

## \* Λειτουργικές μέθοδοι εκτίμησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στη μεταμόσχευση νεφρού

Ε. Καρκαμάνη<sup>1</sup>

Φ. Ιατρίδη<sup>1</sup>

Μ. Θεοδωρακοπούλου<sup>1</sup>

Π. Σαραφίδης<sup>1</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκριτικά με ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, ωστόσο ο κίνδυνος αυτός παραμένει υψηλότερος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, λόγω της συνέργειας παραδοσιακών και μη παραδοσιακών παραγόντων. Μεταξύ αυτών, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται να εμπλέκεται παθογενετικά τόσο στην εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου όσο και της νεφρικής δυσλειτουργίας, ενώ η βελτίωσή της συνιστά πιθανό επιπλέον όφελος της μεταμόσχευσης. Η πληθυσμογραφία φλεβικής απόφραξης (Venous Occlusion Plethysmography, VOP) ήταν η πρώτη τεχνική που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγησή της, ακολουθούμενη από διάφορες λειτουργικές μεθόδους, με πιο συχνή τη διαστολή επαγόμενη από τη ροή (Flow-Mediated Dilatation, FMD). Τα διαθέσιμα δεδομένα στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος αναδεικνύουν βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μετά τη μεταμόσχευση, ωστόσο υπάρχουν σημαντικά κενά στη βιβλιογραφία, με ελάχιστες μελέτες να αξιολογούν νέες, πιο ακριβείς τεχνικές. Για την παρούσα ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε εκτενής βιβλιογραφική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus για άρθρα που δημοσιεύθηκαν έως τον Δεκέμβριο του 2024. Παρουσιάζονται οι σύγχρονες λειτουργικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της μικροαγγειακής και ενδοθηλιακής λειτουργίας στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, εξετάζοντας τα υπάρχοντα δεδομένα για μεταβολές τους μετά τη μεταμόσχευση και συσχετίσή τους με την παρουσία συννοσηροτήτων και την πρόγνωση των ασθενών αυτών. Οι νέες μέθοδοι εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας προσφέρουν μία ολοκληρωμένη και σε πραγματικό χρόνο αξιολόγηση της μικροαγγειακής λειτουργίας και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ευρύτερα ώστε να ενισχυθούν οι γνώσεις μας σε αυτό το πεδίο.

**Λέξεις-κλειδιά:** λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, τριχοειδική λειτουργία, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, διαστολή επαγόμενη από τη ροή, μεταμόσχευση νεφρού

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ενδοθήλιο αποτελεί μία μονήρη στιβάδα κυττάρων που επενδύει την εσωτερική επιφάνεια των αιμοφόρων και λεμφικών αγγείων<sup>1,2</sup>. Διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της αγγειακής βιολογίας και σε σημαντικές διεργασίες, όπως η ρύθμιση του αγγειακού τόνου, η αγγειακή διαπερατό-

τητα, η μετακίνηση των λευκοκυττάρων, η αιμόσταση, η αγγειογένεση, οι φλεγμονώδεις διεργασίες καθώς και οι μηχανισμοί της φυσικής και επίκτητης ανοσίας<sup>1,3</sup>. Ωστόσο, τα τραυματισμένα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί να αναπτύξουν προφλεγμονώδη, προϊνωτική και προθρομβωτική δράση, ως αποτέλεσμα της έκκρισης διαφόρων τύπων κυτταροκινών και ιντερλευκινών<sup>4,5</sup>. Στον νεφρικό ιστό, η δυσλει-

\* Η παρούσα εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

<sup>1</sup> Δ' Νεφρολογική Κλινική, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Φωτεινή Ιατρίδη, MD, MSc, PhD • Κωνσταντινουπόλεως 49 • ΤΚ 54642, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: +30 6978995896 • E-mail: fotini.iatridi@gmail.com

τουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων οδηγεί σε σοβαρή διαταραχή της σπειραματικής διήθησης, καθώς και σε καταστροφή των τριχοειδών και απώλεια ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>6, 7</sup>. Το μονοξειδίο του αζώτου (NO) διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αγγειακή αναδιαμόρφωση, ενώ η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητά του αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμά της<sup>8</sup>. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει συσχετιστεί με παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) και ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), ενώ αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων στον γενικό πληθυσμό<sup>9, 10</sup>. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) συνοδεύεται από ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία σχετίζεται με την εμφάνιση δυσμενών καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων σε αυτή την ομάδα ασθενών<sup>11-13</sup>. Παρά τις ισχυρές αυτές συσχετίσεις, η χρήση δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας για την πρόβλεψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων περιορίζεται στο πεδίο της ερευνητικής δραστηριότητας και δεν έχει ενσωματωθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική, αναδεικνύοντας την ανάγκη περισσότερων μελετών που θα αξιολογήσουν τη συμπληρωματική αξία τέτοιων δεικτών στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, καθώς συνδέεται με βελτίωση της ποιότητας ζωής και της επιβίωσης<sup>14, 15</sup>. Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση<sup>16</sup>. Ωστόσο, ο κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου παραμένει σημαντικά αυξημένος (3 έως 5 φορές) σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, λόγω της συνεργικής δράσης τόσο παραδοσιακών (ΑΥ, ΣΔ, ηλικία κ.ά.) όσο και μη παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου<sup>15, 17</sup>. Μεταξύ των τελευταίων, η αγγειακή δυσλειτουργία (που περιλαμβάνει τόσο την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία όσο και την αρτηριακή σκληρία) έχει αναδειχθεί τα τελευταία χρόνια ως σημαντικός παθογενετικός μηχανισμός. Νεότερες μελέτες έχουν επίσης αναδείξει τη δυνατότητα βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας ως ένα ακόμη πιθανό όφελος της μεταμόσχευσης νεφρού<sup>3</sup>.

Τα τελευταία χρόνια έχουν καταβληθεί σημαντικές προσπάθειες για την ανάπτυξη αξιόπιστων, πρακτικών και εύχρηστων μεθόδων εκτίμησης της

ενδοθηλιακής λειτουργίας τόσο στο μικροαγγειακό όσο και στο μακροαγγειακό δίκτυο του ανθρώπινου οργανισμού<sup>18-20</sup>. Αρχικά, η πληθυσμογραφία μετά από φλεβική συμφόρηση (Venous Occlusion Plethysmography, VOP) αποτέλεσε τη μέθοδο αναφοράς για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, ενώ τα τελευταία χρόνια η μέτρηση της επαγόμενης από τη ροή διαστολής (Flow-Mediated Dilatation, FMD) του αντιβραχίου έχει καθιερωθεί ως η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος στην κλινική έρευνα<sup>18</sup>. Παράλληλα, νέες μη επεμβατικές, λειτουργικές τεχνικές, όπως η φασματοσκοπία πλησίον του υπέρυθρου φωτός (near-infrared spectroscopy, NIRS), η τριχοειδοσκόπηση δέρματος/όνυχου (nailfold capillaroscopy), η ανάλυση κοκκιδώδους αντίθεσης με λέιζερ (Laser Speckle Contrast Analysis, LASCA), καθώς και η μέτρηση διαφόρων βιοδεικτών, κερδίζουν ολοένα και περισσότερο έδαφος<sup>18, 21</sup>. Το παρόν άρθρο αποτελεί μία εκτενή ανασκόπηση των σύγχρονων λειτουργικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της μικροκυκλοφορίας και ενδοθηλιακής λειτουργίας στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, καθώς και των παραγόντων που σχετίζονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε αυτή την ομάδα ασθενών.

## ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Οι καθιερωμένες μη επεμβατικές τεχνικές εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας έχουν εφαρμοστεί αποτελεσματικά στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, προσφέροντας πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τις αγγειακές μεταβολές μετά τη μεταμόσχευση (Πίνακες 1-2). Στις επόμενες ενότητες, παρουσιάζονται οι βασικές αρχές, τα πλεονεκτήματα και οι περιορισμοί των μεθόδων αυτών, καθώς και τα κύρια ευρήματα της βιβλιογραφίας από τη χρήση τους σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

### 1. Πληθυσμογραφία μετά από φλεβική συμφόρηση

Η VOP, που αρχικά περιγράφηκε από τους Hewlett & Zwaluwenburg πριν από τουλάχιστον 90 χρόνια<sup>22</sup>, αποτέλεσε την πρώτη μέθοδο που εφαρμόστηκε για την εκτίμηση των μεταβολών της αιματικής ροής και της ενδοθηλιακής αντιδραστικότητας στον άνθρωπο<sup>18</sup>. Ωστόσο, η χρήση της στην κλινική έρευνα έχει περιοριστεί σημαντικά, κυρίως λόγω της ημιεπεμβατικής φύσης της (αρτηριακή παρακέντηση) και του σχετικά μεγάλου χρόνου που απαιτείται για

**Πίνακας 1.** Κύρια πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των λειτουργικών μεθόδων αξιολόγησης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
<b>VOP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Υψηλή αναπαραγωγιμότητα και εγκυρότητα</li> <li>Αξιολόγηση σε ηρεμία και μετά από τοπική έγχυση αγγειοδραστικών παραγόντων</li> <li>Αγγειακή περιοχή: αγγεία του αντιβραχίου</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ημι-επεμβατική</li> <li>Χρονοβόρα</li> </ul>
<b>FMD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μέθοδος αναφοράς</li> <li>Οικονομική και απλή</li> <li>Συσχέτιση με τη στεφανιαία λειτουργία</li> <li>Πολλές μελέτες</li> <li>Αγγειακή περιοχή: βραχιόνια αρτηρία</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μειωμένη αναπαραγωγιμότητα</li> <li>Απαιτείται καλά εκπαιδευμένο προσωπικό και εμπειρία</li> <li>Αυστηρά πρωτόκολλα</li> <li>Υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ του ίδιου και διαφορετικών αξιολογητών</li> </ul>
<b>LDF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Απλή και μη επεμβατική</li> <li>Συνεχής μέτρηση ροής αίματος κατά τη διάρκεια άσκησης</li> <li>Συνδυασμός με τεστ αντιδραστικότητας</li> <li>Αγγειακή περιοχή: μικροκυκλοφορία δέρματος</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Απαιτείται καλά εκπαιδευμένο προσωπικό και εμπειρία</li> <li>Μειωμένη αναπαραγωγιμότητα (σε σύγκριση με LASCA)</li> </ul>
<b>LASCA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Απλή και μη επεμβατική</li> <li>Συνεχής και σε πραγματικό χρόνο μέτρηση ροής αίματος</li> <li>Αγγειακή περιοχή: μικροκυκλοφορία δέρματος</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Απαιτείται καλά εκπαιδευμένο προσωπικό και εμπειρία</li> <li>Τεχνικά σφάλματα λόγω κινήσεων</li> </ul>
<b>NIRS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μη επεμβατική και οικονομική</li> <li>Αξιολόγηση σε ηρεμία και κατά τη διάρκεια άσκησης</li> <li>Μέτρηση κατανάλωσης O<sub>2</sub> στους ιστούς</li> <li>Πρόσθετες μετρήσεις κατά την άσκηση</li> <li>Αγγειακή περιοχή: μικροκυκλοφορία μυών</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Το πάχος του υποδόριου λίπους λειτουργεί ως παράγοντας σύγχυσης</li> <li>Πιθανός παράγοντας σύγχυσης: μυοσφαιρίνη</li> </ul>
<b>Τριχοειδοσκόπηση δέρματος/όνυχος</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Απλή και μη επεμβατική</li> <li>Βιντεο-τριχοειδοσκόπηση: αξιολόγηση 3 φάσεων</li> <li>Αγγειακή περιοχή: μικροκυκλοφορία ονυχιαίας πτυχίς</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Απαιτείται ειδικευμένο προσωπικό και ακρίβεια</li> </ul>
<b>Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας</b>	<p><b>Μέθοδος αραίωσης ιχνηθέτη:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Άμεση μέτρηση του όγκου του γλυκοκάλυκα</li> <li>Αγγειακή περιοχή: υπογλώσσια μικροκυκλοφορία</li> </ul> <p><b>OPS και SDF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Απλές και μη επεμβατικές</li> <li>Χρήση στο κρεβάτι ασθενή</li> <li>Αγγειακή περιοχή: υπογλώσσια μικροκυκλοφορία</li> </ul>	<p><b>Μέθοδος αραίωσης ιχνηθέτη:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Επεμβατική</li> <li>Χρονοβόρα</li> </ul> <p><b>OPS και SDF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Έμμεσες τεχνικές</li> </ul>
<b>PAT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Απλή και μη επεμβατική</li> <li>Ανεξάρτητη από τον χειριστή</li> <li>Υψηλή αναπαραγωγιμότητα</li> <li>Μεγάλες μελέτες αποτελεσμάτων</li> <li>Αγγειακή περιοχή: μικροκυκλοφορία δακτύλου</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων</li> <li>Ευαισθησία των ανιχνευτών</li> </ul>

VOP: πληθυσμογραφία φλεβικής απόφραξης, FMD: διαστολή επαγόμενη από τη ροή, LDF: ροομετρία με λέιζερ Doppler, LASCA: ανάλυση κοκκιδώδους αντίθεσης με λέιζερ, NIRS: φασματοσκοπία πλησίον του υπέρυθρου φωτός, OPS: τεχνική απεικόνισης φάσματος με ορθογώνια πόλωση, SDF: τεχνική σκοτεινού πεδίου παράπλευρης εκπομπής, PAT: τοπομετρία περιφερικών αρτηριών

την εφαρμογή της<sup>23, 24</sup> (Πίνακας 1). Η βασική αρχή της μεθόδου είναι απλή: όταν η φλεβική ροή από έναν ιστό αναστέλλεται, ενώ η αρτηριακή ροή παραμένει ανεπηρέαστη, οι μεταβολές στον όγκο του ιστού είναι άμεσα ανάλογες με τον ρυθμό της αρτηριακής εισροής<sup>18, 24</sup>. Η μέθοδος απαιτεί τη χρήση αυτόματα βαθμονομημένων αισθητήρων τάσης, οι οποίοι τοποθετούνται ως δακτύλιοι γύρω από το άκρο που εξετάζεται, ενώ το αντίθετο άκρο χρησιμοποιείται ως μάρτυρας<sup>24, 25</sup>. Συνήθως, εφαρμόζεται πίεση φουσκώματος 40-50 mmHg για διαστήματα

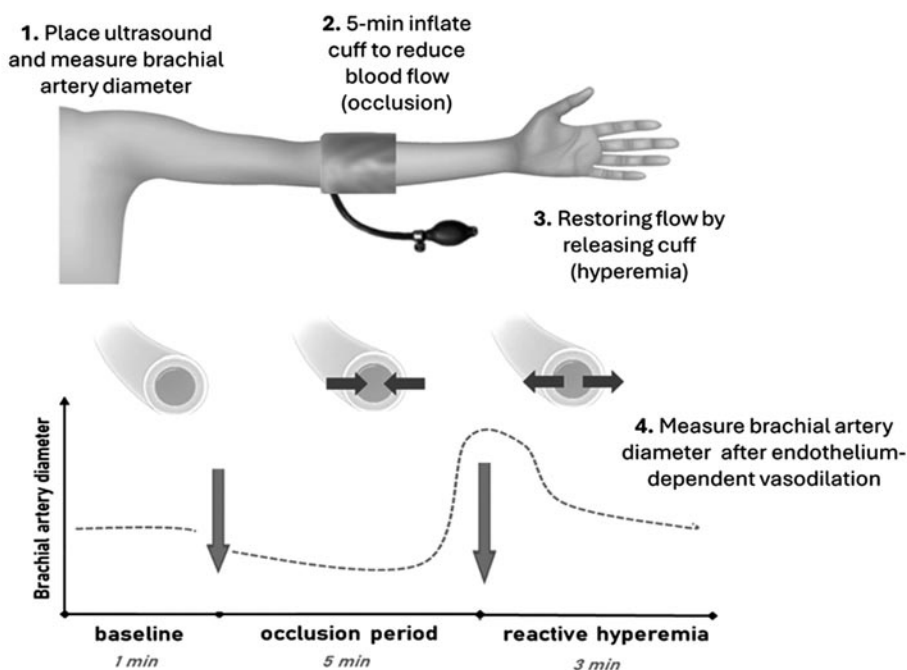
των 10 δευτερολέπτων, ακολουθούμενη από διαστήματα αποφόρτισης των 5 δευτερολέπτων<sup>24-26</sup>, και η αγγειακή λειτουργία αξιολογείται με την παρακολούθηση των μεταβολών στον όγκο του αντιβραχίου μετά από αντιδραστική υπεραιμία ή την έγχυση αγγειοδραστικών ουσιών, όπως η ακετυλοχολίνη και το νιτροπρωσσικό νάτριο<sup>18, 24</sup>. Η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή στο αντιβράχιο αξιολογείται μέσω ενδαρτηριακής έγχυσης ενδοθηλιακών αγωνιστών όπως η ακετυλοχολίνη και η βραδυκινίνη<sup>18</sup>. Η ενδαρτηριακή έγχυση παραγό-

ντων που οδηγούν άμεσα σε χάλαση των λείων μυϊκών αγγειακών ινών (π.χ. νιτρούδη) χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ανεξάρτητης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής<sup>18</sup>. Για την αντιμετώπιση των μεθοδολογικών περιορισμών που σχετίζονται με τη μεταβλητότητα της βασικής ροής αίματος στο αντιβράχιο, η επίδραση της ακετυλοχολίνης μπορεί να αξιολογηθεί κατά τη διάρκεια της έγχυσης του νιτρο-L-αργινίνη μεθυλεστέρα (L-NAME), ο οποίος αναστέλλει τη συνθετάση του NO και μειώνει τη βασική ροή αίματος. Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει την άμεση σύγκριση της αγγειοδιασταλτικής δράσης της ακετυλοχολίνης υπό συνθήκες ελέγχου και αναστολής της συνθετάσης του NO, ελαχιστοποιώντας αποτελεσματικά τις παρεμβολές από τις διαφορές στη βασική αιματική ροή<sup>27, 28</sup>.

Με βάση τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, υπάρχει μόνο μία μικρή κλινική μελέτη που αξιολόγησε την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με τη χρήση της τεχνικής VOP σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Η μελέτη συμπεριέλαβε 8 ασθενείς που αξιολογήθηκαν δύο φορές (στην αιμοκάθαρση και μετά τη μεταμόσχευση) και 8 αντίστοιχους μάρτυρες. Τα κύρια ευρήματα ήταν ότι τόσο η εξαρτώμενη όσο και η ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή ήταν μειωμένες στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση σε σύγκριση με τους μάρτυρες, αλλά οι τιμές τους παρουσίασαν σημαντική βελτίωση μετά τη μεταμόσχευση<sup>29</sup>.

## 2. Διαστολή επαγόμενη από τη ροή

Η FMD είναι μια καλά τεκμηριωμένη, απλή, οικονομική και μη επεμβατική μέθοδος αξιολόγησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε αγγεία όπως η βραχιόνια, η κερκιδική και η μηριαία αρτηρία<sup>30</sup> και αποτελεί τη συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδο αξιολόγησης τόσο της εξαρτώμενης όσο και της ανεξάρτητης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής στην κλινική έρευνα<sup>31, 32</sup>. Η βασική αρχή της μεθόδου στηρίζεται στην ικανότητα των αρτηριών να ανταποκρίνονται σε μηχανικά ή χημικά ερεθίσματα με αγγειοδιαστολή. Η τεχνική της FMD περιλαμβάνει τη μέτρηση με υπερηχογράφημα της διαμέτρου της αρτηρίας σε κατάσταση ηρεμίας και μετά την εφαρμογή ενός ερεθίσματος (είτε μετά από υπεραιμία λόγω άρσης της απόφραξης είτε μετά από χορήγηση φαρμάκου)<sup>32</sup>. Η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή αξιολογείται κυρίως μέσω της μέτρησης της αντιδραστικής υπεραιμίας (μετά από απόφραξη της αρτηρίας διάρκειας 5 λεπτών με τη χρήση περιχειρίδας και επανααιμάτωσης διάρκειας 3 λεπτών). Η ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή αξιολογείται μετά από τη χορήγηση παραγόντων που οδηγούν σε απελευθέρωση NO, όπως η νιτρογλυκερίνη (Εικόνα 1)<sup>27, 32</sup>. Η FMD ορίζεται ως το ποσοστό μεταβολής της διαμέτρου της αρτηρίας σε σύγκριση με την ηρεμία. Από παθοφυσιολογικής άποψης, αντανάκλα την εξαρτώμενη από το ενδο-



Εικόνα 1. Αξιολόγηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με την τεχνική της διαστολής επαγόμενης από τη ροή (FMD).

θήλιο ικανότητα χαλάρωσης ενός αγγείου, σε απάντηση στην αύξηση της ροής του αίματος και της τοιχωματικής τάσης, η οποία διαμεσολαβείται κυρίως από την παραγωγή NO. Αξίζει να σημειωθεί ότι η FMD του αντιβραχίου σχετίζεται στενά με την ενδοθηλιακή λειτουργία των στεφανιαίων αγγείων και αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της βιοδιαθεσιμότητας του NO σε διάφορους πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με XNN<sup>21,33</sup>. Ωστόσο, η εφαρμογή της στην καθημερινή κλινική πράξη παρουσιάζει δυσκολίες, όπως σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ διαφορετικών αλλά και του ίδιου εξεταστή, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει τη δυνατότητα αναπαραγωγής των αποτελεσμάτων (Πίνακας 1)<sup>27, 31</sup>. Για τον λόγο αυτό, απαιτούνται τυποποιημένα πρωτόκολλα και έμπειροι χειριστές<sup>31</sup>, καθώς και σωστή προετοιμασία των εξεταζόμενων, με έλεγχο φυσικών, περιβαλλοντικών και φαρμακευτικών παραγόντων, για την ελαχιστοποίηση συγχυτικών παραγόντων στη μέτρηση της αγγειακής αντιδραστικότητας<sup>18, 21</sup>.

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις μελέτες που χρησιμοποιούσαν τη μέθοδο FMD για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Αρκετές από αυτές μελέτησαν προοπτικά τη μικροαγγειακή λειτουργία σε ασθενείς πριν και μετά από τη μεταμόσχευση νεφρού. Στη μελέτη των Yilmaz et al., διαπιστώθηκε χαμηλότερη FMD σε 27 ασθενείς με XNN σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, με σημαντική βελτίωση κατά τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση νεφρού<sup>34</sup>. Σε μια άλλη μελέτη που εξέτασε 22 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος στους 6 και 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, φάνηκε πως οι τιμές FMD στον 12ο μήνα ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με τον 6ο ( $p < 0,001$ )<sup>35</sup>. Οι Caglar et al.<sup>36</sup> εξέτασαν τη σχέση μεταξύ ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και επιπέδων φετουίνης A σε 42 ασθενείς με XNN πριν και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Τα επίπεδα της FMD παρουσίασαν σημαντική αύξηση μετά τη μεταμόσχευση, ενώ διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ φετουίνης A και FMD τόσο πριν όσο και μετά τη μεταμόσχευση<sup>36</sup>. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν και σε άλλες μελέτες που ανέδειξαν τη βελτίωση της FMD μετά από μεταμόσχευση νεφρού<sup>37-39</sup>. Σε μια άλλη προοπτική μελέτη, οι Yilmaz et al.<sup>37</sup> αξιολόγησαν 175 ασθενείς πριν και 180 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση και διαπίστωσαν ότι τόσο η εξαρτώμενη όσο και η ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή παρουσίασαν βελτίωση μετά τη μεταμόσχευση. Τέλος, σε πιο πρόσφατη μελέτη σε 60 λήπτες

νεφρικού μοσχεύματος<sup>40</sup>, περιέγραψαν σημαντική βελτίωση της FMD 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, ενώ οι τιμές της ανεξάρτητης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής δεν μεταβλήθηκαν.

Σε μία προοπτική μελέτη κοόρτης σε 152 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με μέση διάρκεια παρακολούθησης 6,5 έτη εξετάστηκε η σχέση της FMD στη βραχιόνια αρτηρία με τη θνησιμότητα και την επιβίωση του μοσχεύματος<sup>41</sup>. Τα χαμηλότερα επίπεδα FMD συσχετίστηκαν με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας, με κρίσιμο όριο το 5,36% ( $p < 0,01$ ). Τιμές FMD κάτω από αυτό το όριο σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο θανάτου [Hazard Ratio, HR 9,80, 95% confidence intervals (CI) 1,29-74,62] και αυξημένο κίνδυνο απώλειας του μοσχεύματος ανεξαρτήτως θανάτου (HR 7,80, 95% CI 1,83-33,30)<sup>41</sup>. Τέλος, σε μία μελέτη χρονικής τομής που αξιολόγησε την FMD σε 15 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος πριν και δύο ώρες μετά τη χορήγηση κυκλοσπορίνης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της FMD στη δεύτερη ώρα σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές ( $5,3\% \pm 3,6\%$  έναντι  $9,1\% \pm 5,5\%$ ,  $p < 0,014$ ), χωρίς στατιστικά σημαντικές μεταβολές στην ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή<sup>42</sup>.

### 3. Ροομετρία με λέιζερ Doppler

Η τεχνική Laser Doppler Flowmetry (LDF) επιτρέπει τη συνεχή, μη επεμβατική αξιολόγηση της λειτουργίας της μικροκυκλοφορίας του δέρματος, βασισμένη στη διάχυση και διάθλαση του φωτός από δέσμη λέιζερ<sup>18, 43</sup>. Η μέθοδος μπορεί να συνδυαστεί με αντιδραστική υπεραϊμία μετά από απόφραξη, θερμική υπεραϊμία, ιοντοφόρηση σε συνδυασμό με χορήγηση αγγειοδραστικών ουσιών, καθώς και με μικροδιάλυση φαρμακολογικών παραγόντων, προκειμένου να εκτιμήσει την αντιδραστικότητα της μικροκυκλοφορίας του δέρματος<sup>18</sup>, ωστόσο η χαμηλή αναπαραγωγιμότητα των αποτελεσμάτων και το υψηλό κόστος αποτελούν περιοριστικούς παράγοντες στη χρήση της (Πίνακας 1)<sup>44</sup>.

Μέχρι σήμερα, αν και αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τη μέθοδο LDF για τη διερεύνηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στον γενικό πληθυσμό ασθενών με XNN, οι μελέτες σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος παραμένουν περιορισμένες<sup>45-47</sup>. Σε μία μελέτη χρονικής τομής σε 112 ασθενείς φάνηκε ότι οι παράμετροι της LDF, τόσο σε κατάσταση ηρεμίας όσο και μετά από αντιδραστική υπεραϊμία, δεν διέφεραν μεταξύ ασθενών με και χωρίς τοξικότητα από κυκλοσπορίνη, η οποία είχε επιβιωθεί με βιοψία μοσχεύματος<sup>48</sup>. Επιπλέον, σε μία

**Πίνακας 2. Μελέτες που χρησιμοποίησαν την FMD για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού.**

Μελέτη	Τύπος	Πληθυσμός	Παράμετροι	Αποτελέσματα
<b>Mercanoglu et al., 2004</b> <sup>42</sup>	Χροניתής τομής	15 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	FMD, NMD πριν και 2 ώρες μετά τη μεταμόσχευση	H FMD των ληπτών ήταν σημαντικά χαμηλότερη έναντι των μαρτύρων πριν τη μεταμόσχευση ( $9,1 \pm 5,5\%$ έναντι $15,2 \pm 7,2\%$ , $p < 0,001$ ). Στις 2 ώρες μετά την μεταμόσχευση, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της FMD ( $5,3 \pm 3,6\%$ έναντι $9,1 \pm 5,5\%$ , $p < 0,014$ ), χωρίς σημαντικές αλλαγές στην NMD και τη βασική διάμετρο.
<b>Yilmaz et al., 2005</b> <sup>34</sup>	Προοπτική (πριν-μετά τη μεταμόσχευση)	27 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 23 μάρτυρες	FMD ADPN ADMA hs-CRP πριν και 1 μήνα μετά τη μεταμόσχευση	Τα επίπεδα ADMA και hs-CRP άρχισαν να μειώνονται από την πρώτη ημέρα μετά τη μεταμόσχευση, αλλά παρέμειναν υψηλότερα σε σχέση με αυτά των μαρτύρων. H FMD ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς και βελτιώθηκε σημαντικά την 28η ημέρα ( $4,77 \pm 0,70\%$ πριν, $7,63 \pm 0,80\%$ μετά, $p < 0,001$ ). Αρνητική συσχέτιση μεταξύ FMD και ADMA πριν και μετά τη μεταμόσχευση ( $r = -0,652$ και $r = 0,746$ , αντίστοιχα, $p < 0,001$ ). Τα επίπεδα ADPN άρχισαν να μειώνονται από την 3η ημέρα μετά τη μεταμόσχευση.
<b>Oflaz et al., 2006</b> <sup>35</sup>	Προοπτική (πριν-μετά τη μεταμόσχευση)	22 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	FMD πριν και 6, 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	H FMD πριν τη μεταμόσχευση ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τον 6ο και 12ο μήνα ( $6 \pm 3,7\%$ , $8,3 \pm 2,3\%$ και $12,1 \pm 3,6\%$ αντίστοιχα, $p < 0,001$ ).
<b>Caglar et al., 2007</b> <sup>36</sup>	Προοπτική (πριν-μετά τη μεταμόσχευση)	42 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 42 μάρτυρες	FMD, NMD hs-CRP Φετουίνης ACIMT 2 εβδομάδες πριν και 1, 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Οι τιμές FMD και NMD βελτιώθηκαν σημαντικά στους 1 και 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ( $4,44 \pm 0,71\%$ και $10,11 \pm 0,90\%$ σε $6,87 \pm 0,84\%$ και $11,54 \pm 0,65\%$ , $p < 0,001$ ). Επίπεδα φετουίνης A στους 3 μήνες σημαντικά υψηλότερα από εκείνα του πρότυπου μήνα ( $40,63 \pm 2,15$ έναντι $48,66 \pm 2,27$ ng/mL, $p < 0,001$ ). Φετινή συσχέτιση μεταξύ φετουίνης A και FMD τόσο πριν όσο και μετά τη μεταμόσχευση ( $r = 0,531$ και $r = 0,57$ , $p < 0,001$ ). Οι τιμές CIMT και τα επίπεδα hs-CRP μειώθηκαν σημαντικά μετά τη μεταμόσχευση.
<b>Yilmaz et al., 2009</b> <sup>39</sup>	Προοπτική (πριν-μετά τη μεταμόσχευση)	58 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	FMD, NMD hs-CRP ADPN πριν και 1, 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	H FMD και η NMD βελτιώθηκαν σημαντικά 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ( $5,2\%$ και $11,2\%$ σε $6,2\%$ και $12,0\%$ , $p < 0,001$ ). Τα επίπεδα ADPN μειώθηκαν σημαντικά στους 1 και 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ( $p < 0,005$ ). Τιμές FMD και NMD ήταν σημαντικά χαμηλότερες στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες, ενώ τα επίπεδα της ADPN και hs-CRP πριν τη μεταμόσχευση ήταν σημαντικά υψηλότερα ( $p < 0,001$ ).
<b>Yilmaz et al., 2013</b> <sup>37</sup>	Προοπτική (πριν-μετά τη μεταμόσχευση)	175 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	FMD, NMD sTWEAK ADMA hs-CRP eGFR πριν και 180 μέρες μετά τη μεταμόσχευση	Βελτίωση των τιμών FMD και NMD μετά τη μεταμόσχευση ( $5,2 \pm 0,7\%$ σε $6,6 \pm 0,9\%$ και $12,0 \pm 0,9\%$ σε $12,6 \pm 0,8\%$ , $p < 0,001$ ). H FMD συσχετίστηκε θετικά με το ποσοστό αύξησης των επιπέδων sTWEAK. Τα επίπεδα ADMA συσχετίστηκαν θετικά με τη μείωση της hs-CRP και αρνητικά με την αύξηση του eGFR.
<b>Sharma et al., 2014</b> <sup>40</sup>	Προοπτική (πριν-μετά τη μεταμόσχευση)	108 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 38 μάρτυρες	FMD, NMD eGFR πριν και 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	H FMD σε ασθενείς με eGFR $15-60$ και $<15$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ήταν $12,9\%$ και $8,8\%$ ( $29\%$ και $52\%$ χαμηλότερα από τους μάρτυρες, $p = 0,05$ ), υποδηλώνοντας μείωση της FMD σε μεγαλύτερα επίπεδα της ΧΝΝ. 2 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, η FMD βελτιώθηκε σημαντικά ( $9,1 \pm 5,9\%$ σε $15,7 \pm 6,8\%$ , $p < 0,001$ ), ενώ η μέση NMD δεν μεταβλήθηκε. Η FMD σε ασθενείς με ΧΝΝ ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τους μάρτυρες ( $9,1 \pm 6,5\%$ έναντι $18,3 \pm 5,7\%$ , $p < 0,001$ ). Σε ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή, η FMD ήταν χαμηλότερη από αυτούς σε αιμοκάθαρση ( $8,2 \pm 8,8\%$ έναντι $9,2 \pm 6,2\%$ , $p = 0,06$ ).

συνεχίζεται

**Πίνακας 2. συνέχεια**

Μελέτη	Τύπος	Πληθυσμό	Παράμετροι	Αποτελέσματα
<b>Junarta et al., 2020<sup>38</sup></b>	Προοπτική (πριν-μετά τη μεταμόσχευση)	18 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 17 υγιείς μίστυρες	FMD, NMD CCA-IMT eGFR cf-PWV	Δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ ασθενών και υγιών μιστόρων πριν τη μεταμόσχευση. Η FMD μειώθηκε (-1,52 ± 2,74%, p = 0,03), ενώ η cf-PWV (0,62 ± 1,06, p = 0,03) και η CCA-IMT αυξήθηκαν (0,35 ± 0,53, p = 0,2) στους λήπτες μοσχεύματος. Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ eGFR και FMD.
<b>Langberg et al., 2021<sup>41</sup></b>	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	152 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	FMD Καρδιαγγειακά συμβλήματα (follow-up 6,5 χρόνια)	Η θνησιμότητα αυξήθηκε με τιμές FMD κάτω από 5%, χωρίς επιπλέον μεταβολές με περαιτέρω μείωση (p < 0,01). Τιμή ορίου FMD ≤ 5,36% ορίστηκε ως ένδειξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και συσχέτιστηκε με θανατηφόρα έξβαση.

ADMA: ασύμμετρο διμεθυλαργινίνη, ADPN: αδιπνεαγίνη, CCA-IMT: πάχος του έσω και μέσου χιτώνα της καρωτίδας, CVD: καρδιαγγειακή νόσος, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, FMD: διαστολή επασφίμενη από τη ροή, hs-CRP: υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, NMD: διαστολή με νιτρογλυκερίνη, sTWEAK: διαλυτός παράγοντας επαγωγής απόπτωσης-τύπου TNF, XNN: χρόνια νεφρική νόσος

μελέτη ασθενών με ΣΔ τύπου 1, διαπιστώθηκε ότι ο χρόνος επίτευξης μέγιστης ταχύτητας ροής των ερυθρών αιμοσφαιρίων στα τριχοειδή κατά τη διάρκεια υπεραιμίας ήταν φυσιολογικός στην ομάδα εκείνων που υπεβλήθησαν σε συνδυασμένη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος, ενώ ήταν σημαντικά παρατεταμένος στην ομάδα των ασθενών εν αναμονή μεταμόσχευσης<sup>49</sup>.

**4. Ανάδυση κοκκιώδους αντίθεσης με λείζερ**

Η μέθοδος LASCA αποτελεί μια νεότερη, μη επεμβατική τεχνική βασισμένη σε λείζερ, η οποία επιτρέπει την εκτίμηση της ροής του αίματος στη μικροκυκλοφορία του δέρματος<sup>50</sup>. Συγκριτικά με την LDF, η τεχνική επικεντρώνεται στην παρακολούθηση των επιφανειακών μικροαγγείων του δέρματος και παρουσιάζει βελτιωμένη αναπαραγωγιμότητα όταν συνδυάζεται με λειτουργικές δοκιμασίες, όπως η αντιδραστική υπεραιμία μετά από απόφραξη και η τοπική θερμική υπεραιμία<sup>50</sup>. Μέχρι σήμερα, η LASCA έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της λειτουργίας της μικροκυκλοφορίας σε διάφορους πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων ασθενών υπό αιμοκάθαρση<sup>19, 51-53</sup>. Ωστόσο, σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα, δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν εφαρμόσει τη συγκεκριμένη μέθοδο σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

**5. Φασματοσκοπία πλησίον του υπέρυθρου φωτός**

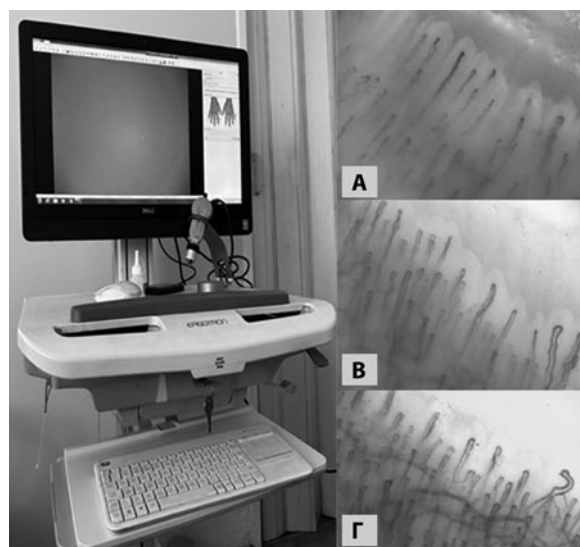
Η τεχνική NIRS αποτελεί μία μη επεμβατική, χαμηλού κόστους τεχνική, που επιτρέπει τη μέτρηση της οξυγόνωσης και της λειτουργίας της μικροκυκλοφορίας σε διάφορους ανθρώπινους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου και των σκελετικών μυών<sup>54-56</sup>. Η μέθοδος NIRS γίνεται με συσκευή που χρησιμοποιεί πηγή φωτός κοντά στο υπέρυθρο φάσμα σε συνδυασμό με κατάλληλο ανιχνευτή<sup>56</sup> και βασίζεται στο γεγονός ότι, κατά την εφαρμογή της, η απορρόφηση του εγγύς υπέρυθρου από την αιμοσφαιρίνη και τη μυοσφαιρίνη εξαρτάται από την κατάσταση οξυγόνωσης τους<sup>57</sup>. Η μέθοδος NIRS χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της αιματικής ροής και της λειτουργίας της μικροκυκλοφορίας, της οξειδωτικής ικανότητας και της κατανάλωσης οξυγόνου των μυών, και μπορεί να εφαρμοστεί τόσο σε κατάσταση ηρεμίας όσο και κατά τη διάρκεια σωματικής άσκησης ή μετά από χειρισμό απόφραξης/επαναιμάτωσης<sup>58</sup>.

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που χρησιμοποίησαν τη μέθοδο NIRS για την αξιολόγηση της λειτουργίας

της μικροκυκλοφορίας σε διάφορους πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ΑΥ, ΧΝΝ και ΣΔ<sup>58-60</sup>. Μεταξύ αυτών, μόνο μία έχει πραγματοποιηθεί σε 10 παιδιά πριν και μετά από μεταμόσχευση νεφρού και 10 υγιείς μάρτυρες, η οποία χρησιμοποίησε τη μέθοδο NIRS για την εκτίμηση του οξειδωτικού μεταβολισμού στον σκελετικό μυ κατά την άσκηση πριν και 4 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση. Στη συγκεκριμένη μελέτη, ο ρυθμός αρχικής μείωσης της απο-οξυγόνωσης αιμοσφαιρίνης/μυοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια αρτηριακής απόφραξης μετά από άσκηση σε σχέση με τις τιμές ηρεμίας, που αποτελεί δείκτη της κατανάλωσης οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια, καθώς και ο χρόνος αποκατάστασης μετά την άσκηση, που αποτελεί δείκτη παροχής οξυγόνου στον μυ και αερόβιας ικανότητας, ήταν χαμηλότεροι στα παιδιά πριν από τη μεταμόσχευση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Μετά τη μεταμόσχευση και οι δύο δείκτες βελτιώθηκαν σημαντικά ( $p < 0,01$  και  $p < 0,05$ , αντίστοιχα) και οι τιμές τους ήταν συγκρίσιμες με αυτές της ομάδας ελέγχου<sup>61</sup>.

## 6. Τριχοειδοσκόπηση δέρματος/όνυχο

Στις μέρες μας, η χρήση της τριχοειδοσκόπησης για την εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας έχει αυξηθεί σημαντικά<sup>62, 63</sup>. Η συσκευή τριχοειδοσκόπησης ανιχνεύει τα τριχοειδή στο δέρμα της άπω φάλαγγας, κοντά στη γραμμή των τελικών τριχοειδών, στο μέσο της κοίτης του νυχιού<sup>62</sup>. Η τριχοειδική ερήμωση ορίζεται ως η μείωση της πυκνότητας των τριχοειδών ανά οπτικό πεδίο και διακρίνεται σε δομική, που αφορά σε μείωση του απόλυτου αριθμού των τριχοειδών στον ιστό, και λειτουργική, που αφορά στη μείωση των πληρούμενων τριχοειδών χωρίς μείωση του συνολικού αριθμού τους<sup>64, 65</sup>. Επέκταση της μεθόδου της απλής τριχοειδοσκόπησης αποτελεί η βιντεο-τριχοειδοσκόπηση (videocapillaroscopy) και αποτελεί ασφαλή, αξιόπιστη, μη επεμβατική μέθοδο, η οποία παρέχει άμεση εκτίμηση των δομικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών των τριχοειδών, κατά τη διάρκεια τριών διαφορετικών φάσεων: σε κατάσταση ηρεμίας, κατά τη διάρκεια υπεραϊμίας μετά από αρτηριακή απόφραξη και μετά από φλεβική συμφόρηση (Εικόνα 2)<sup>62, 64-66</sup>. Η εκτίμηση της τριχοειδικής πυκνότητας κατά τη φλεβική συμφόρηση θεωρείται η πιο αξιόπιστη μέθοδος για τον υπολογισμό του ανατομικού αριθμού των τριχοειδών, καθώς μπορεί να αποκαλύψει μη αιματούμενα τριχοειδή που δεν είναι ορατά με την απλή τριχοειδοσκόπηση. Από την άλλη πλευρά, η φάση της αντιδραστικής υπε-



**Εικόνα 2.** Αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας του δέρματος με βιντεο-τριχοειδοσκόπηση της τριχοειδικής αγκύλης των νυχιών. (Α) βασική πυκνότητα τριχοειδών, (Β) πυκνότητα τριχοειδών κατά την επαναπλήρωση στη διάρκεια της αντιδραστικής υπεραϊμίας μετά από απόφραξη, (Γ) πυκνότητα τριχοειδών μετά από φλεβική συμφόρηση.

ραϊμίας μετά από απόφραξη αξιολογεί τη λειτουργική επαναπλήρωση των αρχικά μη αιματούμενων τριχοειδών<sup>66</sup>.

Μέχρι στιγμής, οι μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει την τριχοειδοσκόπηση σε λίπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι εξαιρετικά περιορισμένες. Οι Cheung et al. σε δύο παλαιότερες μελέτες που περιελάμβαναν ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και συνδυασμένη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος έδειξαν σημαντική βελτίωση της μικροαγγειακής λειτουργίας μετά τη μεταμόσχευση<sup>67, 68</sup>. Μια πιο πρόσφατη συγχρονική μελέτη που συμπεριελάμβανε 6 ασθενείς με μεταμόσχευση άκρου, 12 με μεταμόσχευση νεφρού και 12 υγιείς μάρτυρες, έδειξε ότι ο αριθμός των τριχοειδών ήταν μειωμένος στους ασθενείς με μεταμόσχευση άκρου, ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των μεταμοσχευμένων νεφρού και των μαρτύρων<sup>69</sup>. Τέλος, στην προαναφερθείσα μελέτη σε 112 λίπτες νεφρικού μοσχεύματος με και χωρίς τοξικότητα από κυκλοσπορίνη, χρησιμοποιώντας δυναμική τριχοειδοσκόπηση με και χωρίς ενδοφλέβια χορήγηση φθορισσείνης νατρίου (NaF), διαπίστωσαν παρόμοια επίπεδα τριχοειδικής ροής μεταξύ των ομάδων, ενώ ο χρόνος επίτευξης μέγιστης φθορίζουσας έντασης μετά τη χορήγηση NaF ήταν σημαντικά παρατεταμένος στους ασθενείς με θετική συγκριτικά με εκείνους με αρνητική βιοψία<sup>48</sup>.

## 7. Ενδοθηλιακός γλυκοκάλλυκας

Ο γλυκοκάλλυκας αποτελεί ένα σύνθετο δίκτυο πρωτεογλυκανών και γλυκολιπιδίων που καλύπτει την ενδοθηλιακή επιφάνεια των αγγείων και προστατεύει τα ενδοθηλιακά κύτταρα από την άμεση επαφή με τα κυκλοφορούντα αιμοσφαίρια<sup>18, 70</sup>. Η εκτίμηση του γλυκοκάλλυκα μπορεί να πραγματοποιηθεί με επεμβατικές μεθόδους, όπως η μέθοδος αραιώσης ιχνηθέτη, ή με μη επεμβατικές τεχνικές όπως η τεχνική της απεικόνισης φάσματος με ορθογώνια πόλωση (Orthogonal Polarization Spectral, OPS) και η τεχνική σκοτεινού πεδίου παράπλευρης εκπομπής (Sidestream Dark Field, SDF)<sup>18, 71</sup>. Με την επεμβατική τεχνική, ο συνολικός όγκος του συστηματικού γλυκοκάλλυκα μπορεί να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας έναν διαπερατό ιχνηθέτη, όπως η δεξτράνη 40 (Dextran 40), και έναν μη διαπερατό ιχνηθέτη, όπως ερυθροκύτταρα σημασμένα με φλουορεσκειΐνη<sup>18, 72</sup>. Ωστόσο, οι μη επεμβατικές μέθοδοι OPS και SDF χρησιμοποιούνται ολοένα και πιο συχνά τα τελευταία χρόνια λόγω της απλότητας, της μη επεμβατικής φύσης και της ταχύτητας της διαδικασίας<sup>73-76</sup>. Δείκτης εκτίμησης του πάχους του γλυκοκάλλυκα είναι η περιοχή διάχυσης των ερυθρών (Perfused Boundary Region, PBR) που υπολογίζεται ως η απόσταση μεταξύ της στήλης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και του αδιαπεράστου στα ερυθρά γλυκοκάλλυκα<sup>77, 78</sup>. Υψηλές τιμές PBR αποτελούν έμμεσο δείκτη βλάβης ή λέπτυνσης του γλυκοκάλλυκα και, κατά συνέπεια, δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου<sup>78</sup>. Εκτός από τις λειτουργικές μεθόδους που αναφέρθηκαν παραπάνω, η μέτρηση στον ορό προϊόντων αποδόμησης του γλυκοκάλλυκα (θειική ηπαράνη, συνδεκάνη-1, υαλουρονάνη) παρέχει αξιόπιστη εκτίμηση της βλάβης του γλυκοκάλλυκα<sup>78</sup>. Σε μία συγχρονική μελέτη σε 30 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, 33 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, 32 ασθενείς με XNN προ-τελικού σταδίου και 30 υγιείς μάρτυρες, οι δείκτες βλάβης του γλυκοκάλλυκα ήταν υψηλότεροι στην ομάδα αιμοκάθαρσης και ακολούθως στους ασθενείς με XNN και τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες<sup>79</sup>. Επιπλέον, σε μία μελέτη των Liew et al.<sup>80</sup>, η μεταμόσχευση νεφρού οδήγησε σε σημαντική βελτίωση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλλυκα, όπως φάνηκε από τη μείωση του PBR ( $p = 0,024$ ) και τη μείωση των επιπέδων της συνδεκάνης-1 ( $p < 0,001$ ) εντός τριών μηνών μετά τη μεταμόσχευση.

## 8. Τονομετρία περιφερικών αρτηριών

Η τονομετρία περιφερικών αρτηριών (Peripheral Arterial Tonometry – PAT) αποτελεί μια απλή, μη

επεμβατική και ανεξάρτητη από τον χειριστή τεχνική για την εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας στην περιφερική μικροκυκλοφορία<sup>18</sup>. Η μέθοδος χρησιμοποιεί έναν πληθυσμογράφο πίεσης αέρος για την εφαρμογή ομοιόμορφης πίεσης στα άκρα των δακτύλων, μετατρέποντας αυτές τις μετρήσεις σε σήμα περιφερικού αρτηριακού τόνου<sup>81</sup>. Η τεχνική περιλαμβάνει συνεχή καταγραφή του εύρους του σφυγμικού κύματος πριν και κατά τη διάρκεια της αντιδραστικής υπεραιμίας, η οποία προκαλείται μέσω φουσκώματος περιχειρίδας πάνω από τα επίπεδα της συστολικής πίεσης. Ο αντίθετος βραχίονας χρησιμοποιείται ως μάρτυρας<sup>21</sup>. Ο δείκτης αντιδραστικής υπεραιμίας (Reactive Hyperemia Index, RHI), που αποτελεί δείκτη ενδοθηλιακής λειτουργίας, παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τη στεφανιαία μικροαγγειακή λειτουργία, αλλά μόνο μέτρια συσχέτιση με την FMD, ενώ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>82</sup>. Πρώιμα δεδομένα δείχνουν ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, όπως εκτιμάται με τη μέθοδο PAT, μπορεί να αποτελεί πρωιμότερο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου σε σύγκριση με την FMD<sup>83</sup>. Ωστόσο, η τεχνική εμφανίζει περιορισμούς όπως ευαισθησία σε κινήσεις και επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες (Πίνακας 1).

Μέχρι σήμερα, λίγες μελέτες έχουν εξετάσει τη χρήση της τεχνικής PAT για την εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Σε προκαταρκτική μελέτη σε 40 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (22 υπό τακρόλιμους και 18 υπό κυκλοσπορίνη) δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων<sup>84</sup>. Επιπλέον, σε μια μελέτη 120 ληπτών, οι τιμές RHI ήταν σημαντικά χαμηλότερες στους λήπτες συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες, ενώ ακόμη χαμηλότερες ήταν σε άτομα με  $\geq 3$  παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>85</sup>. Αντίστοιχα, σε άλλη μελέτη 142 ληπτών, οι τιμές RHI ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε ασθενείς με ΣΔ και καρδιαγγειακή νόσο<sup>86</sup>. Επιπροσθέτως δεδομένα από μελέτη 152 ληπτών 10 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση, όπου διερευνήθηκαν οι συσχετίσεις μεταξύ της ενδοθηλιακής λειτουργίας, των επιπέδων ουρικού οξέος και των δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του LnRHI και των επιπέδων ουρικού οξέος. Ωστόσο, ο LnRHI συσχετίστηκε αρνητικά με τους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου μετά από προσαρμογή για το φύλο ( $p < 0,05$ )<sup>87</sup>. Σε μελέτη 27 ασθενών με XNN

τελικού σταδίου που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των τιμών RHI σε σύγκριση με τις προεγχειρητικές τιμές, υποδεικνύοντας επιδείνωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας ( $p = 0,019$ )<sup>88</sup>. Τέλος, σε μία τυχαioποιημένη κλινική μελέτη, η θεραπεία με παρικαλσιτόλη δεν συσχετίστηκε με βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας όπως εκτιμήθηκε με τη μέθοδο PAT σε 77 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ( $p = 0,33$ )<sup>89</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μεταμόσχευση νεφρού θεωρείται η «θεραπεία εκλογής» για ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ, καθώς συνοδεύεται από σημαντική βελτίωση τόσο της ποιότητας ζωής όσο και των ποσοστών επιβίωσης σε σύγκριση με άλλες μορφές υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, όπως η αιμοκάθαρση και η περιτοναϊκή κάθαρση. Παρά τα οφέλη αυτά, οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συνεχίζουν να εμφανίζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ο οποίος υπερβαίνει κατά πολύ τον αντίστοιχο κίνδυνο από μων από τον γενικό πληθυσμό με παρόμοια ηλικία και φύλο. Ο υψηλός αυτός κίνδυνος αποδίδεται στη συνύπαρξη παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως η ΑΥ, ο ΣΔ, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα) και μη παραδοσιακών παραγόντων που είναι χαρακτηριστικοί στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (όπως η ανοσοκατασταλτική θεραπεία, η χρόνια φλεγμονή, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η αρτηριακή σκληρία). Μεταξύ των μη παραδοσιακών παραγόντων, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται να διαδραματίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου σε αυτόν τον πληθυσμό.

Προηγούμενες μελέτες που αξιολόγησαν τη λειτουργία του ενδοθλίου και τη μικροκυκλοφορία σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με μη επεμβατικές μεθόδους, όπως η VOP και, πιο συχνά, η FMD, έδειξαν βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μετά τη μεταμόσχευση, ενώ η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα και χειρότερες εκβάσεις σχετιζόμενες με το μόσχευμα. Τα τελευταία χρόνια, καινοτόμες και μη επεμβατικές μέθοδοι αξιολόγησης της μικροαγγειακής λειτουργίας, όπως η NIRS, η LASCA και η βιντεο-τριχοειδοσκόπηση, χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο σε διάφορους πληθυσμούς<sup>49,61</sup>. Ωστόσο, η εφαρμογή τους σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι εξαιρετικά περιορισμένη και απαιτείται πε-

ραιτέρω έρευνα ώστε να αποσαφηνιστούν οι μηχανισμοί ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα σε τόσο πολύπλοκους πληθυσμούς όπως οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να επικεντρωθούν στον σχεδιασμό κατάλληλων μελετών για τη διερεύνηση της χρησιμότητας και εφαρμοσιμότητας αυτών των καινοτόμων τεχνικών σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, καθώς και στη μελέτη συσχετίσεων των παραμέτρων που προκύπτουν από αυτές με σαφή καρδιαγγειακά και νεφρικά καταληκτικά σημεία. Η διεξαγωγή τέτοιων μελετών θα ενισχύσει την κατανόησή μας σχετικά με τους μηχανισμούς αγγειακής βλάβης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και θα αποσαφηνίσει τον ρόλο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο αυτών των ασθενών.

## SUMMARY

E. Karkamani, F. Iatridi, M.P. Theodorakopoulou, P. Sarafidis

### Functional methods for assessing endothelial dysfunction in kidney transplantation

Arterial Hypertension 2026; 35: 47-59.

Kidney transplant recipients (KTRs) have substantially lower risk for cardiovascular events compared to dialysis, but it remains significantly higher than that in general population, due to the synergistic action of traditional and nontraditional factors. Among them, endothelial dysfunction is suggested to be involved pathogenetically in cardiovascular and renal disease progression, with its improvement being another potential benefit of transplantation. Venous Occlusion Plethysmography (VOP) was the first technique to be used, followed by several functional methods, most commonly Flow-Mediated Dilatation (FMD). The totality of evidence in KTRs suggests the improvement of endothelial dysfunction after transplantation, but with several gaps in knowledge, including rarity of studies using novel, more accurate techniques. A comprehensive literature search was conducted in PubMed and Scopus for articles published until December 2024. This review presents the current functional methods used to evaluate microvascular and endothelial function in KTRs, discussing the existing evidence on their changes after transplantation and their associations with comorbidities and outcomes in this population. Novel methods assessing endothelial function offer a comprehensive, real-time evaluation of microvascular function and should be more widely used to enhance our understanding in this area.

Key-words: kidney transplant recipients, microvascular function, endothelial dysfunction, flow mediated vasodilatation, kidney transplantation

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aird WC. Phenotypic Heterogeneity of the Endothelium: I. Structure, Function, and Mechanisms. *Circulation Research* 2007; 100: 158-73.
- Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *ATVB* 2017; 37. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813
- Cardinal H, Dieudé M, Hébert MJ. Endothelial Dysfunction in Kidney Transplantation. *Front Immunol* 2018; 9: 1130.
- Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance. *Circulation* 2007; 115: 1285-95.
- Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Critical Care Clinics* 2020; 36: 307-321.
- Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. *Circulation* 2007; 116: 85-97.
- Afsar B, Afsar RE, Dagele T, et al. Capillary rarefaction from the kidney point of view. *Clinical Kidney Journal* 2018; 11: 295-301.
- Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, et al. Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15: 87-108.
- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress, and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2001; 104: 2673-8.
- Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic Impact of Coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long-Term Outcome of Coronary Heart Disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-906.
- Ghiadoni L, Cupisti A, Huang Y, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure. *J Nephrol* 2004; 17: 512-9.
- Cardinal H, Raymond MA, Hébert MJ, Madore F. Uraemic plasma decreases the expression of ABCA1, ABCG1 and cell-cycle genes in human coronary arterial endothelial cells. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 22: 409-16.
- Goligorsky MS. Pathogenesis of endothelial cell dysfunction in chronic kidney disease: a retrospective and what the future may hold. *Kidney Research and Clinical Practice* 2015; 34: 76-82.
- Laupacis A, Keown P, Pus N, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney International* 1996; 50: 235-42.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-30.
- Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, et al. Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *American Journal of Transplantation* 2011; 11: 2093-109.
- Meier-Kriesche H-U, Schold JD, Srinivas TR, et al. Kidney Transplantation Halts Cardiovascular Disease Progression in Patients with End-Stage Renal Disease. *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 1662-8.
- Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2011; 18: 775-89.
- Theodorakopoulou MP, Schoina M, Sarafidis P. Assessment of Endothelial and Microvascular Function in CKD: Older and Newer Techniques, Associated Risk Factors, and Relations with Outcomes. *Am J Nephrol* 2020; 51: 931-49.
- Theodorakopoulou MP, Dipla K, Zafeiridis A, Sarafidis P. Endothelial and microvascular function in CKD: Evaluation methods and associations with outcomes. *Eur J Clin Investigation* 2021; 51: e13557.
- Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The Assessment of Endothelial Function: From Research Into Clinical Practice. *Circulation* 2012; 126: 753-67.
- Hewlett AW. Method for estimating the blood flow in the arm: preliminary report. *Arch Intern Med (Chic)* 1909; III: 254.
- Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Assessment of endothelium-independent vasodilation: from methodology to clinical perspectives. *Journal of Hypertension* 2018; 36: 1460-7.
- Wilkinson IB, Webb DJ. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. *Brit J Clinical Pharma* 2001; 52: 631-46.
- Gliemann L, Mortensen SP, Hellsten Y. Methods for the determination of skeletal muscle blood flow: development, strengths and limitations. *Eur J Appl Physiol* 2018; 118: 1081-94.
- Battaglia S, Angus P, Chin-Dusting JP. Role of the endothelium on vasoactive agents in patients with liver cirrhosis. *J of Gastro and Hepatol* 2006; 21: 1189-93.
- Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds. *Journal of Hypertension* 2005; 23: 7-17.
- Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension: *Journal of Hypertension* 2005; 23: 233-46.
- Passauer J, Büssemaker E, Lassig G, Gross P. Kidney transplantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with endstage renal disease. *Transplantation* 2003; 75: 1907-10.
- Raitakari OT, Celermajer DS. Research Methods in Human Cardiovascular Pharmacology edited by Dr S. Maxwell and Prof. D. Webb Flow-mediated dilatation. *Brit J Clinical Pharma* 2000; 50: 397-404.
- Stout M. Flow-Mediated Dilatation: A Review of Techniques and Applications. *Echocardiography* 2009; 26: 832-41.

32. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 39: 257-65.
33. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *The American Journal of Cardiology* 1995; 75: 71B-74B.
34. Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, et al. Endothelial Functions Improve with Decrease in Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) Levels after Renal Transplantation. *Transplantation* 2005; 80: 1660-6.
35. Oflaz H, Turkmen A, Turgut F, et al. Changes in endothelial function before and after renal transplantation. *Transplant Int* 2006; 19: 333-7.
36. Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, et al. Endothelial Dysfunction and Fetuin A Levels Before and After Kidney Transplantation. *Transplantation* 2007; 83: 392-7.
37. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, et al. Soluble TWEAK plasma levels increase after renal transplantation and associate with the improvement of endothelial function. *Eur J Clin Investigation* 2013; 43: 1250-7.
38. Junarta J, Hojs N, Ramphul R, et al. Progression of endothelial dysfunction, atherosclerosis, and arterial stiffness in stable kidney transplant patients: a pilot study. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20: 6.
39. Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, et al. Normalization of endothelial dysfunction following renal transplantation is accompanied by a reduction of circulating visfatin/NAMPT. A novel marker of endothelial damage? *Clinical Transplantation* 2009; 23: 241-8.
40. Sharma J, Kapoor A, Muthu R, et al. Assessment of endothelial dysfunction in Asian Indian patients with chronic kidney disease and changes following renal transplantation. *Clin Transplant* 2014; 28: 889-96.
41. Langberg NE, Jenssen TG, Haugen AJ, et al. Endothelial Dysfunction and 6-Year Risk of Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Direct* 2021; 8: e1262.
42. Mercanoglu F, Turkmen A, Kocaman O, et al. Endothelial dysfunction in renal transplant patients is closely related to serum cyclosporine levels. *Transplantation Proceedings* 2004; 36: 1357-60.
43. Babos L. Evaluation of microvascular reactivity with laser Doppler flowmetry in chronic kidney disease. *WJN* 2013; 2: 77.
44. Roustit M, Cracowski J-L. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends in Pharmacological Sciences* 2013; 34: 373-84.
45. Seliger SL, Salimi S, Pierre V, et al. Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria and CKD in older adults. *BMC Nephrol* 2016; 17: 82.
46. Nemcsik J, Cseprekál O, Egresits J, et al. The role of laser Doppler flowmetry tests, serum angiotensin-2, asymmetric and symmetric dimethylarginine to predict outcome in chronic kidney disease. *Journal of Hypertension* 2017; 35: 1109-18.
47. Kruger A, Stewart J, Sahityani R, et al. Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: Correlation with cardiovascular risk. *Kidney International* 2006; 70: 157-64.
48. Bongard O, Weimer D, Lemoine R, et al. Cyclosporine toxicity in renal transplant recipients detected by nail-fold capillaroscopy with Na-fluorescein. *Kidney International* 2000; 58: 2559-63.
49. Jörneskog G, Östergren J, Tydén G, et al. Does combined kidney and pancreas transplantation reverse functional diabetic microangiopathy? *Transplant Int* 1990; 3: 167-70.
50. Tew GA, Klonizakis M, Crank H, et al. Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler for assessing microvascular function. *Microvascular Research* 2011; 82: 326-32.
51. De M. Matheus AS, Clemente ELS, De Lourdes Guimarães Rodrigues M, et al. Assessment of microvascular endothelial function in type 1 diabetes using laser speckle contrast imaging. *Journal of Diabetes and its Complications* 2017; 31: 753-7.
52. Borges JP, Lopes GO, Verri V, et al. A novel effective method for the assessment of microvascular function in male patients with coronary artery disease: a pilot study using laser speckle contrast imaging. *Braz J Med Biol Res* 2016; 49: e5541.
53. Alexandrou M-E, Gkaliagkousi E, Loutradis C, et al. Haemodialysis and peritoneal dialysis patients have severely impaired post-occlusive skin forearm vasodilatory response assessed with laser speckle contrast imaging. *Clinical Kidney Journal* 2021; 14: 1419-27.
54. Low DA, Jones H, Cable NT, et al. Historical reviews of the assessment of human cardiovascular function: interrogation and understanding of the control of skin blood flow. *Eur J Appl Physiol* 2020; 120: 1-16.
55. Ferrari M, Quaresima V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *NeuroImage* 2012; 63: 921-35.
56. Piantadosi CA. Early development of near-infrared spectroscopy at Duke University. *J Biomed Opt* 2007; 12: 062102.
57. Jones S, Chiesa ST, Chaturvedi N, Hughes AD. Recent developments in near-infrared spectroscopy (NIRS) for the assessment of local skeletal muscle microvascular function and capacity to utilise oxygen. *ARTRES* 2016; 16: 25.
58. Dipla K, Triantafyllou A, Koletsos N, et al. Impaired Muscle Oxygenation and Elevated Exercise Blood Pressure in Hypertensive Patients: Links With Vascular Stiffness. *Hypertension* 2017; 70: 444-51.
59. Dipla K, Triantafyllou A, Grigoriadou I, et al. Impairments in microvascular function and skeletal muscle oxygenation in women with gestational diabetes mellitus: links to cardiovascular disease risk factors. *Diabetologia* 2017; 60: 192-201.
60. Manfredini F, Lamberti N, Malagoni AM, et al. The Role of Deconditioning in the End-Stage Renal Disease Myopathy: Physical Exercise Improves Altered Resting Muscle Oxygen Consumption. *Am J Nephrol* 2015; 41: 329-36.

61. Matsumoto N, Ichimura S, Hamaoka T, et al. Impaired Muscle Oxygen Metabolism in Uremic Children: Improved After Renal Transplantation. *American Journal of Kidney Diseases* 2006; 48: 473-80.
62. Schoina M, Loutradis C, Memmos E, et al. Microcirculatory function deteriorates with advancing stages of chronic kidney disease independently of arterial stiffness and atherosclerosis. *Hypertens Res* 2021; 44: 179-87.
63. El Miedany Y, Ismail S, Wadie M, Hassan M. Nailfold capillaroscopy: tips and challenges. *Clin Rheumatol* 2022; 41: 3629-40.
64. Levy BI, Schiffrin EL, Mourad J-J, et al. Impaired Tissue Perfusion: A Pathology Common to Hypertension, Obesity, and Diabetes Mellitus. *Circulation* 2008; 118: 968-76.
65. Triantafyllou A, Anyfanti P, Pырpasopoulou A, et al. Capillary Rarefaction as an Index for the Microvascular Assessment of Hypertensive Patients. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17: 33.
66. Serné EH, Gans ROB, Ter Maaten JC, et al. Impaired Skin Capillary Recruitment in Essential Hypertension Is Caused by Both Functional and Structural Capillary Rarefaction. *Hypertension* 2001; 38: 238-42.
67. Cheung AT, Cox KL, Ahlfors CE, Bry WI. Reversal of microangiopathy in long-term diabetic patients after successful simultaneous pancreas-kidney transplants. *Transplant Proc* 1993; 25: 1310-3.
68. Cheung AT, Perez RV, Basadonna GP, et al. Microangiopathy reversal in successful simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26: 493-5.
69. Sikorska D, Samborski W, Kamińska D, et al. Abnormal Nailfold Capillaries in Patients after Hand Transplantation. *JCM* 2020; 9: 3422.
70. Strisciuglio T, De Luca S, Capuano E, et al. Endothelial Dysfunction: Its Clinical Value and Methods of Assessment. *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16: 417.
71. VanTeeffelen JWGE, Brands J, Jansen C, et al. Heparin Impairs Glycocalyx Barrier Properties and Attenuates Shear Dependent Vasodilation in Mice. *Hypertension* 2007; 50: 261-7.
72. Nieuwdorp M, Van Haefen TW, Gouverneur MCLG, et al. Loss of Endothelial Glycocalyx During Acute Hyperglycemia Coincides With Endothelial Dysfunction and Coagulation Activation In Vivo. *Diabetes* 2006; 55: 480-6.
73. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care* 2019; 23: 16.
74. Cerny V, Astapenko D, Burkovskiy I, et al. Glycocalyx in vivo measurement. *CH* 2017; 67: 499-503.
75. Goedhart PT, Khalilzada M, Bezemer R, et al. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express* 2007; 15: 15101.
76. Khairoun M, De Koning EJP, Van Den Berg BM, et al. Microvascular Damage in Type 1 Diabetic Patients Is Reversed in the First Year After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 1272-81.
77. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, et al. Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. *Journal of Applied Physiology* 2008; 104: 845-52.
78. Liew H, Roberts MA, MacGinley R, McMahon LP. Endothelial glycocalyx in health and kidney disease: Rising star or false Dawn? *Nephrology* 2017; 22: 940-6.
79. Liew H, Roberts MA, Pope A, McMahon LP. Endothelial glycocalyx damage in kidney disease correlates with uraemic toxins and endothelial dysfunction. *BMC Nephrol* 2021; 22: 21.
80. Liew H, Roberts MA, McMahon LP. Markers of the Endothelial Glycocalyx Are Improved following Kidney Transplantation. *Kidney Blood Press Res* 2021; 46: 581-7.
81. Hedetoft M, Olsen NV. Evaluation of endothelial function by peripheral arterial tonometry and relation with the nitric oxide pathway. *Nitric Oxide* 2014; 42: 1-8.
82. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, et al. Cross-Sectional Relations of Digital Vascular Function to Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 2467-74.
83. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The Assessment of Endothelial Function: From Research Into Clinical Practice. *Circulation* 2012; 126: 753-67.
84. Grabczewska Z, Obońska K, Adamowicz A, et al. Neither Cyclosporine nor Tacrolimus Deteriorate Endothelial Function in Renal Transplant Recipients Assessed With Reactive Hyperemia Index. *Transplantation Proceedings* 2013; 45: 1567-70.
85. Fatini C, Sticchi E, Cesari F, et al. Relationship Among Endothelial Response to Hyperemia, Bone Marrow-Derived Progenitor Cells, and Parathyroid Hormone in Renal Transplantation. *Transplantation* 2012; 93: 835-41.
86. Kolonko A, Chudek J, Szotowska M, et al. Cardiovascular Risk Factors and Markers of Atherosclerosis in Stable Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* 2016; 48: 1543-50.
87. Dahle DO, Jenssen T, Holdaas H, et al. Uric acid and clinical correlates of endothelial function in kidney transplant recipients. *Clinical Transplantation* 2014; 28: 1167-76.
88. Hobson S, Arefin S, Rahman A, et al. Indoxyl Sulphate Retention Is Associated with Microvascular Endothelial Dysfunction after Kidney Transplantation. *IJMS* 2023; 24: 3640.
89. Pihlström HK, Gatti F, Hammarström C, et al. Early introduction of oral paricalcitol in renal transplant recipients. An open-label randomized study. *Transpl Int* 2017; 30: 827-40.