες μετά από λοίμωξη με COVID-19 (213, 214).

### **3.3. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ**

#### **3.3.1. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ**

Ως αρτηριακή σκληρία ορίζεται η πάχυνση και απώλεια της ελαστικότητας του τοιχώματος των αρτηριών. Η αρτηριακή σκληρία πρωτίστως επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου και συνιστά χαρακτηριστικό της γήρανσης, ενώ επιτείνεται από παθολογικές καταστάσεις, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η νεφρική ανεπάρκεια. Η αρτηριακή σκληρία φαίνεται πως αυξάνεται ως συνέπεια σύνθετων λειτουργικών και δομικών μεταβολών στο αγγειακό τοίχωμα μέσω αιμοδυναμικών και εξωγενών παραγόντων, όπως το κάπνισμα, η γλυκόζη, το χλωριούχο νάτριο καθώς και η επίδραση ορισμένων ορμονών (215).

Θα πρέπει να επισημανθεί πως δεν υπάρχει ομοιογενής κατανομή της αρτηριακής σκληρίας κατά μήκος του αρτηριακού δέντρου, καθώς παρουσιάζει έντονες κατά τόπους μεταβολές και διαφοροποιήσεις, ενώ προσβάλλει κυρίως τις αρτηρίες μεγάλου και μέσου μεγέθους (215, 216).

Κατά τη διενέργεια ιστολογικής εξέτασης προσβεβλημένων αρτηριών που παρουσιάζουν αυξημένη σκληρία, παρατηρούμε χαρακτηριστική συγκέντρωση κολλαγόνου, μετανάστευση μακροφάγων και λείων μυϊκών κυττάρων στον έσω χιτώνα, ανώμαλα ενδοθηλιακά κύτταρα και ίνες ελαστίνης. Στο αρτηριακό τοίχωμα επίσης, ανευρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις διακυττάρια μόρια προσκόλλησης, κυτταροκίνες, και μεταλλοπρωτεϊνάσες, καθώς και θειϊκή χονδροϊτίνη πρωτεογλυκάνες και φιμπρονεκτίνη, που επιφέρουν σκλήρυνση και πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος (215, 216).

Κατά τη πρόοδο της γήρανσης, παρατηρούνται μεταβολές όπως η ασβέστωση του αρτηριακού τοιχώματος και η αύξηση των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs), οι οποίες διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην αύξηση της αρτηριακής σκληρίας. Τα AGEs, μέσω των υποδοχέων τους και διαμέσου φλεγμονωδών διεργασιών, αυξάνουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, αγγειακά μόρια προσκόλλησης, αυξητικούς παράγοντες και προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Εν συνεχεία, οδηγούν σε σταδιακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, διαταράσσοντας τη διαδικασία της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής και αυξάνοντας τον αγγειακό τόνο των λείων μυϊκών κυττάρων (215).

Πέραν των δομικών μεταβολών στο αγγειακό τοίχωμα, η μεταβολή του τόνου των λείων μυϊκών κυττάρων προκύπτει και από μηχανική διέγερση, όπως συμβαίνει στην αρτηριακή υπέρταση, λόγω αύξησης της τάσης που ασκείται στα κύτταρα και μεταβολών στην ομοιόσταση του ασβεστίου. Επιπλέον, καταλυτικό ρόλο διαδραματίζει η επίδραση ορμονών αλλά και διαμεσολαβητών όπως η ενδοθηλίνη η αγγειοτενσίνη II, το οξειδίο του αζώτου καθώς και άλλοι παράγοντες οξειδωτικού stress (216).

Επιπροσθέτως, το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης κατέχει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της αγγειακής σκληρίας. Η αγγειοτενσίνη II μειώνει τη σύνθεση της ελαστίνης, αυξάνει τη σύνθεση του κολλαγόνου, επάγει προφλεγμονώδεις διεργασίες, αυξάνει το οξειδωτικό stress και οδηγεί σε αγγειακή υπερτροφία και αναδιαμόρφωση. Επιπροσθέτως, η αλδοστερόνη ευοδώνει την υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων και την ίνωση (217, 218).

### **3.3.2. ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΣΚΛΗΡΙΑΣ**

Η εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας δύναται να πραγματοποιηθεί μέσω της μέτρησης ποικίλων δεικτών, όπως περιγράφεται κατωτέρω (217). Οι μέθοδοι προσέγγισής της διακρίνονται στην περιοχική σκληρία (regional arterial stiffness), στην τοπική σκληρία (local arterial stiffness) και στη συστηματική σκληρία (systemic arterial stiffness) η οποία αποτελεί τη σημαντικότερη και πιο αντιπροσωπευτική. Οι σημαντικότεροι δείκτες που χρησιμοποιούνται περισσότερο για την εκτίμηση της συστηματικής αρτηριακής σκληρίας είναι οι εξής :

**Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV, m/s)**, ορίζεται ως η ταχύτητα με την οποία άγεται ένα κύμα κατά μήκος ενός ελαστικού σωλήνα και συνιστά τον ευρύτερα χρησιμοποιούμενο δείκτη αρτηριακής σκληρίας, ενώ ανευρίσκεται υψηλότερη σε σκληρούς σωλήνες εν συγκρίσει με τους διατάσιμους.

Η καρωτιδο-μηριαία PWV (cfPWV), δηλαδή η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος καθώς ταξιδεύει από την καρωτίδα και στη μηριαία αρτηρία, παραμένει η συχνότερα χρησιμοποιούμενη αλλά και η «gold standard» μη επεμβατική μέθοδος εκτίμησης της αορτικής σκληρίας (219).

Η cfPWV μετράται χρησιμοποιώντας ανιχνευτές επιφανειακής τονομετρίας στη δεξιά κοινή καρωτίδα και στη δεξιά μηριαία αρτηρία και η χρονική καθυστέρηση (dt,

ή χρόνος διέλευσης) μετράται στη βάση των δύο κυματομορφών (220). Η βάση αυτής της κυματομορφής ορίζεται στο τέλος της διαστολής, λίγο πριν την έναρξη της απότομης ανόδου του κύματος. Ο χρόνος διέλευσης είναι ο χρόνος που χρειάζεται για να ταξιδέψει το σφυγμικό κύμα σε μία προκαθορισμένη και γνωστή απόσταση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια ποικιλία διαφορετικών κυματομορφών, όπως αυτή της πίεσης, της διάτασης (221) και της ροής (222).

Η αορτική PWV λοιπόν, καθορίζεται από τις ελαστικές ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος. Η σχέση αυτή εκφράζεται από την εξίσωση  $PWV = \sqrt{E \times h / (\delta \times \rho)}$ , όπου E είναι η σταθερά ελαστικότητας του Young για το αγγειακό τοίχωμα, ρ η πυκνότητα του αίματος (περίπου 1,05 g/ml) και h/δ το πάχος του τοιχώματος του αγγείου διαιρεμένου με τη διάμετρό του. Βάσει της ανωτέρω εξίσωσης, η PWV είναι ανάλογη της αρτηριακής σκληρίας και αντιστρόφως ανάλογη της διατασιμότητας. Η PWV έχει τιμή περίπου 3-5 m/s σε νέα άτομα σε κατάσταση ηρεμίας, ωστόσο αυξάνεται κατά τρόπο αξιοσημείωτο με την άνοδο της ηλικίας, ενώ ανέρχεται στα έως και 20 m/s στις αρτηρίες ενός ατόμου εκατό ετών. Η PWV παρέχει πληροφορίες αναφορικά με το χρονισμό των ανακλώμενων κυμάτων. Εντούτοις, ένας σημαντικός περιορισμός στη μέτρηση της PWV όπως προαναφέρθηκε, είναι η παρουσία μεγάλης ετερογένειας του αρτηριακού τοιχώματος στις διαφορετικές του περιοχές (219, 223, 224).

**Ο δείκτης ενίσχυσης (AI)**, το μέτρο της συνεισφοράς των ανακλώμενων κυμάτων στην κεντρική αορτική πίεση λαμβάνεται μέσω της ανάλυσης του σφυγμικού κύματος και αντιστοιχεί στο ποσοστό επί τις εκατό της πίεσης παλμού, που οφείλεται στο φαινόμενο της ενίσχυσης από τα ανακλώμενα κύματα. 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 της κυματομορφής του σφυγμικού κύματος (219, 225, 226).

Ο δείκτης ενίσχυσης λαμβάνει υπ'όψιν το χρονισμό καθώς και το εύρος των ανακλώμενων κυμάτων, καθότι εκφράζει τη μέγιστη ενίσχυση της συστολικής πίεσης στην ανιούσα αορτή και την αριστερή κοιλία. Αυτή η ενίσχυση συνιστά έναν θεραπευτικό στόχο, ενώ μειώνεται μέσω της λήψης κυρίως αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων. Παρόλα αυτά, ο δείκτης ενίσχυσης συνιστά μία έμμεση μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας εν συγκρίσει με την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, που συνιστά μία άμεση μέτρηση αυτής.

### 3.3.3. Η ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΣΚΛΗΡΙΑΣ

Το κύμα της κεντρικής αορτικής πίεσης είναι ουσιαστικά το αποτέλεσμα σύνθεσης του προς τα πρόσω κύματος, που γεννά η εξώθηση της αριστερής κοιλίας και του προς τα πίσω κύματος, που ανακλάται από την περιφέρεια. Όταν αυξάνει η αορτική σκληρία, η ταχύτητα των κυμάτων αυξάνει. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το ανακλώμενο κύμα να φτάνει νωρίτερα στην κεντρική αορτή και να αυξάνει την πίεση στο τέλος της φάσης της συστολής (225, 227).

Οι δύο βασικές εκδηλώσεις της μειωμένης αγγειακής διατασιμότητας σε κλινικό επίπεδο είναι η μεμονωμένη συστολική υπέρταση, που ορίζεται ως συστολική αρτηριακή πίεση  $> 140$  mmHg και διαστολική αρτηριακή πίεση  $> 90$  mmHg και η αύξηση της πίεσης παλμού. Η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης επιφέρει αύξηση της τάσης που ασκείται στο αρτηριακό τοίχωμα και προδιαθέτει στη δημιουργία και την πρόοδο των αθηροσκληρωτικών πλακών (228).

Επιπροσθέτως, λόγω της αρτηριοσκλήρυνσης, η διαδικασία της ελαστικής επαναφοράς της αορτής κατά τη φάση της διαστολής παραβλάπτεται, κάτι το οποίο οδηγεί 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. Μεγάλος αριθμός μελετών έχουν δείξει ότι η αρτηριακή σκληρία και τα ανακλώμενα κύματα συνιστούν έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, νεφρική ανεπάρκεια καθώς και στον ηλικιωμένο πληθυσμό (215, 227-234).

Σε μία μετανάλυση 17 μελετών (μέση διάρκειας παρακολούθησης 7,7 έτη), η αυξημένη ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, συσχετίστηκε με διπλάσιο κίνδυνο για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, συγκριτικά με εκείνους που έχουν χαμηλή τιμή καρωτιδο - μηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος. Επιπλέον, η μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος, όταν συνεκτιμάται με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, δύναται να βελτιώσει την πρόβλεψη του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Τέλος, η καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος ορίζεται στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης ως δείκτης υποκλινικής βλάβης οργάνων - στόχων ενώ η μέτρησή της συνιστάται σε όλους τους

υπερτασικούς ασθενείς στο πλαίσιο της προβλεπτικής της ικανότητας στην πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

### **3.4. ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΟΛΗ**

Όπως έχει προαναφερθεί, το αγγειακό ενδοθήλιο ρυθμίζει όλες τις πτυχές της αγγειακής ομοιόστασης απελευθερώνοντας αγγειοδραστικά μόρια ως απόκριση σε φυσικά και χημικά ερεθίσματα. Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) που εκλύεται από το ενδοθήλιο είναι ο κύριος μεσολαβητής όλων των αγγειοπροστατευτικών επιδράσεων. Είναι ένα πολύ ισχυρό αγγειοδιασταλτικό παράγοντας αλλά έχει επίσης και αντιφλεγμονώδεις, αντιπολλαπλασιαστικές και αντιθρομβωτικές ιδιότητες. Μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα NO, λόγω μειωμένης παραγωγής και/ή αυξημένης αδρανοποίησης προκύπτει από αλλοιωμένη οξειδοαναγωγική και φλεγμονώδης κατάσταση. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι παρούσα πολύ νωρίς στην αθηροσκληρωτική διαδικασία, πολύ πριν γίνουν εμφανείς οι δομικές αλλαγές στο τοίχωμα των αγγείων. Αυτή η δυσλειτουργία συμβάλλει στην ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, αλλά και στη ρήξη της πλάκας (28).

Η ενδοθηλιακή λειτουργία εκτιμήθηκε αρχικά με επεμβατικές μεθόδους και φαρμακολογικά ερεθίσματα στις στεφανιαίες και περιφερειακές αρτηρίες (πληθυσμογραφία φλεβικής απόφραξης). Η ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (FMD) ήταν η πρώτη μη επεμβατική τεχνική για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας στις περιφερειακές αρτηρίες (235) και παραμένει σήμερα η πιο ευρέως εφαρμοσμένη μέθοδος.

Η FMD είναι μια εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο και μεσολαβούμενη από το NO μελέτη που χρησιμοποιεί υπερήχους υψηλής ανάλυσης (Doppler) στη βραχιόνιο αρτηρία μέσω ενός γραμμικού μετατροπέα υψηλής συχνότητας για την παρακολούθηση των αλλαγών στην αρτηριακή διάμετρο ως απόκριση στην αυξημένη ροή αίματος, ως ένα φυσιολογικό ερέθισμα παραγωγής ενδοθηλιακού NO. Οι εικόνες λαμβάνονται κατά την έναρξη και μετά την αποσυμπίεση μιας περιχειρίδας φουσκωμένης τουλάχιστον στα 50 mmHg πάνω από τη συστολική αρτηριακή πίεση ή περίπου στα 250 mmHg για καθορισμένο χρονικό διάστημα, συνήθως 4-5 λεπτά. Η τοποθέτηση της περιχειρίδας πάνω ή κάτω από τον αγκώνα έχει αποτελέσει αντικείμενο διαφωνίας. Η τοποθέτηση της άνω, μεγιστοποιεί την υπεραιμική απόκριση

αλλά παραμορφώνει τη βραχιόνιο αρτηρία και εισάγει μεταβλητότητα στα αποτελέσματα. Η FMD ορίζεται ως η μέγιστη ποσοστιαία αύξηση της αρτηριακής τελοδιαστολικής διαμέτρου κατά τα πρώτα λεπτά της υπεραιμίας σε σύγκριση με τη διάμετρο σε ηρεμία (236). Έχει συσχετιστεί στενά με την ενδοθηλιακή λειτουργία της στεφανιαίας κυκλοφορίας, ενώ η μεταβλητότητα μεταξύ των διαφορετικών εργαστηρίων και η αναπαραγωγιμότητα βραχυπρόθεσμα και μεσοπρόθεσμα είναι πολύ καλές.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, που αξιολογήθηκε από επηρεασμένη FMD, έχει συσχετιστεί εκτενώς με τους περισσότερους από τους καθιερωμένους αλλά και νέους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, οικογενειακό ιστορικό πρόωρης αθηροσκλήρωσης, αυξημένη ομοκυστεΐνη πλάσματος), καθώς και με την παρουσία και την έκταση δομικής αρτηριακής νόσου ή προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου.

Η FMD επίσης έχει προοπτικά επιβεβαιωθεί για την πρόβλεψη μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων. Η προγνωστική του αξία έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με προχωρημένη αθηροσκλήρωση, σε άτομα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και πιο πρόσφατα επίσης σε άτομα χαμηλού κινδύνου. Τρεις μετα-αναλύσεις έδειξαν ανεξάρτητη προγνωστική αξία για κάθε αύξηση 1 % της FMD ενώ ο κίνδυνος μειώθηκε κατά 13% (σχετικός κίνδυνος [RR]: 0.87; 95% CI: 0.83-0.91). Η συσχέτισή της με τον κίνδυνο ήταν ισχυρότερη σε πληθυσμούς με εμφανή καρδιαγγειακή νόσο (237-239).

Πολυάριθμες μελέτες έχουν ενσωματώσει μετρήσεις FMD καθώς φαίνεται να βελτιώνεται γρήγορα μετά από φυσιολογικές και φαρμακολογικές παρεμβάσεις (στατίνες, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, άσκηση, απώλεια βάρους, οιστρογόνα, αντιοξειδωτικά, βιταμίνες, διαιτητικά ανάλογα). Αυτό ενισχύει την ιδέα ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, το πιο πρώιμο στάδιο της αθηροσκλήρωσης, είναι μια αναστρέψιμη διαδικασία. Ωστόσο, το εάν μια βελτίωση της FMD με θεραπεία μπορεί επίσης να μεταφραστεί σε βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα δεν έχει δοκιμαστεί ακόμα σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή. Σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες, η βελτίωσή της συσχετίστηκε με μείωση των συμβάντων σε υπερτασικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (240), ενώ η εμμένουσες επηρεασμένες τιμές παρά τη βελτιστοποιημένη θεραπεία συσχετίστηκε με αύξηση των καρδιαγγειακών συμβάντων (241, 242).



Η FMD είναι ένας ολοκληρωμένος δείκτης της ενδοθηλιακής βλάβης και ένα πολύτιμο ερευνητικό εργαλείο στη μελέτη του ρόλου των παραγόντων κινδύνου στην αθηροσκλήρωση. Ο πιο σημαντικός ρόλος του φαίνεται να είναι η ικανότητά του να παρακολουθεί την επίδραση μιας θεραπείας ή μιας παρέμβασης στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Επιπλέον, η μέθοδος είναι εντελώς μη επεμβατική και ασφαλής, εύκολη στη χρήση, αξιόπιστη και επαναλαμβανόμενη σε εξειδικευμένα εργαστήρια, ενώ περιορίζεται κυρίως από τεχνικές δυσκολίες και μεθοδολογικές ελλείψεις. Από την άλλη πλευρά, απαιτείται εκτεταμένη εκπαίδευση του χειριστή με αποτέλεσμα μια μακρά καμπύλη μάθησης. Πιθανές περιβαλλοντικές/φυσιολογικές επιδράσεις (φαγητό, καφεΐνη, θερμοκρασία, στρες) πρέπει να ελέγχονται. Απαιτείται μεθοδολογική τυποποίηση (τοποθέτηση περιχειρίδας, χρονισμός απόκρισης, ανίχνευση άκρων, ανάλυση λογισμικού) για τη μείωση της εξάρτησης από τον χειριστή, τη βελτίωση της αναπαραγωγιμότητας και την παρουσίαση συγκρίσιμων αποτελεσμάτων μεταξύ των εργαστηρίων. Επιπλέον, οι κανονικές τιμές και οι τιμές αναφοράς μένουν να καθοριστούν (30).

### **3.5. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ**

Το οξειδωτικό στρες είναι το αποτέλεσμα της ανισορροπίας μεταξύ του σχηματισμού των αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) και των ενζυματικών και μη ενζυματικών αντιοξειδωτικών. Αυτή η διαταραχή της ισορροπίας στα οξειδοαναγωγικά χαρακτηριστικά του κυττάρου μπορεί να είναι αποτέλεσμα είτε βιοχημικών διεργασιών που οδηγούν στην παραγωγή αντιδραστικών ριζών, είτε έκθεσης σε επιβλαβείς παράγοντες (περιβαλλοντικούς ρύπους, ακτινοβολία κ.α.) είτε περιορισμένων δυνατοτήτων των ενδογενών αντιοξειδωτικών συστημάτων. Οι αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου και αζώτου (ROS/RNS) που παράγονται υπό οξειδωτικό στρες είναι γνωστό ότι βλάπτουν όλα τα κυτταρικά βιομόρια (λιπίδια, σάκχαρα, πρωτεΐνες και πολυνουκλεοτίδια). Έτσι, πολλά κυτταρικά αμυντικά συστήματα εμπλέκονται για να αποτρέψουν την ανεξέλεγκτη αύξηση των ROS. Αυτά τα συστήματα περιλαμβάνουν μη ενζυμικά μόρια (γλουταθειόνη, βιταμίνες A, C και E, και αρκετά αντιοξειδωτικά που υπάρχουν στα τρόφιμα) καθώς και ενζυμικούς σαρωτές ROS, όπως η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), η καταλάση (CAT) και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPX) να είναι τα πιο γνωστά εξ αυτών.

Υπό συνθήκες οξειδωτικού στρες, τα ROS επιτίθενται σε βιομόρια που βρίσκονται σε κοντινή απόσταση. Εμφανίζονται βλάβες στο μιτοχονδριακό και πυρηνικό DNA, στη σύνδεση πρωτεϊνών καθώς και υπεροξείδωση των λιπιδίων, με αποτέλεσμα μεταλλάξεις, πρωτεϊνική μετουσίωση, απώλεια της ενζυμικής λειτουργίας και της αντλίας της μεμβράνης. Η βλάβη στις σαρκειληματικές και ενδοκυτταρικές μεμβράνες βλάπτει τους εξαρτώμενους από το ATP μηχανισμούς επαναπρόσληψης  $\text{Na}^+$  και  $\text{Ca}^{2+}$ . Έτσι τα ROS μειώνουν τη δραστηριότητα της αντλίας  $\text{Ca}^{2+}$  της μεμβράνης του σαρκοπλασματικού δικτύου, η οποία παίζει κρίσιμο ρόλο στην πρόσληψη του  $\text{Ca}^{2+}$  από τον καρδιακό μυ. Επιπλέον, η παραγωγή του παράγοντα νέκρωσης όγκων-άλφα ( $\text{TNF-}\alpha$ ) και της ιντερλευκίνης-6 ( $\text{IL-6}$ ) που προκαλείται από τα ROS συμβάλλει στην ενδοκυττάρια απορρύθμιση του  $\text{Ca}^{2+}$  και στην αύξηση της συγκέντρωσής του με τις ανάλογες αρρυθμιογόνες επιπτώσεις. Αυτή η κυττοσολική υπερφόρτωση  $\text{Ca}^{2+}$  οδηγεί σε μυοϊνδιακή υπερέσπαση, κυτταροσκελετική βλάβη και κυτταρική διάσπαση μέσω ενεργοποίησης των εξαρτώμενων από το  $\text{Ca}^{2+}$  πρωτεασών και φωσφολιπασών. Η υπερφόρτωση του μιτοχονδριακού  $\text{Ca}^{2+}$  προκαλεί αναποτελεσματική σύνθεση και χρήση του ATP, οδηγώντας σε κυτταρική νέκρωση. Επίσης, τα ROS εμπλέκονται στον έλεγχο της αποπτωτικής οδού (π.χ. μονοπάτι υποδοχέα  $\text{TNF-}\alpha$  / κασπάση) και στην ενεργοποίηση του καταρράκτη των μεταγραφικών παραγόντων, των προφλεγμονωδών κυτοκινών ( $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IL-6}$ ) και της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης (π.χ. μόρια διακυτταρικής προσκόλλησης, μόρια προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων, παράγοντας διέγερσης αποικίας μακροφάγων, χημειοτακτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων κ.λπ.). Ως αποτέλεσμα, λαμβάνει χώρα μαζική στρατολόγηση φλεγμονωδών κυττάρων, ιδιαίτερα ουδετερόφιλων τα οποία διεισδύουν στο ενδοθήλιο των αγγείων στην πληγείσα περιοχή και εκφράζουν σε μεγάλο βαθμό τη NADPH-οξειδάση, μια επιπλέον σημαντική πηγή ελεύθερων ριζών, η οποία δημιουργεί έναν φαύλο κύκλο. Εκτός από τα ουδετερόφιλα, τα λεία μυϊκά κύτταρα, οι ινοβλάστες και τα T λεμφοκύτταρα δημιουργούν ROS. Η έλξη και η ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων μπορεί επίσης να προκαλέσει σχηματισμό λευκών θρόμβων στα μικροαγγεία, αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων, μικροαγγειακό οίδημα και δυσλειτουργία, με αποτέλεσμα την επιδείνωση της ιστικής ισχαιμίας (243).

Οι βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες είναι σημαντικοί για την αξιολόγηση της κατάστασης της νόσου και των ευεργετικών επιδράσεων των αντιοξειδωτικών στην υγεία. Η μαλονδιαλδεϋδη (MDA), τα αλκενάλια και τα αλκαδιενάλια αποτελούν τις

αντιδραστικές ουσίες του θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBARS) οι οποίες μπορούν να αντιδράσουν με δύο ισοδύναμα θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBA) για να δώσουν ένα σύμπλοκο πρόσδεσης, το οποίο μετρείται εύκολα με χρωματομετρική ή φθοριομετρική ανάλυση. Παρά το γεγονός ότι ο υπολογισμός του TBA για τον προσδιορισμό του MDA είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την αξιολόγηση της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων, ωστόσο ενέχει αρκετές παγίδες. Μπορεί να αντιδράσει με διάφορα συστατικά, συμπεριλαμβανομένων των σακχάρων, των αμινοξέων, της χολερυθρίνης και της αλβουμίνης, επηρεάζοντας συχνά τις μετρήσεις. Μια επιπλέον παγίδα είναι η ύπαρξη πιθανής αιμόλυσης που αυξάνει ψευδώς τα μετρούμενα επίπεδα MDA. Έτσι, πολλά τροποποιημένα πρωτόκολλα της μέτρησης του TBA είναι διαθέσιμα στη βιβλιογραφία και χρησιμοποιούνται πλέον ως πιο αξιόπιστες και αναπαραγώγιμες μέθοδοι (244-248).

Η μέτρηση του MDA όπως και των υπολοίπων δεικτών οξειδωτικού στρες διαφαίνεται πως παρουσιάζουν και κλινικό ενδιαφέρον λόγω του πιθανού παθογόνου ρόλου του στην επαγωγή κυττάρων που παράγουν IL-17 και μιας πιθανής σχέσης μεταξύ της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων και του T-βοηθητικού 17 (Th17), ιδίως σε χρόνιες συστηματικές φλεγμονώδεις ασθένειες, όπως φλεγμονώδεις ασθένειες του εντέρου και τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Αντίστοιχα, η μέτρηση της μη ενζυματικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (NEAC) του οργανισμού, που ονομάζεται επίσης και ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC), ορίζεται ως τα moles των οξειδωτικών που εξουδετερώνονται από ένα λίτρο σωματικών υγρών. Στο πλάσμα, τα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά περιλαμβάνουν ενδογενείς (π.χ. χολερυθρίνη, θειόλες) και θρεπτικές ενώσεις (π.χ. τοκοφερόλες, ασκορβικό οξύ, καροτενοειδή και φαινολικά). Διάφορες αναλύσεις της TAC μετρούν είτε τη ριζική δέσμευση είτε τη μειωτική της ικανότητα, με διάφορους μηχανισμούς όπως τη μεταφορά ενός ατόμου υδρογόνου ή ενός απλού ηλεκτρονίου. Η τελευταία αναφέρει την αναγωγική ικανότητα των αντιοξειδωτικών και θα μπορούσε να θεωρηθεί ως «έμμεση δοκιμασία», ενώ η πρώτη είναι μια «άμεση δοκιμασία» (ανταγωνιστική) στην οποία η αναστολή της οξείδωσης μίας ενδεικτικής ουσίας προσδιορίζεται ως μέτρο της αντιοξειδωτικής ικανότητας. Οι πιο συνηθισμένες μέθοδοι είναι η αντιοξειδωτική ικανότητα ριζών οξυγόνου (ORAC) και η συνολική αντιοξειδωτική παράμετρος παγίδευσης των ριζών (TRAP), που εκτελούνται σε υδατικά διαλύματα με διυδροχλωρική 2,2'-μεθυλοπροπιοναμιδίνη (AAPH) ως μια θερμοευκίνητη, στοιχειομετρική και υδατοδιαλυτή γεννήτρια ριζών αζώτου (249).

### **3.6. ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ**

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) που απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ως αγγειοδιασταλτικός παράγοντας συνεργάζεται με την προστακυκλίνη για να αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, να αναστέλλει την προσκόλληση ουδετερόφιλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και την έκφραση των μορίων προσκόλλησης. Το μονοξείδιο του αζώτου σε υψηλές συγκεντρώσεις αναστέλλει επίσης τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Επομένως, υπό συνθήκες στις οποίες εμφανίζεται απόλυτο ή σχετικό έλλειμμα NO, η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης εκκινείται ή επιταχύνεται. Ο χρόνος ημιζωής του NO και επομένως η βιολογική του δράση καθορίζεται αποφασιστικά από ελεύθερες ρίζες που προέρχονται από οξυγόνο όπως τα ανιόντα υπεροξειδίου, τα οποία όπως αναφέρθηκε παραπάνω συνδέονται γρήγορα με το NO για να σχηματίσουν το εξαιρετικά δραστικό ενδιάμεσο υπεροξυνιτρικό (ONOO<sup>-</sup>). Ιδιαίτερα, αυτή η σταθερής ταχύτητας ταχεία διαμοριακή αντίδραση μεταξύ NO και υπεροξειδίου είναι περίπου τρεις έως τέσσερις φορές ταχύτερη από τη μετατροπή του υπεροξειδίου από τη δισμουτάση του υπεροξειδίου. Επομένως, ο σχηματισμός ONOO<sup>-</sup> αντιπροσωπεύει ένα κύριο πιθανό παθοφυσιολογικό μονοπάτι της αντιδραστικότητας του NO εξαρτώμενο απ' το ρυθμό παραγωγής του ιστικού υπεροξειδίου. Το υπεροξυνιτρικό σε υψηλές συγκεντρώσεις είναι κυτταροτοξικό και μπορεί να προκαλέσει οξειδωτική βλάβη σε πρωτεΐνες, λιπίδια και DNA. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν επίσης ότι μπορεί να έχει επιβλαβείς επιδράσεις στη δραστηριότητα και τη λειτουργία της συνθάσης της προστακυκλίνης και του eNOS (250).

Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι η αγγειακή παραγωγή υπεροξειδίου αυξάνεται σε υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση και κάπνισμα. Αρτηριακός ιστός που απομονώθηκε από κουνέλια που τρέφονται με υπερχοληστερολαιμική διαίτα παρουσιάζει αυξημένες ποσότητες υπεροξειδίου που σχετίζεται με μειωμένη ενδοθηλιοεξαρτώμενη από το NO αγγειοδιαστολή (251). Επιπλέον, φάνηκε ότι η έγχυση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD) βελτιώνει τη στεφανιαία διαστολή που προκαλείται από

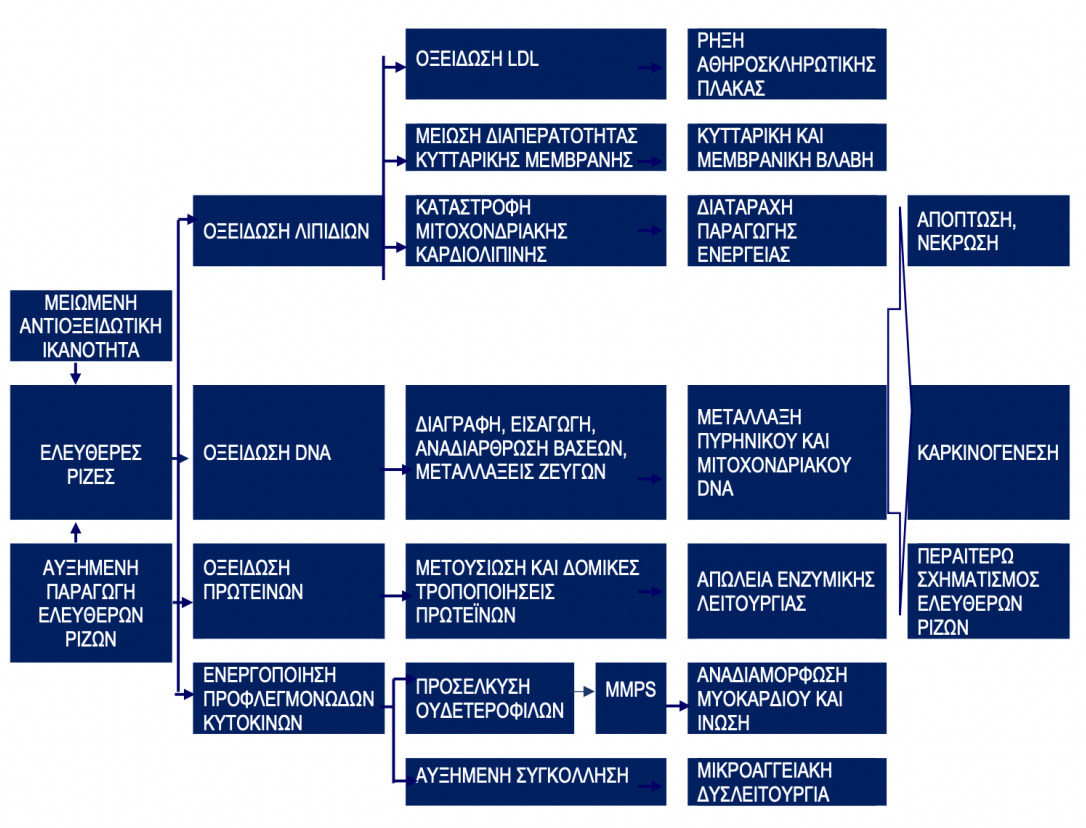
ακετυλοχολίνη, υποστηρίζοντας περαιτέρω τη σύνδεση της αυξημένης παραγωγής ανιόντων υπεροξειδίου ως μηχανισμό ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (252).

Σε συνδυασμό με την κατάργηση των αντιαθηρογόνων επιδράσεων του μονοξειδίου του αζώτου, ο συνδυασμός του υπεροξειδίου με το NO δημιουργεί υπεροξυνιτρώδη, ένα εξαιρετικά δραστικό ενδιάμεσο που τροφοδοτεί την υπεροξειδωση των λιπιδίων, τη δημιουργία δραστικών αλδευδών και οξειδίων του αζώτου καθώς και τη νίτρωση πρωτεϊνών που υποστηρίζει την προαθηρογόνο τροποποίηση της χαμηλής λιποπρωτεΐνης (LDL). Η υπόθεση της «οξειδωτικής τροποποίησης της αθηροσκλήρωσης» αναφέρεται στον κεντρικό ρόλο της οξειδωμένης LDL (ox-LDL) στην αθηροσκληρωτική διαδικασία και παρέχει τη βάση για μια μηχανιστική σύνδεση μεταξύ υπερχοληστερολαιμίας και αγγειακής νόσου. Αυτή η υπόθεση προτείνει ότι η LDL αρχικά εντοπίζεται στον αγγειακό υπενδοθηλιακό χώρο και στη συνέχεια τροποποιείται οξειδωτικά από τα αγγειακά κύτταρα. Αν και οι μηχανισμοί οξείδωσης της LDL in vivo δεν είναι πλήρως κατανοητοί, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και τα μονοκύτταρα είναι συνολικά ικανά να οξειδώσουν την LDL. Τα μακροφάγα εντός του αγγειακού τοιχώματος εσωτερικεύουν την ox-LDL μέσω των υποδοχέων καθαρισμού και μετατρέπονται σε «αφρώδη κύτταρα» πλούσια σε λιπίδια. Επιπλέον, η ox-LDL διεγείρει την έκφραση προφλεγμονωδών σημάτων, συμπεριλαμβανομένης της χημειοτακτικής πρωτεΐνης-1 των μονοκυττάρων και του μορίου διακυττάριας προσκόλλησης-1 που διευκολύνουν τη στρατολόγηση και την προσκόλληση των μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα. Έτσι, η ox-LDL απενεργοποιεί άμεσα το μονοξείδιο του αζώτου, είναι κυτταροτοξική για τα ενδοθηλιακά κύτταρα, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και ρυθμίζει προς τα πάνω την έκφραση του ιστικού παράγοντα και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 που έχουν τη δυνατότητα να υποστηρίξουν την αθηροθρόμβωση.

Εκτός από την οξείδωση της LDL, η αντίδραση των δραστικών ριζών οξυγόνου με λιπαρά οξέα δεσμευμένα στην κυτταρική μεμβράνη μπορεί να προάγει έναν φαύλο κύκλο συνεχιζόμενης οξειδωτικής βλάβης, με αποτέλεσμα αλλοιώσεις στη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης και λειτουργική βλάβη στην κυτταρική μεταφορά και σηματοδότηση (253).

Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στον μηχανισμό γένεσης των καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως η αθηροσκλήρωση, ο ισχαιμικός μυοκαρδιακός τραυματισμός και η καρδιακή αναδιαμόρφωση, έχει αναγνωριστεί όλο και περισσότερο τις τελευταίες

δεκαετίες. Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών υποδηλώνει ότι τα επίπεδα των δεικτών οξειδωτικού στρες συσχετίζονται με τη δραστηριότητα και την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής νόσου (Εικόνα 5).



**Εικόνα 5:** Κυτταρικές μεταβολές της επίδρασης του οξειδωτικού στρες και των ελεύθερων ριζών. LDL: Low-density lipoprotein, MMPS: Matrix metalloproteinases.

Αυτό το εύρημα μπορεί να οδηγήσει σε νέες κλινικές προσεγγίσεις σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Η αξιολόγηση των δεικτών οξειδωτικού στρες θα μπορούσε να τροποποιήσει τη διαστρωμάτωση κινδύνου και τη θεραπεία ασθενών με ύποπτη στεφανιαία νόσο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV - ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ**

Στο συγκεκριμένο σημείο αξίζει να παρατεθεί μία εκτενής αναφορά στα χαρακτηριστικά, τη φυσιοπαθολογία αλλά και τη θεραπευτική προσέγγιση των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, οι πάσχοντες από τις οποίες αποτελούν τον πληθυσμό της συγκεκριμένης μελέτης.

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) συνιστούν λοιπόν μη λοιμώδεις χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα. Οι βασικές παθήσεις που αναφέρονται στον γενικό αυτό όρο είναι η νόσος του Crohn (Crohn's Disease - CD), η ελκώδης κολίτιδα (ulcerative colitis - UC) και η αδιευκρίνιστη (ή αταξινόμητη) κολίτιδα (indeterminate colitis). Ως προς την κλινική εικόνα των ΙΦΝΕ, αυτή χαρακτηρίζεται από μία εναλλαγή περιόδων ύφεσης (remission) και υποτροπής (flares). Στην πλειονότητά τους οι ασθενείς εμφανίζουν μέτρια προς σοβαρή νόσο κατά τη διάγνωση. Ωστόσο, η ενεργότητα της νόσου έχει την τάση να υποχωρεί με την πάροδο του χρόνου.

Επισημαίνεται ότι για τις ανάγκες του παρόντος συγγράμματος, θα ακολουθήσει μία συνοπτική παρουσίαση του θεωρητικού υποβάθρου που αφορά τις ασθένειες CD και UC. Δίδεται έμφαση επίσης στην παρουσίαση των θεραπευτικών προσεγγίσεων, καθώς το θεραπευτικό σκέλος (φαρμακευτική ή χειρουργική αντιμετώπιση) συνιστά έναν από τους κύριους άξονες της υπόθεσης της παρούσας κλινικής μελέτης.

### **4.1. ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN**

#### **4.1.1. ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN – ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ**

Η νόσος του Crohn (CD) αποτελεί μια σύνθετη χρόνια φλεγμονώδη γαστρεντερική πάθηση με ποικίλη εικόνα και ιδιαίτερη διαφοροποίηση αναλόγως της ηλικίας έναρξης αυτής, τη θέση εντόπισής της στον εντερικό σωλήνα καθώς και τη συμπεριφορά, την πρόοδο και τις κατά τόπους επιπλοκές (συριγγοποιός, στενωτική).

Συχνά για την επιβεβαίωση της διάγνωσης απαιτείται συνδυασμός διερευνητικών μεθόδων, καθώς δεν υφίσταται ένας απολύτως ενιαίος ορισμός της CD. Το πιο ευρέως αποδεκτό πλαίσιο για να τεθεί η διάγνωση χρονολογείται σχεδόν πριν από 30 έτη (254). Οι παράγοντες που συγκροτούν το πλαίσιο της διάγνωσης είναι η λήψη κατάλληλου κλινικού ιστορικού και η κλινική εξέταση, οι αιματολογικές εξετάσεις, η απεικόνιση του γαστρεντερικού σωλήνα, η ειλεοκολonosκόπηση και η ιστολογία. Οι βιοψίες βλεννογόνου από ιστικά δείγματα εκτομής μετά από ενδοσκοπικές ή χειρουργικές επεμβάσεις, δείχνουν εστιακή ή ανομοιογενή (αντί για διάχυτη) φλεγμονή και / ή παραμόρφωση των βλεννογόνιων κρυπτών. Όταν διαπιστώνεται ασυνεχής προσβολή του εντερικού σωλήνα από τη νόσο («skip lesions»), συμμετοχή του τελικού ειλεού, κοκκιωματώδης φλεγμονή και τάση για εντονότερη φλεγμονή στο εγγύς κόλον, η διάγνωση κατευθύνεται κυρίως προς τη νόσο του Crohn (255).

Σε ορισμένες περιπτώσεις η διάκριση μεταξύ της CD και της UC ενδεχομένως να είναι δυσχερής έως αδύνατη διότι μία UC που έχει θεραπευθεί μερικώς δύναται να παρουσιάσει διάστικτη και ανομοιογενή ενδοαυλική κατανομή της φλεγμονής (στοιχείο περισσότερο συμβατό με CD). Η ειλεΐτιδα της CD προσομοιάζει σε μακροσκοπικό επίπεδο την Backwash ειλεΐτιδα της UC ενώ τα χαρακτηριστικά κοκκιώματα παρουσιάζονται μόνο περίπου στο ήμισυ των ασθενών με CD.

Από την άλλη πλευρά, κρυπτολυτικά κοκκιώματα δύναται να εμφανιστούν και σε UC, ενώ εκκολπωματώδης φλεγμονή παρουσιάζεται και σε άλλες μορφές κολίτιδας και είναι μη ειδική. Για τους παθολογοανατόμους είναι πιο ευχερής η διάκριση μεταξύ ΙΦΝΕ και μη-ΙΦΝΕ παρά η διάκριση μεταξύ της CD και της UC. Για να εξασφαλισθεί μία ορθή διάγνωση είναι σημαντική η ανταλλαγή γνώσης, πληροφοριών και δεδομένων στο πλαίσιο μιας διεπιστημονικής ομάδας η οποία θα απαρτίζεται από κλινικούς ιατρούς καθώς και από παθολογοανατόμους (255). Ένας σημαντικός αριθμός μελετών δείχνει ότι περίπου το 3% των ασθενών με UC θα επαναταξινομηθούν ως ασθενείς με CD και αντίστροφα (256, 257). Επιπλέον, υπάρχει μια ξεχωριστή ομάδα ασθενών που δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ούτε ως CD ούτε ως UC παρά τον ενδελεχή έλεγχο και επομένως ορίζεται ως μη ταξινομημένη ΙΦΝΕ.

Για την ταξινόμηση των βασικών φαινοτυπικών χαρακτηριστικών των ασθενών με CD χρησιμοποιείται ευρέως η ταξινόμηση του Μόντρεαλ (258, 259). Επιπλέον, έχει χρησιμοποιηθεί και η ταξινόμηση του Παρισιού, η οποία επιτρέπει την περιγραφή της αλλαγής της εντόπισης καθώς και της συμπεριφοράς της νόσου με την πάροδο του χρόνου (260-262).



## 4.1.2. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ CROHN

### Σύγχρονες θεραπευτικές στρατηγικές

Κατά το παρελθόν, η θεραπευτική στρατηγική της CD βασιζόταν στο μοντέλο *step-up therapy*, με βάση το οποίο οι ασθενείς λάμβαναν αρχικά αμινοσαλικυλικά, κορτικοστεροειδή ή θειοπουρίνη και προχωρούσαν στη χρήση πιο αποτελεσματικών θεραπειών όταν οι πρώτες θεραπείες δεν είχαν επιτύχει. Ωστόσο, διαπιστώθηκε ότι αυτή η προσέγγιση συχνά δεν ήταν αποτελεσματική στο να μεταβάλλει την πορεία της νόσου. Αυτό καταδείχθηκε από τα εξαιρετικά υψηλά ποσοστά ασθενών που οδηγούνταν τελικά σε χειρουργική επέμβαση αλλά και η διαπίστωση ότι η χρήση περισσότερο επιθετικών και αποτελεσματικότερων θεραπειών της νόσου γινόταν όταν η βλάβη στο έντερο ήταν ήδη πολύ βαριά, δίχως αρκετές φορές τα επιθυμητά αποτελέσματα (263).

Επί τη βάση αυτών των δεδομένων, το πλαίσιο της θεραπευτικής αντιμετώπισης της CD προχώρησε από μια προσπάθεια ελέγχου των συμπτωμάτων, σε μία προσπάθεια διακοπής της εξέλιξης της νόσου, η οποία είναι πλέον διαπιστωμένο ότι αν δεν ανασταλεί επιτυχώς, οδηγεί σε σοβαρές επιπλοκές, βλάβη στο έντερο και αναπηρία. Έχει πλέον αποδειχθεί ότι η μόνο η παρουσία κλινικών συμπτωμάτων δεν συνιστά αξιόπιστο δείκτη της ενεργότητας της νόσου και προκειμένου να επιτραπεί η τροποποίηση της εξέλιξής της, απαιτείται μία αντιμετώπιση η οποία δεν θα περιορίζεται αποκλειστικά στην ύφεση των συμπτωμάτων.

Κατά συνέπεια, η ενδοσκοπική ίαση, που συνήθως ορίζεται ως η απουσία εξελκώσεων, έχει εμφανιστεί προσφάτως ως ένας κομβικός θεραπευτικός στόχος των ΙΦΝΕ καθώς σχετίζεται με ελαχιστοποίηση της βλάβης στο έντερο, μειωμένα ποσοστά υποτροπών και ανάγκης για χειρουργείο (264-266).

Συνεπώς, σήμερα ο γενικά αποδεκτός στόχος της θεραπείας είναι η επίτευξη της βαθιάς και ολικής κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης. Οι σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις της νόσου είναι η *top-down* προσέγγιση και η *target-to-treat*. Η *top-down* προσέγγιση, συστήνεται σε ασθενείς σοβαρή ή επιπλεγμένη νόσο και πτωχούς προγνωστικούς παράγοντες (267). Συγκεκριμένα επιχειρείται πρόωμη έναρξη συνδυασμού ανοσοκατασταλτικής αγωγής με ανταγωνιστή παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα (*anti-TNFα*) και αντιμεταβολίτη. Στη μελέτη ορόσημο REACT

(Randomised Evaluation of an Algorithm for Crohn's Treatment trial) φάνηκε υπεροχή έναντι της καθιερωμένης θεραπευτικής προσέγγισης στην καθυστέρηση της ανάγκης για χειρουργική επέμβαση και στα ποσοστά εισαγωγών σε νοσοκομείο από επιπλοκές της νόσου (268).

### **Φαρμακευτικοί παράγοντες**

Στη θεραπεία της CD περιλαμβάνονται φαρμακευτικές ουσίες που από τη μία πλευρά αποσκοπούν στην ύφεση και άλλες φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες συστήνονται για τη συντήρηση αυτής της ύφεσης. Η θεραπεία επιλέγεται με βάση τη βαρύτητα της νόσου και την ανταπόκριση του ασθενούς σε προγενέστερες θεραπείες. Στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως για τη νόσο συγκαταλέγονται τα ανοσοκατασταλτικά [οι θειοπουρίνες (αζαθειοπρίνη και μερκαπτοπουρίνη) και η μεθοτρεξάτη], τα κορτικοστεροειδή, οι βιολογικοί παράγοντες (anti-TNF [infliximab, adalimumab, certolizumab pegol] και οι παράγοντες αντι-προσκόλλησης (vedolizumab). Σχετικά με τα 5-αμινοσαλικυλικά (sulfasalazine, από του στόματος mesalamine, ορθική mesalamine, olsalazine και balsalazide), χαρακτηρίζονται ως μη αποτελεσματικά σε προεγχειρητικό στάδιο ενώ η αποτελεσματικότητά τους στην αποτροπή μίας μετεγχειρητικής υποτροπής παρουσιάζεται επίσης χαμηλή.

Αναφορικά με τη χρήση των αντιβιοτικών, αυτά πρέπει να περιορίζονται στην περίπτωση που η νόσος παρουσιάζει φλεγμονώδεις επιπλοκές με συρίγγια ή/και αποστήματα. Τέλος, παρότι τα προβιοτικά και η μεταμόσχευση κοπράνων δεν έχουν ακόμα τεκμηριωμένο ρόλο στην αντιμετώπιση της CD, ερευνώνται εντατικά.

### **Ανοσοκατασταλτικά**

Οι θειοπουρίνες (azathioprine και mercaptopurine) και η μεθοτρεξάτη πλέον χρησιμοποιούνται μόνο ως θεραπεία συντήρησης προκειμένου να διατηρηθεί η ύφεση της νόσου, η οποία εντούτοις επάγεται προγενέστερα μέσω της χρήσης διαφορετικής κατηγορίας φαρμακευτικής αγωγής (266, 269).

Επίσης, οι θειοπουρίνες μπορεί να χρησιμοποιηθούν επίσης σε ενεργό νόσο ως συμπληρωματική αγωγή ή σε θεραπευτικό σχήμα χωρίς κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, η καθυστερημένη έναρξη της δράσης τους (8-12 εβδομάδες) τις αποκλείει από της

χρήση τους ως μονοθεραπεία σε ενεργό νόσο (65). Επιπροσθέτως, έχουν συσχετιστεί με μείωση της ανάγκης χειρουργικής επέμβαση, με μέγιστο όφελος στη διατήρηση της ύφεσης (267).

Σε ό, τι αφορά στην αζαθειοπρίνη, στο πλαίσιο πρόσφατων μελετών, δεν κατεδείχθη ουσιαστικό όφελος στην τροποποίηση της εξέλιξης της πορείας της CD. Επιπροσθέτως, επειδή έχουν επιπλέον συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο κακοηθειών (λέμφωμα, μη μελανωματικό καρκίνο δέρματος, μυελοειδείς διαταραχές και κακοήθειες του ουροποιητικού), θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε νέους άνδρες (<35 ετών), αλλά και σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν κακοήθεια.

Η μεθοτρεξάτη, παρά την αποδεδειγμένη δράση της στις ΙΦΝΕ, συνταγογραφείται σε μικρότερο βαθμό για την αντιμετώπισή τους στην κλινική πράξη, πιθανόν διότι αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη (ως τερατογόνο και αμβλωτικό φάρμακο), καθότι οι ΙΦΝΕ προσβάλλουν κατά κύριο λόγο νέους ασθενείς (266, 269). Η ένδειξή της στην CD είναι είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συνδυασμένη θεραπεία (266), αν και εν γένει σήμερα φυλάσσεται για την αντιμετώπιση ενεργού ή υποτροπιάζουσας νόσου σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να λάβουν ή είναι ανθεκτικοί στις θειοπουρίνες ή στους anti-TNF παράγοντες (65).

## **Κορτικοστεροειδή**

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η ήπια προς μέτρια ενεργή νόσος θα πρέπει να θεραπεύεται με από του στόματος κορτικοστεροειδή (βουδεσονίδη ή πρεδνιζολόνη). Σε περίπτωση τοπικής νόσου του ειλεού ή της ειλεοτυφλικής περιοχής, η βουδεσονίδη θα πρέπει να προτιμάται σε σχέση με την πρεδνιζολόνη, παρά τη χαμηλότερη αποτελεσματικότητα της έφοσον έχει λιγότερες συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αντιθέτως, τα συστηματικά κορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη) χρησιμοποιούνται σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, εντούτοις είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι το 28% των ασθενών γίνονται κορτικοανθεκτικοί στην πορεία. Επίσης, η βουδεσονίδη και η πρεδνιζολόνη δεν φαίνονται να είναι αποτελεσματικές σε ό,τι αφορά τη διατήρηση της ύφεσης και συνεπώς θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες σε αυτή τη φάση (65, 266). Είναι επιπλέον γνωστό ότι η χρήση τους συνδέεται ενίοτε με την εμφάνιση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

όπως το σύνδρομο Cushing, η ακμή, λοιμώξεις, υπέρταση, εκχυμώσεις, οστεοπόρωση, σακχαρώδης διαβήτης, γλαύκωμα, καταρράκτης και καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά. Κατά συνέπεια, η χρήση των κορτικοειδών θα πρέπει να γίνεται στην απαραίτητη διάρκεια και στη φάση της νόσου όπου έχει το μέγιστο όφελος προκειμένου να ελαχιστοποιούνται οι ανεπιθύμητες δράσεις τους (65, 266).

### **Μονοκλωνικά αντισώματα, Anti-TNF**

Κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, οι anti-TNF παράγοντες επέφεραν μία ιδιαίτερα σημαντική εξέλιξη στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ. Ειδικότερα σε ό, τι αφορά την CD, τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του TNF [infliximab, adalimumab και certolizumab pegol (CERTOp)] είναι εξίσου αποτελεσματικά τόσο στην επαγωγή όσο και τη διατήρηση της ύφεσης της νόσου. Το infliximab είναι ένα χιμαϊρικό (από άνθρωπο και ποντίκι) IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα, το adalimumab είναι ένα πλήρως ανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα, ενώ το CERTOp είναι ένα πεγκυλιωμένο Fab τμήμα αντισώματος έναντι του TNF- $\alpha$ . Οι anti-TNF παράγοντες αποτελούν τους πιο αποτελεσματική διαθέσιμη αγωγή στην αντιμετώπιση της CD ωστόσο, με βάση τις οδηγίες χρήσης τους, η επί του παρόντος ένδειξή τους περιορίζεται σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία με στεροειδή ή θειοπουρίνες (65, 266, 269, 270).

Όλα τα μονοκλωνικά αντισώματα χαρακτηρίζονται από ανοσογονικότητα (immunogenicity), μία ιδιότητα η οποία οδηγεί στην επαγωγή αντισωμάτων και μηχανισμών κυτταρικής ανοσίας ενάντια στον βιολογικό παράγοντα. Εντούτοις, μία ενδεχόμενη σταδιακή μείωση της ανοσογονικότητας των anti-TNF που οδηγεί σε μειωμένη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με αυτά, θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί μέσω της προσθήκης ενός ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου στην πάροδο του χρόνου. Ένα νέο βιολογικό φάρμακο, το vedolizumab, ένα ενδοφλέβιο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο μπλοκάρει την  $\alpha 4\beta 7$  ιντεγκρίνη, οδηγεί σε μια εκλεκτική αντιφλεγμονώδη δράση στον εντερικό βλεννογόνο, αναστέλλοντας τη διαπίδυση των λεμφοκυττάρων σε αυτόν. Είναι αποτελεσματικό στην επαγωγή αλλά και τη διατήρηση της ύφεσης σε ανθεκτικές μορφές CD, με ένδειξη χορήγησης σε μέτρια έως σοβαρή ενεργή νόσο με μη ικανοποιητική ανταπόκριση ή μη ανοχή σε ανοσοκατασταλτικά, σε κορτικοστεροειδή ή στους anti-TNFs.

Το ustekinumab είναι επίσης ένα ενδοφλέβιο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο δρα ενάντια στην ιντερλευκίνη 12 και 23 διαμέσου της κοινής τους υποομάδας p40. Κατόπιν της έναρξης, χορηγείται υποδοριώς κάθε 8 εβδομάδες ως θεραπεία συντήρησης. Φαίνεται πως είναι αποτελεσματικότερο σε ανθεκτικούς ασθενείς ή σε εκείνους που δεν έχουν λάβει anti-TNF, ενώ είναι λιγότερο αποτελεσματικό σε ασθενείς στους οποίους η αγωγή με anti-TNF έχει αποτύχει (266, 270).

### **Χειρουργική αντιμετώπιση**

Ασθενείς που εμφανίζουν ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή νόσο ή/και επιπλοκές όπως αποστήματα, συρίγγια, κακοήθεια ή δεν ανέχονται τη φαρμακευτική αγωγή, είναι υποψήφιοι για χειρουργική αντιμετώπιση. Επιπλέον, ασθενείς με αποφρακτικά συμπτώματα, χωρίς στοιχεία φλεγμονής, οι οποίοι δεν ωφελούνται από αντιφλεγμονώδη αγωγή, πιθανότατα και αυτοί να χρήζουν χειρουργικής παρέμβασης (271).

Στις ημέρες μας, ως πρώτη επιλογή χειρουργικής αντιμετώπισης θα πρέπει να δίνεται η λαπαροσκοπική προσέγγιση, σαφώς ανάλογα με τις ανατομικές και λοιπές ιδιαιτερότητες της εκάστοτε περίπτωσης αλλά και με τις δυνατότητες του εκάστοτε χειρουργικού κέντρου. Η υιοθέτηση ελάχιστα επεμβατικών χειρουργικών τεχνικών συνδράμει στη βραχύτερη νοσηλεία, σε λιγότερες περιεπεμβατικές επιπλοκές και ταχύτερη ανάρρωση καθώς και σε βέλτιστα αισθητικά αποτελέσματα για τον ασθενή.

Επιπροσθέτως, η λαπαροσκοπική εκτομή σε περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι εμφανίζουν περιορισμένη μη στενωτική ειλεοτυφλική CD και πάσχον τμήμα τελικού ειλεού <40εκ, συνιστά μία πιθανή εναλλακτική της θεραπείας με anti-TNF, καθότι έχει φανεί ότι δε διαφέρει η ποιότητα ζωής των ασθενών στο διάστημα παρακολούθησης. Επίσης, φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικότερη και από άποψη κόστους, καθώς μεγάλο μέρος των ασθενών που θα αντιμετωπιστούν αρχικά με anti-TNF θα οδηγηθούν τελικά στο χειρουργείο (272-274).

Σε κάθε περίπτωση, η λήψη της απόφασης για χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να πραγματοποιείται από μια διεπιστημονική ομάδα που θα λάβει υπόψιν της τις προεγχειρητικές απεικονίσεις, την κλινική εικόνα και πορεία του ασθενούς, καθώς

επίσης και θα παρέχει συμβουλευτική καθοδήγηση προ της επέμβασης αλλά και μετά από αυτή (266, 271).

Εδώ θα πρέπει να υπογραμμισθεί ότι η προεγχειρητική χρήση κορτικοστεροειδών αυξάνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών. Συνεπώς οι ασθενείς που τα λαμβάνουν θα πρέπει να μειώσουν προεγχειρητικά τη λαμβάνουσα δόση χωρίς ωστόσο να επιβαρυνθεί σημαντικά το φλεγμονώδες φορτίο της CD. Σε ό,τι αφορά την προεγχειρητική θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες, φαίνεται ότι δεν αυξάνουν τον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών (271, 275).

Ειδικότερα αναφορικά με την αντιμετώπιση της επιπλεγμένης περιεδρικής νόσου, δεν υφίστανται επί του παρόντος τυχαιοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν την αποκλειστική χειρουργική θεραπεία (συνήθως χρήση παροχέτευσης με seton), την αποκλειστική χρήση anti-TNF ή το συνδυασμό αυτών. Στις κατευθυντήριες οδηγίες προτείνεται η χρήση συνδυασμού φαρμακευτικής και χειρουργικής αντιμετώπισης, βάσει μελετών παρατήρησης.

## **4.2. ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ**

Η ελκώδης κολίτιδα (UC) συνιστά μια χρόνια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου που χαρακτηρίζεται από διάχυτη φλεγμονή του βλεννογόνου η οποία ξεκινά στο ορθό, έχοντας συνεχή επέκταση εγγύτερα σε ποικίλη απόσταση, συχνά με απότομη και διακριτή οριοθέτηση μεταξύ φλεγμονώδους και μη φλεγμονώδους βλεννογόνου. Οι ασθενείς με UC βιώνουν συνήθως περιόδους υποτροπής και ύφεσης (276, 277). Έως και το 90% θα εμφανίσει μία ή και περισσότερες υποτροπές κατόπιν της πρώτης εμφάνισης της νόσου ενώ η πρόωμη υποτροπή ή ενεργός νόσος κατά τα πρώτα 2 έτη συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση της νόσου (278, 279).

Σε ό,τι αφορά την εκτίμηση της βλεννογονικής δραστηριότητας της UC, αυτή πραγματοποιείται μέσω κολonosκόπησης, η οποία είναι η μέθοδος εκλογής (gold standard), τόσο κατά την έναρξη και παρακολούθηση της νόσου όσο και για την αξιολόγηση της απόκρισης στη θεραπεία ή της υποτροπής της. Παράλληλα, γίνεται χρήση και άλλων διαγνωστικών μεθόδων για την αξιολόγηση της δραστηριότητας του εντερικού βλεννογόνου, όπως βιοδείκτες κοπράνων (καλπροτεκτίνη) και βιοδείκτες ορού [C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR), αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC)] (280-286).

Ταυτοχρόνως, σε ασθενείς με υποψία UC, θα πρέπει πάντα να διενεργούνται καλλιέργειες κοπράνων και έλεγχος για τοξίνη *Clostridium difficile* προκειμένου να αποκλειστούν τα μολυσματικά αίτια του διαρροϊκού συνδρόμου που προκαλεί η νόσος. Συνεπώς, αρχικά η διάγνωση επιτυγχάνεται με τη διενέργεια ορθοσιγμοειδοσκόπησης, ενώ είναι σημαντικό να πραγματοποιηθεί εκτίμηση της έκτασης και της σοβαρότητας της νόσου μέσω ολικής ειλεοκολonosκόπησης. Η τελευταία θα πρέπει να διενεργείται εντός του πρώτου έτους από τη διάγνωση, καθότι δύναται να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της UC έναντι της CD και να παράσχει προγνωστικές πληροφορίες σχετικά με τη μελλοντική πορεία της νόσου, συμπεριλαμβανομένης και της πιθανής ύπαρξης ή διαστρωμάτωσης του κινδύνου δυσπλασίας (287). Σε ό,τι αφορά την ιστολογική αξιολόγηση θα πρέπει να γίνεται λήψη τουλάχιστον δύο δειγμάτων βιοψίας από πέντε τοποθεσίες σε όλο το εξεταζόμενο έντερο, συμπεριλαμβανομένου του ειλεού και του ορθού. Σε ποσοστό έως 3% των ασθενών έχει περιγραφεί η απουσία προσβολής του ορθού στην UC (288) ενώ συχνότερα στικτή ή μερική φλεγμονή του ορθού παρατηρείται στους ασθενείς που έχουν λάβει εμπειρική τοπική θεραπεία (289, 290). Η παλινδρομική ειλεΐτιδα έχει καταγραφεί σε έως και 20% των ασθενών με εκτεταμένη κολίτιδα (291).

#### **4.2.1. ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ UC ENANTI THΣ CD - ΜΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΜΕΝΗ ΙΦΝΕ**

Σε ποσοστό 5-15% των ασθενών με ΙΦΝΕ, δεν μπορεί να γίνει διάκριση να μεταξύ της CD και της UC μέσω των ενδοσκοπικών και ιστολογικών αξιολογήσεων. Οιασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται ως ασθενείς με μη ταξινομημένη ή απροσδιόριστη ΙΦΝΕ (IBD-U) (292-294). Το IBD-U ως διάγνωση παρατηρείται συχνότερα στα παιδιά (295). Τέλος, σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών με UC, η αρχική διάγνωση μεταβάλλεται αργότερα στην πορεία της νόσου σε IBD-U ή CD (256, 257, 296).

## Φαινοτυπική ταξινόμηση

Η ταξινόμηση του Μόντρεαλ (258) σε ενήλικες και η ταξινόμηση του Παρισιού (261) στα παιδιά είναι χρήσιμες στη φαινοτυπική ταξινόμηση της νόσου κυρίως για τον προσδιορισμό της θεραπείας (297). Τα παιδιά εμφανίζουν γενικότερα πιο εκτεταμένη νόσο σε σύγκριση με τους ενήλικες (298). Ο προσδιορισμός της έκτασης της φλεγμονής σε έναν ασθενή με UC έχει σημασία για την πρόγνωση καθότι πιθανότητα κολεκτομής εξαρτάται από αυτήν. Η νεαρή ηλικία, το ανδρικό φύλο και οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής κατά τη διάγνωση επίσης αυξάνουν την πιθανότητα κολεκτομής (299). Η παλινδρομική ειλεΐτιδα συσχετίζεται με περισσότερο επιθετική ασθένεια και με εμφάνιση πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου (300, 301), ενώ θα πρέπει να επισημανθεί πως η έκταση της νόσου δύναται να μεταβληθεί μετά τη διάγνωση (259). Από την άλλη πλευρά, με την πάροδο του χρόνου η έκταση της φλεγμονής δύναται επίσης να υποχωρήσει, εντούτοις θα πρέπει να υπογραμμισθεί ότι η ταξινόμηση πρέπει πάντα να περιγράφει τη μέγιστη έκταση (259). Χαρακτηριστικά επισημαίνεται ότι η ενδοσκοπική εικόνα σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να υποτιμά σε σημαντικό βαθμό την πραγματική έκταση (ιδιαίτερα σε UC σε ύφεση), η οποία πρέπει να καθορίζεται και να επιβεβαιώνεται μέσω της ιστολογικής εκτίμησης βιοψιών από όλο το παχύ έντερο.

### 4.2.2. ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ (UC) – ΘΕΡΑΠΕΙΑ / ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Η θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με UC εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την έκταση και εξέλιξη της φλεγμονής καθώς επίσης και από τη σοβαρότητα της νόσου (66, 302). Εντούτοις, ο θεραπευτικός στόχος θα πρέπει να είναι παρόμοιος για όλους ασθενείς, ήτοι, επίλυση της ορθικής αιμορραγίας, της διάρροιας καθώς και της ευθρυπτότητας των βλεννογόνων και των ελκών, εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας (303).

Κατ' αντιστοιχία με την CD, η διεπιστημονική προσέγγιση είναι πρωταρχικής σημασίας, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα χειρουργική επέμβαση, όπως στη περίπτωση τοξικού megάκολου, διάτρησης ή μαζικής αιμορραγίας. Μολονότι η έναρξη της θεραπείας δεν πρέπει να αναβάλλεται, είναι



ζωτικής σημασίας να αποκλειστούν προηγουμένως άλλα παρόμοιας κλινικής εικόνας διαφοροδιαγνωστικά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένης της μόλυνσης από *C. difficile* ή της λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό. Δεν θα πρέπει να υπάρχει καθυστέρηση στη χορήγηση μίας ενδεχόμενης θεραπείας διάσωσης με παράγοντα αντι-TNF. Σε ό,τι αφορά τους ασθενείς με οξεία σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται μέσω επιθετικής φαρμακευτικής θεραπείας, ξεκινώντας με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (304). Η αποτυχία αυτών κατά την 3-5 ημέρα θα πρέπει να οδηγεί στην άμεση θεραπεία διάσωσης με κυκλοσπορίνη, infliximab ή με χειρουργική επέμβαση (66, 304-306).

Επιπλέον, καθώς οι ασθενείς με ενεργό UC και ιδιαίτερα με οξεία βαριά ελκώδη κολίτιδα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής (307) τα αντιπηκτικά και η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους είναι απαραίτητα. Συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D θα πρέπει να ξεκινούν στους ασθενείς με οξεία βαριά ελκώδη κολίτιδα στην οποία χορηγούνται κορτικοειδή καθώς επίσης να γίνεται επαρκής ενυδάτωση και αντικατάσταση ηλεκτρολυτών. Εν κατακλείδι, θα πρέπει να γίνεται τακτική επανεξέταση των ασθενών με τη συμμετοχή χειρουργών, γαστρεντερολόγων και ακτινολόγων.

### **Φαρμακευτική διαχείριση**

Η πλειονότητα των ασθενών με UC προσεγγίζεται μέσω μίας σταδιακά εντατικοποιούμενης θεραπευτικής τακτικής (step-up) που περιλαμβάνει 5-ASA, κορτικοστεροειδή και θειοπουρίνες (αζαθειοπρίνη και 6-μερκαπτοπουρίνη) (66). Στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια κολίτιδα γίνεται χρήση μιας συνδυαστικής θεραπείας αποτελούμενης από 5-ASA και κορτικοστεροειδή, κυρίως τοπικά δρώντα λόγω του ανώτερου προφίλ ασφάλειας (308). Μετά την επίτευξη κλινικής ύφεσης (έλλειψη αιμορραγίας και αυξημένων κενώσεων) θα πρέπει να γίνεται σταδιακή μείωση της δοσολογίας έως την πλήρη διακοπή της για την πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ σε ό,τι αφορά τα 5-ASA η θεραπεία συνεχίζεται για τη διατήρηση της ύφεσης. Στους ασθενείς με κορτικοανθεκτική UC θα πρέπει να γίνεται επανεκτίμηση για πιθανή έναρξη επιπλέον φαρμακευτικής θεραπείας (66, 302). Μολονότι οι θειοπουρίνες είναι αποτελεσματικές στη διατήρηση της ύφεσης, σε κορτικοεξαρτώμενη UC, η μεθοτρεξάτη είναι περισσότερο αποτελεσματική ως

θεραπεία συντήρησης παρά για την επίτευξη της ύφεσης (309, 310). Ωστόσο, σήμερα εμφανίζεται μία διαρκώς αυξανόμενη αμφισβήτηση των θειοπουρινών εξαιτίας της αργής έναρξης της δράσης τους και κυρίως λόγω των αυξανόμενων ενδείξεων για δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η ηπατοτοξικότητα, η καταστολή του μυελού των οστών, η παγκρεατίτιδα, το λέμφωμα και ο αυξημένος κίνδυνος μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (66).

## **Αντι-TNF**

Από τις αρχές της δεκαετίας του 2000, αρκετοί αντι-TNF βιολογικοί παράγοντες (infliximab, adalimumab και golimumab) έχουν δείξει αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή UC. Ωστόσο, στην πλειονότητα των χωρών, τα εν λόγω φάρμακα είναι διαθέσιμα μόνο για ασθενείς για τους οποίους η προγενέστερη θεραπεία απέτυχε. Σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με συμμετοχή ασθενών με μέτρια έως σοβαρή UC, στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλέβιο infliximab, παρουσίασαν σημαντική ανταπόκριση με κλινική ύφεση και επούλωση του βλεννογόνου (311). Ασθενείς στους οποίους επετεύχθη βραχυπρόθεσμη επούλωση του βλεννογόνου (ενδοσκοπικό Mayo sub-score 0 ή 1%) στην όγδοη εβδομάδα μετά την έναρξη της αγωγής, εμφάνισαν καλύτερο μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα με μία χρονικά μεγαλύτερη χωρίς υποτροπές και χωρίς κολεκτομή επιβίωση (312). Επιπλέον, η συνδυαστική θεραπεία με infliximab και αζαθειοπρίνη ήταν αποδοτικότερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με infliximab σε ό,τι αφορά στην επίτευξη κλινικής ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή την 16η εβδομάδα (313). Στη μελέτη ULTRA 2, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια χορήγηση adalimumab, πέτυχαν ανταπόκριση και κλινική ύφεση στις 8 εβδομάδες καθώς επίσης και επούλωση του βλεννογόνου στις 52 εβδομάδες, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το αποτέλεσμα αυτό ήταν σημαντικά υψηλότερο στην περίπτωση ασθενών οι οποίοι δεν είχαν λάβει ποτέ στο παρελθόν θεραπεία με αντι-TNF παράγοντα (314). Επίσης, η θεραπεία με adalimumab συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό νοσηλειών λόγω της UC εν συγκρίσει με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Σε μία άλλη μελέτη την PURSUIT, η υποδόρια χορήγηση golimumab συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης αλλά και επούλωσης του βλεννογόνου στις 6 εβδομάδες συγκρητικά με το εικονικό φάρμακο (315).

Η μελέτη GEMINI 1 έδειξε ευκρινώς την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας θεραπείας με vedolizumab στη διατήρηση της κλινικής ύφεσης αλλά και της επούλωσης του βλεννογόνου σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή UC, με ευνοϊκό ταυτόχρονα προφίλ ασφαλείας (316, 317). Ωστόσο, οι ασθενείς που προηγουμένως είχαν αποτύχει υπό αντι-TNF παράγοντες, εμφάνισαν χαμηλότερα ποσοστά αποτελεσματικότητας εν συγκρίσει με εκείνους που δεν είχαν λάβει ποτέ τέτοια θεραπεία. Παρά το ότι παρατηρήθηκαν ήδη στατιστικά σημαντικές διαφορές αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην 6η εβδομάδα θεραπείας, η έναρξη της δράσης του vedolizumab θεωρείται εν γένει βραδύτερη από αυτήν των αντι-TNF παραγόντων. Εν κατακλείδι, σε μία πρόσφατη head-to-head μελέτη, το vedolizumab απεδείχθη ανώτερο από το adalimumab στην επίτευξη ύφεσης την 54<sup>η</sup> εβδομάδα (318).

### **Αντι-IL-12 / IL-23p40**

Το Ustekinumab είναι ένα αντι-IL-12 / IL-23p40 αντίσωμα το οποίο χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της CD. Σε κλινική μελέτη φάσης III (UNIFI) στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργή UC απεδείχθη ότι το ustekinumab ήταν αποτελεσματικό στην πρόκληση κλινικής ύφεσης την 8<sup>η</sup> εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας (319). Επίσης, το υποδόριο ustekinumab κάθε 8 ή 12 εβδομάδες έδειξε αποτελεσματικότητα ως θεραπεία συντήρησης για τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην επαγωγική ενδοφλέβια αγωγή, ενώ οι ασθενείς που προηγουμένως είχαν αποτύχει με τη χορήγηση αντι-TNF παράγοντα, εμφάνισαν χαμηλότερα ποσοστά απόκρισης και ύφεσης (320).

### **Χειρουργική παρέμβαση**

Κατά τα τελευταία έτη παρατηρείται σημαντική πρόοδος σε ό,τι αφορά τη φαρμακευτική θεραπεία των ασθενών με UC. Ωστόσο, ένα ποσοστό 20–25% των ασθενών οδηγούνται τελικά στη χειρουργική παρέμβαση, ενώ επιδημιολογικές μελέτες παρουσιάζουν από τη στιγμή της διάγνωσης, αθροιστική πιθανότητα κολεκτομής στο 13,1%, 18,9% και 25,4% στα 5, 10 και 20 χρόνια αντίστοιχα (321). Οι βασικές ενδείξεις

για κολεκτομή σε ασθενείς είναι η ανθεκτική UC υπο βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, η κακή ή μη ανοχή στα φάρμακα και η σχετιζόμενη με την UC νεοπλασία.

Εντούτοις, παρατηρείται ότι με την πάροδο των ετών, τα δεκαετή ποσοστά κολεκτομής έχουν ελαττωθεί σημαντικά (322, 323). Φαίνεται πως η εν λόγω πτωτική τάση προηγήθηκε της έναρξης χρήσης των βιολογικών θεραπειών. Θα πρέπει ωστόσο να επαληθευθεί με περαιτέρω μελέτες, η υπόθεση πως η εν λόγω εκτεταμένη χρήση βιολογικών παραγόντων και ανοσορρυθμιστικών φαρμάκων θα συνδράμει περαιτέρω στη μείωση των φλεγμονωδών εξάρσεων της νόσου, των επιπλοκών της, καθώς και των τρεχόντων ποσοστών κολεκτομής.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα ανωτέρω, υφίσταται μια αυξανόμενη ανάγκη για την ανακάλυψη νέων πιθανών ορολογικών βιοδεικτών οι οποίοι θα συσχετίζονται - όσο το δυνατόν ακριβέστερα - με την ενδοσκοπική και ιστολογική κατάσταση της UC και θα αποτυπώνουν καλύτερα και αντικειμενικότερα τη δραστηριότητα της νόσου. Μέσω της προόδου που έχει σημειωθεί στην αποκάλυψη της παθοφυσιολογίας των IBD ή άλλων αυτοάνοσων ασθενειών (όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η ψωρίαση), οι οποίες μοιράζονται πολλά κοινά φλεγμονώδη μονοπάτια, διάφορα μόρια τα οποία εμπλέκονται σε διαφορετικές φλεγμονώδεις οδούς έχουν αναδειχθεί ως πιθανοί νέοι βιοδείκτες της δραστηριότητας της UC.

## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# 1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η πρόθεση για τη διενέργεια της συγκεκριμένης ερευνητικής προσπάθειας, προέκυψε λόγω της διαπίστωσης ενός πρόσφορου και ελάχιστα ερευνημένου πεδίου, αλλά και της ουσιαστικής ανάγκης για πραγματοποίηση κλινικών μελετών που πραγματεύονται τα αποτελέσματα της αναστολής της φλεγμονώδους διαδικασίας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, οι αρνητικές επιδράσεις της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής στο αγγειακό ενδοθήλιο αλλά και την καρδιακή λειτουργία φαίνεται να είναι άρρηκτα συνδεδεμένες και αυτό αποτυπώνεται από τα αποτελέσματα πληθώρας πρόσφατων μελετών. Ωστόσο η σημασία της θεραπευτικής παρέμβασης σε αυτούς τους ασθενείς έχει μελετηθεί σε σημαντικά λιγότερο βαθμό, και αυτό αποτέλεσε μία επιπλέον πρόκληση για την ερευνητική μας ομάδα και όλους τους συντελεστές αυτής της προσπάθειας.

Θεωρήθηκε λοιπόν ιδιαίτερου κλινικού ενδιαφέροντος η διερεύνηση των επιδράσεων της συστηματικής χρόνιας φλεγμονής των ασθενών με ΙΦΝΕ, όχι μόνο σε αρχικό επίπεδο (baseline assessment), αλλά κυρίως τα αποτελέσματα μίας αποτελεσματικής αναστολής αυτής της διαδικασίας. Επιπλέον και λόγω της φύσης και των ιδιαίτερων κλινικών χαρακτηριστικών αυτής της ομάδας νοσημάτων, κρίθηκε αναγκαία η επιμέρους διερεύνηση αυτών των αποτελεσμάτων τόσο σε επίπεδο φαρμακευτικής αγωγής όσο και μετά από τη διενέργεια χειρουργικής παρέμβασης. Άλλωστε έως σήμερα δεν είχε μελετηθεί ο καρδιαγγειακός αντίκτυπος μίας αντιφλεγμονώδους παρέμβασης είτε αυτό αφορά φαρμακευτική αγωγή είτε κυρίως χειρουργική αποκατάσταση και η σύγκριση των δύο αυτών προσεγγίσεων.

Υπό αυτό λοιπόν το πρίσμα και με βάση τις παραμέτρους οι οποίες, όπως αναλύθηκαν και ανωτέρω στο θεωρητικό σκέλος της μελέτης, αποτελούν τους σημαντικότερους δείκτες διερεύνησης της ορθής καρδιαγγειακής λειτουργίας, οριστικοποιήθηκε το πρωτόκολλο και έλαβε έγκριση από την επιτροπή Βιοηθικής του εργαστηρίου.

Συνεπώς, εν συνεχεία παρουσιάζεται η ερευνητική υπόθεση, το πρωτόκολλο, η μεθοδολογία, η στατιστική ανάλυση και τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης δύο σκελών και δύο σταδίων, με θέμα : ***«Οι επιπτώσεις της αντιφλεγμονώδους θεραπείας και της χειρουργικής παρέμβασης επί του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, της περιφερικής και στεφανιαίας μικροκυκλοφορικής λειτουργίας αλλά και της παραμόρφωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη εντερική νόσο».***

## 2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ), οι οποίες εκπροσωπούνται κατά κύριο λόγο από τη νόσο του Crohn (CD) και την ελκώδη κολίτιδα (UC), συνιστούν μία ομάδα χρόνιων και υποτροπιάζουσων νοσημάτων τα οποία χαρακτηρίζονται από απορρύθμιση της ομαλής ανοσολογικής απόκρισης του εντερικού βλεννογόνου και διαταραγμένη γαστρεντερική φυσιολογία (20). Τόσο η νόσος του Crohn όσο και η ελκώδης κολίτιδα προκαλούνται από έναν συνδυασμό γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, οι οποίοι πυροδοτούν ανεξέλεγκτες ανοσολογικές αποκρίσεις στο εσωτερικό του εντέρου. Οι εν λόγω ανεξέλεγκτες αποκρίσεις χαρακτηρίζονται από διαστήματα έξαρσης (flares) και διαστήματα ύφεσης (remissions) (21).

Εξαιτίας αυτής της φλεγμονώδους διαδικασίας, οι ΙΦΝΕ προκαλούν λειτουργικές και δομικές μεταβολές οι οποίες επηρεάζουν όχι μόνον την εντερική φυσιολογία αλλά και το αγγειακό ενδοθήλιο, τη στεφανιαία μικροκυκλοφορία, αλλά και τη συστολική και διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Επιπροσθέτως, οι ΙΦΝΕ έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακού θανάτου, ιδίως σε περιόδους εξάρσεων (περιόδους ενεργού νόσου) (22-25, 324).

Κατά την πάροδο των τελευταίων ετών, έχουν προκύψει αυξανόμενα στοιχεία τα οποία επιβεβαιώνουν την ύπαρξη μίας συσχέτισης μεταξύ των ΙΦΝΕ και της καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας. Ειδικότερα, ο πληθυσμός των ασθενών με ΙΦΝΕ παρουσιάζει μία διαταραγμένη ενδοθηλιακή λειτουργία και αρτηριακή σκληρία κατά την αξιολόγηση δεικτών όπως είναι η ενδοθήλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας [flow-mediated dilatation (FMD)], το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας [carotid intima-media thickness (cIMT)], η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος της αορτής [aortic pulse wave velocity (PWV)] και ο δείκτης ενίσχυσης [augmentation index (AI)] (33, 35, 37, 53, 55-57).

Επίσης, οι ασθενείς αυτοί φαίνεται να παρουσιάζουν μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αορτικής σκληρίας και της συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, κάτι το οποίο αποτελεί προγνωστικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (23). Επιπροσθέτως η νόσος του Crohn συσχετίζεται με διαταραγμένη ολική επιμήκη παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας

[LV global longitudinal strain (GLS)], ενώ η δραστηριότητα της ασθένειας συσχετίζεται αντιστρόφως (αρνητική συσχέτιση) με τον συγκεκριμένο δείκτη καρδιακής δυσλειτουργίας (25). Η ενεργός ΙΦΝΕ, σε σύγκριση με την περίοδο ύφεσης αλλά και τον υγιή πληθυσμό, οδηγεί σε σημαντική μικροστεφανιαία δυσλειτουργία (24).

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σε ό,τι αφορά την επίπτωση της θεραπείας των ΙΦΝΕ επί της αρτηριακής λειτουργίας και δομής. Σε ορισμένες κλινικές δοκιμές η θεραπεία με αντισώματα έναντι του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (anti-TNFa) φαίνεται πως βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου και την αγγειακή σκληρία και περιορίζει τη νεοαγγειογένεση στον συγκεκριμένο πληθυσμό (40, 70-72).

Συνεπώς, η παρούσα μελέτη έχει σχεδιασθεί με σκοπό να εξετασθεί η αγγειακή και η καρδιακή επίδραση της τοπικής (χειρουργικής) αλλά και συστημικής αντιφλεγμονώδους θεραπείας στους εν λόγω ασθενείς και να διερευνηθούν τα πιθανά διαφοροποιημένα αποτελέσματα της εν λόγω παρέμβασης μεταξύ των δύο προσεγγίσεων.

### **3. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

#### **3.1. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ**

Συνολικά εξήντα ασθενείς πάσχοντες από ΙΦΝΕ [45 πάσχοντες από νόσο του Crohn (CD) και 15 πάσχοντες από ελκώδη κολίτιδα (UC), 40±13 ετών, 53% άρρενες] εξετάστηκαν:

α. σε αρχικό στάδιο (baseline assessment) προ θεραπευτικής παρέμβασης και

β. 4 μήνες μετά την παρέμβαση. Επισημαίνεται ότι ο όρος παρέμβαση χρησιμοποιείται στην παρούσα μελέτη ως χειρουργική προσέγγιση [35 ασθενείς, οριζόμενοι ως ομάδα Α (group A)] ή φαρμακευτική αγωγή [αναστολέας φλεγμονής (anti-TNFa) για 25 ασθενείς, οριζόμενους ως ομάδα Β (group B)].



Η σοβαρότητα των ΙΦΝΕ ποσοτικοποιήθηκε με τη χρήση των κλινικών δεικτών σταδιοποίησης της δραστηριότητας της νόσου, του Mayo score και του Harvey-Bradshaw Index (HBI), για την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn αντιστοίχως. Πιο συγκεκριμένα, ο δείκτης Mayo υπολογίζεται σε κλίμακα από το 0 έως το 12, που περιλαμβάνει την ορθική αιμορραγία, τη συχνότητα των κενώσεων, τη συνολική κλινική εκτίμηση του ιατρού και την ενδοσκοπική αξιολόγηση [περίοδος ύφεσης (remission) 0-1, ήπια νόσος (mild) 2-4, μετρίου βαθμού (moderate) 5-6 και σοβαρή (severe) > 7]. Το αποτέλεσμα του δείκτη HBI περιλαμβάνει το επίπεδο του αιματοκρίτη, το σωματικό βάρος και τη χρήση αντιδιαρροϊκής αγωγής [περίοδος ύφεσης (remission) < 5, ήπια νόσος (mild) 5-7, μετρίου βαθμού (moderate) 8-16 και σοβαρή (severe) > 16] (325-328).

Τα κριτήρια ένταξης στην κλινική μελέτη ήταν τα ακόλουθα:

- Ενδοσκοπική και ιστολογική επιβεβαίωση της ασθένειας τουλάχιστον 6 μήνες πριν την εισαγωγή στη μελέτη.
- Ανεξέλεγκτη φλεγμονώδης κατάσταση, κλινικά (αυξημένα σκορ των δεικτών Mayo-HBI) και βιοχημικά [τιμές λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)], με συχνές υποτροπές υπό κλασική αγωγή (σαλικυλικά, αντιβιοτικά, κορτικοστεροειδή) ή ανοσορρυθμιστική θεραπεία (μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη).
- Απουσία χορήγησης σε ασθενείς και των δύο ομάδων, για τουλάχιστον 6 μήνες πριν την εισαγωγή τους στη μελέτη, οποιουδήποτε μονοκλωνικού παράγοντα, anti-TNFα ή αντι-ιντερλευκίνης [anti-IL (anti-interleukin) agent].
- Βιοκλινική επιδείνωση η οποία οδηγεί στην έναρξη μίας νέας συστηματικής αντιφλεγμονώδους φαρμακευτικής αγωγής (ομάδα Β) προκειμένου να εξαλειφθεί το φορτίο της ασθένειας ή σε μία τοπική χειρουργική παρέμβαση (ομάδα Α) εξαιτίας μείζονων εντερικών επιπλοκών όπως απόφραξη του εντέρου, αποστήματα ή συρίγγια.
- Απουσία ιστορικού εδραιωμένης ή πρωτοδιαγνωσθείσας καρδιαγγειακής ασθένειας ή παραδοσιακών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό).

Οι συστηματικοί αντιφλεγμονώδεις παράγοντες τους οποίους έλαβαν οι ασθενείς στην ομάδα Β ήταν ένας TNFα inhibitor (adalimumab ή infliximab), καθώς υπάρχουν

αυξανόμενα στοιχεία όπως έχει προαναφερθεί αναφορικά με την αποτελεσματικότητα και το ασφαλές προφίλ των εν λόγω παραγόντων σε ό,τι αφορά στη χρήση τους στον πληθυσμό των ΙΦΝΕ (329-332).

Ειδικότερα, η αδαλιμουμάμπη (adalimumab) είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 το οποίο εξουδετερώνει τη βιοδραστικότητα του TNFα και επάγει την απόπτωση των μονοπύρηνων κυττάρων εκφραστών του TNF σε TNFα (333). Η ινφλιξιμάμπη (infliximab) είναι ένα χμιαϊκό μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 αποτελούμενο από ανθρώπινο (75%) και από ποντίκι (25%) ανάλογο, το οποίο μπλοκάρει το TNFα (334-335).

## **3.2. ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ**

### **3.2.1. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ**

Για τη μη επεμβατική αξιολόγηση της λειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου, μετρήσαμε τα ακόλουθα:

(α) Την καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα διάδοσης σφυγμικού κύματος [carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV—Complior SP ALAM)], την περιφερική βραχιόνια PWV, την κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση [central systolic blood pressure (cSBP)] και τον δείκτη ενίσχυσης [augmentation index (AI)]. Η μέτρηση της PWV αποτελεί μία μη επεμβατική τεχνική η οποία έχει γίνει αποδεκτή ως η βέλτιστη («gold standard») μέθοδος για την αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας και η οποία ορίζεται ως η ταχύτητα με την οποία τα κύματα πίεσης διαδίδονται κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου. Οι φυσιολογικές τιμές της PWV είναι <10 m/s και η αύξησή της υποδεικνύει υψηλότερη αρτηριακή σκληρία στα αρχικά στάδια με σημαντική συσχέτιση με καρδιαγγειακά συμβάματα (28-30, 32, 33, 35, 37-40). Ο δείκτης ενίσχυσης (AI) ορίζεται ως  $100 \times (P2 - P1)/PP$ , όπου P1 είναι το πρώιμο προς τα πρόσω συστολικό κύμα, P2 είναι το όψιμο ανάδρομο συστολικό κύμα και PP είναι η πίεση παλμού. Αντιπροσωπεύει την πίεση η οποία προκαλείται από την επιστροφή των ανακλώμενων κυμάτων στην αορτή (28-30, 32, 33, 35, 37-40).

(β) Την ενδοθήλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας [flow-mediated dilatation (FMD) of brachial artery] (Vivid E95 GE Medical Systems, Horten,

Norway). Χρησιμοποιώντας έναν ηχομετατροπέα γραμμικής συστοιχίας (linear array transducer) 10 MHz, μετρήσαμε τη διάμετρο της δεξιάς βραχιονίου αρτηρίας κατά το τέλος της διαστολής, αρχικά και κατόπιν εφαρμογής διατμητικής τάσης. Για αυτό το σκοπό, έγινε πλήρωση με αέρα (200–250 mmHg) σε μία περιχειρίδα τοποθετημένη στο απώτερο τμήμα της βραχιονίου αρτηρίας έως πλήρους απόφραξης της ροής αυτής και διατήρηση για 5 λεπτά. Κατόπιν της απελευθέρωσης του αέρα από την περιχειρίδα, κατεγράφη η αρτηριακή ταχύτητα ροής του αίματος στη φάση υπεραιμίας εντός των πρώτων 90 δευτερολέπτων, προκειμένου να προσδιοριστεί η μέγιστη διάμετρός της. Η FMD υπολογίζεται από το την ποσοστιαία αλλαγή της αρτηριακής διαμέτρου μετά την υπεραιμία σε σχέση με την αρχική διάμετρο και αποτελεί την πιο διαδεδομένη μη επεμβατική μέθοδο για την αξιολόγηση της αγγειακής αντιδραστικότητας, επαγόμενης μέσω της ενεργοποίησης της ενδοθηλιακής συνθάσης νιτρικού οξειδίου (eNOS) λόγω της διατμητικής τάσης (18, 20, 21, 26-30).

(γ) Τον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα μέσω της μέτρησης του PBR (perfused boundary region) των υπογλώσσων αρτηριακών μικροαγγείων (που κυμαίνεται από 5-25  $\mu\text{m}$ ), με χρήση του Sideview Darkfield imaging (Microscan, Glycocheck, Microvascular Health Solutions Inc., Salt Lake City, UT, USA). Ο γλυκοκάλυκας βοηθά στη ρύθμιση της αγγειακής διαπερατότητας, καθώς επίσης και στην πρόληψη της μετακίνησης ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αγγειακό τοίχωμα και της μετάδοσης της διατμητικής τάσης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το ενδοθηλιακό κύτταρο καλύπτεται από μία στρώση πρωτεογλυκανών και γλυκοπρωτεϊνών και προωθεί την αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη και αντιθρομβωτική ισορροπία. Η άμεση, μη επεμβατική και ταχεία μέθοδος αξιολόγησης του PBR των υπογλώσσων αρτηριακών μικροαγγείων έχει εξαιρετική αναπαραγωγιμότητα και προτείνεται ως μία έγκυρη μέθοδος για την αξιολόγηση του πάχους του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία και την Ομάδα Εργασίας περιφερικής αγγειακής κυκλοφορίας (European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation). Η πρώιμη και ταχεία μεταβολή των λειτουργιών του γλυκοκάλυκα έχει συσχετισθεί με συστημικές διαδικασίες και διαδικασίες τοπικής φλεγμονής όπως είναι ο διαβήτης, η αθηροσκλήρωση, η ισχαιμία, η νεφρική ανεπάρκεια και η ψωρίαση (28, 43-52).

### 3.2.2. ΗΧΩΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Οι εξετάσεις διαθωρακικής ηχοκαρδιογραφίας πραγματοποιήθηκαν με τα μηχανήματα GE Vivid I και GE E95 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway). Όλες οι απεικονίσεις καταγράφηκαν, αναλύθηκαν και υποβλήθηκαν σε τυφλή διαδικασία ελέγχου και επικύρωσης στην EchoPac workstation v.201 και v.203 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) από δύο έμπειρους ηχοκαρδιογράφους (I.I, C.T).

Κατά τον τρόπο αυτό μετρήθηκαν τα ακόλουθα:

(a) Η ολική επιμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας [LV global longitudinal strain (GLS)], ο ρυθμός της ολικής επιμήκου παραμόρφωσης [global longitudinal strain rate (GLSR)], η επιμήκης παραμόρφωση τεσσάρων κοιλοτήτων [longitudinal four chambers strain (L4chS)], η ολική κυκλοτερής παραμόρφωση [global circumferential strain (GcircS)] και ο λόγος PWV/GLS ως δείκτης της κοιλιακής-αρτηριακής αλληλεπίδρασης. Η αξιολόγηση της κοιλιακής-αρτηριακής αλληλεπίδρασης κατέχει ανεξάρτητη προγνωστική και διαγνωστική αξία και χρησιμοποιείται προκειμένου να βελτιωθεί η διαστρωμάτωση του κινδύνου καθώς και για την παρακολούθηση θεραπευτικών παρεμβάσεων ιδίως σε κατάσταση φλεγμονής και οξειδωτικού στρες (336, 337). Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήσαμε το μοντέλο των 17 μυοκαρδιακών τμημάτων της αριστερής κοιλίας, με χρήση κορυφαίων τομών 4-, 2- και 3- κοιλοτήτων, με τη φυσιολογική τιμή του GLS στο  $-22.5 \pm 2.7\%$  (338).

(b) Η μέγιστη ταχύτητα συστροφής και αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας [peak LV twisting, peak twisting velocity (pTwVel) και peak untwisting velocity (pUtwVel)], χρησιμοποιώντας τις παραστερνικές τομές κατά τον βραχύ άξονα στη βάση και την κορυφή αυτής με τη μέθοδο ανίχνευσης ακουστικών ψηφίδων (speckle tracking). Συγκεκριμένα, αξιολογήσαμε το χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης του ηλεκτροκαρδιογραφικού διαστήματος QRS και της αρχής, κορύφωσης και τέλους του μιτροειδικού κύματος E της παθητικής πλήρωσης της αριστερής κοιλίας μέσω χρήση παλμικού Doppler. Με αυτή τη μέθοδο εκτιμήσαμε τη μέγιστη ταχύτητα συστροφής και αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας (pTwVel, pUtwVel) κατά τη στιγμή του ανοίγματος της μιτροειδούς βαλβίδας (UtwMVO) και στην

κορυφή του κύματος E της μιτροειδούς [(peak mitral E wave) (UtwPEF)] (18). (c) Η ταχύτητα μιτροειδικής μέγιστης παθητικής ροής [mitral inflow velocity (E)], καθώς επίσης και οι ιστικές ταχύτητες του πλάγιου μιτροειδικού δακτυλίου (S' and E') αλλά και η συστολική κίνηση του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας [right ventricle (RV) free wall systolic movement] μέσω ιστικού Doppler (tissue Doppler imaging). (d) Η στεφανιαία εφεδρεία ροής [coronary flow reserve (CFR)], μέσω της μέτρησης -με ηχοκαρδιογραφία Doppler- της μέγιστης ταχύτητας (CFRv) και του ολοκληρώματος ταχύτητας-χρόνου [velocity-time integral (CFRvti)] στο άπω τμήμα του αριστερού πρόσθιου κατιόντα αρχικά και εν συνεχεία σε συνθήκες υπεραιμίας μετά από ενδοφλέβια έγχυση αδενosίνης (0.14mg/kg ανά λεπτό) για 3 λεπτά. Το CFR υπολογίστηκε ως ο μέσος λόγος τριών καρδιακών κύκλων μέγιστης διαστολικής ταχύτητας σε κατάσταση υπεραιμίας προς την κατάσταση ηρεμίας και ομοίως για το ολοκλήρωμα ταχύτητας-χρόνου (VTI). Τιμές CFR ανώτερες του 2.5 χαρακτηρίζονται ως φυσιολογικές, ενώ τιμές χαμηλότερες του 2 παραπέμπουν σε κριτική επικαρδιακή στεφανιαία στένωση. Τιμές CFR μεταξύ 2 και 2.5 θεωρούνται οριακές (borderline values) και απαντώνται σε στεφανιαία μικροκυκλοφορική βλάβη λόγω δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, σε περιαγγειακή ίνωση και σε αυξημένες πιέσεις πλήρωσης που προκαλούνται από διάφορες εξωκαρδιακές διαταραχές όπως η υπέρταση, ο διαβήτης και οι συστηματικές φλεγμονώδεις ασθένειες (207, 339-341).

### 3.2.3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Τέλος, ελήφθησαν οι εξής βιοχημικοί δείκτες, για όλους τους ασθενείς: η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και τα λευκά αιμοσφαίρια (WBC) ως φλεγμονώδεις βιοδείκτες, η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα [total antioxidant capacity (TAC)], οι αντιδραστικές ουσίες θειοβαρβιτουρικού οξέος [thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)], το ABTS (2,20-Azino-Bis-3 Ethylbenzothiazoline-6-Sulfonic Acid), το RP (reducing power) και η μαλονδιαλδεΰδη (MDA) ως βιοδείκτες οξειδωτικού στρες, χρησιμοποιώντας μία προγενέστερα δημοσιευθείσα μεθοδολογία (244-248).

Συγκεντρωτικά, η προαναφερόμενη κλινική, καρδιαγγειακή και εργαστηριακή εκτίμηση πραγματοποιήθηκε στην αρχική αξιολόγηση προ της παρέμβασης καθώς επίσης και 4 μήνες μετά για τους ασθενείς και των δύο ομάδων και εν συνεχεία τα δεδομένα συσχετίστηκαν με τους δείκτες σοβαρότητας της νόσου. Εν συνεχεία, το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιτροπή βιοηθικής του ερευνητικού κέντρου και ελήφθησαν έγγραφα έντυπα συγκατάθεσης συμμετοχής σε αυτήν κατόπιν προηγούμενης ενημέρωσης όλων των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν. Η μελέτη εισήχθη στη βάση δεδομένων κλινικών ερευνών Clinical Trials με τον κωδικό ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03615287.

### **3.3. ΠΡΩΤΕΥΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΕΣ ΣΤΟΧΟΙ (PRIMARY AND SECONDARY ENDPOINTS)**

Οι πρωτογενείς στόχοι ήταν αλλαγές στο πάχος του γλυκοκάλυκα του ενδοθηλίου [endothelial glycocalyx thickness (PBR5-25)], στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία (CFR), στο GLS, στο GeisrS και στην κοιλιακή-αρτηριακή αλληλεπίδραση, τέσσερις (4) μήνες μετά την παρέμβαση (χειρουργική προσέγγιση ή αντιφλεγμονώδης θεραπεία, στην ομάδα A ή την ομάδα B αντιστοίχως). Δευτερεύοντες στόχοι ήταν οι μεταβολές στη λειτουργία του ενδοθηλίου (FMD), στην αορτική δυσκαμψία (PWV και AI), και στη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (mitral E/E', peak untwisting velocities), τέσσερις (4) μήνες μετά την παρέμβαση (χειρουργική παρέμβαση ή αντιφλεγμονώδης θεραπεία, στην ομάδα A ή την ομάδα B αντιστοίχως).

### **3.4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με χρήση του Στατιστικού Πακέτου Κοινωνικών Επιστημών 25.0 για τα Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)]. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται με τις μέσες τιμές τους  $\pm$  τη σταθερή απόκλιση όταν κατανέμονται φυσιολογικά, και ως μέσες τιμές με το ενδοτεταρτημοριακό εύρος, στις υπόλοιπες περιπτώσεις. Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράζονται ως ποσοστά του

πληθυσμού. Οι συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκαν με τη δοκιμή Kolmogorov–Smirnov προκειμένου να αξιολογηθεί η κανονικότητα ή μη της κατανομής τους. Τα δεδομένα των κατηγορικών μεταβλητών αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το  $\chi^2$  test. Οι δοκιμές Independent t-test ή Wilcoxon signed-rank test χρησιμοποιήθηκαν για συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων. Το ANOVA (γενικό γραμμικό μοντέλο), με προσαρμογή βάσει της ηλικίας, του φύλου και των αλληλεπιδράσεων για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, εφαρμόστηκε για τις μετρήσεις των εξεταζόμενων δεικτών σε αρχικό επίπεδο βασικών χαρακτηριστικών και 4 μήνες μετά την παρέμβαση. Μία τιμή p-value μικρότερη του 0.05 ( $p < 0.05$ ) θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Όταν η «παραδοχή σφαιρικότητας» (sphericity assumption) -όπως αξιολογείται από το Mauchly's test- δεν ικανοποιείτο, χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Greenhouse-Geisser (Greenhouse-Geisser correction). Συγκρίσεις post-hoc πραγματοποιήθηκαν με τη διόρθωση κατά Bonferroni (Bonferroni's correction). Η συσχέτιση μεταξύ των συνεχόμενων μεταβλητών πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τον συντελεστή συσχέτισης κατά Pearson (παραμετρικό) ή κατά Spearman (μη παραμετρικό). Η αναλογία πιθανοτήτων (odds ratio) και τα «διαστήματα εμπιστοσύνης 95%» [95% confidence intervals (CIs)] παρουσιάζονται για τις συμεταβλητές που περιλαμβάνονται στην μονομεταβλητή ή πολυμεταβλητή ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης (univariable or multivariable logistic regression analysis). Όλες οι δοκιμές ήταν αμφίπλευρες και χρησιμοποιήθηκε επίπεδο σπουδαιότητας 5%.

## **4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### **4.1. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Στην παρούσα μελέτη, εισήχθησαν συνολικά εξήντα ασθενείς με ΙΦΝΕ (45 με νόσο του Crohn και 15 με ελκώδη κολίτιδα) με μέση ηλικία τα  $40 \pm 13$  έτη. Πενήντα τρία τοις εκατό (53%) εξ αυτών ήταν άρρενες. Τριάντα πέντε (35) άτομα υπεβλήθησαν σε τοπική χειρουργική επέμβαση και κατηγοριοποιήθηκαν στην ομάδα Α. Είκοσι πέντε (25) άτομα έλαβαν φαρμακευτική αγωγή και κατηγοριοποιήθηκαν στην ομάδα Β. Κατά την αρχική αξιολόγηση, οι ασθενείς είχαν μέση τιμή λευκών αιμοσφαιρίων  $WBC$   $8510/mm^3 \pm 578/mm^3$ ,  $CRP$   $11.4 mg/L \pm 1.8 mg/L$  και επίπεδα  $MDA$  στα  $4.17 \pm 0.4$

nmol/mg. Τα κλινικά τους χαρακτηριστικά, η σοβαρότητα της ασθένειας και η καρδιαγγειακή λειτουργία καθώς επίσης και οι αρχικές τιμές των βιοδεικτών για όλους τους ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη απεικονίζονται στον **Πίνακα 6**.

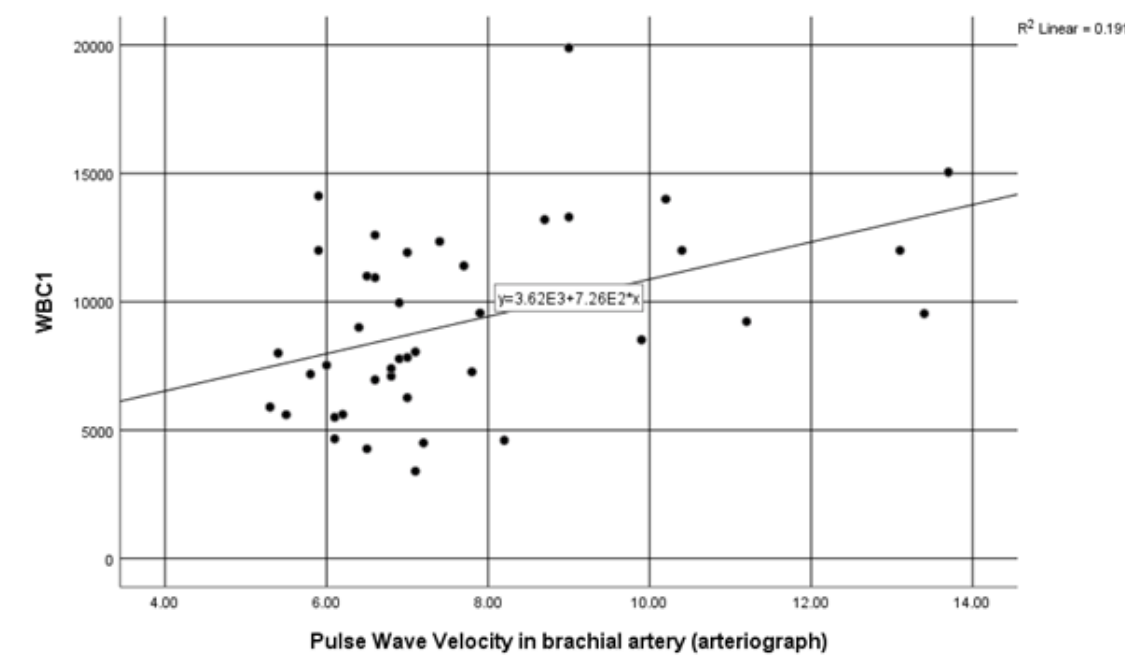
	Total Population	Surgical Group (A)	Pharmaceutical Group (B)
<b>Enrolled patients</b>	60	35	25
<b>Male</b>	32 (53%)	19 (54%)	13 (52%)
<b>Female</b>	28 (47%)	16 (46%)	12 (48%)
<b>Crohn Disease</b>	46 (77%)	30 (86%)	16 (64%)
<b>Ulcerative Colitis</b>	14 (23%)	5 (14%)	9 (36%)
<b>Age, y</b>	40 ± 13	40.5 ± 13.7	39.8 ± 12.5
<b>WBC, /mm<sup>3</sup></b>	8510 ± 578	8801 ± 640	7990 ± 1156
<b>CRP, mg/L</b>	11.4 ± 1.8	11.9 ± 2.5	10.6 ± 2.6
<b>MDA, nmol/mg</b>	4.17 ± 0.4	4.04 ± 0.53	4.36 ± 0.63
<b>TBARS, μmol/L</b>	4.13 ± 0.52	4.32 ± 0.92	3.93 ± 0.54
<b>ABTS, mmol/L</b>	24.9 ± 0.96	25 ± 1.42	24.8 ± 1.35
<b>RP, μmol/mL</b>	0.97 ± 0.17	0.96 ± 0.02	0.98 ± 0.03
<b>PWV peripheral, m/s</b>	7.5 ± 0.48	7.44 ± 0.75	7.58 ± 0.5
<b>PWV central, m/s</b>	9.1 ± 0.3	8.7 ± 0.28	9.86 ± 0.62
<b>PBR5-25, μm</b>	2.26 ± 0.46	2.23 ± 0.06	2.31 ± 0.07
<b>PBR5-9, μm</b>	1.22 ± 0.15	1.22 ± 0.02	1.21 ± 0.02
<b>PBR10-19, μm</b>	2.4 ± 0.05	2.38 ± 0.07	2.44 ± 0.08
<b>PBR20-25, μm</b>	2.87 ± 0.08	2.83 ± 0.1	2.94 ± 0.1
<b>CFRv</b>	2.49 ± 0.06	2.45 ± 0.07	2.55 ± 0.09
<b>CFRvti</b>	2.08 ± 0.06	1.97 ± 0.06	2.27 ± 0.1
<b>FMD, %</b>	6.73 ± 0.45	6.73 ± 0.55	6.74 ± 0.81
<b>GLS, %</b>	-18.9 ± 0.3	-19.5 ± 0.39	-18 ± 0.44
<b>PWV/GLS, m/s%</b>	-0.49 ± 0.02	-0.45 ± 0.02	-0.55 ± 0.03
<b>L4chS, %</b>	-18.8 ± 0.35	-19.1 ± 0.4	-18.2 ± 0.64
<b>GcircS, %</b>	-18.8 ± 0.56	-18.7 ± 0.62	-18.9 ± 1.1

**Πίνακας 6: Βασικά χαρακτηριστικά πληθυσμού προ της παρέμβασης (baseline characteristics).** WBC: white blood cells; CRP: C-reactive protein; MDA: malondialdehyde; TBARS: thiobarbituric acid reactive substances; ABTS: 2,2'-Azino-Bis-3-Ethylbenzothiazoline-6-Sulfonic Acid; RP: re-ducting power; PWV: pulse wave velocity; PBR: perfused boundary region; CFRv: coronary flow reserve velocity; CFRvti: coronary flow reserve velocity-time integral ;FMD: flow-mediated vasodilatation; GLS: global longitudinal strain; PWV/GLS: ventricular-arterial interaction; L4chS: longitudinal four chambers strain; GcircS: global circumferential strain; y: year.



#### 4.1.1. ΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΜΕ ΤΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Στην αρχική αξιολόγηση, η αρτηριακή σκληρία, όπως αυτή αξιολογείται από το cfPWV ήταν στα  $9.1 \text{ m/s} \pm 0.3 \text{ m/s}$  και το πάχος του γλυκοκάλυκα (PBR 5-25) στα  $2.26 \mu\text{m} \pm 0.46 \mu\text{m}$ . Επιπροσθέτως, η αγγειοδιαστολή του ενδοθηλίου μέσω της μέτρησης του FMD ήταν  $6.73\% \pm 0.45\%$ . Η βαθμολογία ως προς τον δείκτη σοβαρότητας της ασθένειας (Mayo score και HBI για την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn αντιστοίχως) και οι τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) συσχετιζόνταν σημαντικά με το PWV ( $r = 0.4$ ,  $p < 0.05$  and  $r = 0.44$ ,  $p < 0.05$ ) (Εικόνα 6). Επιπλέον, οι τιμές του RP και των ABTS συσχετιζόνταν με το PWV ( $r = 0.48$  και  $r = 0.33$  αντιστοίχως,  $p < 0.05$ ), ενώ το ABTS συσχετιζόταν επίσης με το AI ( $r = 0.34$ ,  $p < 0.05$ ). Τελικά, το RP συσχετιζόταν αρνητικά με το FMD ( $r = -0.3$ ,  $p < 0.05$ ).



**Εικόνα 6.** Συσχετισμός των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) με το Pulse Wave Velocity. Συσχετισμός, σε αρχικό επίπεδο (baseline), των τιμών των WBC με το PWV στον συνολικό πληθυσμό ( $r = 0.4$ ,  $p < 0.05$ ). WBC: λευκά αιμοσφαίρια.

#### **4.1.2. ΚΑΡΔΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΜΕ ΤΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ**

Η μικροκυκλοφοριακή στεφανιαία λειτουργία, όπως αξιολογήθηκε μέσω του CFR<sub>v</sub> ήταν στα  $2.49 \pm 0.06$  και μέσω του CFR<sub>vti</sub> στα  $2.08 \pm 0.59$ . Η παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας (LV deformation) μετρούμενη μέσω του GLS ήταν  $-18.9\% \pm 0.3\%$  και μέσω του L4chS  $-18.8\% \pm 0.35\%$ , ενώ η κοιλιακή-αρτηριακή αλληλεπίδραση μέσω του υπολογισμού του λόγου PWV/GLS ήταν  $-0.49 \pm 0.02$  m/s %. Σε επίπεδο baseline επιπλέον, τα WBC συσχετιζόνταν αρνητικά με το CFR<sub>vti</sub> ( $r = -0.26, p < 0.05$ ). Επιπροσθέτως, η βαθμολογία ως προς τον δείκτη σοβαρότητας της ασθένειας (Mayo score και HBI για την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn και τη νόσο του Crohn αντιστοίχως) και οι τιμές των WBC συσχετιζόνταν σημαντικά με την ταχύτητα του κύματος E του πλάγιου μιτροειδικού δακτυλίου (lateral mitral E' velocity) ( $r = 0.35$  και  $r = 0.3$  αντιστοίχως,  $p < 0.05$ ). Το RP συσχετιζόταν σημαντικά με το PWV/GLS ( $r = 0.35, p < 0.05$ ).

#### **4.1.3. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ**

Το AI συσχετιζόταν με την ταχύτητα του ιστικού κύματος E του πλάγιου και διαφραγματικού μιτροειδικού δακτυλίου (lateral and septal mitral E' velocity) ( $r = -0.6, p < 0.05$  για αμφότερες) και με το CFR ( $r = 0.3, p < 0.05$ ), ενώ το περιφερικό και κεντρικό αορτικό PWV συσχετιζόταν αρνητικά με την ταχύτητα του ιστικού κύματος E του πλάγιου μιτροειδικού δακτυλίου (lateral mitral E' velocity) ( $r = -0.5, p < 0.05$ ) (Σχήμα 2). Επιπροσθέτως, το PWV συσχετιζόταν αρνητικά με το L4chS ( $r = -0.26, p < 0.05$ ).

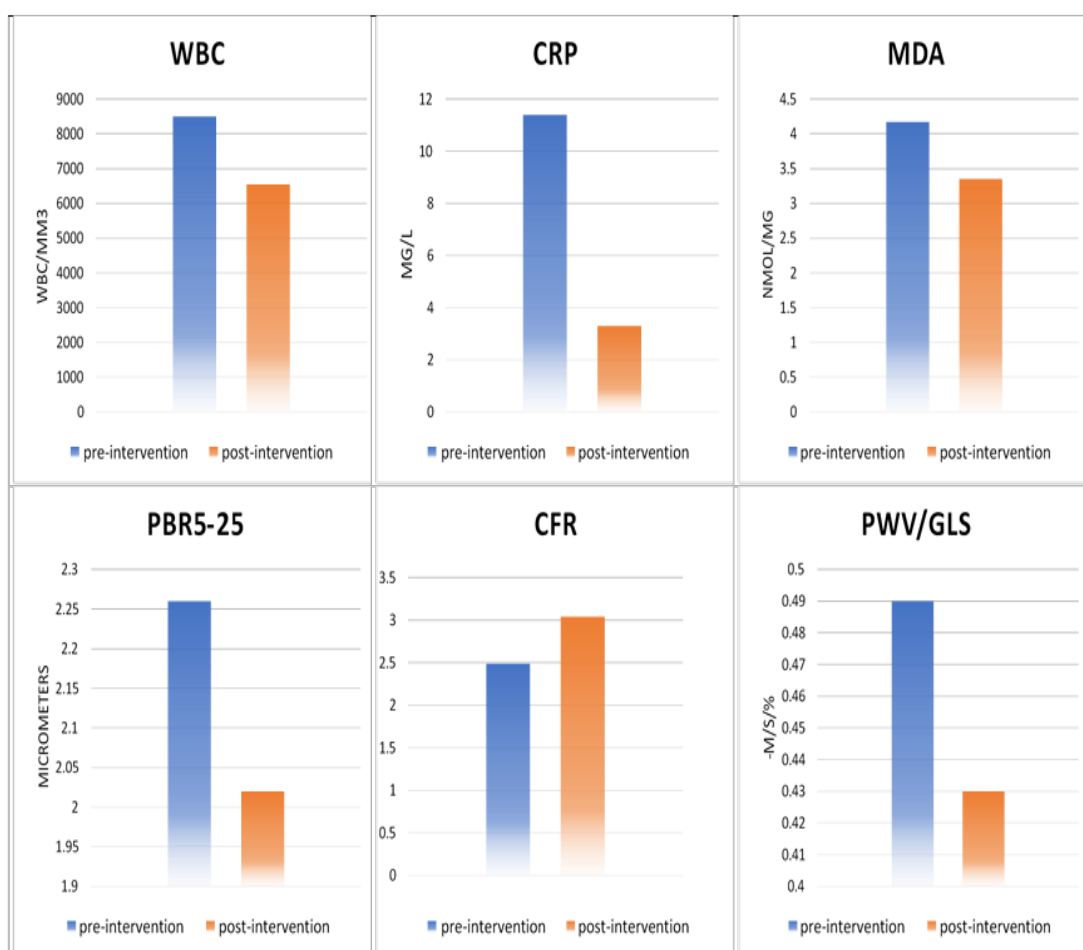
## 4.2. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ (ΟΜΑΔΑ Α) & ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ (ΟΜΑΔΑ Β)

Τέσσερις μήνες μετά την αρχική αξιολόγηση, υπήρχε μία συνολική μείωση των τιμών των λευκών αιμοσφαιρίων WBC ( $1962.8/\text{mm}^3 \pm 0.425/\text{mm}^3$ ,  $p < 0.001$ ), του CRP ( $8.1 \text{ mg/L} \pm 1.7 \text{ mg/L}$ ,  $p < 0.001$ ), του MDA ( $0.81 \pm 0.37 \text{ nmol/mg}$ ,  $p < 0.05$ ) και του PBR 5–25, 5–9, 10–19 και 20–25 ( $0.24 \mu\text{m} \pm 0.05 \mu\text{m}$ ,  $0.06 \mu\text{m} \pm 0.02 \mu\text{m}$ ,  $0.23 \mu\text{m} \pm 0.06 \mu\text{m}$  και  $0.33 \mu\text{m} \pm 0.09 \mu\text{m}$ , αντιστοίχως,  $p < 0.01$  για όλες τις μεταβολές) (Πίνακας 7 και Εικόνα 7).

	Total Population		Surgical Group (A)		Pharmaceutical Group (B)	
	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-Treatment	Post-Treatment
WBC, /mm <sup>3</sup>	8510 ± 578	6547 ± 314 ‡	8801 ± 640	6792 ± 420 ‡	7990 ± 1156	6110 ± 445 *
CRP, mg/L	11.4 ± 1.8	3.3 ± 0.8 ‡	11.9 ± 2.5	3.8 ± 1.2 †	10.6 ± 2.6	2.3 ± 0.56 *
MDA, nmol/mg	4.17 ± 0.4	3.35 ± 0.26 *	4.04 ± 0.53	3.22 ± 0.3	4.36 ± 0.63	3.57 ± 0.47 *
TBARS, μmol/L	4.13 ± 0.52	4.07 ± 0.48	4.32 ± 0.92	3.98 ± 0.82	3.93 ± 0.54	4.15 ± 0.54
ABTS, mmol/L	24.9 ± 0.96	25.9 ± 1.17	25 ± 1.42	25 ± 1.95	24.8 ± 1.35	26.8 ± 1.26
RP, μmol/mL	0.97 ± 0.17	0.96 ± 0.16	0.96 ± 0.02	0.94 ± 0.01	0.98 ± 0.03	0.99 ± 0.03
PWV peripheral, m/s	7.5 ± 0.48	7.16 ± 0.33	7.44 ± 0.75	7.14 ± 0.5	7.58 ± 0.5	7.17 ± 0.4
PWV central, m/s	9.1 ± 0.3	8.8 ± 0.3	8.7 ± 0.28	8.7 ± 0.37	9.86 ± 0.62	9.1 ± 0.55 *
PBR5-25, μm	2.26 ± 0.46	2.02 ± 0.45 ‡	2.23 ± 0.06	2.02 ± 0.05 †	2.31 ± 0.07	2.02 ± 0.08 †
PBR5-9, μm	1.22 ± 0.15	1.15 ± 0.17 *	1.22 ± 0.02	1.16 ± 0.02 *	1.21 ± 0.02	1.14 ± 0.03 *
PBR10-19, μm	2.4 ± 0.05	2.18 ± 0.06 †	2.38 ± 0.07	2.18 ± 0.07 *	2.44 ± 0.08	2.17 ± 0.1 *
PBR20-25, μm	2.87 ± 0.08	2.55 ± 0.07 †	2.83 ± 0.1	2.51 ± 0.07 *	2.94 ± 0.1	2.6 ± 0.1 *
CFRv	2.49 ± 0.06	3.05 ± 0.08 ‡	2.45 ± 0.07	3.1 ± 0.1 ‡	2.55 ± 0.09	2.96 ± 0.14 †
CFRvti	2.08 ± 0.06	2.47 ± 0.06 ‡	1.97 ± 0.06	2.43 ± 0.63 ‡	2.27 ± 0.1	2.54 ± 0.1 *
FMD, %	6.73 ± 0.45	11.26 ± 0.95 ‡	6.73 ± 0.55	12.75 ± 1.27 ‡	6.74 ± 0.81	8.8 ± 1.2
GLS, %	-18.9 ± 0.3	-20.4 ± 0.3 ‡	-19.5 ± 0.39	-20.7 ± 0.38 *	-18 ± 0.44	-19.8 ± 0.43 †
PWV/GLS, m/s%	-0.49 ± 0.02	-0.43 ± 0.02 †	-0.45 ± 0.02	-0.42 ± 0.02 *	-0.55 ± 0.03	-0.47 ± 0.03 *
L4chs, %	-18.8 ± 0.35	-19.7 ± 0.32 †	-19.1 ± 0.4	-19.8 ± 0.4 *	-18.2 ± 0.64	-19.4 ± 0.55 *
GcircS, %	-18.8 ± 0.56	-20.9 ± 0.68 †	-18.7 ± 0.62	-20.6 ± 0.82 *	-18.9 ± 1.1	-21.6 ± 1.2 *

Πίνακας 7: Μεταβολές ως προς τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, τους ενδοθηλιακούς και καρδιαγγειακούς δείκτες στο πληθυσμό μελέτης κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης. Τα δεδομένα εκφράζονται ως διάμεσες τιμές (πρώτο τεταρτημόριο - τρίτο τεταρτημόριο) ή ως μέσες τιμές ± SD. \*  $p < 0.05$ , †  $p < 0.01$

και  $\ddagger p < 0.001$  για τη συσχέτιση χρόνου - θεραπείας μέσω επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA, για τη διενέργεια των συγκρίσεων μεταξύ των 4 μηνών μετά την παρέμβαση και του αρχικού baseline επιπέδου. WBC: white blood cells; CRP: C-reactive protein; MDA: malondialdehyde; TBARS: thiobarbituric acid reactive substances; ABTS: 2,2'-Azino-Bis-3-Ethylbenzothiazoline-6-Sulfonic Acid; RP: reducing power; PWV: pulse wave velocity; PBR: perfused boundary region; CFRv: coronary flow reserve velocity; CFRv: coronary flow reserve velocity-time integral; FMD: flow-mediated vasodilatation; GLS: global longitudinal strain; PWV/GLS: ventricular-arterial interaction; L4chS: longitudinal four chambers strain; GcircS: global circumferential strain.



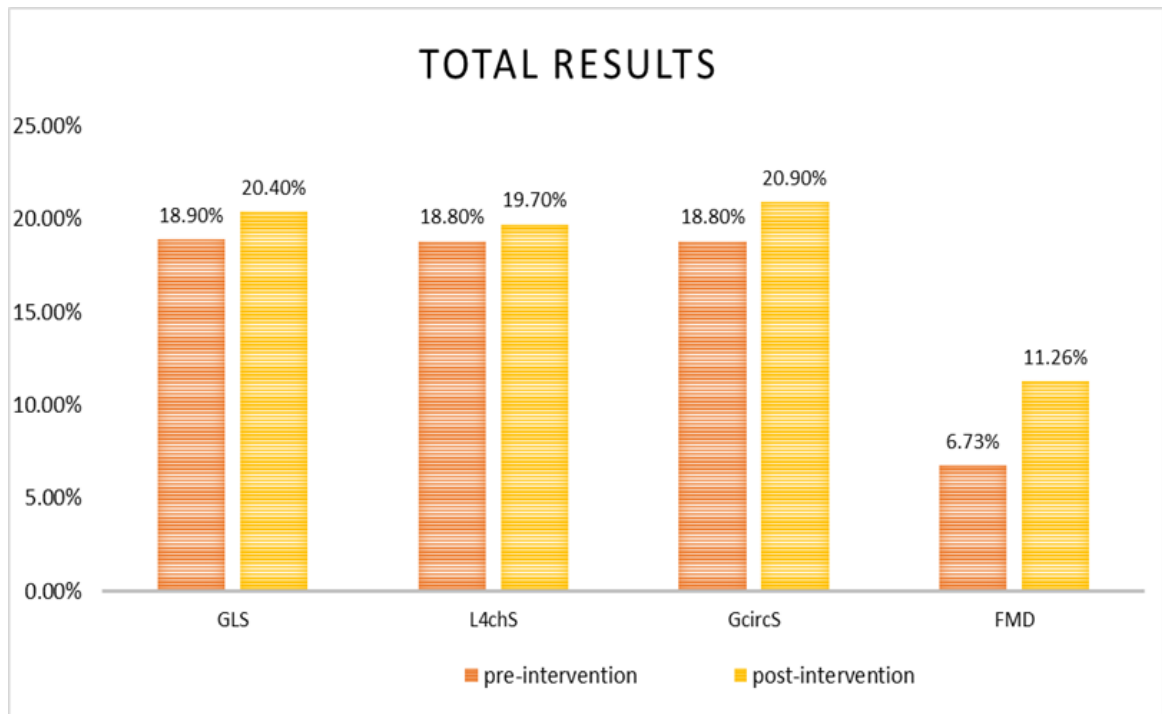
**Εικόνα 7: Μεταβολές βιοδεικτών, ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα και στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας μετά την παρέμβαση στον συνολικό πληθυσμό. Αλλαγές για WBC, CRP, PBR5-25, CFR, PWV/GLS  $p < 0.01$  και για MDA  $p < 0.05$ . WBC: white blood cells, CRP: C-reactive protein, MAD: malondialdehyde, PBR5-25: perfused boundary region 5–25  $\mu\text{m}$ , CFR: coronary flow reserve, PWV/GLS: ventricular-arterial interaction.**

#### **4.2.1. ΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΜΕ ΤΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ**

Κατά την ανάλυση κατόπιν της αγωγής (post treatment analysis), καταγράψαμε μία σημαντική μείωση του PBR 5–25, 5–9, 10–19 και 20–25 ( $0.24 \mu\text{m} \pm 0.05 \mu\text{m}$ ,  $0.06 \mu\text{m} \pm 0.02 \mu\text{m}$ ,  $0.23 \mu\text{m} \pm 0.06 \mu\text{m}$  and  $0.33 \mu\text{m} \pm 0.09 \mu\text{m}$  αντιστοίχως,  $p < 0.01$  για όλες τις μεταβολές), σε αμφότερες τις ομάδες. Επιπροσθέτως, παρατηρήθηκε βελτίωση του FMD ( $4.5 \% \pm 0.9 \%$ ,  $p < 0.001$ ). Οι αλλαγές στις τιμές των WBC μεταξύ της ανάλυσης προ και μετά την παρέμβαση (pre- and post-intervention analysis) σε αμφότερες τις ομάδες συσχετιζόνταν σημαντικά με τις αλλαγές στο PBR 10–19 και το PBR 5–9 ( $r = 0.35$  και  $r = 0.33$ ,  $p < 0.05$  για αμφότερες τις ομάδες). Επιπλέον, η αλλαγή στο ABTS συσχετίστηκε αρνητικά με τις αλλαγές στο cSBP ( $r = -0.41$ ,  $p < 0.05$ )μ ενώ η αλλαγή στην τιμή του CRP συσχετίστηκε σημαντικά με την αλλαγή στο FMD ( $r = 0.35$ ,  $p < 0.05$ ).

#### **4.2.2. ΚΑΡΔΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΜΕ ΤΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ**

Τέσσερις μήνες μετά την αρχική αξιολόγηση, η συστολική κίνηση του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας (RV free wall systolic movement) και το CFR βελτιώθηκαν σημαντικά ( $6.5 \text{ mm} \pm 2.6 \text{ mm}$  και  $0.55 \pm 0.08$ ,  $p < 0.001$ ). Το LV GLS, το L4chS, καθώς επίσης το GeircS και το PWV/GLS βελτιώθηκαν σημαντικά επίσης ( $1.4 \% \pm 0.35 \%$ ,  $0.86 \% \pm 0.23 \%$ ,  $2.2 \% \pm 0.37 \%$  και  $0.05 \pm 0.01$ ,  $p < 0.01$  για όλες τις αλλαγές). Τελικά, παρατηρήθηκε μία συνολική βελτίωση του UtwPEF ( $39.5 \text{ }^\circ/\text{s} \pm 14.5 \text{ }^\circ/\text{s}$ ,  $p < 0.05$ ) (Εικόνα 8).



**Εικόνα 8: Μεταβολές καρδιακής παραμόρφωσης και ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής μετά την παρέμβαση στον συνολικό πληθυσμό:  $p < 0.001$  για αλλαγές του GLS και  $p < 0.01$  για αλλαγές των L4chS, GcircS και FMD. GLS: global longitudinal strain, L4chS: longitudinal four chambers strain, GcircS: global circumferential strain, FMD: flow-mediated vasodilatation.**

Επιπροσθέτως, καταγράφη μία σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του είδους της παρέμβασης (φαρμακευτική έναντι χειρουργικής) και της αλλαγής του PWV/GLS ( $p = 0.04$ ). Ειδικότερα, η αλλαγή της κοιλιακής – αρτηριακής αλληλεπίδρασης στους ασθενείς που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή (Ομάδα Β) στην αξιολόγηση των τεσσάρων μηνών, ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με τους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση ( $0.082 \pm 0.02$ ,  $p = 0.03$  έναντι  $0.033 \pm 0.02$ ,  $p = 0.04$ ). Οι αλλαγές στις τιμές των WBC μεταξύ της ανάλυσης πριν και μετά την παρέμβαση σε αμφότερες τις ομάδες συσχετίζονταν σημαντικά με τις αλλαγές στο πλάγιο ιστικό μιτροειδικό κύμα E' (lateral mitral E') ( $r = -0.36$ ,  $p < 0.05$ ), με τις αλλαγές στο CFR ( $r = 0.36$ ,  $p < 0.05$ ) καθώς επίσης και με τις αλλαγές στο GcircS ( $r = 0.36$ ,  $p < 0.05$ ). Επιπλέον, οι αλλαγές στο CFR συσχετίζονταν αρνητικά με τις αλλαγές στο ABTS ( $r = -0.69$ ,  $p < 0.05$ ), ενώ η αλλαγή στην τιμή του CRP παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με την αλλαγή στο lateral mitral E' ( $r = -0.36$ ,  $p < 0.05$ ).

## **5. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ**

### **5.1. ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΚΑ ΠΡΟ ΤΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ (BASELINE CHARACTERISTICS)**

#### **5.1.1. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ BASELINE**

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης αναδεικνύουν εκ νέου με τρόπο υποστηρικτικό τα διαθέσιμα προϋπάρχοντα δεδομένα, ότι η σοβαρότητα της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου συσχετίζεται με σημαντική αγγειακή βλάβη (32, 33, 35, 37-41, 53, 54, 56-66). Τα εισαχθέντα στη μελέτη άτομα με ΙΦΝΕ παρουσίασαν μία προχωρημένη συστηματική φλεγμονώδη κατάσταση σε αμφοτέρες τις ομάδες. Η εν λόγω φλεγμονώδης διαδικασία επηρέασε τη δομή και λειτουργία του ενδοθηλίου, όπως αυτές αξιολογήθηκαν μέσω του επηρεασμένου πάχους του γλυκοκάλυκα και της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας, μέσω της αξιολόγησης της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (flow mediated dilatation assessment), καθώς και της αρτηριακής σκληρίας, μέσω της μέτρησης της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας διάδοσης σφυγμικού κύματος (carotid-femoral PWV). Η σοβαρότητα της ασθένειας και οι τιμές των WBC παρουσίασαν επίσης σημαντική συσχέτιση με το περιφερικό PWV, υποδεικνύοντας τις φλεγμονώδεις συνέπειες της αρτηριακής σκληρίας. Ένα αυξημένο PWV παρατηρείται σε καταστάσεις οι οποίες κατά παράδοση συσχετίζονται με αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως είναι η στεφανιαία νόσος, η περιφερική αγγειακή ασθένεια, ο διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα, καθώς επίσης και σε συστηματικές φλεγμονώδεις ασθένειες όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και οι ΙΦΝΕ. Οι ασθενείς των οποίων το baseline PWV ήταν επηρεασμένο, επανακατηγοριοποιήθηκαν σε υψηλότερη κατηγορία κινδύνου για καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Επιπροσθέτως, ειδικότερα στην περίπτωση των συστηματικών φλεγμονωδών ασθενειών, μελέτες των τελευταίων 15 ετών έχουν καταδείξει μία στατιστικώς σημαντική βελτίωση του PWV σε αυτή την κατηγορία ασθενών, κατόπιν συστηματικής αναστολής της φλεγμονής (28-40).

### 5.1.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ BASELINE

Σε συνέχεια των ανωτέρω, η παρούσα μελέτη υποδεικνύει την επίδραση της φλεγμονής επί της καρδιακής λειτουργίας. Ο πληθυσμός των ασθενών με ΙΦΝΕ που εισήχθη, παρουσιάζει μία επηρεασμένη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας καθώς επίσης και μία μείωση του δείκτη παραμόρφωσης αυτής, που συσχετίζεται θετικά με τη σοβαρότητα της ασθένειας και τη φλεγμονώδη κατάσταση, πιθανώς μέσω της επηρεασμένης στεφανιαίας μικροκυκλοφορικής λειτουργίας. Είναι γνωστό πως το GLS αποτελεί ένα μέτρο πρώιμης εκτίμησης της συστολικής λειτουργίας και χρησιμοποιείται ως ένας πιο ευαίσθητος δείκτης από το LVEF [κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας (left ventricular ejection fraction) για τη διερεύνηση της υποκλινικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Συνεπώς, έχει παρατηρηθεί ότι επηρεάζεται όχι μόνο σε στεφανιαίες αρτηριακές ασθένειες αλλά επίσης και σε υπερτασικούς ή διαβητικούς ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία (48, 342). Επιπλέον, το GLS διαθέτει ένα προγνωστικό χαρακτήρα για συμβάματα καρδιακής ανεπάρκειας, για την ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας (adverse LV remodeling) αλλά και το συνολικό καρδιαγγειακό θάνατο. Φαίνεται πως στην περίπτωση θεραπειών κατά αυτής της αναδιαμόρφωσης (anti-remodeling treatments) υπάρχει μία βελτίωση του GLS, πριν από την εμφάνιση του εν λόγω αντικτύπου στο LVEF (343, 344). Ομοίως, μελέτες έχουν καταδείξει τη συσχέτιση της αντιφλεγμονώδους αναστολής με μία βελτίωση του δείκτη παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, για παράδειγμα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωρίαση μετά από αναστολή με ιντερλευκίνη 1 (IL-1) ή ιντερλευκίνη 12 (IL-12), αντιστοίχως (18, 345-347).

Στην κλινική μας μελέτη λοιπόν, η σοβαρότητα της ασθένειας και οι τιμές των WBC συσχετίστηκαν σημαντικά με το πλάγιο ιστικό μιτροειδικό Ε' (lateral mitral Ε'), υπογραμμίζοντας τα αποτελέσματα της χρόνιας φλεγμονώδους διαδικασίας στη διαστολική δυσλειτουργία. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν προγενέστερα ευρήματα μελετών ότι ο πληθυσμός ΙΦΝΕ παρουσιάζει καρδιακή διαστολική δυσλειτουργία καθώς και επηρεασμένη στεφανιαία μικροκυκλοφορία και μυοκαρδιακή παραμόρφωση (22-25). Επιπλέον, ο δείκτης αρτηριακής σκληρίας συσχετίστηκε αρνητικά με το πλάγιο ιστικό μιτροειδικό Ε'. Η αξιολόγηση μέσω Doppler του άπω τμήματος του προσθίου κατιόντα (distal LAD), πριν και μετά την ενδοφλέβια έγχυση αδενοσίνης, έδειξε μία σημαντική έκπτωση της στεφανιαίας



μικροκυκλοφορικής λειτουργίας. Επίσης, παρατηρήσαμε μία σημαντική μείωση της επιμήκους και κυκλοτερούς παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (global LV longitudinal and circumferential strain) στους ασθενείς της μελέτης, κατά την αρχική αξιολόγηση και των δύο ομάδων.

### **5.1.3. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΟΛΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ BASELINE**

Προτού επιχειρήσουμε να δώσουμε μία πιθανή εξήγηση για τα προαναφερόμενα baseline αποτελέσματα της μελέτης μας, θα θέλαμε να υπογραμμίσουμε ορισμένα διαθέσιμα δεδομένα προγενέστερων μελετών επί του θέματος.

Από παθοφυσιολογικής πλευράς λοιπόν, η συστηματική φλεγμονή πυροδοτεί μία σειρά από δομικές και λειτουργικές διαφορές στο αγγειακό ενδοθήλιο, διαταράσσοντας την ισορροπία μεταξύ των αγγειοδιασταλών και των αγγειοσυσταλών παραγόντων, των φλεγμονωδών κυτοκινών αλλά και των μορίων προσκόλλησης. Αυτή η διαδικασία προωθεί τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, το σχηματισμό θρόμβων και την περιφερική ισχαιμία, καθώς επίσης και τη φλεγμονώδη αγγειογένεση και υποξία. Επιπλέον, η μείωση του διαθέσιμου οξειδίου του αζώτου (NO) οδηγεί σε μία διαταραχή της φυσιολογικής αγγειοδιαστολής και χάλασης (20-22, 26). Μέσω αυτών των μηχανισμών, μία σειρά από χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες οδηγούν σε αυξημένη αγγειακή σκληρία και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και, τελικά, σε πρώιμη αθηροσκληρωτική νόσο (28-30, 47, 48, 345, 348-351).

Κατά τα πρόσφατα έτη, ποικίλες κλινικές και πειραματικές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στον υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο και τη συνεισφορά της φλεγμονής στην παρουσία και εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου. Οι εν λόγω κλινικές δοκιμές αποκαλύπτουν μία σημαντικά επηρεασμένη ενδοθηλιακή αγγειοδιασταλτική λειτουργία και αρτηριακή σκληρία (39, 54, 57). Ταυτοχρόνως, περαιτέρω μελέτες υποδεικνύουν έναν ισχυρό συσχετισμό μεταξύ της χρόνιας φλεγμονώδους διαδικασίας και της επιβαρυσμένης στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας, της αριστερής κοιλιακής διαστολικής λειτουργίας, της επιμήκους παραμόρφωσης του μυοκαρδίου (longitudinal myocardial strain) αλλά και του ρυθμού παραμόρφωσης αυτού (strain rate) (GLSR), σε επίπεδα συγκρίσιμα με τους στεφανιαίους ασθενείς (14, 23-25).

Εν κατακλείδι, η συνολική ανάλυση των αποτελεσμάτων κατά την αρχική αξιολόγηση καταδεικνύει τον αντίκτυπο της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής στον πληθυσμό ΙΦΝΕ επί της καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας και για τις δύο ομάδες. Αυτό αποτελεί ένα ιδιαίτερα χαρακτηριστικό συμπέρασμα της μελέτης μας που, όπως προαναφέραμε, έρχεται να υπερθεματίσει ανάλογα αποτελέσματα πρόσφατων σχετικών ερευνητικών δοκιμών.

## **5.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ (POST-INTERVENTION ANALYSIS)**

### **5.2.1. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ (POST-INTERVENTION VASCULAR MARKERS ANALYSIS)**

Κατόπιν επεξεργασίας των αποτελεσμάτων μετά την αντιφλεγμονώδη θεραπεία, η ανάλυση των φλεγμονωδών βιοδεικτών και των βιοδεικτών οξειδωτικού στρες αποκάλυψε μία σημαντική μείωση του φλεγμονώδους φορτίου η οποία οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου και στις δύο ομάδες. Ειδικότερα, 4 μήνες μετά την παρέμβαση, οι ασθενείς παρουσίασαν μία σημαντική μείωση του πάχους του γλυκοκάλυκα, μετρούμενου μέσω της αξιολόγησης του PBR, και μία σημαντική βελτίωση της ενδοθηλιακής αγγειοδιασταλτικής απόκρισης, μέσω αξιολόγησης της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής (flow mediated vasodilatation) της βραχιονίου αρτηρίας.

### **5.2.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ (POST-INTERVENTION CARDIAC MARKERS ANALYSIS)**

Επιπροσθέτως, παρατηρήσαμε και στις δύο ομάδες μία συνολική βελτίωση του δείκτη παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (LV deformation index), πιθανώς μέσω της επίδρασης της βελτιωμένης στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας μετά την αντιφλεγμονώδη θεραπεία. Οι ασθενείς συμμετέχοντες στη μελέτη παρουσίασαν μία σημαντική αύξηση της συνολικής αλλά και τεσσάρων κοιλοτήτων επιμήκους και κυκλοτερούς παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (LV global and four chambers

longitudinal and circumferential strain). Επίσης, οι αλλαγές στις τιμές των WBC συσχετίστηκαν σημαντικά με τη βελτίωση στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία και τη διαστολική λειτουργία.

Εν κατακλείδι, η παρούσα μελέτη κατέδειξε μία συνολικά σημαντική βελτίωση της κοιλιακής-αρτηριακής αλληλεπίδρασης. Αυτή προσδιορίστηκε μέσω της μέτρησης του λόγου του κεντρικής αορτικής σκληρίας (PWV) προς την παραμόρφωση (GLS) της αριστερής κοιλίας, που αποτελεί μία μη επεμβατική μέτρηση του λόγου της αρτηριακής (Ea) προς την τελοσυστολική κοιλιακή ελαστικότητα [ventricular end-systolic elastance (Ees)].

Το αποτέλεσμα αυτό φαίνεται να παρουσιάζει ιδιαίτερη κλινική αξία, αναφορικά με την προσέγγιση και τη βελτίωση της διαστρωμάτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε αυτόν τον πληθυσμό καθώς και την παρακολούθηση θεραπευτικών παρεμβάσεων, υπό μορφή ανεξάρτητου διαγνωστικού και προγνωστικού δείκτη.

### **5.2.3. ΑΝΑΛΥΣΗ ΟΜΑΔΩΝ**

Σε ό,τι αφορά στη σύγκριση των ομάδων, ένα σημαντικό εύρημα κατόπιν της ανάλυσης των ομάδων ήταν ότι η συστηματική αντιφλεγμονώδης αναστολή οδηγεί σε σημαντική μείωση του φλεγμονώδους φορτίου και στις δύο ομάδες. Επιπροσθέτως, η παρούσα μελέτη κατέληξε ότι ο εν λόγω περιορισμός της φλεγμονής μετά την παρέμβαση συσχετίστηκε σημαντικά με τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, ιδίως μέσω της αξιολόγησης του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, καθώς επίσης και με τη βελτίωση της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας και του δείκτη καρδιακής παραμόρφωσης, χωρίς ιδιαίτερα σημαντικές στατιστικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

Ωστόσο, η αλλαγή στην κοιλιακή-αρτηριακή αλληλεπίδραση ήταν μεγαλύτερη μετά τη φαρμακευτική αγωγή (ομάδα Β) εν συγκρίσει με τη χειρουργική παρέμβαση (ομάδα Α), σε ό,τι αφορά τις αλλαγές στο κοιλιακό και ιδίως στο αρτηριακό σκέλος. Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα θα μπορούσε πιθανώς να εξηγηθεί από τη χρονική περίοδο που διαμεσολάβησε μεταξύ της παρέμβασης και της στιγμής κατά την οποία τα υποκείμενα της μελέτης εξετάστηκαν. Το πιθανό διαφορικό αποτέλεσμα του χρόνου ελέγχου δηλαδή της συστημικής αναστολής με TNFα συγκριτικά με τη χειρουργική

παρέμβαση επί του αρτηριακού PWV καθώς επίσης και επί της παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Με άλλα λόγια, η βελτίωση των παραμέτρων στην ανάλυση που διενεργήθηκε 4 μήνες μετά την παρέμβαση, ήταν σημαντικότερη για τους ασθενείς που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή και αυτό είναι ένα σημείο το οποίο θα μπορούσε να επαναξιολογηθεί σε μεταγενέστερο στάδιο, επί παραδείγματι ένα έτος μετά την παρέμβαση. Με τα έως τώρα δεδομένα συμπερασματικά, διαφαίνεται μία στατιστική υπέροχη της φαρμακευτικής αγωγής στον αντίκτυπο επί της κοιλιακής-αρτηριακής σύζευξης, ενδεχομένως λόγω του χρόνου επίδρασης αυτής, τέσσερις μήνες μετά την παρέμβαση.

Σε αυτό το σημείο αξίζει να επισημάνουμε πως αναφορικά με τη σχέση μεταξύ ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και θεραπείας ΙΦΝΕ, υπάρχουν μέχρι στιγμής πολύ περιορισμένα δεδομένα τα οποία να υποδεικνύουν βελτίωση μετά την αναστολή με TNFa (40, 70-72). Εντούτοις, η παρούσα κλινική μελέτη κατόρθωσε να διερευνήσει όχι μόνο τον σύνδεσμο μεταξύ της βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας κατόπιν συστημικής αναστολής της φλεγμονής αλλά επίσης και την επίδραση αυτής επί της καρδιακής λειτουργίας. Επιπροσθέτως, σχεδιάστηκε έτσι ώστε να συγκριθούν τα αποτελέσματα μεταξύ των δύο μελετηθέντων ομάδων στην ανάλυση μετά την παρέμβαση (post-intervention analysis).

Η στατιστική ανάλυση και σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων λοιπόν, κατέληξε σε μία σημαντική βελτίωση αναφορικά με την ενδοθηλιακή δομή και λειτουργία, την κεντρική αρτηριακή σκληρία, τη στεφανιαία μικροκυκλοφορία, την καρδιακή παραμόρφωση και τους διαστολικούς δείκτες.

Τα προαναφερόμενα αποτελέσματα μετά την ανάλυση των δύο ομάδων θα μπορούσαν έως έναν βαθμό να εξηγηθούν μέσω της υποθέσεως ότι η χειρουργική παρέμβαση (ομάδα Α) φαίνεται να οδηγεί σε ένα είδος συστηματικής μείωσης του φλεγμονώδους φορτίου σε επίπεδο συγκρίσιμο με εκείνο το οποίο καταγράφεται για ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν συστημική αντιφλεγμονώδη φαρμακευτική αγωγή (ομάδα Β).

#### 5.2.4. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ 4 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ (ANALYSIS OF POST-INTERVENTION RESULTS)

Σε αυτό το σημείο, είναι χρήσιμο να γίνει μνεία στα διαθέσιμα επί του παρόντος στοιχεία τα οποία υποστηρίζουν και διευκρινίζουν τον τρόπο με τον οποίο οι φλεγμονώδεις μηχανισμοί (inflammatory pathways) επιδρούν στην παθογένεση πολλών χρόνιων ασθενειών.

Αρχικά, τα φλεγμονώδη ερεθίσματα ενεργοποιούν ενδοκυττάρια σήματα τα οποία εν συνεχεία ενεργοποιούν την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών. Στη συνέχεια η φλεγμονή εξελίσσεται μέσω της δράσης μικροβιακών προϊόντων και προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως είναι η ιντερλευκίνη-1, η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (tumor necrosis factor), η γάμμα ιντερφερόνη (gamma-interferon), η ιντερλευκίνη-12 (IL-12) και η ιντερλευκίνη-18 (IL-18) (352, 353).

Το φλεγμονόσωμα (inflammasome) είναι ένα πολυπρωτεϊνικό κυτταροπλασματικό σύμπλεγμα το οποίο ανιχνεύει εξωγενή και ενδογενή σήματα κινδύνου και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες σε ώριμες κυτοκίνες όπως η IL-1 και η IL-18 (8, 354, 355).

Η αναστολή αυτού του φλεγμονώδους καταρράκτη σε οποιοδήποτε στάδιο, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση ή και ολική διακοπή της φλεγμονώδους διαδικασίας (356-358).

Νεότερες μελέτες έχουν καταδείξει θεραπευτικές παρεμβάσεις για την καταπολέμηση της φλεγμονώδους διαδικασίας και της αγγειακής δυσλειτουργίας, με τους κύριους αντιπροσώπους να είναι οι αναστολείς TNFα, η αντι-ιντερλευκίνη-1 (anti-IL1), η αντι-ιντερλευκίνη-6 (anti-IL6) και η αντι-ιντερλευκίνη 12/23 (anti-IL 12/23). Καταδεικνύουν την ευεργετική επίδραση χορήγησης συστηματικών βιολογικών παραγόντων [αντι-ιντερλευκίνη 1 (anti-IL1) (Anakinra), anti-IL1b (Canacinumab), anti-IL6 (tocilizumab), anti-IL12 / 23 (ustekinumab)] στη βελτίωση του ενδοθηλίου ((9, 12, 18, 70, 72, 346, 359, 360).

Συμπερασματικά, αυτή η συστημική αναστολή στους εν λόγω φλεγμονώδεις μηχανισμούς θα μπορούσε να είναι μία εξήγηση για τη σημαντική καρδιαγγειακή βελτίωση η οποία καταγράφεται στην ομάδα Β της μελέτης μας. Από την άλλη πλευρά, τα ίδια σημαντικά αποτελέσματα μπορούν να παρατηρηθούν 4 μήνες μετά και στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση.

Από την άλλη πλευρά, μία υψηλότερη τιμή στον δείκτη παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και στο κεντρικό αρτηριακό PWV για τους ασθενείς που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή μένει να διερευνηθεί σε μεταγενέστερο χρονικό σημείο μετά την παρέμβαση, για τους συμμετέχοντες και στα δύο σκέλη της μελέτης.

Αυτά τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να καταλήξουν στο συμπέρασμα ότι η χειρουργική εκτομή ενός φλεγμονώδους τμήματος του εντέρου μπορεί να οδηγήσει σε συστηματική φλεγμονώδη αναστολή συγκρίσιμη με την αναστολή η οποία προκαλείται από την αγωγή anti-TNFα στον πληθυσμό ΙΦΝΕ, σε όλους τους καρδιαγγειακούς δείκτες οι οποίοι εξετάστηκαν και αναλύθηκαν στην παρούσα κλινική μελέτη.

Τέλος, τέσσερις μήνες μετά την παρέμβαση παρατηρήσαμε και στις δύο ομάδες έναν στατιστικά σημαντικό συσχετισμό ανάμεσα στη βελτίωση των δεικτών σοβαρότητας της ασθένειας (HBI και Mayo score) και τη βελτίωση στους καρδιαγγειακούς δείκτες, ιδίως αναφορικά με το PWV, CFR, GLS και την κοιλιακή – αρτηριακή αλληλεπίδραση, μέσω υπολογισμού λόγου PWV/GLS. Οι εν λόγω δείκτες σοβαρότητας της ασθένειας περιλαμβάνουν -εκτός από τα κλινικά δεδομένα- και μία βαθμονόμηση της συνολικής κατάστασης υγείας του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης και της δικής τους αντίληψης ως προς την ευεξία τους. Μολονότι ο ψυχολογικός αντίκτυπος και ιδίως η αντίληψη των ασθενών ως προς την ευεξία τους φαίνεται πως είναι μία λιγότερο ερευνηθείσα περιοχή, κυρίως λόγω της υποκειμενική πτυχής της, πρόσφατες έρευνες έχουν αναδείξει τη σημασία διερεύνησης και αυτής της έννοιας, μέσω της χρήσης μετρήσιμων μεθοδολογικών παραμέτρων, με στόχο να υποστηριχθεί η ανάπτυξη θεραπευτικών παρεμβάσεων οι οποίες θα προσαρμόζονται πιο ολοκληρωμένα στις ανάγκες των ασθενών (361).

### **5.3. ΕΠΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΠΡΟΣ ΠΙΘΑΝΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΣΕ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ**

Θεωρείται συναφές στο σημείο αυτό να γίνει αναφορά στα προβιοτικά, τα οποία χρησιμοποιούνται σε αρκετές ομάδες ασθενών με εντερικές ασθένειες (intestinal gut diseases) ως συμπληρώματα διατροφής. Φαίνεται εδώ πως υπάρχει αυξανόμενη βιβλιογραφία η οποία υπογραμμίζει τα καρδιαγγειακά οφέλη της χρήσης των προβιοτικών και αυξανόμενα δεδομένα τα οποία συσχετίζουν τα προβιοτικά με μία

σημαντική μείωση συγκεκριμένων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL-C), η ολική χοληστερόλη, η αρτηριακή πίεση, τα τριγλυκερίδια, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και η περιφέρεια της μέσης (99-105). Η έρευνα επίσης υποδεικνύει ότι τα προβιοτικά θα μπορούσαν πιθανώς να έχουν επωφελή επίδραση στις ΙΦΝΕ (123-125), ωστόσο απαιτούνται περισσότερες κλινικές δοκιμές στον τομέα αυτό (126-128).

Πρόσφατες μελέτες έχουν επίσης καταδείξει τα οφέλη των πρε- και των προβιοτικών στην ανάσχεση του φλεγμονώδους καταρράκτη. Ο ρόλος των προβιοτικών και των προβιοτικών στην επιβράδυνση της εμμένουσας χρόνιας φλεγμονής, θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση και το αντικείμενο περαιτέρω κλινικών δοκιμών και πιθανώς να συνδράμει στη μελλοντική χρήση τους ως ένα νέο συμπληρωματικό θεραπευτικό μέσο, επιπρόσθετα προς τη βασική αντιφλεγμονώδη αγωγή, πιθανώς με ωφέλιμα αποτελέσματα για τη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών (362).

## 5.4. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας κλινικής δοκιμής, μέσω της μελέτης του πληθυσμού ΙΦΝΕ, θα μπορούσαν να έχουν επίδραση στην πρόγνωση και διαχείριση και περισσότερων φλεγμονωδών ασθενειών, ιδίως εάν μεταγενέστερες ερευνητικές δραστηριότητες αναλύσουν περαιτέρω και διευρύνουν τα εν λόγω ευρήματα. Ελπίζουμε λοιπόν, η παρούσα κλινική δοκιμή να αποτελέσει πραγματικά το κίνητρο για περαιτέρω προσπάθεια σε αυτό το ιδιαίτερος σημαντικό πεδίο αναφορικά με την αλληλεπίδραση της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής και της καρδιαγγειακής ασθένειας.

Τελικός στόχος αποτελεί σαφώς η βελτίωση της φαρμακευτικής προσέγγισης αλλά και των χειρουργικών τεχνικών, ώστε να περιορισθεί ή και να διακοπεί αυτή η διαρκής και χρόνια φλεγμονώδης επιβάρυνση, με αντίκτυπο τη συνολική βελτίωση του καρδιαγγειακού συστήματος (9, 360, 363, 364).

Μία χειρουργικά στοχευμένη προσέγγιση σε συνδυασμό με τη χορήγηση φαρμακευτικής συστηματικής αναστολής της φλεγμονής, φαίνεται να παράγουν τα βέλτιστα αποτελέσματα σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών άλλωστε, καταδεικνύει μία ισχυρή συσχέτιση της χρόνιας συστηματικής αντιφλεγμονώδους διαδικασίας με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την πρώιμη αθηροσκλήρωση και την επιταχυνόμενη καρδιαγγειακή θνησιμότητα, μέσω παθοφυσιολογικών μηχανισμών πέραν της κλασικής γνώσης σχετικά με τους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Κατά συνέπεια, είμαστε πεπεισμένοι ότι η θεραπευτική στόχευση προς αυτή την κατεύθυνση μπορεί να έχει μία σημαντική συνεισφορά στην πιο αποτελεσματική και ολοκληρωμένη αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε αυτό το πλαίσιο. Απαιτείται σαφώς μεγαλύτερος αριθμός καλά σχεδιασμένων κλινικών δοκιμών προκειμένου να εξαχθούν πιο ασφαλή συμπεράσματα και ισχυρότερα τεκμηριωμένες θεραπευτικές επιλογές.

## **5.5. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ**

Ένας εκ των περιορισμών της παρούσας μελέτης ήταν ο μικρός αριθμός εισαχθέντων ασθενών ιδίως για την ομάδα αυτών οι οποίοι έλαβαν φαρμακευτική αγωγή. Αυτό περιόρισε τη δυνατότητα αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας του κάθε φαρμακευτικού παράγοντα διακριτά και τον προσδιορισμό του συσχετισμού μεταξύ τους. Μία αύξηση στον αριθμό των ασθενών που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή θα μπορούσε να ενισχύσει περαιτέρω τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Επιπροσθέτως, η αξιολόγηση του πληθυσμού της μελέτης 4 μήνες μετά την παρέμβαση δεν διερευνά τη μακροπρόθεσμη εξέλιξη στις δύο ομάδες της μελέτης και απαιτούνται περισσότερες δυνατότητες συγκρίσεων μεταξύ τους κάτι το οποίο θα μπορούσε να αποτελέσει το αντικείμενο περαιτέρω έρευνας. Μία μακροπρόθεσμη παρακολούθηση (long-term follow-up), προκειμένου να αποκλεισθούν τυχόν κλινικές επιπτώσεις, θα μπορούσε λοιπόν να παράγει ενδιαφέροντα ευρήματα και αποτελέσματα, τα οποία πιθανώς θα μπορούσαν να υποστηρίξουν περαιτέρω τα δεδομένα της τετράμηνης παρακολούθησής μας (four-month follow-up). Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, είναι αναγκαίες προοπτικές μελέτες μεγάλης κλίμακας προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω αυτό το θέμα.



## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σοβαρότητα των ΙΦΝΕ συσχετίζεται με αγγειακή ενδοθηλιακή, καρδιακή διαστολική και στεφανιαία μικροκυκλοφορική δυσλειτουργία. Η συστηματική αναστολή της φλεγμονής οδηγεί σε σημαντική βελτίωση της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης, της ενδοθηλιακής και στεφανιαίας μικροκυκλοφορικής δυσλειτουργίας, πιθανώς μέσω μίας συστηματικής μείωσης του υπερβάλλοντος φλεγμονώδους φορτίου. Η τοπική χειρουργική επέμβαση μπορεί επίσης να οδηγήσει σε φλεγμονώδη αναστολή συγκρίσιμη με την αναστολή που προκαλείται από αγωγή με παράγοντα anti-TNFα στον συγκεκριμένο πληθυσμό.

## **Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Εξήντα ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) (45 με νόσο του Crohn και 15 με ελκώδη κολίτιδα,  $40 \pm 13$  έτη, 53% άρρενες) εξετάστηκαν σε επίπεδο baseline και 4 μήνες μετά την παρέμβαση [χειρουργική (35 ασθενείς) η θεραπεία με anti-TNFα (25 ασθενείς)]. Η σοβαρότητα της ΙΦΝΕ, συσχετίστηκε με τους καρδιαγγειακούς δείκτες, με χρήση του Mayo score, του Harvey–Bradshaw Index (HBI) και των βιοδεικτών. Στην αξιολόγηση προ της παρέμβασης (baseline), η σοβαρότητα της ασθένειας, οι τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων και ο βαθμός οξειδωτικού στρες συσχετίστηκαν σημαντικά με την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος της αορτής [aortic pulse wave velocity (PWV)] ( $r = 0.4$ ,  $r = 0.44$  and  $r = 0.48$ ,  $p < 0.05$ ) και την ταχύτητα του κύματος E του πλάγιου μιτροειδικού δακτυλίου (lateral mitral E' velocity) ( $r = 0.35$ ,  $p < 0.05$  and  $r = 0.3$ ,  $p < 0.05$ ). Τέσσερις μήνες μετά την παρέμβαση, υπήρχε μία μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων ( $1962.8/\text{mm}^3 \pm 0.425/\text{mm}^3$ ,  $p < 0.001$ ), της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) ( $8.1 \text{ mg/L} \pm 1.7 \text{ mg/L}$ ,  $p < 0.001$ ), της μαλονδιαλδεύδης (MDA) ( $0.81 \text{ nmol/mg} \pm 0.37$ ,  $p < 0.05$ ) και του πάχους του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα (PBR 5-25) ( $0.24 \mu\text{m} \pm 0.05 \mu\text{m}$ ,  $p < 0.01$ ). Επιπλέον, η βραχιόνιος ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (FMD), η στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR) και η ολική επιμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας (LV GLS) βελτιώθηκαν σημαντικά και για τις δύο ομάδες ( $4.5\% \pm 0.9\%$ ,  $0.55 \pm 0.08$ ,  $1.4\% \pm 0.35\%$ ,  $p < 0.01$ ), ενώ μία στατιστικά σημαντικότερη βελτίωση του PWV/GLS παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε anti-TNFα παράγοντα. Η σοβαρότητα της ΙΦΝΕ συσχετίζεται με αγγειακή ενδοθηλιακή, καρδιακή διαστολική και στεφανιαία μικροκυκλοφορική δυσλειτουργία. Η συστηματική αναστολή της φλεγμονής καθώς και η τοπική χειρουργική παρέμβαση οδηγούν σε σημαντική βελτίωση ως προς την ενδοθηλιακή λειτουργία, τη στεφανιαία μικροκυκλοφορία και την παραμόρφωση του μυοκαρδίου.

**Λέξεις - κλειδιά:** φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, νόσος του Crohn, ελκώδης κολίτιδα, φλεγμονή, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αθηροσκλήρωση, ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας, αρτηριακή σκλήρυνση, οξειδωτικό στρες.

**ABSTRACT:** Sixty inflammatory bowel disease (IBD) patients (45 Crohn disease and 15 ulcerative colitis,  $40 \pm 13$  years, 53% male) were examined at baseline and 4 months after intervention (surgical (35 patients) or anti-TNF $\alpha$  treatment (25 patients)). IBD severity, using Mayo score, Harvey–Bradshaw Index (HBI) and biomarkers, was correlated with cardiovascular markers. At baseline, the disease severity, the white blood cells (WBC) values and the reducing power (RP) were significantly correlated with the aortic pulse wave velocity (PWV) ( $r = 0.4$ ,  $r = 0.44$  and  $r = 0.48$ ,  $p < 0.05$ ) and the lateral mitral E' velocity ( $r = 0.35$ ,  $p < 0.05$  and  $r = 0.3$ ,  $p < 0.05$ ). Four months after intervention, there was a reduction of WBC ( $1962.8/\text{mm}^3 \pm 0.425/\text{mm}^3$ ,  $p < 0.001$ ), C-reactive protein (CRP) ( $8.1 \text{ mg/L} \pm 1.7 \text{ mg/L}$ ,  $p < 0.001$ ), malondialdehyde (MDA) ( $0.81 \text{ nmol/mg} \pm 0.37$ ,  $p < 0.05$ ) and glycocalyx perfused boundary region (PBR 5-25) ( $0.24 \mu\text{m} \pm 0.05 \mu\text{m}$ ,  $p < 0.01$ ). Moreover, the brachial flow mediated dilatation (FMD), the coronary flow reserve (CFR) and the left ventricle global longitudinal strain (LV GLS) were significantly improved for both groups ( $4.5\% \pm 0.9\%$ ,  $0.55 \pm 0.08$ ,  $1.4\% \pm 0.35\%$ ,  $p < 0.01$ ), while a more significant improvement of PWV/GLS was noticed in the anti-TNF $\alpha$  group. IBD severity is associated with vascular endothelial, cardiac diastolic, and coronary microcirculatory dysfunction. The systemic inflammatory inhibition and the local surgical intervention lead to significant improvement in endothelial function, coronary microcirculation and myocardial deformation.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammation, endothelial dysfunction, atherosclerosis, endothelial glycocalyx, arterial stiffness, oxidative stress

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

5-ASA: 5-aminosalicylic acid

AAPH: 2,2'-azobis(2-methylpropionamidine) dihydrochloride

ABTS: 2,2' -Azino-bis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid

ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor

AGEs: advanced glycation end products

AHF: acute heart failure

Aix: augmentation index

ANP: atrial natriuretic peptide

anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide

anti-IL: anti-interleukin

anti-IL1: anti-interleukin-1

anti-IL12: anti-interleukin-12

anti-IL6: anti-interleukin-6

anti-TNF $\alpha$ : anti-tumour necrosis factor-alpha

ARB: angiotensin receptor blocker

ASA: acetylsalicylic acid

ASC: apoptosis-associated speck-like protein

ATED: arterial thromboembolic diseases

ATP: adenosine triphosphate

B-MHC: beta myosin heavy chain

BMI: body mass index

BP: blood pressure

CAD: coronary artery disease

CAMs: cellular adhesion molecules

CAT: catalase

CD: Crohn's disease

C. difficile: Clostridium difficile

cfPWV: carotid-femoral pulse wave velocity

CFR: coronary flow reserve

CFRv: coronary flow reserve velocity

CFRvti: coronary flow reserve velocity-time integral

cGMP: cyclic guanosine monophosphate  
cIMT: carotid intima-media thickness  
Cis: confidence intervals  
CRP: C-reactive protein  
cSBP: central systolic blood pressure  
CV: cardiovascular  
CVD: cardiovascular disease  
DAMP: damage-associated molecular pattern  
DHTXB2: dehydrothromboxane B2  
DSE: dobutamine stress echocardiogram  
Ea: arterial elastance  
ECG: electrocardiogram  
Ees: end-systolic elastance  
eNOS: endothelial nitric oxide synthase  
ESR: erythrocyte sedimentation rate  
ET-1: endothelin-1  
FGF: fibroblast growth factor  
FMD: flow-mediated dilatation  
GcircS: global circumferential strain  
GLS: global longitudinal strain  
GLSR: global longitudinal strain rate  
GPx: glutathione peroxidase  
HA: hyaluronic acid  
HAMP: homeostasis-altering molecular process  
HBI: Harvey-Bradshaw Index  
HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol  
HF: heart failure  
HMGB1: high mobility group box 1  
HS: heparan sulfate  
hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein  
Hsp27: heat shock protein 27  
IBD: inflammatory bowel diseases  
ICAM: intercellular adhesion molecule  
ICD: international classification of diseases

IFN- $\gamma$ : interferon-gamma  
IgG: Immunoglobulin G  
IL-1: interleukin-1  
IL-6: interleukin-6  
IL-12: interleukin-12  
IL-18: interleukin-18  
IL-23: interleukin-23  
IL-6: interleukin-6  
IMT: intima-media thickness  
IRAK 1/4: interleukin-1 receptor-associated kinase 1/4  
L4chS: longitudinal four chambers strain  
LAD: left anterior descending  
LDL: low-density lipoprotein  
LV: left ventricle  
LVEF: left ventricular ejection fraction  
LP-PLA2: lipoprotein-associated phospholipase A2  
MAdCAM-1: Mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1  
MCSF: macrophage colony stimulating factor  
MDA: malondialdehyde  
MI: myocardial infarction  
MMPs: matrix metalloproteinases  
MyD88: myeloid differentiation primary response 88  
NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (oxidase)  
NF- $\kappa$ B: nuclear factor kappa B  
NIS: nationwide inpatient sample  
NLRP3: NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3  
NO: nitric oxide  
NT-pro BNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide  
NYHA: New York Heart Association  
OARI: ophthalmic artery resistivity index  
ONOO<sup>-</sup>: peroxynitrite  
ORAC: oxygen radical absorbance capacity  
oxLDL: oxidised LDL  
P1: early forward systolic wave

P2: late backward systolic wave  
PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1  
PAMP: pathogen-associated molecular pattern  
PAT: pulse arterial tonometry  
PBR: perfused boundary region  
PCSK9: proprotein convertase subtilisin/kexin 9  
PP: pulse pressure  
pro-IL1 $\beta$ : pro-interleukin-1 $\beta$   
pro-IL18: pro-interleukin-18  
pTw: peak twisting  
pTwVel: peak twisting velocity  
pUtwVel: peak untwisting velocity  
PWV: pulse wave velocity  
RA: rheumatoid arthritis  
RAGE receptor: receptor for advanced glycation end products  
RI: resistive indices  
RF: rheumatoid factor  
RNS: reactive nitrogen species  
ROS: reactive oxygen species  
RP: reducing power  
RV: right ventricle  
SCBP: systolic central blood pressure  
SD: standard deviation  
SOD: superoxide dismutase  
SREBP2: sterol regulatory element-binding protein 2  
STEMI: ST-elevation myocardial infarction  
TAC: total antioxidant capacity  
TBARS: thiobarbituric acid reactive substances  
tdi: tissue doppler imaging  
TF: tissue factor  
TFPI: tissue factor pathway inhibitor  
TGF $\beta$ : transforming growth factor beta  
TMAO: trimethylamine N-oxide  
TNF: tumour necrosis factor



TNF $\alpha$ : tumour necrosis factor alpha  
TNF $\alpha$ -hs: tumour necrosis factor alpha-high sensitivity  
TRA: thiobarbituric acid  
TRAF: tumor necrosis factor receptor-associated factor  
TXB<sub>2</sub>: thromboxane B<sub>2</sub>  
UC: ulcerative colitis  
UtwMVO: untwisting velocity at the time of mitral valve opening  
UtwPEF: untwisting velocity at the time of peak mitral E wave  
VCAM: vascular cell adhesion molecule  
VEGF-A: vascular endothelial growth factor-A  
VEGFR-2: vascular endothelial growth factor receptor-2  
VTI: velocity-time integral  
vWF: von Willebrand factor  
WBC: white blood cells

## **Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Lüscher TF. Inflammation: the new cardiovascular risk factor. *European heart journal*. 2018;39(38):3483-7.
2. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, Thuren T, Ballantyne C, Fonseca F, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *European heart journal*. 2018;39(38):3499-507.
3. Liberale L, Diaz-Cañestro C, Bonetti NR, Paneni F, Akhmedov A, Beer JH, et al. Post-ischaemic administration of the murine Canakinumab-surrogate antibody improves outcome in experimental stroke. *European heart journal*. 2018;39(38):3511-7.
4. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, Labresh KA, Smith SC, Jr., Dai D, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *American heart journal*. 2009;157(1):111-7.e2.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2004;350(15):1495-504.
6. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(2):325-31.
7. Bai B, Yang Y, Wang Q, Li M, Tian C, Liu Y, et al. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction. *Cell death & disease*. 2020;11(9):776.
8. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(13).

9. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circulation research*. 2016;118(1):145-56.
10. Ikonomidis I, Athanassopoulos G, Lekakis J, Venetsanou K, Marinou M, Stamatelopoulos K, et al. Myocardial ischemia induces interleukin-6 and tissue factor production in patients with coronary artery disease: a dobutamine stress echocardiography study. *Circulation*. 2005;112(21):3272-9.
11. Ikonomidis I, Athanassopoulos G, Stamatelopoulos K, Lekakis J, Revela I, Venetsanou K, et al. Additive prognostic value of interleukin-6 at peak phase of dobutamine stress echocardiography in patients with coronary artery disease. A 6-year follow-up study. *American heart journal*. 2008;156(2):269-76.
12. Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M, Paraskevaïdis I, Andreadou I, Kaplanoglou T, et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2008;117(20):2662-9.
13. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*. 1999;100(8):793-8.
14. Ikonomidis I, Lekakis J, Revela I, Andreotti F, Nihoyannopoulos P. Increased circulating C-reactive protein and macrophage-colony stimulating factor are complementary predictors of long-term outcome in patients with chronic coronary artery disease. *European heart journal*. 2005;26(16):1618-24.
15. Ikonomidis I, Kadoglou NN, Tritakis V, Paraskevaïdis I, Dimas K, Trivilou P, et al. Association of Lp-PLA2 with digital reactive hyperemia, coronary flow reserve, carotid atherosclerosis and arterial stiffness in coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):34-41.
16. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *European heart journal*. 2016;37(22):1720-2.

17. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, Verma S, Park JG, Sever PS, et al. Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial. *Circulation*. 2018;138(2):131-40.
18. Ikonomidis I, Tzortzis S, Andreadou I, Paraskevaidis I, Katseli C, Katsimbri P, 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. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2014;7(4):619-28.
19. Carroll MB, Haller C, Smith C. Short-term application of tocilizumab during myocardial infarction (STAT-MI). *Rheumatology international*. 2018;38(1):59-66.
20. Cromer WE, Mathis JM, Granger DN, Chaitanya GV, Alexander JS. Role of the endothelium in inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*. 2011;17(5):578-93.
21. Zanolì L, Rastelli S, Inserra G, Castellino P. Arterial structure and function in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(40):11304-11.
22. Cibor D, Domagala-Rodacka R, Rodacki T, Jurczyszyn A, Mach T, Owczarek D. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(3):1067-77.
23. Aslan AN, Sarı C, Özer Sarı S, Tayfur Yürekli Ö, Baştuğ S, Sivri S, et al. Association between aortic stiffness and left ventricular function in inflammatory bowel disease. *Cardiology journal*. 2016;23(2):202-10.
24. Caliskan Z, Keles N, Gokturk HS, Ozdil K, Aksu F, Ozturk O, et al. Is activation in inflammatory bowel diseases associated with further impairment of coronary microcirculation? *International journal of cardiology*. 2016;223:176-81.
25. Kivrak T, Sunbul M, Cincin A, Kani T, Durmus E, Banzragch M, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography is useful in early detection of left ventricular impairment in patients with Crohn's disease. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2016;20(15):3249-54.

26. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, et al. 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. *Journal of hypertension*. 2005;23(1):7-17.
27. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):257-65.
28. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2011;18(6):775-89.
29. Steyers CM, 3rd, Miller FJ, Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(7):11324-49.
30. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32.
31. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *European heart journal*. 2010;31(19):2338-50.
32. Alkan E, Karakaş MS, Yıldırım B. Evaluation of increased subclinical atherosclerosis risk with carotid intima-media thickness and pulse wave velocity in inflammatory bowel disease. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2014;25 Suppl 1:20-5.

33. Aytaç E, Büyüктаş D, Baysal B, Atar M, Yıldız M, Baca B, et al. Visual evoked potentials and pulse wave velocity in inflammatory bowel disease. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2015;26(1):15-9.
34. Ikonomidis I, Makavos G, Lekakis J. Arterial stiffness and coronary artery disease. *Current opinion in cardiology*. 2015;30(4):422-31.
35. Ozturk K, Guler AK, Cakir M, Ozen A, Demirci H, Turker T, et al. Pulse Wave Velocity, Intima Media Thickness, and Flow-mediated Dilatation in Patients with Normotensive Normoglycemic Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(6):1314-20.
36. Pereira T, Correia C, Cardoso J. Novel Methods for Pulse Wave Velocity Measurement. *Journal of medical and biological engineering*. 2015;35(5):555-65.
37. Principi M, Mastrolonardo M, Scicchitano P, Gesualdo M, Sassara M, Guida P, et al. Endothelial function and cardiovascular risk in active inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(10):e427-33.
38. Zanolì L, Boutouyrie P, Fatuzzo P, Granata A, Lentini P, Oztürk K, et al. Inflammation and Aortic Stiffness: An Individual Participant Data Meta-Analysis in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(10).
39. Zanolì L, Cannavò M, Rastelli S, Di Pino L, Monte I, Di Gangi M, et al. Arterial stiffness is increased in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of hypertension*. 2012;30(9):1775-81.
40. Zanolì L, Rastelli S, Inserra G, Lentini P, Valvo E, Calcagno E, et al. Increased arterial stiffness in inflammatory bowel diseases is dependent upon inflammation and reduced by immunomodulatory drugs. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):346-51.
41. Caliskan Z, Keles N, Kahraman R, Özdil K, Karagoz V, Aksu F, et al. Impaired retrobulbar blood flow and increased carotid IMT in patients with Crohn's disease. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2016;32(11):1617-23.

42. Simova, I. Intima-media thickness: appropriate evaluation and proper measurement, described. *E-Journal of Cardiology Practice – European Society of Cardiology* 2015;13(21). <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-13/Intima-media-thickness-Appropriate-evaluation-and-proper-measurement-described> [Accessed: 1st February 2022].
43. Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovascular research*. 2010;87(2):300-10.
44. Becker BF, Chappell D, Jacob M. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit. *Basic research in cardiology*. 2010;105(6):687-701.
45. Broekhuizen LN, Mooij HL, Kastelein JJ, Stroes ES, Vink H, Nieuwdorp M. Endothelial glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease. *Current opinion in lipidology*. 2009;20(1):57-62.
46. Chappell D, Westphal M, Jacob M. The impact of the glycocalyx on microcirculatory oxygen distribution in critical illness. *Current opinion in anaesthesiology*. 2009;22(2):155-62.
47. Ikonomidis I, Pavlidis G, Lambadiari V, Kousathana F, Varoudi M, Spanoudi F, et al. Early detection of left ventricular dysfunction in first-degree relatives of diabetic patients by myocardial deformation imaging: The role of endothelial glycocalyx damage. *International journal of cardiology*. 2017;233:105-12.
48. Ikonomidis I, Voumvourakis A, Makavos G, Triantafyllidi H, Pavlidis G, Katogiannis K, et al. Association of impaired endothelial glycocalyx with arterial stiffness, coronary microcirculatory dysfunction, and abnormal myocardial deformation in untreated hypertensives. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2018;20(4):672-9.
49. Kolářová H, Ambrůzová B, Svihálková Šindlerová L, Klinke A, Kubala L. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediators of inflammation*. 2014;2014:694312.



50. Lipowsky HH. Protease Activity and the Role of the Endothelial Glycocalyx in Inflammation. *Drug discovery today Disease models*. 2011;8(1):57-62.
51. Mulivor AW, Lipowsky HH. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2004;286(5):H1672-80.
52. 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 radical biology & medicine*. 2012;52(8):1382-402.
53. Papa A, Santoliquido A, Danese S, Covino M, Di Campli C, Urgesi R, et al. Increased carotid intima-media thickness in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;22(9):839-46.
54. Roifman I, Sun YC, Fedwick JP, Panaccione R, Buret AG, Liu H, et al. Evidence of endothelial dysfunction in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(2):175-82.
55. Principi M, Montenegro L, Losurdo G, Zito A, Devito F, Bulzis G, et al. Endothelial function and cardiovascular risk in patients with inflammatory bowel disease in remission phase. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2016;51(2):253-5.
56. Akdoğan RA, Durakoğlugil ME, Kocaman SA, Çiçek Y, Durakoğlugil T, Ergül E, et al. Increased pulse wave velocity and carotid intima-media thickness in patients with ulcerative colitis. *Digestive diseases and sciences*. 2013;58(8):2293-300.
57. Theocharidou E, Gossios TD, Griva T, Giouleme O, Douma S, Athyros VG, et al. Is there an association between inflammatory bowel diseases and carotid intima-media thickness? Preliminary data. *Angiology*. 2014;65(6):543-50.
58. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(1):41-5.

59. Haapamäki J, Roine RP, Turunen U, Färkkilä MA, Arkkila PE. Increased risk for coronary heart disease, asthma, and connective tissue diseases in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2011;5(1):41-7.
60. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, Tamariz L, Abreu MT, Sussman DA. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(4):741-7.
61. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, Erichsen R, Jensen GV, Torp-Pedersen C, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death--a Danish nationwide cohort study. *PloS one*. 2013;8(2):e56944.
62. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, Erichsen R, Lamberts M, Khalid U, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of hospitalization for heart failure: a Danish Nationwide Cohort study. *Circulation Heart failure*. 2014;7(5):717-22.
63. Prijić R, Premužić V, Brinar M, Krznarić Ž, Jelaković B, Čuković-Čavka S. Increased arterial stiffness - similar findings in patients with inflammatory bowel disease without prior hypertension or diabetes and in patients with well-controlled hypertension. *Blood pressure*. 2018;27(4):240-6.
64. Cappello M, Licata A, Calvaruso V, Bravatà I, Aiello A, Torres D, et al. Increased expression of markers of early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *European journal of internal medicine*. 2017;37:83-9.
65. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(1):3-25.
66. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(7):769-84.

67. Dorn SD, Sandler RS. Inflammatory bowel disease is not a risk factor for cardiovascular disease mortality: results from a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(3):662-7.
68. Sridhar AR, Parasa S, Navaneethan U, Crowell MD, Olden K. Comprehensive study of cardiovascular morbidity in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Journal of Crohn's & colitis*. 2011;5(4):287-94.
69. Ruisi P, Makaryus JN, Ruisi M, Makaryus AN. Inflammatory bowel disease as a risk factor for premature coronary artery disease. *Journal of clinical medicine research*. 2015;7(4):257-61.
70. Schinzari F, Armuzzi A, De Pascalis B, Mores N, Tesauro M, Melina D, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonism improves endothelial dysfunction in patients with Crohn's disease. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2008;83(1):70-6.
71. Altorjay I, Veréb Z, Serfozo Z, Bacskai I, Bátori R, Erdodi F, et al. Anti-TNF-alpha antibody (infliximab) therapy supports the recovery of eNOS and VEGFR2 protein expression in endothelial cells. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2011;24(2):323-35.
72. Rutella S, Fiorino G, Vetrano S, Correale C, Spinelli A, Pagano N, et al. Infliximab therapy inhibits inflammation-induced angiogenesis in the mucosa of patients with Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(4):762-70.
73. Kitai T, Kirsop J, Tang WH. Exploring the Microbiome in Heart Failure. *Current heart failure reports*. 2016;13(2):103-9.
74. Lau K, Srivatsav V, Rizwan A, Nashed A, Liu R, Shen R, et al. Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2017;9(8).
75. Nagatomo Y, Tang WH. Intersections Between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis. *Journal of cardiac failure*. 2015;21(12):973-80.

76. Schiattarella GG, Sannino A, Esposito G, Perrino C. Diagnostics and therapeutic implications of gut microbiota alterations in cardiometabolic diseases. *Trends in cardiovascular medicine*. 2019;29(3):141-7.
77. Trøseid M, Ueland T, Hov JR, Svardal A, Gregersen I, Dahl CP, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *Journal of internal medicine*. 2015;277(6):717-26.
78. Tang WH, Wang Z, Fan Y, Levison B, Hazen JE, Donahue LM, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(18):1908-14.
79. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation research*. 2017;120(7):1183-96.
80. Suzuki T, Heaney LM, Bhandari SS, Jones DJ, Ng LL. Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2016;102(11):841-8.
81. Tang WH, Wang Z, Shrestha K, Borowski AG, Wu Y, Troughton RW, et al. Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction, and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2015;21(2):91-6.
82. Organ CL, Otsuka H, Bhushan S, Wang Z, Bradley J, Trivedi R, et al. Choline Diet and Its Gut Microbe-Derived Metabolite, Trimethylamine N-Oxide, Exacerbate Pressure Overload-Induced Heart Failure. *Circulation Heart failure*. 2016;9(1):e002314.
83. Li Z, Wu Z, Yan J, Liu H, Liu Q, Deng Y, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2019;99(3):346-57.

84. Afsar B, Takir M, Kostek O, Covic A, Kanbay M. Endocan: a new molecule playing a role in the development of hypertension and chronic kidney disease? *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2014;16(12):914-6.
85. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Celik T, Iyisoy A. Endocan: A novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? *Atherosclerosis*. 2015;243(1):339-43.
86. Cox LA, van Eijk LT, Ramakers BP, Dorresteijn MJ, Gerretsen J, Kox M, et al. Inflammation-induced increases in plasma endocan levels are associated with endothelial dysfunction in humans in vivo. *Shock (Augusta, Ga)*. 2015;43(4):322-6.
87. Arman Y, Akpınar TS, Kose M, Emet S, Yuruyen G, Akarsu M, et al. Effect of Glycemic Regulation on Endocan Levels in Patients With Diabetes: A Preliminary Study. *Angiology*. 2016;67(3):239-44.
88. Lv Y, Zhang Y, Shi W, Liu J, Li Y, Zhou Z, et al. The Association Between Endocan Levels and Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *The American journal of the medical sciences*. 2017;353(5):433-8.
89. Qiu C, Sui J, Zhang Q, Wei P, Wang P, Fu Q. Relationship of Endothelial Cell-Specific Molecule 1 Level in Stress Hyperglycemia Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Angiology*. 2016;67(9):829-34.
90. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Kurtoglu E, Demir M, et al. Endocan--a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study. *Angiology*. 2014;65(9):773-7.
91. Celik T, Balta S, Karaman M, Ahmet Ay S, Demirkol S, Ozturk C, et al. Endocan, a novel marker of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension: comparative effects of amlodipine and valsartan. *Blood pressure*. 2015;24(1):55-60.
92. Çimen T, Efe TH, Akyel A, Sunman H, Algül E, Şahan HF, et al. Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 (Endocan) and Coronary Artery Disease and Microvascular Angina. *Angiology*. 2016;67(9):846-53.

93. Kose M, Emet S, Akpınar TS, Kocaaga M, Cakmak R, Akarsu M, et al. Serum Endocan Level and the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study. *Angiology*. 2015;66(8):727-31.
94. Wang XS, Yang W, Luo T, Wang JM, Jing YY. Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2015;19(3):124-7.
95. Xiong C, Zhao ZW, Chen ZY, Wu LZ, Luo YK, Hu FD, et al. Elevated Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 Level and Its Association With Coronary Artery Disease in Patients With Hypertension. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 2015;63(7):867-70.
96. Kundi H, Gok M, Kiziltunc E, Topcuoglu C, Cetin M, Cicekcioglu H, et al. The Relationship Between Serum Endocan Levels With the Presence of Slow Coronary Flow: A Cross-Sectional Study. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017;23(5):472-7.
97. Ye MF, Zhao ZW, Luo YK, Dong XF, Yan YM. Elevated endocan concentration is associated with coronary slow flow. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2016;76(5):345-8.
98. Voiosu T, Bălănescu P, Benguş A, Voiosu A, Baicuş CR, Barbu M, et al. Serum endocan levels are increased in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical laboratory*. 2014;60(3):505-10.
99. Bu J, Wang Z. Cross-Talk between Gut Microbiota and Heart via the Routes of Metabolite and Immunity. *Gastroenterology research and practice*. 2018;2018:6458094.
100. DiRienzo DB. Effect of probiotics on biomarkers of cardiovascular disease: implications for heart-healthy diets. *Nutrition reviews*. 2014;72(1):18-29.
101. Ebel B, Lemetais G, Beney L, Cachon R, Sokol H, Langella P, et al. Impact of probiotics on risk factors for cardiovascular diseases. A review. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2014;54(2):175-89.

102. Miglioranza Scavuzzi B, Miglioranza LH, Henrique FC, Pitelli Paroschi T, Lozovoy MA, Simão AN, et al. The role of probiotics on each component of the metabolic syndrome and other cardiovascular risks. Expert opinion on therapeutic targets. 2015;19(8):1127-38.
103. Sun J, Buys N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Annals of medicine. 2015;47(6):430-40.
104. Thushara RM, Gangadaran S, Solati Z, Moghadasian MH. Cardiovascular benefits of probiotics: a review of experimental and clinical studies. Food & function. 2016;7(2):632-42.
105. Wang L, Guo MJ, Gao Q, Yang JF, Yang L, Pang XL, et al. The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine. 2018;97(5):e9679.
106. Aihara K, Kajimoto O, Hirata H, Takahashi R, Nakamura Y. Effect of powdered fermented milk with *Lactobacillus helveticus* on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension. Journal of the American College of Nutrition. 2005;24(4):257-65.
107. Barreto FM, Colado Simão AN, Morimoto HK, Batisti Lozovoy MA, Dichi I, Helena da Silva Miglioranza L. Beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* on glycemia and homocysteine levels in postmenopausal women with metabolic syndrome. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif). 2014;30(7-8):939-42.
108. Bayat A, Azizi-Soleiman F, Heidari-Beni M, Feizi A, Iraj B, Ghiasvand R, et al. Effect of *Cucurbita ficifolia* and Probiotic Yogurt Consumption on Blood Glucose, Lipid Profile, and Inflammatory Marker in Type 2 Diabetes. International journal of preventive medicine. 2016;7:30.
109. Chen Y, Liu W, Xue J, Yang J, Chen X, Shao Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of *Lactobacillus helveticus* strains from traditional fermented dairy foods and antihypertensive effect of fermented milk of strain H9. Journal of dairy science. 2014;97(11):6680-92.

110. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2012;28(5):539-43.
111. Firouzi S, Majid HA, Ismail A, Kamaruddin NA, Barakatun-Nisak MY. Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *European journal of nutrition*. 2017;56(4):1535-50.
112. Fuentes MC, Lajo T, Carrión JM, Cuñé J. Cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults. *The British journal of nutrition*. 2013;109(10):1866-72.
113. Jones ML, Martoni CJ, Parent M, Prakash S. Cholesterol-lowering efficacy of a microencapsulated bile salt hydrolase-active *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 yoghurt formulation in hypercholesterolaemic adults. *The British journal of nutrition*. 2012;107(10):1505-13.
114. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *European journal of clinical nutrition*. 2010;64(6):636-43.
115. Kiessling G, Schneider J, Jahreis G. Long-term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. *European journal of clinical nutrition*. 2002;56(9):843-9.
116. Moroti C, Souza Magri LF, de Rezende Costa M, Cavallini DC, Sivieri K. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids in health and disease*. 2012;11:29.
117. Ostadrahimi A, Taghizadeh A, Mobasser M, Farrin N, Payahoo L, Beyramalipour Gheshlaghi Z, et al. Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iranian journal of public health*. 2015;44(2):228-37.



118. Savcheniuk OA, Virchenko OV, Falalyeyeva TM, Beregova TV, Babenko LP, Lazarenko LM, et al. The efficacy of probiotics for monosodium glutamate-induced obesity: dietology concerns and opportunities for prevention. *The EPMA journal*. 2014;5(1):2.
119. Shakeri H, Hadaegh H, Abedi F, Tajabadi-Ebrahimi M, Mazroii N, Ghandi Y, et al. Consumption of synbiotic bread decreases triacylglycerol and VLDL levels while increasing HDL levels in serum from patients with type-2 diabetes. *Lipids*. 2014;49(7):695-701.
120. Stenman LK, Waget A, Garret C, Briand F, Burcelin R, Sulpice T, et al. Probiotic B420 and prebiotic polydextrose improve efficacy of antidiabetic drugs in mice. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2015;7:75.
121. Tonucci LB, Olbrich Dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, Rocha Ribeiro SM, Duarte Martino HS. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2017;36(1):85-92.
122. Tsai TY, Chen LY, Pan TM. Effect of probiotic-fermented, genetically modified soy milk on hypercholesterolemia in hamsters. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2014;47(1):1-8.
123. Celiberto LS, Bedani R, Rossi EA, Cavallini DC. Probiotics: The scientific evidence in the context of inflammatory bowel disease. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2017;57(9):1759-68.
124. Eom T, Kim YS, Choi CH, Sadowsky MJ, Unno T. Current understanding of microbiota- and dietary-therapies for treating inflammatory bowel disease. *Journal of microbiology (Seoul, Korea)*. 2018;56(3):189-98.
125. Wasilewski A, Zielińska M, Storr M, Fichna J. Beneficial Effects of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Psychobiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(7):1674-82.

126. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;46(4):389-400.
127. Parker EA, Roy T, D'Adamo CR, Wieland LS. Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2018;45:125-34.e11.
128. Rondanelli M, Faliva MA, Perna S, Giacosa A, Peroni G, Castellazzi AM. Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses. *Gut microbes*. 2017;8(6):521-43.
129. Gouverneur M, Berg B, Nieuwdorp M, Stroes E, Vink H. Vasculoprotective properties of the endothelial glycocalyx: effects of fluid shear stress. *Journal of internal medicine*. 2006;259(4):393-400.
130. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2000;440(5):653-66.
131. Scott JE, Thomlinson AM, Prehm P. Supramolecular organization in streptococcal pericellular capsules is based on hyaluronan tertiary structures. *Experimental cell research*. 2003;285(1):1-8.
132. van den Berg BM, Nieuwdorp M, Stroes ES, Vink H. Glycocalyx and endothelial (dys) function: from mice to men. *Pharmacological reports : PR*. 2006;58 Suppl:75-80.
133. Van Teeffelen JW, Brands J, Stroes ES, Vink H. Endothelial glycocalyx: sweet shield of blood vessels. *Trends in cardiovascular medicine*. 2007;17(3):101-5.
134. Mulivor AW, Lipowsky HH. Role of glycocalyx in leukocyte-endothelial cell adhesion. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2002;283(4):H1282-91.
135. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2007;454(3):345-59.

136. Curry FE, Adamson RH. Endothelial glycocalyx: permeability barrier and mechanosensor. *Annals of biomedical engineering*. 2012;40(4):828-39.
137. Lipowsky HH. The endothelial glycocalyx as a barrier to leukocyte adhesion and its mediation by extracellular proteases. *Annals of biomedical engineering*. 2012;40(4):840-8.
138. Megens RT, Reitsma S, Schiffers PH, Hilgers RH, De Mey JG, Slaaf DW, et al. Two-photon microscopy of vital murine elastic and muscular arteries. Combined structural and functional imaging with subcellular resolution. *Journal of vascular research*. 2007;44(2):87-98.
139. van den Berg BM, Vink H, Spaan JA. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circulation research*. 2003;92(6):592-4.
140. van Haaren PM, VanBavel E, Vink H, Spaan JA. Localization of the permeability barrier to solutes in isolated arteries by confocal microscopy. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2003;285(6):H2848-56.
141. Constantinescu AA, Vink H, Spaan JA. Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization of leukocytes at the endothelial surface. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(9):1541-7.
142. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiological reviews*. 1995;75(3):519-60.
143. Dewey CF, Jr., Bussolari SR, Gimbrone MA, Jr., Davies PF. The dynamic response of vascular endothelial cells to fluid shear stress. *Journal of biomechanical engineering*. 1981;103(3):177-85.
144. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *The American journal of physiology*. 1986;250(6 Pt 2):H1145-9.
145. Tarbell JM, Pahakis MY. Mechanotransduction and the glycocalyx. *Journal of internal medicine*. 2006;259(4):339-50.

146. Tarbell JM, Weinbaum S, Kamm RD. Cellular fluid mechanics and mechanotransduction. *Annals of biomedical engineering*. 2005;33(12):1719-23.
147. Weinbaum S, Zhang X, Han Y, Vink H, Cowin SC. Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(13):7988-95.
148. Allen BL, Filla MS, Rapraeger AC. Role of heparan sulfate as a tissue-specific regulator of FGF-4 and FGF receptor recognition. *The Journal of cell biology*. 2001;155(5):845-58.
149. 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. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2005;288(5):G1015-23.
150. Bode L, Murch S, Freeze HH. Heparan sulfate plays a central role in a dynamic in vitro model of protein-losing enteropathy. *The Journal of biological chemistry*. 2006;281(12):7809-15.
151. Dimitrow PP. Transthoracic Doppler echocardiography - noninvasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment. *Cardiovascular ultrasound*. 2003;1:4.
152. Egbrink MG, Van Gestel MA, Broeders MA, Tangelder GJ, Heemskerk JM, Reneman RS, et al. Regulation of microvascular thromboembolism in vivo. *Microcirculation (New York, NY : 1994)*. 2005;12(3):287-300.
153. Fromm JR, Hileman RE, Weiler JM, Linhardt RJ. Interaction of fibroblast growth factor-1 and related peptides with heparan sulfate and its oligosaccharides. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1997;346(2):252-62.
154. 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. *The Journal of biological chemistry*. 1997;272(27):16838-44.

155. Kato H. Regulation of functions of vascular wall cells by tissue factor pathway inhibitor: basic and clinical aspects. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2002;22(4):539-48.
156. 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(14):1438-48.
157. Lin X. Functions of heparan sulfate proteoglycans in cell signaling during development. *Development (Cambridge, England)*. 2004;131(24):6009-21.
158. Perrimon N, Bernfield M. Specificities of heparan sulphate proteoglycans in developmental processes. *Nature*. 2000;404(6779):725-8.
159. Quinsey NS, Greedy AL, Bottomley SP, Whisstock JC, Pike RN. Antithrombin: in control of coagulation. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004;36(3):386-9.
160. 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. *Biochimica et biophysica acta*. 2005;1740(1):45-53.
161. Wang CS, Hartsuck J, McConathy WJ. Structure and functional properties of lipoprotein lipase. *Biochimica et biophysica acta*. 1992;1123(1):1-17.
162. Weiler H, Isermann BH. Thrombomodulin. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2003;1(7):1515-24.
163. Wilsie LC, Orlando RA. The low density lipoprotein receptor-related protein complexes with cell surface heparan sulfate proteoglycans to regulate proteoglycan-mediated lipoprotein catabolism. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(18):15758-64.
164. Henry CB, Duling BR. TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2000;279(6):H2815-23.

165. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Bruegger D, Rehm M, Conzen P, et al. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology*. 2007;107(5):776-84.
166. Chappell D, Jacob M, Rehm M, Stoeckelhuber M, Welsch U, Conzen P, et al. Heparinase selectively sheds heparan sulphate from the endothelial glycocalyx. *Biological chemistry*. 2008;389(1):79-82.
167. Pejler G, Abrink M, Ringvall M, Wernersson S. Mast cell proteases. *Advances in immunology*. 2007;95:167-255.
168. Singh A, Ramnath RD, Foster RR, Wylie EC, Fridén V, Dasgupta I, et al. Reactive oxygen species modulate the barrier function of the human glomerular endothelial glycocalyx. *PloS one*. 2013;8(2):e55852.
169. Singh A, Satchell SC, Neal CR, McKenzie EA, Tooke JE, Mathieson PW. Glomerular endothelial glycocalyx constitutes a barrier to protein permeability. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18(11):2885-93.
170. Endo K, Takino T, Miyamori H, Kinsen H, Yoshizaki T, Furukawa M, et al. Cleavage of syndecan-1 by membrane type matrix metalloproteinase-1 stimulates cell migration. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(42):40764-70.
171. Gronski TJ, Jr., Martin RL, Kobayashi DK, Walsh BC, Holman MC, Huber M, et al. Hydrolysis of a broad spectrum of extracellular matrix proteins by human macrophage elastase. *The Journal of biological chemistry*. 1997;272(18):12189-94.
172. Lipowsky HH, Lescanic A. The effect of doxycycline on shedding of the glycocalyx due to reactive oxygen species. *Microvascular research*. 2013;90:80-5.
173. Mulivor AW, Lipowsky HH. Inhibition of glycan shedding and leukocyte-endothelial adhesion in postcapillary venules by suppression of matrixmetalloprotease activity with doxycycline. *Microcirculation (New York, NY : 1994)*. 2009;16(8):657-66.

174. 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(5):859-68.
175. Yu WH, Woessner JF, Jr. Heparan sulfate proteoglycans as extracellular docking molecules for matrilysin (matrix metalloproteinase 7). *The Journal of biological chemistry*. 2000;275(6):4183-91.
176. Rapraeger A. Transforming growth factor (type beta) promotes the addition of chondroitin sulfate chains to the cell surface proteoglycan (syndecan) of mouse mammary epithelia. *The Journal of cell biology*. 1989;109(5):2509-18.
177. Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Jacob M, Rehm M, Briegel J, Welsch U, et al. TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. *Basic research in cardiology*. 2009;104(1):78-89.
178. Chappell D, Jacob M, Paul O, Rehm M, Welsch U, Stoeckelhuber M, et al. The glycocalyx of the human umbilical vein endothelial cell: an impressive structure ex vivo but not in culture. *Circulation research*. 2009;104(11):1313-7.
179. Colburn P, Kobayashi E, Buonassisi V. Depleted level of heparan sulfate proteoglycan in the extracellular matrix of endothelial cell cultures exposed to endotoxin. *Journal of cellular physiology*. 1994;159(1):121-30.
180. Constantinescu AA, Vink H, Spaan JA. Elevated capillary tube hematocrit reflects degradation of endothelial cell glycocalyx by oxidized LDL. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2001;280(3):H1051-7.
181. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer : implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation*. 2000;101(13):1500-2.
182. Henrich M, Gruss M, Weigand MA. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalix. *TheScientificWorldJournal*. 2010;10:917-23.
183. Mochizuki S, Vink H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Spaan JA, et al. Role of hyaluronic acid glycosaminoglycans in shear-induced endothelium-derived nitric

oxide release. American journal of physiology Heart and circulatory physiology. 2003;285(2):H722-6.

184. van den Berg B, Vink H. Glycocalyx perturbation: cause or consequence of damage to the vasculature? American journal of physiology Heart and circulatory physiology. 2006;290(6):H2174-5.

185. VanTeeffelen JW, Brands J, Jansen C, Spaan JA, Vink H. Heparin impairs glycocalyx barrier properties and attenuates shear dependent vasodilation in mice. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 2007;50(1):261-7.

186. Bernfield M, Götte M, Park PW, Reizes O, Fitzgerald ML, Lincecum J, et al. Functions of cell surface heparan sulfate proteoglycans. Annual review of biochemistry. 1999;68:729-77.

187. Maksimenko AV, Turashev AD. No-reflow phenomenon and endothelial glycocalyx of microcirculation. Biochemistry research international. 2012;2012:859231.

188. Termeer CC, Hennies J, Voith U, Ahrens T, Weiss JM, Prehm P, et al. Oligosaccharides of hyaluronan are potent activators of dendritic cells. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 2000;165(4):1863-70.

189. Dimitrow PP: Coronary flow reserve – measurement and application: focus on transthoracic Doppler echocardiography. Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic Publishers; 2002.

190. Hoffman JI. Problems of coronary flow reserve. Annals of biomedical engineering. 2000;28(8):884-96.

191. 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.

192. Klocke FJ. Measurements of coronary flow reserve: defining pathophysiology versus making decisions about patient care. Circulation. 1987;76(6):1183-9.



193. Mosher P, Ross J, Jr., McFate PA, Shaw RF. CONTROL OF CORONARY BLOOD FLOW BY AN AUTOREGULATORY MECHANISM. *Circulation research*. 1964;14:250-9.
194. Voci P, Pizzuto F, Romeo F. Coronary flow: a new asset for the echo lab? *European heart journal*. 2004;25(21):1867-79.
195. Ahmari SA, Modesto K, Bunch J, Stussy V, Dichak A, Seward J, et al. Doppler derived coronary flow reserve during dobutamine stress echocardiography further improves detection of myocardial ischemia. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2006;7(2):134-40.
196. Dimitrow PP, Galderisi M, Rigo F. The non-invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography. *Cardiovascular ultrasound*. 2005;3:18.
197. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, Asami Y, Ogata Y, Takagi 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(5):1251-9.
198. Ikonomidis I, Lekakis J, Papadopoulos C, Triantafyllidi H, Paraskevaidis I, Georgoula G, et al. Incremental value of pulse wave velocity in the determination of coronary microcirculatory dysfunction in never-treated patients with essential hypertension. *American journal of hypertension*. 2008;21(7):806-13.
199. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(2):459-74.
200. 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. *The American journal of cardiology*. 1974;33(1):87-94.

201. Krams R, Kofflard MJ, Duncker DJ, Von Birgelen C, Carlier S, Kliffen M, et al. Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation. *Circulation*. 1998;97(3):230-3.
202. 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(3):993-1003.
203. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(5):1089-96.
204. Akasaka T, Yoshida K, Hozumi T, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T, et al. Retinopathy identifies marked restriction of coronary flow reserve in patients with diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(4):935-41.
205. Canetti M, Akhter MW, Lerman A, Karaalp IS, Zell JA, Singh H, et al. Evaluation of myocardial blood flow reserve in patients with chronic congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2003;92(10):1246-9.
206. Nitenberg A, Foults JM, Antony I, Blanchet F, Rahali M. Coronary flow and resistance reserve in patients with chronic aortic regurgitation, angina pectoris and normal coronary arteries. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;11(3):478-86.
207. Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovascular ultrasound*. 2005;3:8.
208. Santagata P, Rigo F, Gherardi S, Pratali L, Drozd J, Varga A, et al. Clinical and functional determinants of coronary flow reserve in non-ischemic dilated cardiomyopathy: an echocardiographic study. *International journal of cardiology*. 2005;105(1):46-52.

209. Schäfer S, Kelm M, Mingers S, Strauer BE. Left ventricular remodeling impairs coronary flow reserve in hypertensive patients. *Journal of hypertension*. 2002;20(7):1431-7.
210. Tadamura E, Yoshibayashi M, Yonemura T, Kudoh T, Kubo S, Motooka M, et al. Significant regional heterogeneity of coronary flow reserve in paediatric hypertrophic cardiomyopathy. *European journal of nuclear medicine*. 2000;27(9):1340-8.
211. Youn HJ, Park CS, Cho EJ, Jung HO, Jeon HK, Lee JM, et al. Pattern of exercise-induced ST change is related to coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary angiogram. *International journal of cardiology*. 2005;101(2):299-304.
212. Marks DS, Gudapati S, Prisant LM, Weir B, diDonato-Gonzalez C, Waller JL, et al. Mortality in patients with microvascular disease. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2004;6(6):304-9.
213. Makavos G, Varoudi M, Papangelopoulou K, Kapniari E, Plotas P, Ikonomidis I, et al. Echocardiography in Autoimmune Rheumatic Diseases for Diagnosis and Prognosis of Cardiovascular Complications. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2020;56(9).
214. Ikonomidis I, Kountouri A, Mitrakou A, Thymis J, Katogiannis K, Korakas E et al. COVID-19 patients present impaired endothelial glycocalyx, vascular dysfunction and myocardial deformation resembling those observed in hypertensives four months after infection. *European Heart Journal*. 2021;42(Supplement\_1).
215. Stratos C, Stefanadis C, Kallikazaros I, Boudoulas H, Toutouzas P. Ascending aorta distensibility abnormalities in hypertensive patients and response to nifedipine administration. *The American journal of medicine*. 1992;93(5):505-12.
216. Stefanadis C, Tsiamis E, Dernellis J, Toutouzas P. Effect of estrogen on aortic function in postmenopausal women. *The American journal of physiology*. 1999;276(2):H658-62.

217. Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart (British Cardiac Society)*. 2003;89(9):1104-9.
218. Stefanadis C, Stratos C, Vlachopoulos C, Marakas S, Boudoulas H, Kallikazaros I, et al. Pressure-diameter relation of the human aorta. A new method of determination by the application of a special ultrasonic dimension catheter. *Circulation*. 1995;92(8):2210-9.
219. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*. 2006;27(21):2588-605.
220. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1995;26(3):485-90.
221. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of hypertension*. 2012;30(3):445-8.
222. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106(16):2085-90.
223. Kenner T. *Arterial Function in Health and Disease* M. F. O'Rourke Churchill Livingstone, London (1982) 288 pages, 197 figures, \$38.50 (approx.) ISBN: 0-443021-791. *Clinical Cardiology*. 1983;6(6):300-.
224. O'Rourke MF. Pressure and flow waves in systemic arteries and the anatomical design of the arterial system. *Journal of applied physiology*. 1967;23(2):139-49.
225. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *The Journal of physiology*. 2000;525 Pt 1(Pt 1):263-70.

226. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *American journal of hypertension*. 2002;15(1 Pt 1):24-30.
227. 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(18):2434-9.
228. Vlachopoulos C, O'Rourke M. Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. *Current problems in cardiology*. 2000;25(5):303-67.
229. Ikonomidis I, Mazarakis A, Papadopoulos C, Patsouras N, Kalfarentzos F, Lekakis J, 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. *Journal of hypertension*. 2007;25(2):439-47.
230. London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2001;38(3):434-8.
231. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Clinical appraisal of arterial stiffness: the Argonauts in front of the Golden Fleece. *Heart (British Cardiac Society)*. 2006;92(11):1544-50.
232. Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Panagiotakos D, Ioakeimidis N, Alexopoulos N, Pitsavos C, et al. Smoking and caffeine have a synergistic detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(9):1911-7.
233. Wildman RP, Farhat GN, Patel AS, Mackey RH, Brockwell S, Thompson T, et al. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2005;45(2):187-92.
234. Zebekakis PE, Nawrot T, Thijs L, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek J, Van Bortel LM, et al. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *Journal of hypertension*. 2005;23(10):1839-46.

235. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet (London, England)*. 1992;340(8828):1111-5.
236. Doshi SN, Naka KK, Payne N, Jones CJ, Ashton M, Lewis MJ, et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2001;101(6):629-35.
237. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2010;26(6):631-40.
238. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2013;168(1):344-51.
239. Xu Y, Arora RC, Hiebert BM, Lerner B, Szwajcer A, McDonald K, et al. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal Cardiovascular Imaging*. 2014;15(7):736-46.
240. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(3):505-10.
241. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(4):323-30.
242. Meredith IT, Anderson TJ, Yeung AC et al. Superoxide dismutase restores endothelial vasodilator function in human coronary arteries in vivo [abstract]. *Circulation* 1993; 88(Suppl I): I-467.
243. Vichova T, Motovska Z. Oxidative stress: Predictive marker for coronary artery disease. *Experimental and clinical cardiology*. 2013;18(2):e88-91.

244. Tüzün A, Erdil A, Inal V, Aydın A, Bağcı S, Yeşilova Z, et al. Oxidative stress and antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical biochemistry*. 2002;35(7):569-72.
245. Ikonomidis I, Michalakeas CA, Lekakis J, Paraskevaidis I, Kremastinos DT. Multimarker approach in cardiovascular risk prediction. *Disease markers*. 2009;26(5-6):273-85.
246. Bouzid D, Gargouri B, Mansour RB, Amouri A, Tahri N, Lassoued S, et al. Oxidative stress markers in intestinal mucosa of Tunisian inflammatory bowel disease patients. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2013;19(3):131-5.
247. Choghakhori R, Abbasnezhad A, Hasanvand A, Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. *Cytokine*. 2017;93:34-43.
248. Sengul Samanci N, Poturoglu S, Samanci C, Ustabasioglu FE, Koldas M, Duman AE, et al. The Relationship between Ocular Vascular Changes and the Levels of Malondialdehyde and Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Ocular immunology and inflammation*. 2020:1-5.
249. Marrocco I, Altieri F, Peluso I. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017:6501046.
250. Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2011;34(6):665-73.
251. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91(6):2546-51.
252. Landmesser U, Merten R, Spiekermann S, Büttner K, Drexler H, Hornig B. Vascular extracellular superoxide dismutase activity in patients with coronary artery

disease: relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation*. 2000;101(19):2264-70.

253. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgraduate medical journal*. 2003;79(930):195-9; quiz 8-200.

254. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 1989;170:2-6; discussion 16-9.

255. Feakins RM. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *Journal of clinical pathology*. 2013;66(12):1005-26.

256. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Aadland E, Sauar J, Lygren I, et al. Inflammatory bowel disease: re-evaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway. *Gut*. 1997;40(3):328-32.

257. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs MA, Cilissen M, Engels LG, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(2):371-83.

258. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53.

259. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2005;19 Suppl A:5a-36a.

260. Hyams JS. Standardized recording of parameters related to the natural history of inflammatory bowel disease: from Montreal to Paris. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2014;32(4):337-44.



261. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(6):1314-21.
262. Peyrin-Biroulet L, Billioud V, D'Haens G, Panaccione R, Feagan B, Panés J, et al. Development of the Paris definition of early Crohn's disease for disease-modification trials: results of an international expert opinion process. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(12):1770-6.
263. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(6):1042-50.e2.
264. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's & colitis*. 2019;13(2):144-64.
265. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(3):317-33.
266. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10080):1741-55.
267. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nature reviews Disease primers*. 2020;6(1):22.
268. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386(10006):1825-34.
269. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-month : DM*. 2018;64(2):20-57.

270. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's & colitis*. 2020;14(1):4-22.
271. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(2):135-49.
272. de Groof EJ, Stevens TW, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bosmans JE, van Dongen JM, et al. Cost-effectiveness of laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab treatment of terminal ileitis in Crohn's disease: the LIR!C Trial. *Gut*. 2019;68(10):1774-80.
273. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PMM, Hart A, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017;2(11):785-92.
274. Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR, Buskens CJ, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIR!C trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2020;5(10):900-7.
275. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's & colitis*. 2020;14(2):155-68.
276. Hendriksen C, Kreiner S, Binder V. Long term prognosis in ulcerative colitis--based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut*. 1985;26(2):158-63.
277. Stonnington CM, Phillips SF, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Prognosis of chronic ulcerative colitis in a community. *Gut*. 1987;28(10):1261-6.
278. Höie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide

population-based cohort. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(8):1692-701.

279. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994;107(1):3-11.

280. Høie O, Aamodt G, Vermeire S, Bernklev T, Odes S, Wolters FL, et al. Serological markers are associated with disease course in ulcerative colitis. A study in an unselected population-based cohort followed for 10 years. *Journal of Crohn's & colitis*. 2008;2(2):114-22.

281. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(3):444-54.

282. Miranda-García P, Chaparro M, Gisbert JP. Correlation between serological biomarkers and endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2016;39(8):508-15.

283. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Armstrong D, et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(2):332-41.

284. Thapa SD, Hadid H, Usman M, Imam W, Hassan A, Schairer J, et al. Predictors of Thiopurine Treatment Failure in Biologic-Naïve Ulcerative Colitis Patients. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(1):230-7.

285. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3):426-31.

286. Yoon JY, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59(4):829-37.

287. Leighton JA, Shen B, Baron TH, Adler DG, Davila R, Egan JV, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;63(4):558-65.
288. Park SH, Yang SK, Park SK, Kim JW, Yang DH, Jung KW, et al. Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*. 2014;28(3):125-30.
289. Kim B, Barnett JL, Klee CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(11):3258-62.
290. Odze R, Antonioli D, Peppercorn M, Goldman H. Effect of topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. *The American journal of surgical pathology*. 1993;17(9):869-75.
291. Abdelrazeq AS, Wilson TR, Leitch DL, Lund JN, Leveson SH. Ileitis in ulcerative colitis: is it a backwash? *Diseases of the colon and rectum*. 2005;48(11):2038-46.
292. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *Journal of clinical pathology*. 2004;57(12):1233-44.
293. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease--'colitis indeterminate'. *Journal of clinical pathology*. 1978;31(6):567-77.
294. Tremaine WJ. Review article: Indeterminate colitis--definition, diagnosis and management. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25(1):13-7.
295. Prenzel F, Uhlig HH. Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD - a metaanalysis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2009;3(4):277-81.
296. Witte J, Shivananda S, Lennard-Jones JE, Beltrami M, Politi P, Bonanomi A, et al. Disease outcome in inflammatory bowel disease: mortality, morbidity and therapeutic management of a 796-person inception cohort in the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2000;35(12):1272-7.

297. Spekhorst LM, Visschedijk MC, Alberts R, Festen EA, van der Wouden EJ, Dijkstra G, et al. Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(41):15374-81.
298. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(8):2080-8.
299. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2018;16(3):343-56.e3.
300. Katsanos KH, Vermeire S, Christodoulou DK, Riis L, Wolters F, Odes S, et al. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study. *Digestion*. 2007;75(2-3):113-21.
301. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*. 2004;53(12):1813-6.
302. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology*. 2018;53(3):305-53.
303. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(9):1324-38.
304. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British medical journal*. 1955;2(4947):1041-8.
305. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38(6):905-10.

306. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut*. 2011;60(1):130-3.
307. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2014;146(3):835-48.e6.
308. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, Jones R, Gaultier T, Bagin R, et al. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1218-26.e2.
309. Herfarth H, Barnes EL, Valentine JF, Hanson J, Higgins PDR, Isaacs KL, et al. Methotrexate Is Not Superior to Placebo in Maintaining Steroid-Free Response or Remission in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1098-108.e9.
310. Nielsen OH, Steenholdt C, Juhl CB, Rogler G. Efficacy and safety of methotrexate in the management of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *EClinicalMedicine*. 2020;20:100271.
311. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2005;353(23):2462-76.
312. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1194-201.
313. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(2):392-400.e3.
314. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65.e1-3.

315. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):85-95; quiz e14-5.
316. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-51.
317. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2013;369(8):699-710.
318. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Danese S, Colombel JF, Törüner M, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *The New England journal of medicine*. 2019;381(13):1215-26.
319. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England journal of medicine*. 2019;381(13):1201-14.
320. Uhlig HH, McKenzie BS, Hue S, Thompson C, Joyce-Shaikh B, Stepankova R, et al. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. *Immunity*. 2006;25(2):309-18.
321. Samuel S, Ingle SB, Dhillon S, Yadav S, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(9):1858-66.
322. Kaplan GG, Seow CH, Ghosh S, Molodecky N, Rezaie A, Moran GW, et al. Decreasing colectomy rates for ulcerative colitis: a population-based time trend study. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(12):1879-87.
323. Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(8):1228-35.

324. Triantafyllou C, Nikolaou M, Ikonomidis I, Bamias G, Papaconstantinou I. Endothelial and Cardiac Dysfunction in Inflammatory Bowel Diseases: Does Treatment Modify the Inflammatory Load on Arterial and Cardiac Structure and Function? *Current vascular pharmacology*. 2020;18(1):27-37.
325. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet (London, England)*. 1980;1(8167):514.
326. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(12):1660-6.
327. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2016;14(3):348-54.e17.
328. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *The New England journal of medicine*. 1987;317(26):1625-9.
329. Loftus EV, Reinisch W, Panaccione R, Berg S, Alperovich G, Bereswill M, et al. Adalimumab Effectiveness Up to Six Years in Adalimumab-naïve Patients with Crohn's Disease: Results of the PYRAMID Registry. *Inflammatory bowel diseases*. 2019;25(9):1522-31.
330. Papamichael K, Lin S, Moore M, Papaioannou G, Sattler L, Cheifetz AS. Infliximab in inflammatory bowel disease. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2019;10:2040622319838443.
331. Tursi A, Elisei W, Brandimarte G, Giorgetti G, Penna A, Castrignano V. Safety and effectiveness of infliximab for inflammatory bowel diseases in clinical practice. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2010;14(1):47-55.
332. Wasan SK, Kane SV. Adalimumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2011;5(6):679-84.



333. Mease PJ. Adalimumab in the treatment of arthritis. Therapeutics and clinical risk management. 2007;3(1):133-48.
334. Danese S. Mechanisms of action of infliximab in inflammatory bowel disease: an anti-inflammatory multitasker. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2008;40 Suppl 2:S225-8.
335. Kirman I, Whelan RL, Nielsen OH. Infliximab: mechanism of action beyond TNF-alpha neutralization in inflammatory bowel disease. European journal of gastroenterology & hepatology. 2004;16(7):639-41.
336. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, Brodmann M, Brutsaert DL, Chirinos JA, et al. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. European journal of heart failure. 2019;21(4):402-24.
337. Ikonomidis I, Katsanos S, Triantafyllidi H, Parissis J, Tzortzis S, Pavlidis G, et al. Pulse wave velocity to global longitudinal strain ratio in hypertension. European journal of clinical investigation. 2019;49(2):e13049.
338. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. European heart journal Cardiovascular Imaging. 2017;18(8):833-40.
339. 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. The American journal of cardiology. 2010;105(2):158-62.
340. Ikonomidis I, Lambadiari V, Pavlidis G, Koukoulis C, Kousathana F, Varoudi M, 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(2):455-62.

341. Tzortzis S, Ikonomidis I, Lekakis J, Papadopoulos C, Triantafyllidi H, Parissis J, et al. Incremental predictive value of carotid intima-media thickness to arterial stiffness for impaired coronary flow reserve in untreated hypertensives. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2010;33(4):367-73.

342. Lambadiari V, Pavlidis G, Kousathana F, Maratou E, Georgiou D, Andreadou I, et al. Effects of Different Antidiabetic Medications on Endothelial Glycocalyx, Myocardial Function, and Vascular Function in Type 2 Diabetic Patients: One Year Follow-Up Study. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(7).

343. Reindl M, Tiller C, Holzknecht M, Lechner I, Beck A, Plappert D, et al. Prognostic Implications of Global Longitudinal Strain by Feature-Tracking Cardiac Magnetic Resonance in ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2019;12(11):e009404.

344. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *European heart journal*. 2016;37(15):1196-207.

345. Ikonomidis I, Makavos G, Papadavid E, Varoudi M, Andreadou I, Gravanis K, et al. Similarities in coronary function and myocardial deformation between psoriasis and coronary artery disease: the role of oxidative stress and inflammation. *The Canadian journal of cardiology*. 2015;31(3):287-95.

346. Ikonomidis I, Papadavid E, Makavos G, Andreadou I, Varoudi M, Gravanis K, et al. Lowering Interleukin-12 Activity Improves Myocardial and Vascular Function Compared With Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Antagonism or Cyclosporine in Psoriasis. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2017;10(9).

347. Makavos G, Ikonomidis I, Andreadou I, Varoudi M, Kapniari I, Loukeri E, et al. Effects of Interleukin 17A Inhibition on Myocardial Deformation and Vascular Function in Psoriasis. *The Canadian journal of cardiology*. 2020;36(1):100-11.

348. Dimitroulas T, Hodson J, Sandoo A, Smith J, Kitas GD. Endothelial injury in rheumatoid arthritis: a crosstalk between dimethylarginines and systemic inflammation. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):32.
349. Mak A, Kow NY, Schwarz H, Gong L, Tay SH, Ling LH. Endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus - a case-control study and an updated meta-analysis and meta-regression. *Scientific reports*. 2017;7(1):7320.
350. Wällberg-Jonsson S, Caidahl K, Klintland N, Nyberg G, Rantapää-Dahlqvist S. Increased arterial stiffness and indication of endothelial dysfunction in long-standing rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2008;37(1):1-5.
351. Yang X, Chang Y, Wei W. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis. *Mediators of inflammation*. 2016;2016:6813016.
352. Hanada T, Yoshimura A. Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine & growth factor reviews*. 2002;13(4-5):413-21.
353. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018;9(6):7204-18.
354. Satoh M, Tabuchi T, Itoh T, Nakamura M. NLRP3 inflammasome activation in coronary artery disease: results from prospective and randomized study of treatment with atorvastatin or rosuvastatin. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2014;126(3):233-41.
355. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell discovery*. 2020;6:36.
356. Bamias G, Arseneau KO, Cominelli F. Cytokines and mucosal immunity. *Current opinion in gastroenterology*. 2014;30(6):547-52.
357. Bamias G, Pizarro TT, Cominelli F. Pathway-based approaches to the treatment of inflammatory bowel disease. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2016;167(1):104-15.
358. Pagnini C, Siakavellas SI, Bamias G. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Efficacy of Induction Therapy with a Second Biological Agent in Anti-TNF-

Experienced Crohn's Disease Patients. *Gastroenterology research and practice*. 2018;2018:6317057.

359. Ikonomidis I, Tzortzis S, Lekakis J, Paraskevaïdis I, Andreadou I, Nikolaou M, et al. Lowering interleukin-1 activity with anakinra improves myocardial deformation in rheumatoid arthritis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2009;95(18):1502-7.

360. Ridker PM, Howard CP, Walter V, Everett B, Libby P, Hensen J, et al. Effects of interleukin-1 $\beta$  inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012;126(23):2739-48.

361. Dindelegan CM, Faur D, Purza L, Bumbu A, Sabau M. Distress in neurocognitive disorders due to Alzheimer's disease and stroke. *Experimental and therapeutic medicine*. 2020;20(3):2501-9.

362. Corb Aron RA, Abid A, Vesa CM, Nechifor AC, Behl T, Ghitea TC, et al. Recognizing the Benefits of Pre-/Probiotics in Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus Considering the Influence of *Akkermansia muciniphila* as a Key Gut Bacterium. *Microorganisms*. 2021;9(3).

363. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *The New England journal of medicine*. 2005;352(1):20-8.

364. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *The New England journal of medicine*. 2017;377(12):1119-31.