



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α΄ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ
(Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ – ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΟ) ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΣΙΟΥΦΗΣ**

**«Μελέτη συσχέτισης της λειτουργικότητας των
αρτηριών με κλινικούς και υπερηχοκαρδιογραφικούς
δείκτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια»**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΧΡΗΣΤΟΥ ΧΑΣΙΚΙΔΗ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΥ**

ΑΘΗΝΑ 2022

ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

A) Ημερομηνία κατάθεσης θέματος:02/03/2017

B) Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

- 1) Τούσουλης Δημήτριος, Καθηγητής (επιβλέπων)
- 2) Αγγέλη Κωνσταντίνα, Καθηγήτρια
- 3) Τσιούφης Κωνσταντίνος, Καθηγητής

Γ) Ημερομηνία Ορισμού Επταμελούς Επιτροπής:

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

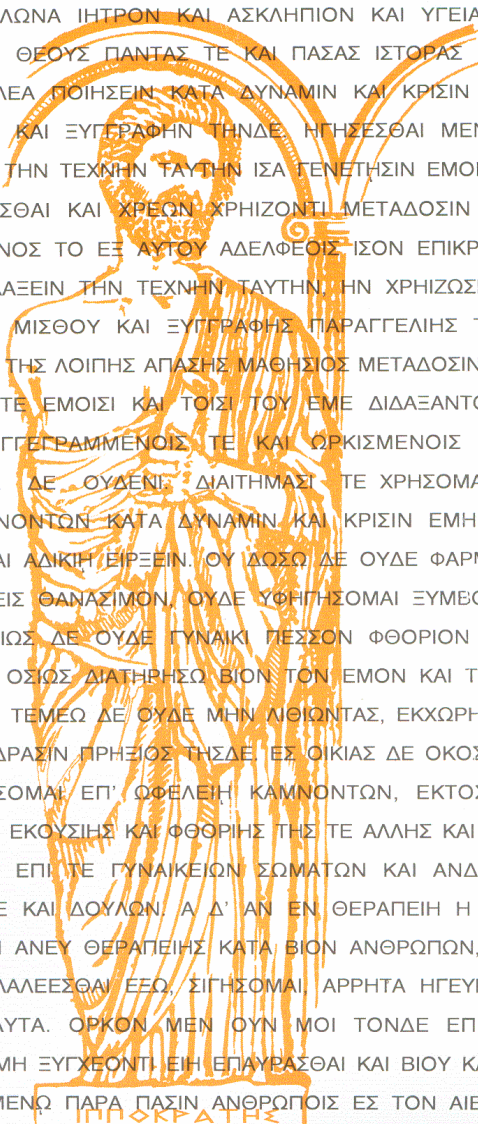
- 1) Τούσουλης Δημήτριος, Καθηγητής
- 2) Αγγέλη Κωνσταντίνα, Καθηγήτρια
- 3) Τσιούφης Κωνσταντίνος, Καθηγητής
- 4) Σιάσος Γεράσιμος, Καθηγητής
- 5) Παπαϊωάννου Θεόδωρος, Καθηγητής
- 6) Γκατζούλης Κωνσταντίνος, Καθηγητής
- 7) Σταματελόπουλος Κίμων, Αναπληρωτής Καθηγητής

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών: Μελέτιος-Αθανάσιος
Δημόπουλος, Καθηγητής

«Η έγκριση Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει ότι αποδέχεται τις γνώμες του συγγραφέα»

Οργανισμός Πανεπιστημίου Αθηνών Άρθρο 202 Παράγραφος 2 του νόμου 5343/32

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΜΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΤΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΟΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΊΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΜΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΗΤΑΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΓΑΘΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΕΣΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΜΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΔΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

**Αφιερώνεται στην κόρη μου, Άννα,
στη σύζυγό μου, Μαρίνα
καθώς επίσης και στην μνήμη
των γονέων μου, Γεωργίου και Φωτεινής.**

Ολοκληρώνοντας τη διδακτορική μου διατριβή θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστησίες μου σε όλους όσους με καθοδήγησαν και με συνέδραμαν στην επίτευξη του επιστημονικού μου στόχου.

Πρωτίστως, ευχαριστώ ιδιαιτέρως τον καθηγητή καρδιολογίας κο Τούσουλη Δημήτριο, για την συνεχή επίβλεψη και καθοδήγηση, καθώς και για τον απεριόριστο χρόνο που αφιέρωσε ως επιβλέπων της διδακτορικής αυτής διατριβής, αλλά και υπό την ιδιότητά του ως συντονιστής της επιδημιολογικής μελέτης στην περιοχή του νομού Κορινθίας. Η ερευνητική του δραστηριότητα και η επιστημονική του αρτιότητα ήταν καθοριστικοί παράμετροι για την διεξαγωγή της συγκεκριμένης ερευνητικής προσπάθειας. Τον ευχαριστώ επιπλέον για την εμπιστοσύνη στο πρόσωπό μου, την ενθάρρυνση, και την άμεση επίλυση κάθε δυσκολίας που προέκυπτε καθώς και τη θέλησή του να μοιραστεί την πολύτιμη εμπειρία του μαζί μου.

Επιπροσθέτως, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους συναδέλφους καρδιολόγους της Α΄ Καρδιολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ιπποκράτειο», Ευάγγελο Οικονόμου, Γεώργιο Λάζαρο, Γεωργία Βογιατζή, Σωτήρη Τσαλαμανδρή καθώς και σε όλους τους συντελεστές της μελέτης «ΚΟΡΙΝΘΙΑ, για την άριστη συνεργασία και την αμέριστη συμπαράσταση κατά τη συλλογή των δεδομένων και την ανάλυσή τους, από την πρώτη στιγμή στάθηκαν δίπλα μου και υποστήριζαν πολύπλευρα την προσπάθειά μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συναδέλφους της Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Κορίνθου και τους συντοπίτες μου, τους εθελοντές της μελέτης «ΚΟΡΙΝΘΙΑ» για τη συμμετοχή τους, η οποία ήταν καθοριστική για την ολοκλήρωσή της.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	1
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	7
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	9
ΓΕΝΙΚΟΜΕΡΟΣ	20
1. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	20
1.1. Ορισμός.....	20
1.2. Επιδημιολογικά δεδομένα.....	21
1.3. Αιτιολογική ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας	22
1.4. Διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας	24
1.5. Ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας.....	28
1.5.1. Ταξινόμηση με βάση το ΚΕΑΚ	28
1.5.2. Ταξινόμηση με βάση τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.....	30
1.6. Θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας	32
2. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ	35
2.1. Ορισμός-Σημασία	35
2.2. Μέθοδοι εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας	38
2.2.1. Ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV).....	38
2.2.2. Δείκτης ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων	43
2.3. Ο ρόλος της αρτηριακής σκληρίας στις καρδιαγγειακές παθήσεις	44
2.4. Θεραπευτικές παρεμβάσεις στην αρτηριακή σκληρία.....	46
2.4.1. Αλλαγές του τρόπου ζωής.....	46
2.4.2. Φαρμακολογική θεραπεία	46
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	50
2. ΥΠΟΘΕΣΗ-ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	51
3. ΜΕΘΟΔΟΙ.....	51
3.1. Πληθυσμός μελέτης	51
3.2. Σχεδιασμός μελέτης	52
3.3. Βασικές μετρήσεις	52
3.4. Μέτρηση ταχύτητας σφυγμικού κύματος	54
3.5. Ηλεκτροκαρδιογράφημα	55
3.6. Υπερηχογράφημα καρδιάς.....	55
3.7. Στατιστική ανάλυση.....	57
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	58
4.1. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.....	58

4.2. Καρδιακή ανεπάρκεια, υπερηχογραφικοί δείκτες και αρτηριακή σκληρία.....	60
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	67
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	76
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	77
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	83

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μια οντότητα με αυξανόμενη επίπτωση στον αναπτυγμένο κόσμο, λόγω της προόδου που έχει σημειωθεί στην φαρμακευτική και επεμβατική αντιμετώπισή της. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική, με κύριους εκπροσώπους τη στεφανιαία νόσο, την αρτηριακή υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη, τις βαλβιδοπάθειες και τις μυοκαρδιοπάθειες. Σημαντικό ρόλο παίζει και η κατηγοριοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας με βάση το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, με διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με μειωμένο και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως.

Το υπερηχογράφημα καρδιάς αποτελεί το κύριο εργαλείο στη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με υποψία καρδιακής ανεπάρκειας. Πέραν του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, έχουν προταθεί αρκετοί δείκτες που σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση, όπως οι αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και η υψηλή συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία.

Η αρτηριακή σκληρία έχει συσχετιστεί διαχρονικά με δυσμενή πρόγνωση σε διάφορες παθήσεις, μεταξύ αυτών και η καρδιακή ανεπάρκεια. Είναι γνωστό ότι η εξώθηση του αίματος από την καρδιά παράγει πίεση και σφυγμικά κύματα που μεταδίδονται στο αρτηριακό δέντρο και δημιουργούν ανακλάσεις, οι οποίες φτάνουν πρώιμα στη συστολή, αντί για τη διαστολή, σε περιπτώσεις αορτικής σκληρίας. Συνεπώς, παρατηρείται μία αύξηση στο τελοσυστολικό φορτίο συγκριτικά με το διαστολικό, με επιβλαβή δράση στο μυοκάρδιο.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων της αρτηριακής σκληρίας με κλινικούς και υπερηχογραφικούς δείκτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Με τη διδακτορική αυτή διατριβή γίνεται αντιληπτό το

συνεχές ερευνητικό έργο που συντελείται στην Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, υπό τη διεύθυνση του καθηγητή Καρδιολογίας Τσιούφη Κωνσταντίνου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερω τον καθηγητή καρδιολογίας κo Τούσουλη Δημήτριο για την συνεχή επίβλεψη και καθοδήγηση, αφιερώνοντας απεριόριστο χρόνο ως επιβλέπων της διδακτορικής αυτής διατριβής αλλά και ως συντονιστής της επιδημιολογικής μελέτης στην περιοχή του νομού Κορινθίας. Η ερευνητική του δραστηριότητα και η επιστημονική του αρτιότητα ήταν καθοριστικοί παράμετροι για την διεξαγωγή της συγκεκριμένης ερευνητικής προσπάθειας. Επιπροσθέτως, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους συναδέλφους καρδιολόγους Ευάγγελο Οικονόμου, Γεώργιο Λάζαρο, Γεωργία Βογιατζή, Σωτήρη Τσαλαμανδρή καθώς και σε όλους τους συντελεστές της μελέτης για την άριστη συνεργασία και την αμέριστη συμπαράσταση κατά τη συλλογή των δεδομένων και την ανάλυσή τους.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Χρήστος Χασικίδης MD

Γεννήθηκε την 1^η Δεκεμβρίου 1965 στο Χιλιομόδι Κορινθίας.

Αποφοίτησε από το Λύκειο Χιλιομοδίου και φοίτησε στην Ιατρική Σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, από όπου αποφοίτησε με βαθμό «Λίαν Καλώς».

Άσκησε Υπηρεσία Υπαίθρου στο άγονο Αγροτικό Ιατρείο Σκοτεινής Αργολίδας.

Ειδικεύθηκε στον χρόνο της Παθολογίας για την απόκτηση της ειδικότητας Καρδιολογίας στην Παθολογική Κλινική του Γ.Ν. Μεσολογγίου και στην Παθολογική Κλινική του Γ.Ν. Κορίνθου.

Ειδικεύθηκε στην Καρδιολογία στην Καρδιολογική Κλινική του Γ.Ν. Κορίνθου και στην Α΄ Καρδιολογική Κλινική του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου και απέκτησε την ειδικότητα της Καρδιολογίας.

Μετεκπαιδεύθηκε στο Αιμοδυναμικό–Ηλεκτροφυσιολογικό, Βηματοδοτικό Εργαστήριο της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου και στο Υπερηχοκαρδιογραφικό Εργαστήριο της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου.

Έλαβε άδεια εκτέλεσης υπερήχων (απλών).

Απέκτησε άδεια εκτέλεσης υπερήχων για τις νεώτερες τεχνικές (ECHO, COLOR KINESIS, DOPPLER TISSUE IMAGING, HARMONICS) μετά από επιτυχή εξεταστική δοκιμασία.

Εκπαιδεύθηκε στην Βασική Υποστήριξη της Ζωής και την Αυτόματη Εξωτερική Απινίδωση και έλαβε τον τίτλο του εκπαιδευτή στην Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνησης (ΚΑΑ) για τη Βασική Υποστήριξη της Ζωής και την Αυτόματη Εξωτερική Απινίδωση από το Εθνικό Συμβούλιο Αναζωογόνησης και το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης (ERC).

Εκπαιδεύθηκε στην Προχωρημένη Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση (ALS) από την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία (ΕΚΕ) και το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης (ERC).

Μετεκπαιδεύθηκε στο Αιμοδυναμικό–Ηλεκτροφυσιολογικό, Βηματοδοτικό Εργαστήριο της Α΄ Καρδιολογικής του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου (2003-2004) και στο Αιμοδυναμικό–Ηλεκτροφυσιολογικό, Βηματοδοτικό Εργαστήριο της Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ» (2005-2006).

Διετέλεσε Πρόεδρος (2010-2012) και Αντιπρόεδρος (2008-2010) του Πυρήνα της Ομάδας Καρδιοαναπνευστικής Ανάνηψης της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας (ΕΚΕ).

Διετέλεσε Μέλος (2012-2020) του πυρήνα της Ομάδας Εργασίας Καρδιοπνευμονικής Αναζωογόνησης και Εντατικής Θεραπείας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας (ΕΚΕ).

Διετέλεσε Μέλος του πυρήνα (2020-2022) της Ομάδας Εργασίας Μυοκαρδιοπαθειών, Βασικής Έρευνας και Κληρονομικών Παθήσεων της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας (ΕΚΕ).

Διετέλεσε Μέλος του Επιστημονικού Συμβουλίου (2002- 2005) και Πρόεδρος (2002-2006) της Επιτροπής Λειτουργίας Τηλεϊατρικής του Γ.Ν. Άργους

Εργάστηκε ως Επιμελητής Β΄ και Α΄ κλάδου γιατρών Ε.Σ.Υ. στο Γ.Ν. Άργους και ως Επιμελητής Α΄ κλάδου γιατρών ΕΣΥ και Διευθυντής στο Γ.Ν. Κορίνθου.

Διετέλεσε Δήμαρχος στη γενέτειρά του, τον Δήμο Τενέας Κορινθίας (2007-2010), Αντιδήμαρχος στο Δήμο Κορινθίων (2010-2014) και Πρόεδρος του Δημοτικού Συμβουλίου του Δήμου Κορινθίων (2014-2018).

Είναι Προϊστάμενος Διευθυντής της Καρδιολογικής Κλινικής του Γ. Ν. Κορίνθου

Είναι Τομεάρχης Παθολογικού Τομέα του Γ.Ν. Κορίνθου.

Είναι Πρόεδρος του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γ.Ν. Κορίνθου

Είναι μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου της Πανελλήνιας Ιατρικής Εταιρείας
Διευθυντών Καρδιολογίας (Π.Ι.Ε.Δ.ΚΑΡ.)

Έχει συμμετάσχει ως βασικός υπεύθυνος και εκπαιδευτής σε μεγάλο αριθμό
εκπαιδευτικών σεμιναρίων εκπαιδεύοντας γιατρούς, νοσηλευτές, υπαλλήλους και
κοινό στην βασική και προχωρημένη καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση.

Έχει συμμετάσχει ως ομιλητής, πρόεδρος στρογγυλών τραπεζιών, σχολιαστής και
μέλος Οργανωτικών Επιστημονικών Επιτροπών σε μεγάλο αριθμό ιατρικών
συνεδρίων, σεμιναρίων, στρογγυλών τραπεζιών, ημερίδων και εκπαιδευτικών
προγραμμάτων στην Ελλάδα.

Έχει συμμετάσχει και παρακολουθήσει μεγάλο αριθμό ιατρικών συνεδρίων,
σεμιναρίων, στρογγυλών τραπεζιών, ημερίδων και εκπαιδευτικών προγραμμάτων
στην Ελλάδα και το εξωτερικό.

Έχει λάβει μέρος σε μεγάλο αριθμό επιστημονικών εργασιών, δημοσιευμένων σε
ελληνικά και διεθνή ιατρικά περιοδικά καθώς και σε μεγάλο αριθμό ανακοινώσεων
σε ιατρικά συνέδρια στην Ελλάδα και το εξωτερικό.

Πολύ Καλή γνώση της Αγγλικής γλώσσας

Πολύ Καλή γνώση της Ιταλικής γλώσσας

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ-ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

Δημοσιεύσεις σε ξενόγλωσσα περιοδικά:

- 1) Ioannis Kanakakis, Panagiotis Stafylas, Grigoris Tsigkas, Dimitris Nikas, Andreas Synetos, Dimitris Avramidis, Ioannis Tsiafoutis, Anna Dagne, Giorgos Latsios, Nikos Patsourakos, Ilias Sanidas, Emmanouil Skalidis, Athanasios Pipilis, Panagiotis Bamidis, Periklis Davlouros, ILIACTIS Investigators. Epidemiology, reperfusion management and outcomes of patients with myocardial infarction in Greece: The ILIAKTIS study, Hellenic J Cardiol. 2022 Mar 16;S1109-9666(22)00029-X. doi: 10.1016/j.hjc.2022.03.003.
- 2) Elsi Tryfou, Peggy Kostakou, **Christos Chasikidis**, Vassilios Kostopoulos, Ioannis Serafetinidis, Efterpi Ferdianaki, Constantinos Mihas, Christoforos Olympios, Nikos Kouris. Biventricular myocardial function in Covid-19 recovered patients assessed by speckle tracking echocardiography: a prospective cohort echocardiography study. Int J Cardiovasc Imaging. 2021 Dec;1-9. doi: 10.1007/s10554-021-02498-4.
- 3) Evangelos Oikonomou, George Lazaros, Vasiliki Chara Mystakidi, Nikolaos Papaioannou, Panagiotis Theofilis, Georgia Vogiatzi, **Christos Chasikidis**, Petros Fountoulakis, Maria-Argentina Papakonstantinou, Margarita Niki Assimakopoulos, Nikolaos Barmparetos, Panagiotis Tasios, Juan C Kaski, Dimitris Tousoulis. The association of air pollutants exposure with subclinical

inflammation and carotid atherosclerosis. *Int J Cardiol.*2021 Jul 31;S0167-5273(21)01198-0. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.07.056.

- 4) **Christos Chasikidis**, Evangelos Oikonomou, George Lazaros, Evangelia Christoforatu, Georgia Vogiatzi, Christina Chrysohoou, Vasiliki Chara Mystakidi, Georgia Vavouranaki, Dimitris Tousoulis. Association of arterial stiffness with functional parameters of patients with systolic heart failure. Data from the Corinthia study. *Hellenic J Cardiol.* 2021 May 6;S1109-9666(21)00094-4. doi: 10.1016/j.hjc.2021.04.005.
- 5) Evangelos Oikonomou, Panagiotis Theofilis, Georgia Vogiatzi, George Lazaros, Sotirios Tsalamandris, Vasiliki Chara Mystakidi, Athina Goliopoulou, Maria Anastasiou, Petros Fountoulakis, **Christos Chasikidis**, Evangelia Christoforatu, Dimitris Tousoulis. The impact of sleeping duration on atherosclerosis in the community: insights from the Corinthia study. *Sleep Breat.* 2021 Jan 7. doi: 10.1007/s11325-020-02267-y.
- 6) Theodore G Papaioannou, Evangelos Oikonomou, George Lazaros, Georgia Vogiatzi, Panagiotis Theofilis, Sotiris Tsalamandris, **Christos Chasikidis**, Vasiliki-Xara Mystakidi, Savvas Mazaris, Maria Anastasiou, Evgenia Bourouki, Margenti Papakonstantinou, Dimitrios Tousoulis. Differential effect of heart rate on pulse wave velocity measurement between subjects with normal and abnormal arterial stiffness but with similar blood pressure levels. *Hellenic J Cardiol.* 2020 Nov 6;S1109-9666(20)30246-3. doi: 10.1016/j.hjc.2020.10.005.
- 7) Ioannis Kanakakis, Panagiotis Stafylas, Dimitrios Avramidis, Anna Dagne, George Latsios, Dimitris Nikas, Nikos Patsourakos, Athanasios Pipilis, Ilias Sanidas, Emmanouil Skalidis, Andreas Synetos, Dimitrios Tziakas, Stergios Tzikas, Ioannis Tsiafoutis, Grigoris Tsigkas, Panagiotis Bamidis, ILIAKTIS

- Investigators. Electronic medical registry of acute coronary syndromes in Greece. (ILIAKTIS study): Rationale and study design. *Hellenic J Cardiol.* 2020 Jul 14;S1109-9666(20)30156-1. doi: 10.1016/j.hjc.2020.06.011.
- 8) Evangelos Oikonomou, Georgia Vogiatzi, George Lazaros, Sotiris Tsalamandris, Athina Goliopoulou, Vasiliki Mystakidou, Panagiotis Theofilis, Evangelia Christoforatu, **Christos Chasikidis**, Dimitris Tousoulis. Relationship of depressive symptoms with arterial stiffness and carotid atherosclerotic burden in the Corinthia study. *QJM.* 2020 Sep 1;113(9):633-642. doi: 10.1093/qjmed/hcaa079.
- 9) Evangelos Oikonomou, George Lazaros, Sotirios Tsalamandris, Georgia Vogiatzi, Evangelia Christoforatu, Margenti Papakonstantinou, AthinaGoliopoulou, Maria Tousouli, **Christos Chasikidis**, Dimitris Tousoulis. Reply: Possible Effect of Alcohol Consumption on Aortic Dilatation by Inducing the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Angiology.* 2019 Nov;70(10):980-981. doi: 10.1177/0003319719865671.
- 10) Theodore G Papaioannou, Evangelos Oikonomou, George Lazaros, Evangelia Christoforatu, Georgia Vogiatzi, Sotiris Tsalamandris, **Christos Chasikidis**, AimiliosKalambovias, Vasiliki-Xara Mystakidi, Nikolaos Galiatsatos, Mina Santouri, George Latsios, Spyridon Deftereos, DimitriosTousoulis. Aortic stiffening is associated with increased left ventricular mass in women but not in men. *Eur J PrevCardiol.* 2020 Dec;27(19):2109-2112. doi: 10.1177/2047487319865054.
- 11) Evangelos Oikonomou, George Lazaros, Evangelia Christoforatu, **Christos Chasikidis**, Georgia Vavouranaki, Georgia Vogiatzi, George A Papamikroulis, SotiriosTsalamandris, Georgios Gergiopoulos, SavvasMazaris, Panagiotis

- Theofilis, Myriam Anastasiou, Nikos Galiatsatos, Dimitris Tousoulis. Breakfast association with arterial stiffness and carotid atherosclerotic burden. Insights from the 'Corinthia' study. *NutrMetabCardiovascDis*. 2019 Jul;29(7):744-750. doi: 10.1016/j.numecd.2019.04.008.
- 12) Evangelos Oikonomou, George Lazaros, Sotirios Tsalamandris, Georgia Vogiatzi, Evangelia Christoforatu, Margenti Papakonstantinou, Athina Goliopoulou, Maria Tousouli, **Christos Chasikidis**, Dimitris Tousoulis. Alcohol Consumption and Aortic Root Dilatation: Insights from the Corinthia Study. *Angiology*. 2019 Nov;70(10):969-977. doi: 10.1177/0003319719848172.
- 13) Theodore G Papaioannou, Evangelos Oikonomou, George Lazaros, Evangelia Christoforatu, Georgia Vogiatzi, Sotiris Tsalamandris, **Christos Chasikidis**, Aimilios Kalambovias, Vasiliki-Xara Mystakidi, Nikolaos Galiatsatos, Mina Santouri, George Latsios, Spyridon Deftereos, Dimitrios Tousoulis. The influence of resting heart rate on pulse wave velocity measurement is mediated by blood pressure and depends on aortic stiffness levels: insights from the Corinthia study. *Physiol Meas*. 2019 Jun 4;40(5):055005. doi: 10.1088/1361-6579/ab165f.
- 14) George Lazaros, Evangelos Oikonomou, Georgia Vogiatzi, Evangelia Christoforatu, Sotiris Tsalamandris, Athina Goliopoulou, Maria Tousouli, Vasiliki Mystakidou, **Christos Chasikidis**, Dimitris Tousoulis. The impact of sedentary behavior patterns on carotid atherosclerotic burden: Implications from the Corinthia epidemiological study. *Atherosclerosis*. 2019 Mar;282:154-161. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.026.
- 15) Theodore G Papaioannou, Evangelos Oikonomou, George Lazaros, Evangelia Christoforatu, Georgia Vogiatzi, Sotiris Tsalamandris, **Christos Chasikidis**, Aimilios Kalambovias, Timoleon Mavratzas, Eythymia Stofa, Vasiliki-Chara

- Mystakidi, George Latsios, Spyridon Deftereos, Dimitris Tousoulis. Arterial stiffness and subclinical aortic damage of reclassified subjects as stage 1 hypertension according to the new 2017 ACC/AHA blood pressure guidelines. *Vasa*. 2019 May;48(3):236-243. doi: 10.1024/0301-1526/a000765.
- 16) Evangelos Oikonomou, George Lazaros, George Georgiopoulos, Evangelia Christoforatu, George Aggelos Papamikroulis, Georgia Vogiatzi, **Christos Chasikidis**, Effimia Zacharia, Anastasia Giannaki, Evgenia Bourouki, Timoleon Mavratzas, Efthimia Stofa, Margenti Papakonstantinou, Maria Tousouli, Dimitris Tousoulis. Environment and cardiovascular disease: rationale of the Corinthia study. *Hellenic J Cardiol*. May-Jun 2016;257(3):194-197. doi: 10.1016/j.hjc.2016.06.001.
- 17) Nikolaou NI, Patialiakas A, Kokkinos P, Christou AH, **Chasikides C**, Tasouli A, Rompola A, Georgiou M, Marinakos A, Papafanis T. Attitudes of healthcare professionals involved in cardiology practice towards key points of contemporary guidelines on resuscitation. *Hellenic J Cardiol*. Jan-Feb 2015;56(1):102.
- 18) Nikolaou NI, Patialiakas A, Kokkinos P, Christou AH, **Chasikides C**, Tasouli A, Rompola A, Georgiou M, Marinakos A, Papafanis T. Attitudes of healthcare professionals involved in cardiology practice towards key points of contemporary guidelines on resuscitation. *Hellenic J Cardiol*. 2014 Sep-Oct;55(5):378-85.
- 19) C J Limas, **C Hasikidis**, J Iakovou, C Kroupis, A Haidaroglou, D V Cokkinos
Prognostic significance of soluble interleukin-2 receptor levels in patients with dilated cardiomyopathy *Eur J Clin Invest*. 2003 Jun;33(6):443-8. doi:10.1046/j.1365-2362.2003.01111.x

- 20) A Manginas 1, P Gatzov, **C Chasikidis**, V Voudris, G Pavlides, D V Cokkinos.
Estimation of coronary flow reserve using the Thrombolysis In Myocardial
Infarction (TIMI) frame count method. Am J Cardiol.1999 Jun 1;83(11):1562-5,
A7. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00149-6.

Ξενόγλωσσες δημοσιεύσεις από την παρούσα διατριβή

- 1) **Christos Chasikidis**, Evangelos Oikonomou, George Lazaros, Evangelia Christoforatu, Georgia Vogiatzi, Christina Chrysohoou, Vasiliki Chara Mystakidi, Georgia Vavouranaki, Dimitris Tousoulis. Association of arterial stiffness with functional parameters of patients with systolic heart failure. Data from the Corinthia study. Hellenic Journal of Cardiology. 2021 May 6;S1109-9666(21)00094-4.

ΓΕΝΙΚΟΜΕΡΟΣ

1. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

1.1.Ορισμός

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί ένα πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο τυπικών συμπτωμάτων και σημείων (**Πίνακας 1**) στα πλαίσια δομικών ή/ και λειτουργικών διαταραχών της καρδιάς οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη καρδιακή παροχή ή/και αυξημένες πιέσεις πλήρωσης των καρδιακών κοιλοτήτων στην κόπωση ή στην ηρεμία(1, 2). Αποτέλεσμα των συγκεκριμένων διαταραχών είναι η μειωμένη λειτουργική ικανότητα και ποιότητα ζωής των ασθενών και τα αυξημένα ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας (3-5).

Πίνακας 1. Συμπτώματα και σημεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ)

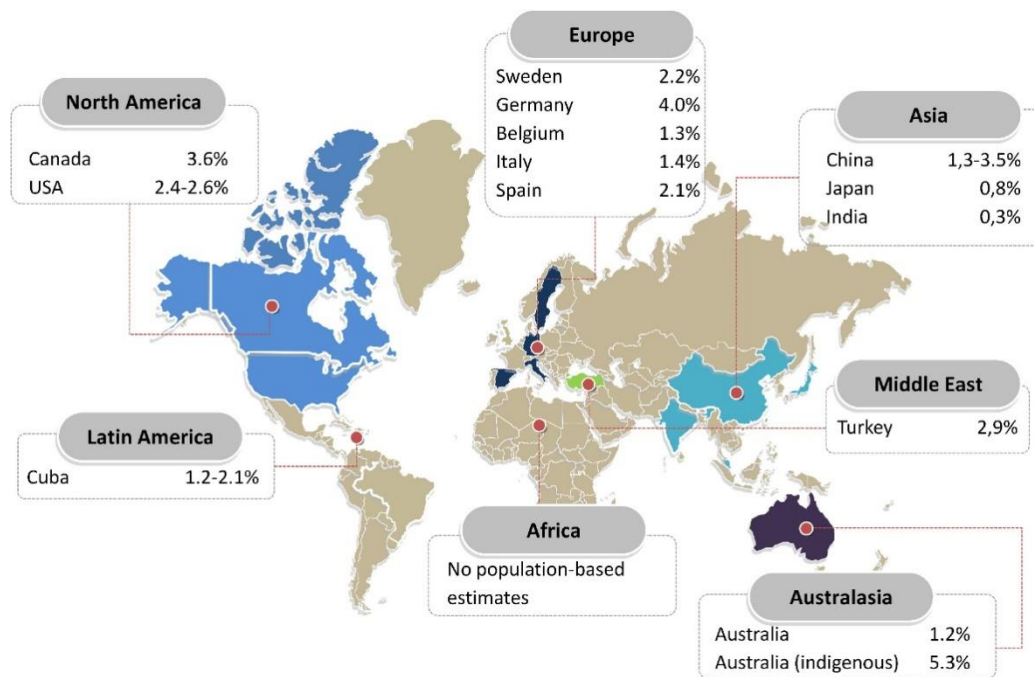
<u>Συμπτώματα ΚΑ</u>		<u>Σημεία ΚΑ</u>	
<u>Τυπικά</u>	<u>Λιγότερο τυπικά</u>	<u>Ειδικά</u>	<u>Λιγότερο ειδικά</u>
Δύσπνοια	Νυχτερινός βήχας	Αυξημένη σφαγιτιδική πίεση	Διαταραχές ΣΒ
Ορθόπνοια	Συριγμός	Ηπατοσφαγιτιδικό αντανakλαστικό	Καχεξία
Παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια	Ανορεξία	Τρίτος καρδιακός τόνος	Καρδιακό φύσημα
Οίδημα σφυρών	Σύγχυση	Πλάγια μετατόπιση καρδιακής ώσης	Περιφερικά οιδήματα
Κόπωση	Κατάθλιψη		Ταχυκαρδία
Μειωμένη δυνατότητα άσκησης	Αίσθημα παλμών		Ταχύπνοια
	Ζάλη		Ηπατομεγαλία
	Συγκοπή		Ασκίτης
			Ολιγουρία
			Υγροί ρόγχοι
			Ψυχρά άκρα

ΣΒ: σωματικό βάρος

Παρά το γεγονός ότι οι σύγχρονοι ορισμοί περιορίζονται σε στάδια ΚΑ με έκδηλη κλινική συμπτωματολογία, η ύπαρξη ασυμπτωματικών δομικών ή λειτουργικών διαταραχών συνιστούν προπομπούς εμφάνισης ΚΑ και ενδείξεις έναρξης της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής με σκοπό τη μείωση της επιπρόσθετης μελλοντικής θνητότητας (6, 7).

1.2.Επιδημιολογικά δεδομένα

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες ανά τον κόσμο έχουν εξετάσει τον επιπολασμό και την επίπτωση της ΚΑ (**Εικόνα 1**). Υπολογίζεται ότι περίπου 64 εκατομμύρια άνθρωποι ζουν με ΚΑ παγκοσμίως, ενώ ο επιπολασμός στις αναπτυγμένες χώρες αγγίζει το 1-2% του ενήλικου πληθυσμού (8, 9). Οι ερευνητές της μελέτης NHANES παρουσίασαν την επίπτωση της ΚΑ στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής σε ποσοστό 2.5% (10). Σε αντίστοιχη γερμανική μελέτη 3 εκατομμυρίων ασθενών ο επιπολασμός υπολογίστηκε στο 4%, ενώ χαμηλότερα ποσοστά της τάξεως 1.2-1.6% καταγράφηκαν στο Βέλγιο και στο Ηνωμένο Βασίλειο (11-13).



Εικόνα 1 Ενδεικτικά στοιχεία επιπολασμού ΚΑ ανά τον κόσμο

Ο απόλυτος αριθμός των ανθρώπων που ζουν με ΚΑ έχει αυξητική τάση τις τελευταίες δεκαετίες ως αποτέλεσμα της γήρανσης του πληθυσμού καθώς και της βελτιωμένης επιβίωσης μετά τη διάγνωση (14). Η επίπτωση της ΚΑ σε Ευρωπαϊκά και Αμερικάνικα κράτη κυμαίνεται μεταξύ 1 και 9 περιπτώσεων ανά 1000 άτομα-έτη και εξαρτάται από τον πληθυσμό και τους ορισμούς ΚΑ που χρησιμοποιούνται. Στα αναπτυγμένα αυτά κράτη παρατηρείται μια πτωτική τάση της επίπτωσης της ΚΑ στην ηλικιακή ομάδα 60-84 και ανοδική στους νεότερους ασθενείς καθώς και στους υπερήλικες(13).

1.3.Αιτιολογική ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας

Πολλαπλές παθήσεις έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας και μπορούν να ταξινομηθούν σε νόσους του μυοκαρδίου, σε καταστάσεις αυξημένης πλήρωσης και σε αρρυθμίες (**Πίνακας 2**). Η πιο συχνή αιτιολογία εξακολουθεί να

είναι η στεφανιαία νόσος, η οποία οκταπλασιάζει τον κίνδυνο για εμφάνιση ΚΑ(15). Η αρτηριακή υπέρταση είναι ένας επίσης συχνός παράγοντας κινδύνου που δύναται να οδηγήσει σε ΚΑ μέσω πρόκλησης κοιλιακής αναδιαμόρφωσης και συγκεντρικής υπερτροφίας, ενώ συχνές μεταβολικές διαταραχές όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία αποτελούν επιπρόσθετους επιβαρυντικούς παράγοντες. Παράλληλα, η ύπαρξη νεοπλασματικής νόσου έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην καρδιακή λειτουργία, είτε λόγω των καρδιοτοξικών θεραπειών (ανθρακυκλίνες, μονοκλωνικά αντισώματα, αναστολείς της τυροσινικής κινάσης) που απαιτούνται για την αντιμετώπισή τους ή, σπανιότερα, λόγω διήθησης του μυοκαρδίου (16, 17). Τέλος, οι βαλβιδοπάθειες συναντώνται σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΚΑ, με συνηθέστερες την στένωση της αορτικής βαλβίδας και την ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας ενώ συχνή είναι η συνύπαρξη πολλαπλών βαλβιδοπαθειών (18).

Πίνακας 2. Αιτιολογικοί παράγοντες εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας	
Νόσοι μυοκαρδίου	
ΣΝ	Αποφρακτική ΣΝ Διαταραχές στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
Τοξική βλάβη	Αλκοόλ, αναβολικά στεροειδή, βαρέα μέταλλα, κυτταροστατικά φάρμακα, αντικαταθληπτικά, ΜΣΑΦ, ακτινοβολία
Λοίμωξη	Βακτήρια, μύκητες, πρωτόζωα, παράσιτα, ιοί (ρικότσια, HIV)
Ανοσολογική βλάβη	Ρευματοειδής αρθρίτιδα, νόσος Graves, ΣΕΛ, σύνδρομο Churg-Strauss
Διήθηση	Κακοήθη νεοπλάσματα-μεταστάσεις, αμυλοείδωση, σαρκοείδωση, αιμοχρωμάτωση, νόσος Fabry
Μεταβολικές διαταραχές	Θυρεοειδοπάθειες, νόσος Conn, νόσος Addison, σακχαρώδης διαβήτης, φαιοχρωμοκύττωμα
Γενετικές ανωμαλίες	Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια δεξιάς κοιλίας, λαμινοπάθειες, μυϊκές δυστροφίες
Καταστάσεις αυξημένης πλήρωσης	
Αρτηριακή υπέρταση	
Βαλβιδοπάθειες	
Δομικά ελλείματα	Μεσοκοιλιακή και μεσοκοιλιακή επικοινωνία
Νόσοι περικαρδίου	Συμπιεστική περικαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή
Ενδομυοκαρδιακές παθολογίες	Υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο, ενδομυοκαρδιακίωση, ενδομυοκαρδιακίνοελάστωση
Υπερδυναμικές καταστάσεις	Σοβαρή αναιμία, σήψη, θυρεοτοξίκωση, εγκυμοσύνη
Υπερφόρτωση όγκου	Νεφρική ανεπάρκεια
Αρρυθμίες	
Ταχυαρρυθμίες	Κολπικές και κοιλιακές αρρυθμίες
Βραδυαρρυθμίες	Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, διαταραχές αγωγής
ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΣΕΛ: συστηματικός ερυθματώδης λύκος	

1.4. Διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας

Κατά την αρχική αξιολόγηση ασθενών με υποψία ΚΑ, η συνύπαρξη τυπικών συμπτωμάτων και σημείων ΚΑ με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΚΑ

ισχυροποιεί την πιθανότητα ύπαρξης αυτής (**Εικόνα 2**). Μεταξύ των αρχικών εξετάσεων αποτελεί η ακτινογραφία θώρακος με περιορισμένη ωστόσο διαγνωστική αξία. Συνήθη, αλλά μη ειδικά ευρήματα, στην ακτινογραφία θώρακος ασθενών με ΚΑ είναι ο αυξημένος καρδιοθωρακικός δείκτης, η αναστροφή της αιματικής ροής επί πνευμονικής συμφόρησης και η άμβλυνση της πλευροδιαφραγματικής γωνίας ενδεικτική πλευριτικών συλλογών(19, 20).



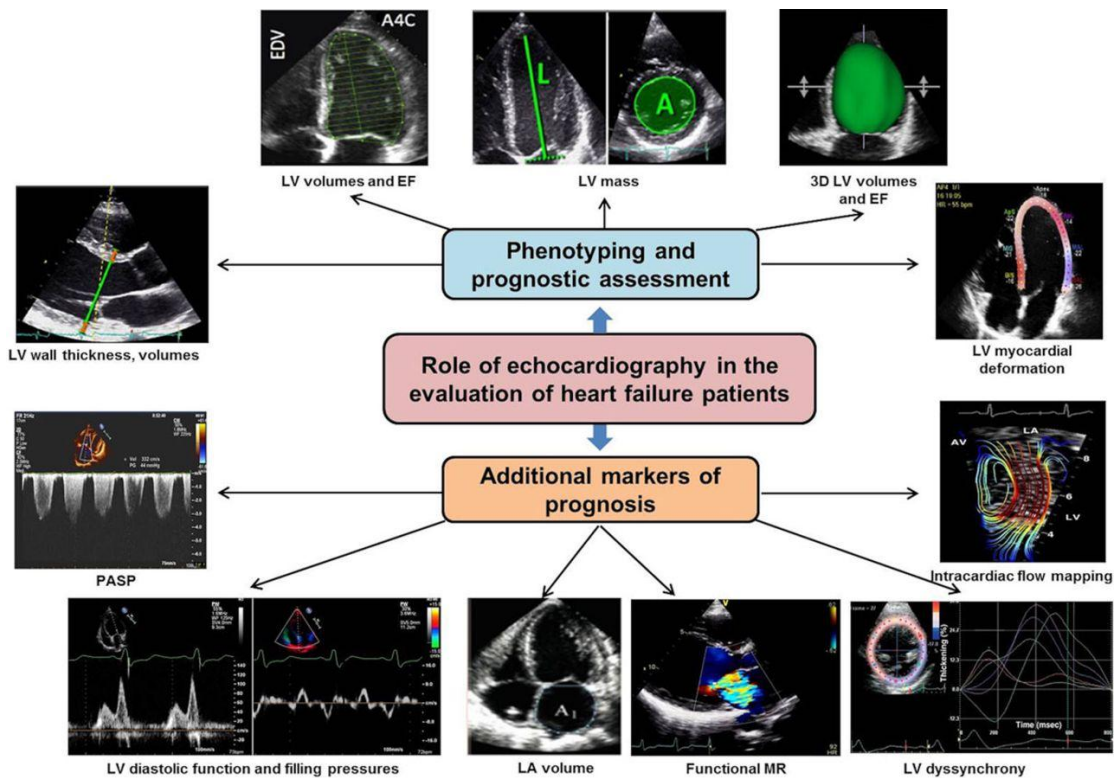
Εικόνα 2 Διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με υποψία ΚΑ

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα αποτελεί μια από τις βασικές εξετάσεις σε ασθενείς που προσέρχονται προς διερεύνηση πιθανής ΚΑ. Ένα παθολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα αυξάνει την πιθανότητα ύπαρξης ΚΑ, έχοντας ωστόσο χαμηλή ειδικότητα(21). Ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις προσφέρουν αξιόλογες πληροφορίες όσον αφορά την αιτιολογία, όπως σημάδια εμφράγματος μυοκαρδίου, ηλεκτρική υπερτροφία αριστερής κοιλίας, ταχυαρρυθμίες ή βραδυαρρυθμίες. Η ύπαρξη απολύτως φυσιολογικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος καθιστά την παρουσία ΚΑ μη πιθανή (22).

Τα νατριουρητικά πεπτίδια έχουν σημαντική θέση σαν ένα πρώιμο διαγνωστικό εργαλείο καθώς μπορούν να θέσουν την ΚΑ ως διάγνωση εργασίας επί υψηλών

επιπέδων, εντοπίζοντας τους ασθενείς που χρήζουν περαιτέρω ελέγχου. Με βάση τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών, σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων η διάγνωση της ΚΑ θεωρείται απίθανη. Επίπεδα εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) και του Ν τελικού τμήματος της προορμόνης του BNP (NT-proBNP) κάτω από 35pg/ml και 125pg/ml αντίστοιχα έχουν αρνητική προγνωστική αξία που κυμαίνεται μεταξύ 94-98% (23, 24).

Βασικός πυλώνας της διαγνωστικής προσέγγισης ασθενών με υποψία ΚΑ αποτελεί το διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς, μέσω του οποίου παρέχονται αντικειμενικές αποδείξεις δομικών ή λειτουργικών καρδιακών ανωμαλιών σε άτομα με συμπτωματολογία ΚΑ. Μεταξύ των συχνά αξιολογούμενων παραμέτρων καρδιακής λειτουργίας (**Εικόνα 3**) είναι το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ), η διαμητροειδική ροή αίματος, η διάμετρος και ο όγκος του αριστερού κόλπου. Παράλληλα, η ύπαρξη διαταραχών κινητικότητας κατευθύνει τον κλινικό καρδιολόγο προς την πιθανή αιτιολογική προέλευση της ΚΑ (νοσήματα μυοκαρδίου).



Εικόνα 3 Υπερηχογραφική εκτίμηση ασθενών με ΚΑ

Η υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση ξεκινάει με τη μέθοδο M-mode για τον προσδιορισμό των διαστάσεων των καρδιακών κοιλοτήτων και των τοιχωμάτων. Ακολούθως, η δισδιάστατη (2-D) ηχοκαρδιογραφία προσφέρει τη δυνατότητα εκτίμησης του όγκου της αριστερής κοιλίας και των βαλβιδοπαθειών, ενώ η προσθήκη της τρισδιάστατης (3-D) ηχοκαρδιογραφίας βελτιώνει την ακρίβεια και την αξιοπιστία των μετρήσεων του όγκου και της λειτουργικότητας. Η χρήση του Doppler είναι μείζονος σημασίας για διάφορες αιμοδυναμικές παραμέτρους όπως οι πιέσεις στην πνευμονική αρτηρία και στο δεξιό κόλπο, οι πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ και οι βλάβες από βαλβιδική ανεπάρκεια. Άλλες υπερηχοκαρδιογραφικές τεχνικές όπως η εκτίμηση της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης έχει αποδειχθεί ως ένας αξιόπιστος δείκτης συστολικής δυσλειτουργίας σε προκλινικά στάδια ΚΑ (25).

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (cardiac magnetic resonance-CMR) είναι μια αξιόπιστη επιλογή σε περιπτώσεις ασθενών με πτωχό ακουστικό παράθυρο ή σύμπλοκες συγγενείς καρδιοπάθειες (26, 27). Θεωρείται η εξέταση εκλογής για τον

ακριβή προσδιορισμό των όγκων, της μάζας και του κλάσματος εξωθήσεως των κοιλιών (28). Παράλληλα, η δυνατότητα εξέτασης της μυοκαρδιακής ίνωσης με τη μέθοδο της καθυστερημένης ενίσχυσης με γαδολίνιο προσφέρει σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά την αιτιολογία της ΚΑ(26). Ωστόσο οι πολλοί περιορισμοί αναφορικά με το κόστος, τη διαθεσιμότητα, την ασφάλεια των ασθενών με μεταλλικές συσκευές και την αξιοπιστία των μετρήσεων σε ασθενείς με ταχυαρρυθμίες καθιστούν τη CMR συμπληρωματική εξέταση.

Η ανάδειξη της υποκείμενης αιτιολογίας της ΚΑ είναι σημαντική κατά τη διάγνωση. Συνήθως αφορά μυοκαρδιακή παθολογία που οδηγεί σε συστολική ή/και διαστολική δυσλειτουργία. Ωστόσο, βλάβες των βαλβίδων του περικαρδίου, του καρδιακού ρυθμού και της αγωγής μπορούν επίσης να προκαλέσουν ΚΑ. Ανάλογα με την αιτιολογία δύναται να εξατομικευτεί η θεραπευτική προσέγγιση, μέσω της επαναιμάτωσης σε καταστάσεις στεφανιαίας νόσου, της αντικατάστασης μιας δυσλειτουργικής βαλβίδας ή του ελέγχου του ρυθμού σε περίπτωση ταχυμυοκαρδιοπάθειας.

1.5. Ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας

1.5.1. Ταξινόμηση με βάση το ΚΕΑΚ

Η βασική ταξινόμηση της ΚΑ ιστορικά βασίζεται στον υπολογισμό του ΚΕΑΚ, χωρίζοντας τους ασθενείς σε καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο ΚΕΑΚ (>50%, Heart failure with preserved ejection fraction-HFpEF), με μειωμένο ΚΕΑΚ (<40%, Heart failure with reduced ejection fraction-HFrEF) και ήπια επηρεασμένο ΚΕΑΚ (40-49%, Heart failure with mildly reduced ejection fraction-HFmrEF) (Πίνακας 3).

Ο διαχωρισμός του πληθυσμού των ασθενών με ΚΑ αναλόγως του ΚΕΑΚ είναι σημαντικός καθώς φαίνεται ότι οι συνήθεις θεραπείες της ΚΑ έχουν το μεγαλύτερο όφελος σε ασθενείς με HF_rEF (29). Ασθενείς με HF_rEF συνήθως παρουσιάζονται με μη διατεταμένη αριστερή κοιλία, αλλά με αυξημένο πάχος τοιχώματος αυτής και διατεταμένο αριστερό κόλπο, σημάδια αυξημένων πιέσεων πλήρωσης (30). Όσον αφορά τους ασθενείς με HF_{mr}EF, συνήθως συνυπάρχει ήπια συστολική δυσλειτουργία μαζί με διαστολική δυσλειτουργία (31). Ωστόσο, τα χαρακτηριστικά, η παθοφυσιολογία καθώς και η θεραπεία της συγκεκριμένης υποκατηγορίας δεν έχουν πλήρως διερευνηθεί.

Πίνακας 3. Ταξινόμηση ΚΑ ανάλογα με το ΚΕΑΚ

Τύποι ΚΑ		HFrEF	HFmrEF	HFrEF
Κριτήρια	1	Συμπτώματα±σημεία	Συμπτώματα ± σημεία	Συμπτώματα ± σημεία
	2	ΚΕΑΚ <40%	ΚΕΑΚ 40-49%	ΚΕΑΚ ≥50%
	3			<ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένα νατριουρητικά πεπτίδια • Δομική καρδιακή νόσος ή διαστολική δυσλειτουργία

1.5.2. Ταξινόμηση με βάση τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων

Διαχρονικά η λειτουργική ταξινόμηση κατά New York Heart Association (NYHA) χρησιμοποιείται για την κατάταξη των ασθενών ανάλογα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και την αδυναμία άσκησης (Πίνακας 4). Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων, ωστόσο, δεν σχετίζεται πάντα με τους διάφορους δείκτες λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και φαίνεται ότι ασθενείς με ήπια συμπτώματα διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο για νοσηλεία και καρδιαγγειακό θάνατο (32, 33). Η ταξινόμηση κατά American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) παρουσιάζει τα διάφορα στάδια της ανάπτυξης ΚΑ με βάση δομικά και κλινικά στοιχεία (34). Τέλος, η κατηγοριοποίηση κατά Killip χρησιμοποιείται για ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, περιγράφοντας τη βαρύτητα της πάθησης του ασθενούς (35).

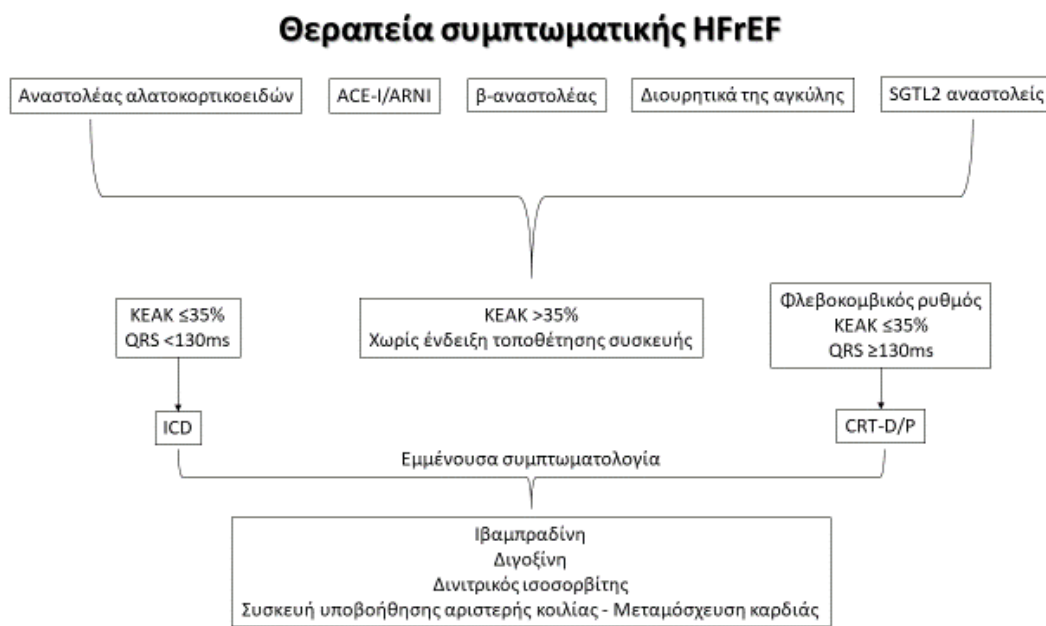
Πίνακας 4. Ταξινόμηση ΚΑ με βάση τη συμπτωματολογία	
Λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA	
Κλάση I	Κανένας περιορισμός φυσικής δραστηριότητας, ασυμπτωματική άσκηση
Κλάση II	Ήπιος περιορισμός φυσικής δραστηριότητας. Η φυσιολογική άσκηση οδηγεί σε δύσπνοια, κόπωση ή αίσθημα παλμών
Κλάση III	Σημαντικός περιορισμός φυσικής δραστηριότητας. Ήπιας μορφής άσκηση οδηγεί σε δύσπνοια, κόπωση ή αίσθημα παλμών
Κλάση IV	Αδυναμία άσκησης, συμπτώματα ΚΑ στην ηρεμία. Οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα αυξάνει τη δυσφορία
Ταξινόμηση ACCF/AHA	
Στάδιο A	Κίνδυνος εμφάνισης ΚΑ, χωρίς δομική καρδιοπάθεια ή συμπτώματα
Στάδιο B	Δομική καρδιοπάθεια χωρίς συμπτώματα ΚΑ
Στάδιο C	Δομική καρδιοπάθεια με παρουσία συμπτωμάτων ΚΑ
Στάδιο D	Ανθεκτική ΚΑ που απαιτεί ειδική αντιμετώπιση
Ταξινόμηση κατά Killip	
I	Χωρίς σημεία συμφόρησης
II	S ₃ , τρίζοντες βάσεων
III	Οξύ πνευμονικό οίδημα
IV	Καρδιογενής καταπληξία

1.6.Θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας

Η θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με HFrEF συνοψίζεται στην **Εικόνα 4**. Η φαρμακολογική αντιμετώπιση ξεκινά με την χορήγηση και τιτλοποίηση ενός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACE-I) και ενός β-αποκλειστή παράλληλα με τη χρήση διουρητικών για την βελτίωση της συμφοράς (36-39). Σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης προστίθεται ένας αναστολέας αλατοκορτικοειδών και μετέπειτα ενδείκνυται η αλλαγή του ACE-I με αναστολέα υποδοχέα αγγειοτενσίνης και νεπριλισίνης (ARNI) (40-42). Στην πρόσφατη αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών προστέθηκαν στον θεραπευτικό αλγόριθμο της HFrEF οι αναστολείς του συμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης-2 (sodium-glucoseco-transporter-2 inhibitors, SGLT2-i) μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των μελετών EMPEROR-REDUCED (43) και DAPAHF (44). Στις συγκεκριμένες μελέτες αποδείχθηκε η σημαντική μείωση των νοσηλείων για απορρύθμιση ΚΑ μετά από θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη και δαπαγλιφλοζίνη αντίστοιχα. Η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών ήταν ανεξάρτητη από την ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη (45), ενώ συνοδεύονταν και από νεφροπροστατευτική δράση (43, 46).

Επί εμμένουσας συμπτωματολογίας δύναται να χορηγηθεί διγοξίνη ή δινιτρικός ισοσορβίτης, ενώ ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογηθεί για το ενδεχόμενο εμφύτευσης συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας ή ακόμα και μεταμόσχευσης καρδιάς (47-50). Πρέπει να σημειωθεί ότι σε ασθενείς με ΚΕΑΚ $\leq 35\%$ παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή με εύρος QRS $< 130\text{ms}$ ή επί ιστορικού κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μαρμαρυγής, η εμφύτευση απινιδωτή είναι ενδεδειγμένη (51, 52). Σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό και εύρος QRS $\geq 130\text{ms}$ ενδείκνυται η θεραπεία επανασυγχρονισμού (53).

Νεότερες θεραπείες έχουν επίσης μελετηθεί σε ασθενείς με HFrEF. Η αξία του vericiguat, ενός από του στόματος διεγέρτη του διαλυτού υποδοχέα της γουανιλικής κυκλάσης, διερευνήθηκε στη μελέτη VICTORIA σε ασθενείς με πρόσφατη απορρύθμιση ΚΑ, μειώνοντας το σύνθετο καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου και της νοσηλείας για ΚΑ (54). Στην μελέτη GALACTIC-HF εξετάστηκε ο ενεργοποιητής της καρδιακής μυοσίνης omecamtiv mecarbil σε ασθενείς με HFrEF, επιτυγχάνοντας μείωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου καρδιαγγειακού θανάτου και νοσηλείας για ΚΑ, χωρίς να έχει λάβει έγκριση επί του παρόντος στην θεραπεία της ΚΑ (55).



Εικόνα 4 Θεραπευτικός αλγόριθμος ασθενών με HFrEF

Αναφορικά με τους ασθενείς που πάσχουν από HFmrEF και HFpEF, παρατηρείται ετερογένεια στην παθοφυσιολογία της καθώς σχετίζεται με καρδιολογικές και μη καρδιολογικές παθήσεις (σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, χρόνια νεφρική νόσος, πνευμονοπάθειες, αναιμία). Παράλληλα, η θνητότητα των συγκεκριμένων ασθενών συχνά σχετίζεται με μη καρδιαγγειακά αίτια, με την αντιμετώπισή τους να είναι επιτακτική. Κλινικές δοκιμές σε άτομα με διάγνωση HFpEF χρησιμοποίησαν φάρμακα που εμπλέκονται στη θεραπεία της HFrEF, χωρίς ωστόσο να διαπιστώνεται όφελος στη επιβίωση. Συνεπώς, η θεραπεία περιλαμβάνει τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας και του όγκου των υγρών μέσω αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, β-αναστολέων και διουρητικών (56). Ωστόσο, με τη δημοσίευση της EMPEROR-PRESERVED φάνηκε πως η συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων δύναται να επηρεάσει τη φυσική ιστορία των συγκεκριμένων φαινοτύπων ΚΑ, καθώς μείωσε σημαντικά τις νοσηλείες για απορρύθμιση ΚΑ (57).

2. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ

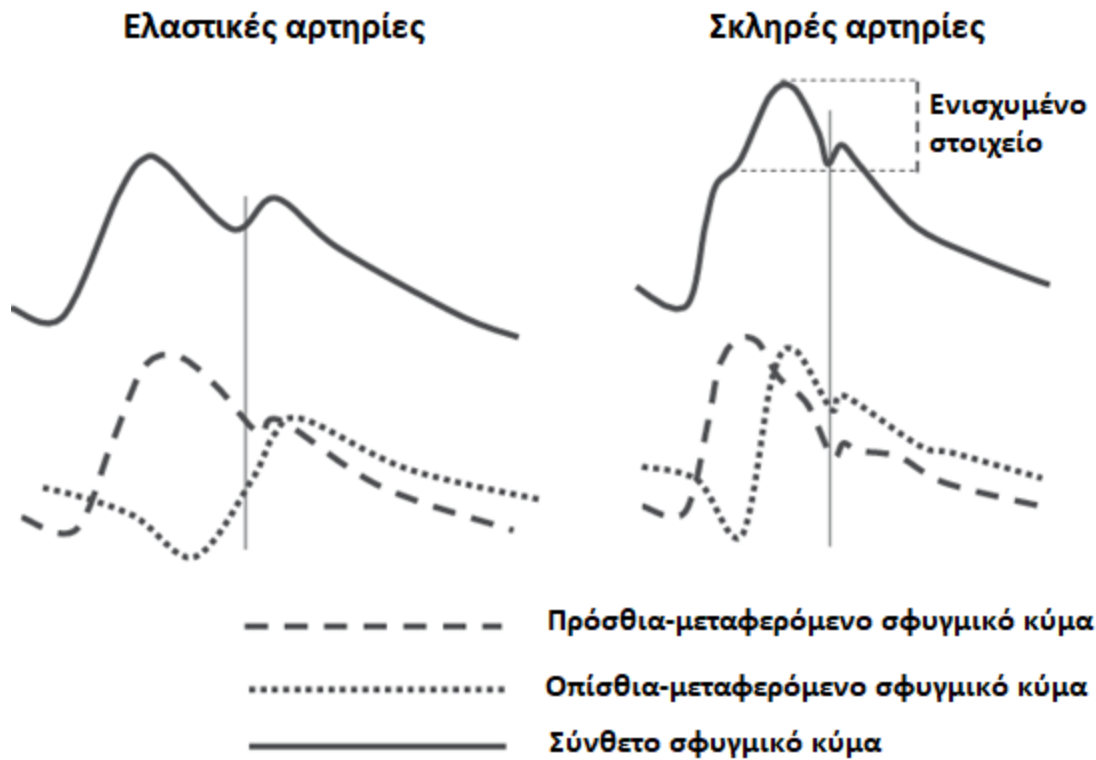
2.1.Ορισμός-Σημασία

Κατά τη συστολή, η σύσπαση του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας και η προώθηση αίματος μέσα στην ανιούσα αορτή διαστέλλει έντονα το αορτικό τοίχωμα, ώστε να δημιουργεί ένα κύμα παλμών που διαδίδεται κατά μήκος του αρτηριακού δέντρου με μια συγκεκριμένη ταχύτητα.

Όταν η αορτή και οι μεγάλες αρτηρίες διαθέτουν επαρκή ελαστικότητα, διευκολύνεται η αιμάτωση των στεφανιαίων αγγείων, ενώ σε περιπτώσεις αυξημένης σκληρίας των αντίστοιχων αγγείων παρατηρείται αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας. Έτσι, σε μια ελαστική αορτή, το κύμα που εξωθείται από την καρδιά, μετακινείται προς την περιφέρεια αργά και με την ίδια ταχύτητα επιστρέφει ένα μέρος του ως ανακλώμενο κύμα, το οποίο συνενώνεται με το τελικό τμήμα του 'μητρικού' κύματος, ενισχύοντας τη διαστολή του συνιστάμενου κύματος(58).

Αντίθετα, επί αορτικής σκληρίας, αυξάνεται η ταχύτητα διάδοσης του μητρικού και του ανακλώμενου κύματος, με αποτέλεσμα το δεύτερο να προστίθεται στο αρχικό τμήμα του πρώτου κύματος, ενισχύοντας το συστολικό τμήμα του συνιστάμενου κύματος (**Εικόνα 5**). Συνεπώς, αυξάνεται η συστολική πίεση στην αορτή και ενισχύεται το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας (59).

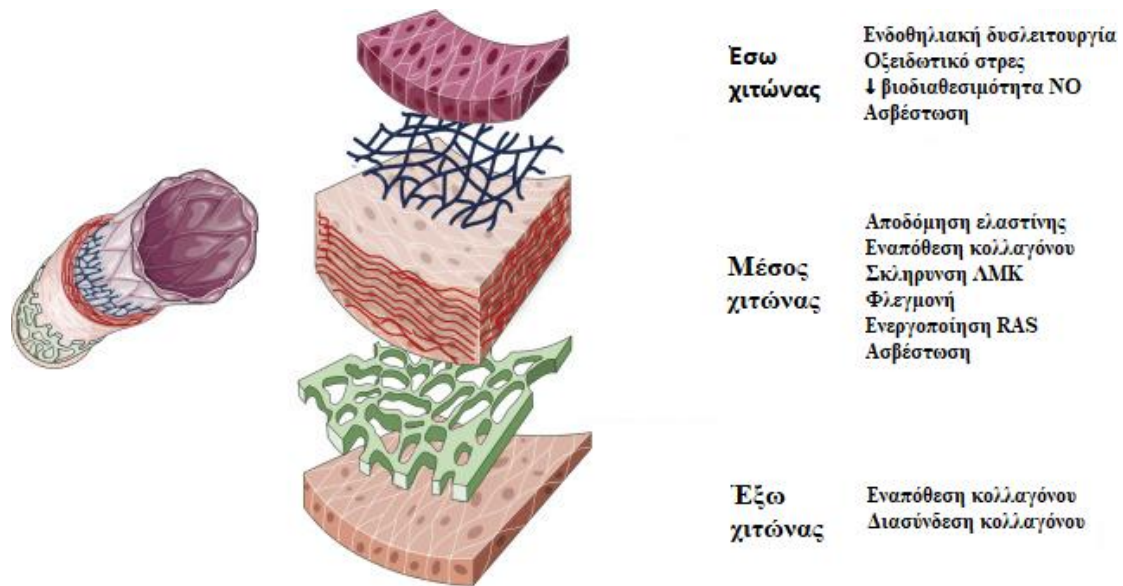
Η κοιλιο-αρτηριακή σύζευξη είναι επιτυχής όταν η αορτή και οι μεγάλες αρτηρίες διατηρούν την ελαστικότητά τους, συμβάλλοντας στη μετατροπή της εξώθησης της αριστερής κοιλίας ανά τακτά χρονικά διαστήματα σε συνεχή ροή αίματος στην περιφέρεια (59).



Εικόνα 5 Αναπαράσταση ανακλώμενων κυμάτων και σύνθεσης αυτών με το μητρικό κύμα σε σκληρή και ελαστική αρτηρία

Η αρτηριακή σκληρία είναι αποτέλεσμα κυρίως αρτηριοσκλήρυνσης (νόσος του μέσου χιτώνα). Βάσει της αρχής της μηχανικής των ρευστών και των ελαστικών αγωγών, τα κύματα μετακινούνται μέσα σε ένα σκληρό αγωγό ταχύτερα απ' ότι σε έναν ελαστικό. Συνεπώς η αυξημένη αρτηριακή σκληρία είναι ένας δείκτης αρτηριοσκλήρυνσης και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που επηρεάζουν την σύνθεση και τις μηχανικές ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος.

Πολλοί μηχανισμοί συσχετιζόμενοι με την αποδόμηση της ελαστίνης, την εναπόθεση και διασύνδεση κολλαγόνου από τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, την σκλήρυνση των λείων μυϊκών κυττάρων, τη φλεγμονή και την ενδοθηλιακή λειτουργία ενοχοποιούνται για την προοδευτική σκληρία των αρτηριών (**Εικόνα 6**).



Εικόνα 6 Μηχανισμοί αύξησης αρτηριακής σκληρίας

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται ως ένας επιπλέον παράγοντας αρτηριακής σκληρίας, επιπρόσθετος της εκφύλισης του μέσου χιτώνα. Ο αγγειακός τόνος εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ αγγειοδραστικών ουσιών προερχόμενων από το ενδοθήλιο που περιλαμβάνουν αγγειοδιαστολείς (νιτρικό οξύ, προσταγλανδίνες) και αγγειοσυσπαστικά μόρια (αγγειοτενσίνη II, ενδοθηλίνη-I) (60). Το νιτρικό οξύ είναι ένα βαρυσήμαντο μόριο στη διατήρηση της αγγειακής ομοιοστασίας, καθώς προάγει την αγγειοδιαστολή, ενώ προφυλάσσει έναντι της φλεγμονής, της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων και της θρόμβωσης (61, 62). Το νιτρικό οξύ ενεργοποιεί την γουανιλική κυκλάση στα λεία μυϊκά κύτταρα, αυξάνοντας την κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη και μειώνοντας την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου, οδηγώντας σε αγγειακή χάλαση. Συνεπώς, διαταραχές στη βιοδιαθεσιμότητα του νιτρικού οξέος στα πλαίσια ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας προκαλούν αυξημένες περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, προάγοντας ανακλώμενα σφυγμικά κύματα στις κεντρικές αρτηρίες και περαιτέρω στρες στο αγγειακό τοίχωμα, με αποτέλεσμα αυξημένη αρτηριακή σκληρία (63).

Η κλινική σημασία της αρτηριακής σκληρίας εντοπίζεται στη δυνατότητά της ως βιοδείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου (64). Παρά το γεγονός ότι η αρτηριακή πίεση και η ηλικία φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένη αρτηριακή σκληρία (65), πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η αρτηριακή σκληρία μπορεί να προβλέψει τα καρδιαγγειακά συμβάματα ανεξάρτητα από τις δύο προαναφερθείσες παραμέτρους (64, 66). Παράλληλα παρέχει επιπρόσθετη αξία σε ήδη τεκμηριωμένα μοντέλα πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου όπως το Framingham risk score ή το QRisk-3 (66). Από μία μελέτη συσχέτισης πολυμορφισμών σε επίπεδο γονιδιώματος φάνηκε ότι η αρτηριακή σκληρία, όπως μετρήθηκε με την καρωτιδομηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος, είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα και όχι ένας απλός δείκτης (67).

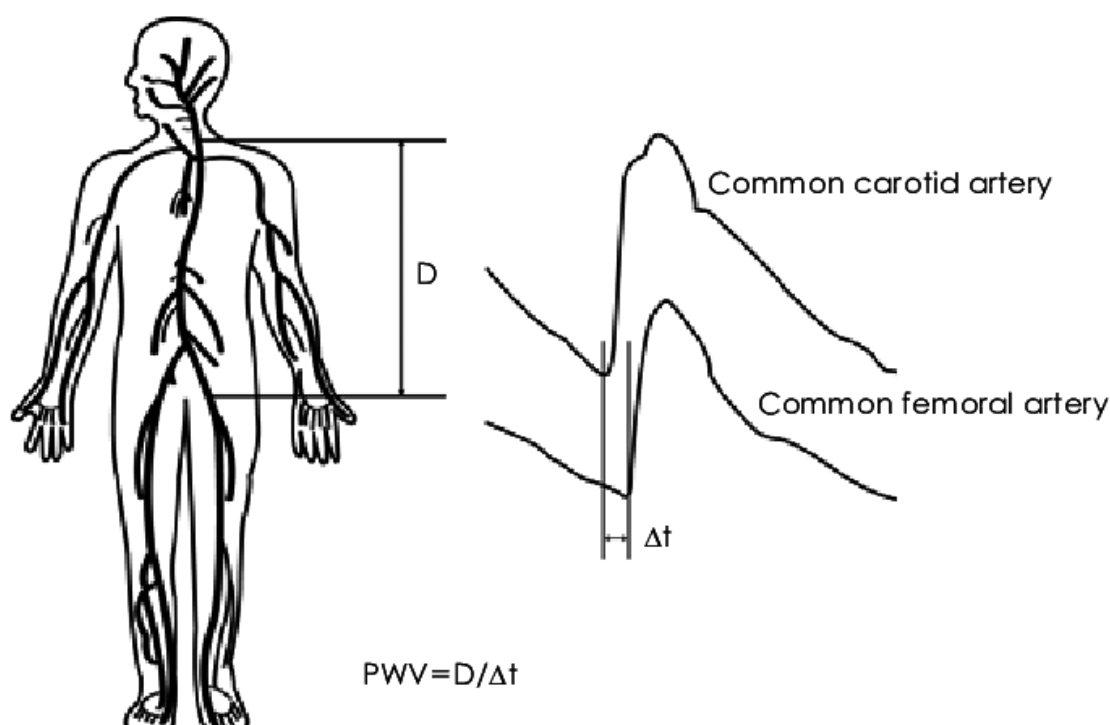
2.2. Μέθοδοι εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας

Έχουν προταθεί πολλοί δείκτες για την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας εκ των οποίων οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι είναι η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV) και ο δείκτης ενίσχυσης (augmentation index, AIx) (68, 69).

2.2.1. Ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV)

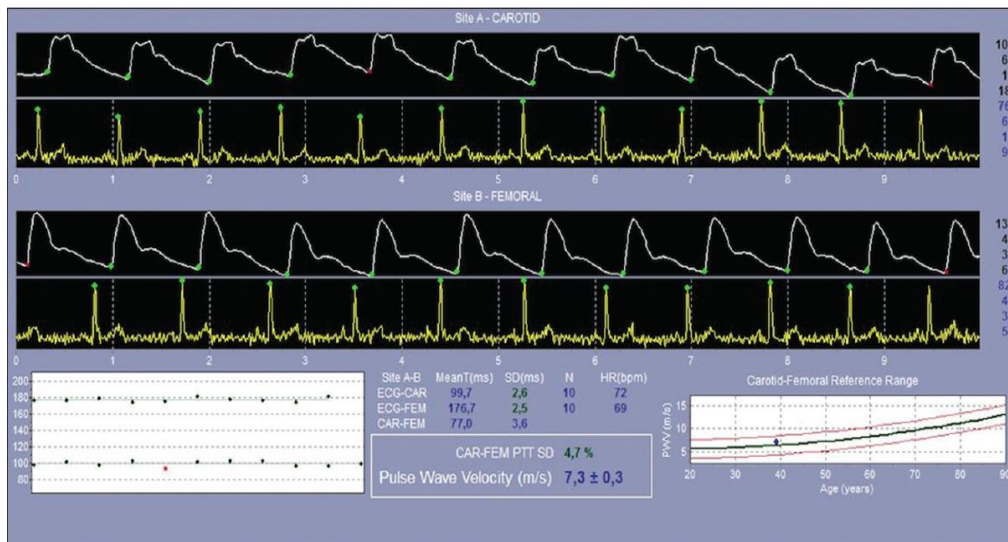
Ως PWV ορίζεται η ταχύτητα μετακίνησης του σφυγμικού κύματος κατά μήκος του αρτηριακού τοιχώματος. Η διαδικασία μέτρησης του PWV εμπεριέχει τη χρήση ενός ειδικού εργαλείου, του τονόμετρου, με σκοπό τον προσδιορισμό της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος ανάμεσα σε 2 σημεία πάνω σε 2 αρτηρίες (**Εικόνα 7**). Με ένα

μικρομανόμετρο γίνεται καταγραφή της κυματομορφής της διαφορικής πίεσης στις 2 αρτηρίες με ταυτόχρονη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή (70). Με αυτό τον τρόπο επιτρέπεται ο υπολογισμός του χρόνου διάδοσης του κύματος σφυγμού σε σχέση με το έπαρμα R του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Η απόσταση που διανύει το κύμα σφυγμού υπολογίζεται πάνω στην επιφάνεια του σώματος ως η απόσταση ανάμεσα στα 2 σημεία καταγραφής.



Εικόνα 7 Μέθοδος μέτρησης καροτιδομηριαίου PWV

Ο υπολογιζόμενος λόγος της απόστασης των αρτηριών προς το χρόνο διάδοσης του σφυγμού αποτελεί την ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος μεταξύ των δύο αρτηριών. Η καταγραφή γίνεται συνήθως σε επιφανειακές αρτηρίες, όπως είναι η μηριαία αρτηρία και η καρωτίδα, ώστε να περιλαμβάνεται η αορτή στην πορεία του κύματος σφυγμού (**Εικόνα 8**) (71).



Εικόνα 8 Καταγραφή ταχύτητας σφυγμικού κύματος

Στις πιο πρόσφατες ευρωπαϊκές οδηγίες για την υπέρταση, τιμές $PWV > 12$ m/s συσχετίζονται με την ύπαρξη υποκλινικής βλάβης σε όργανο στόχο, ενώ τιμές $PWV > 13$ m/s αποτελούν έναν ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε υπερτασικούς ασθενείς ακόμα και χωρίς εμφανή αρτηριοσκλήρυνση (72, 73).

Είναι η πιο ευρεία χρησιμοποιούμενη τεχνική για την μέτρηση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής και των μεγάλων αρτηριών όπως και η πιο απλή, αποδεκτή μέθοδος με άριστη δυνατότητα αναπαραγωγής και μεταβλητότητα μικρότερη από 5% (74). Το γεγονός αυτό την έχει καταστήσει μία από τις πλέον χρησιμοποιούμενες μεθόδους για τη μελέτη της αρτηριακής σκληρίας και των λειτουργικών ιδιοτήτων των αρτηριών σε ποικίλες καταστάσεις και νόσους και υπό ενδιαφέρουσες πειραματικές συνθήκες φόρτισης (75-79). Συγκεκριμένες καταστάσεις όπως η στένωση της μηριαίας ή της λαγονίου αρτηρίας, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η κολπική μαρμαρυγή και η περιφερειακή αρτηριακή νόσος φαίνεται να επηρεάζουν την αξιοπιστία της μέτρησης (80, 81). Ένα επίσης σημαντικό μειονέκτημα της εκτίμησης αρτηριακής σκληρίας μέσω της καρωτιδομηριαίας

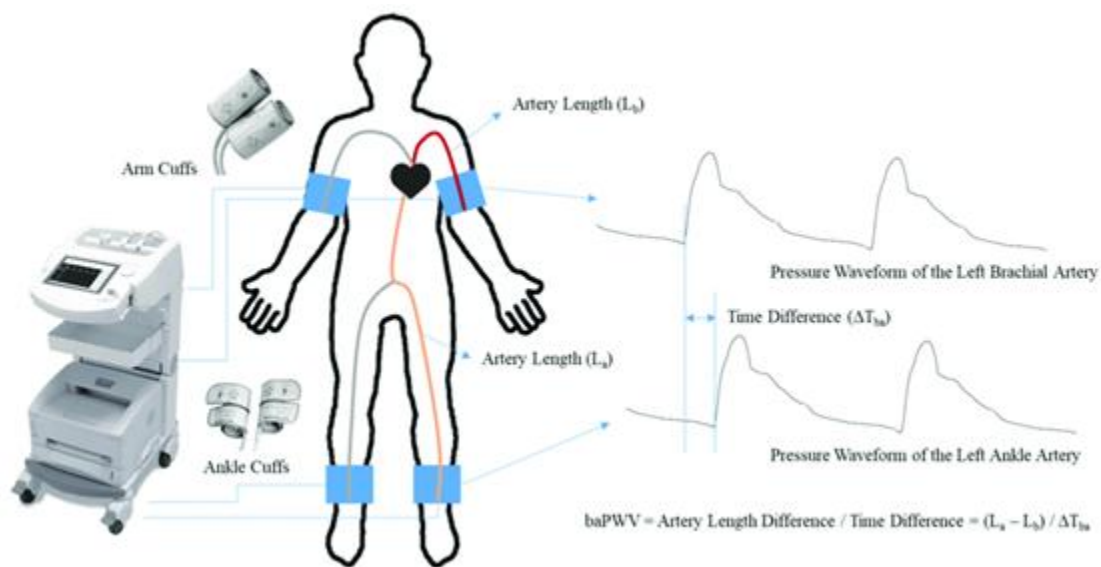
ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (carotid-femoral PWV, cfPWV) είναι ότι δεν υπολογίζεται η μεταφορά του κύματος στην ανιούσα αορτή και το αορτικό τόξο με την μαγνητική τομογραφία και τη δισδιάστατη υπερηχογραφία να είναι υποσχόμενες τεχνικές στον προσδιορισμό της αρτηριακής σκληρίας της θωρακικής αορτής (67).

Η αορτική ταχύτητα σφυγμικού κύματος είναι ένα κληρονομούμενο χαρακτηριστικό σύμφωνα με δεδομένα της μελέτης Framingham (82), ενώ αρκετοί γενετικοί πολυμορφισμοί έχουν συσχετιστεί με το PWV, όπως του τύπου I υποδοχέα της αγγειοτενσίνης² (83), της φιμπριλλίνης 1(84), των μεταλλοπρωτεΐναισών και του μονοπατιού της ενδοθηλίνης μεταξύ άλλων (85-87).

Η περιεκτικότητα του αρτηριακού τοιχώματος σε ελαστίνη και κολλαγόνο επίσης επηρεάζουν την αρτηριακή σκληρία. Τα εγγύς τμήματα της αορτής, στα οποία επικρατούν υψηλότερες ταχύτητες, περιέχουν περισσότερη ελαστίνη σε σχέση με κολλαγόνο, με το λόγο των δύο πρωτεϊνών να αλλάζει στα άπω τμήματα (88). Η γήρανση σε συνδυασμό με παράγοντες κινδύνου όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και το κάπνισμα φαίνεται πως οδηγούν σε συσσώρευση κολλαγόνου συγκριτικά με την ελαστίνη (89-92). Πρέπει να σημειωθεί ότι η αυξημένη συγκέντρωση άλλων πρωτεϊνών όπως οι ιντεγκρίνες, η ινονεκτίνη και η δεσμίνη συντελούν στην αρτηριακή σκληρία (93).

Η μέτρηση του PWV σε σφυροβραχιόνιο επίπεδο (brachial-ankle PWV, baPWV) έχει επίσης προταθεί ως εναλλακτικός του cfPWV για την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας (**Εικόνα 9**). Η συγκεκριμένη τεχνική έχει μελετηθεί εκτενώς σε Ασιατικούς πληθυσμούς (Κίνα, Ιαπωνία, Νότια Κορέα) και είναι ενδεικτική της σκληρίας της αορτής προς τα κάτω άκρα. Είναι γνωστός ο προγνωστικός ρόλος της αορτικής σκληρίας (94), ενώ ο ρόλος της σκληρίας των αρτηριών των κάτω άκρων δεν έχει διασαφηνιστεί (95). Έχει αποδειχτεί πως η συσχέτιση του baPWV με του cfPWV

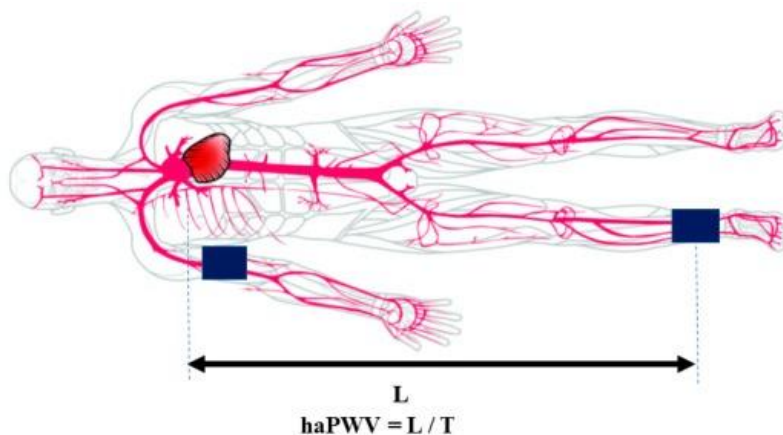
είναι μέτρια ($r=0.76$). Επιπροσθέτως, όταν συγκρίθηκε με την επεμβατική μέτρηση της αορτικής σκληρίας είχε άκρως ικανοποιητική συσχέτιση ($r=0.87$) (96, 97) και, με βάση τα συγκεκριμένα δεδομένα, φαίνεται ότι σχετίζεται στενότερα με την αορτική σκληρία (98). Πρέπει να τονιστεί ότι η συγκεκριμένη τεχνική έχει παρόμοια αναπαραγωγιμότητα με βάση μελέτες σύγκρισης με cfPWV(96, 99).



Εικόνα 9 Μέθοδος εκτίμησης baPWV

Ο δείκτης CAVI (cardio-ankle vascular index) έχει πρόσφατα χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της αρτηριακής σκληρίας (**Εικόνα 10**). Η υπολογισμός του στηρίζεται στην μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, του PWV στο επίπεδο της καρδιάς και των σφυρών (heart-ankle PWV, haPWV), παράλληλα με ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή. Η εξίσωση που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του εξαρτάται από τον παράγοντα σκληρίας α και β καθώς και από την εξίσωση του Bramwell-Hill(100). Ο CAVI συσχετίζεται με την αορτική εκτατότητα στην μαγνητική τομογραφία (101), το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα (102) και την αξονική τομογραφία (103). Το πιο σημαντικό πλεονέκτημα του CAVI είναι η αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου καθώς είναι ανεξάρτητη από την αρτηριακή πίεση

τη στιγμή της εξέτασης(104, 105). Παράλληλα, η λήψη ορισμένων φαρμάκων όπως η μετοπρολόλη φαίνεται πως δεν επηρεάζει τον CAVI σε αντίθεση με το baPWV(106). Μεταξύ των περιορισμών στη χρήση του CAVI ανήκουν η σοβαρή αορτική στένωση, ο σφυροβραχιόνιος δείκτης <0.9 σε αμφότερα τα κάτω άκρα και η ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής(107).



$$\text{CAVI} = a (\text{stiffness parameter } \beta) + b = a [2(\rho/\Delta P) \times \ln (P_s/P_d) \times \text{haPWV}^2] + b$$

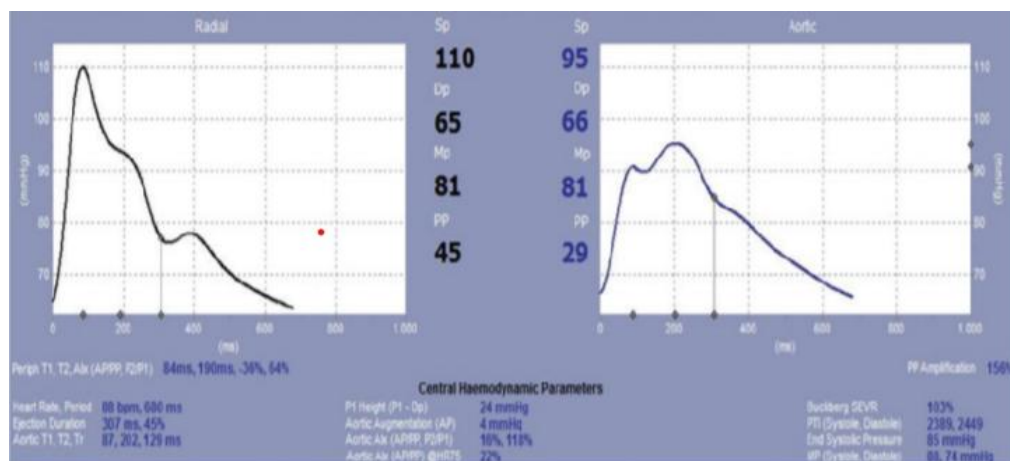
Εικόνα 10 Υπολογισμός του δείκτη CAVI

2.2.2. Δείκτης ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων

Ο δείκτης ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων (Augmentation index, Aix) αντιπροσωπεύει την διαφορά ανάμεσα στην πρώτη και δεύτερη κορυφή της κεντρικής κυματομορφής στην φάση της συστολής, εκφράζεται ως ποσοστό της διαφορικής πίεσης και είναι μέτρο της συστηματικής αρτηριακής δυσκαμψίας και της περιφερικής ανάκλασης των κυμάτων σφυγμού (**Εικόνα 11**) (108). Ο AIX παρέχει ένα μέτρο της συνεισφοράς του ανακλώμενου κύματος στην αορτική πίεση και είναι έμμεσος δείκτης αρτηριακής σκληρίας (109).

Παρόλα αυτά, καθώς η ταχύτητα του ανακλώμενου κύματος εξαρτάται από την ελαστικότητα των αρτηριών, ο δείκτης AIX αποτελεί και ένδειξη των περιφερικών αντιστάσεων. Επίσης, μπορεί να αποτελεί και δείκτη της εκτατότητας της αορτής και

επηρεάζεται μόνο από τις περιφερικού τύπου μυϊκές αρτηρίες(110). Τέλος, σχετίζεται θετικά με την ηλικία και αρνητικά με το σωματικό βάρος και την καρδιακή συχνότητα(111, 112).



Εικόνα 11 Δείκτης ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων

2.3.Ο ρόλος της αρτηριακής σκληρίας στις καρδιαγγειακές παθήσεις

Οι επιπτώσεις της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας στις καρδιαγγειακές παθήσεις έχουν μελετηθεί εκτενώς. Η αορτή παίζει σημαντικό ρόλο στην κοιλιοαρτηριακή αλληλεπίδραση μέσω της συμμετοχής στην πρόιμη άνοδο της συστολικής πίεσης που σχετίζεται με το μέγιστο στρες στο μυοκαρδιακό τοίχωμα και στην επιστροφή των ανακλώμενων κυμάτων στην αριστερή κοιλία που σχετίζεται με την κοιλιακή αναδιαμόρφωση, την ίνωση, τη διαστολική δυσλειτουργία(113).

Η χαρακτηριστική αντίσταση της εγγύς αορτής, που εξαρτάται από το διαμέτρημα και την σκληρία της αορτικής ρίζας, είναι η ιδιότητα η οποία ορίζει την άνοδο της πίεσης στην αορτή και στην αριστερή κοιλία κατά την πρόιμη συστολική εξώθηση. Το μέγιστο στρες στο μυοκαρδιακό τοίχωμα συμβαίνει στην πρόιμη συστολή, όταν η συστολική πίεση συνυπάρχει με την ημιδιαστολική γεωμετρία της αριστερής κοιλίας (λεπτό τοίχωμα, κοιλότητα μεγαλύτερων διαστάσεων). Επί απουσίας ισχαιμίας, η

αριστερή κοιλία προσαρμόζεται σε καταστάσεις αυξημένης φόρτισης κατά την πρώιμη αυτή περίοδο συστολής. Ωστόσο, το μέγιστο στρες του μυοκαρδιακού τοιχώματος είναι βασικός ρυθμιστής της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο, γεγονός που σηματοδοτεί αυξημένες ανάγκες οξυγόνου επί παρουσίας αυξημένων αντιστάσεων στην αορτική ρίζα (114).

Όταν αυξάνεται το PWV τα ανακλώμενα κύματα φτάνουν στην καρδιά κατά την μεσο - ή τελοσυστολική περίοδο αντί για τη διαστολική περίοδο, οδηγώντας σε αύξηση του φορτίου στην συγκεκριμένη περίοδο και μείωση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη της πίεσης στην διαστολή, με σημαντικές επιδράσεις στην αιματική ροή των στεφανιαίων αρτηριών.

Δεδομένα επιστημονικών μελετών έχουν παρουσιάσει τις αρνητικές συνέπειες στην αναδιαμόρφωση και τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Πειραματικά ζωικά μοντέλα με αυξημένο φορτίο στο τέλος της συστολής οδηγήθηκαν σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ίνωση και διαστολική δυσλειτουργία (115, 116), ευρήματα τα οποία έχουν επιβεβαιωθεί και σε κλινικές μελέτες (117, 118). Συσχετίσεις έχουν παρατηρηθεί και με την κολπική δυσλειτουργία (119), με την μελέτη Framingham να αναδεικνύει μια ανεξάρτητη συσχέτιση με την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής (120). Ο δείκτης ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων ήταν πιο ισχυρός προγνωστικός δείκτης συγκριτικά με το cfPWV (120).

2.4.Θεραπευτικές παρεμβάσεις στην αρτηριακή σκληρία

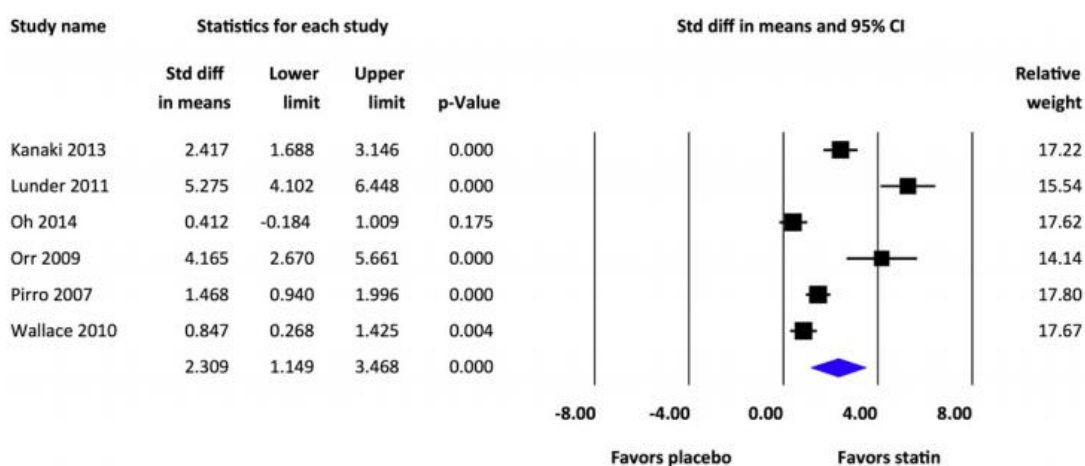
2.4.1. Αλλαγές του τρόπου ζωής

Η απώλεια σωματικού βάρους φαίνεται να έχει ευεργετικές επιδράσεις στην αρτηριακή σκληρία όπως φάνηκε από μετα-ανάλυση 20 μελετών, με μείωση του PWV (121). Παράλληλα, η φυσική δραστηριότητα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών και θνητότητας μέσω της βελτίωσης της αρτηριακής σκληρίας (122). Όσον αφορά τον τρόπο και την ποσότητα της άσκησης, η αεροβική άσκηση προσδίδει τα βέλτιστα αποτελέσματα ενώ η συχνότητα και η ένταση της άσκησης είχαν επίσης σημαντική συσχέτιση με τη βελτίωση της αρτηριακής σκληρίας (123). Τέλος, η διακοπή του καπνίσματος είναι ένας αποδεδειγμένος τρόπος μείωσης αορτικής σκληρίας (124), ενώ και η αποφυγή του παθητικού καπνίσματος φαίνεται να συσχετίζεται με βελτίωση του PWV (125).

2.4.2. Φαρμακολογική θεραπεία

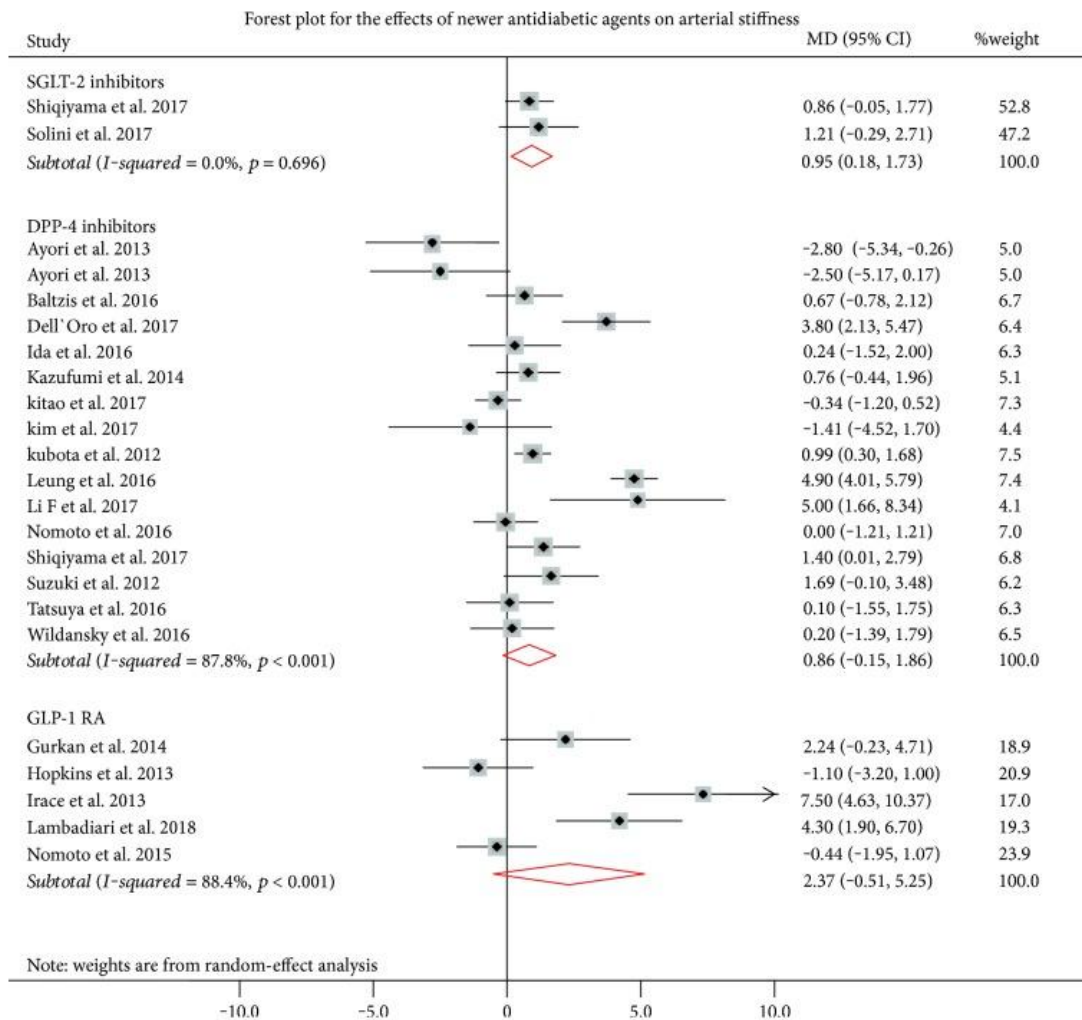
Καθώς η αρτηριακή υπέρταση είναι ο βασικός τροποποιήσιμος παράγοντας που αυξάνει την αρτηριακή σκληρία, έχουν διεξαχθεί αρκετές κλινικές μελέτες που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην μεταβλητότητά της. Είναι αξιοσημείωτο ότι όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικών, με εξαίρεση τα διουρητικά και τους μη αγγειοδιασταλτικούς β αποκλειστές, μειώνουν αποτελεσματικά την αρτηριακή σκληρία (126, 127). Μεταξύ των διάφορων κατηγοριών, οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης σχετίζονται με το μεγαλύτερο όφελος (126).

Όσον αφορά τις στατίνες, η μείωση της συγκέντρωσης της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας σε συνδυασμό με τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες οδηγούν σε μείωση της αρτηριακής σκληρίας (128). Παλαιότερες μελέτες με ατορβαστατίνη ανέδειξαν μείωση των κεντρικών πιέσεων και της σκληρίας της αορτής μετά τη χορήγηση της στατίνης (129, 130). Μια πρόσφατα δημοσιευμένη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών εντόπισε σημαντική διαφορά στην αορτική σκληρία σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (131).

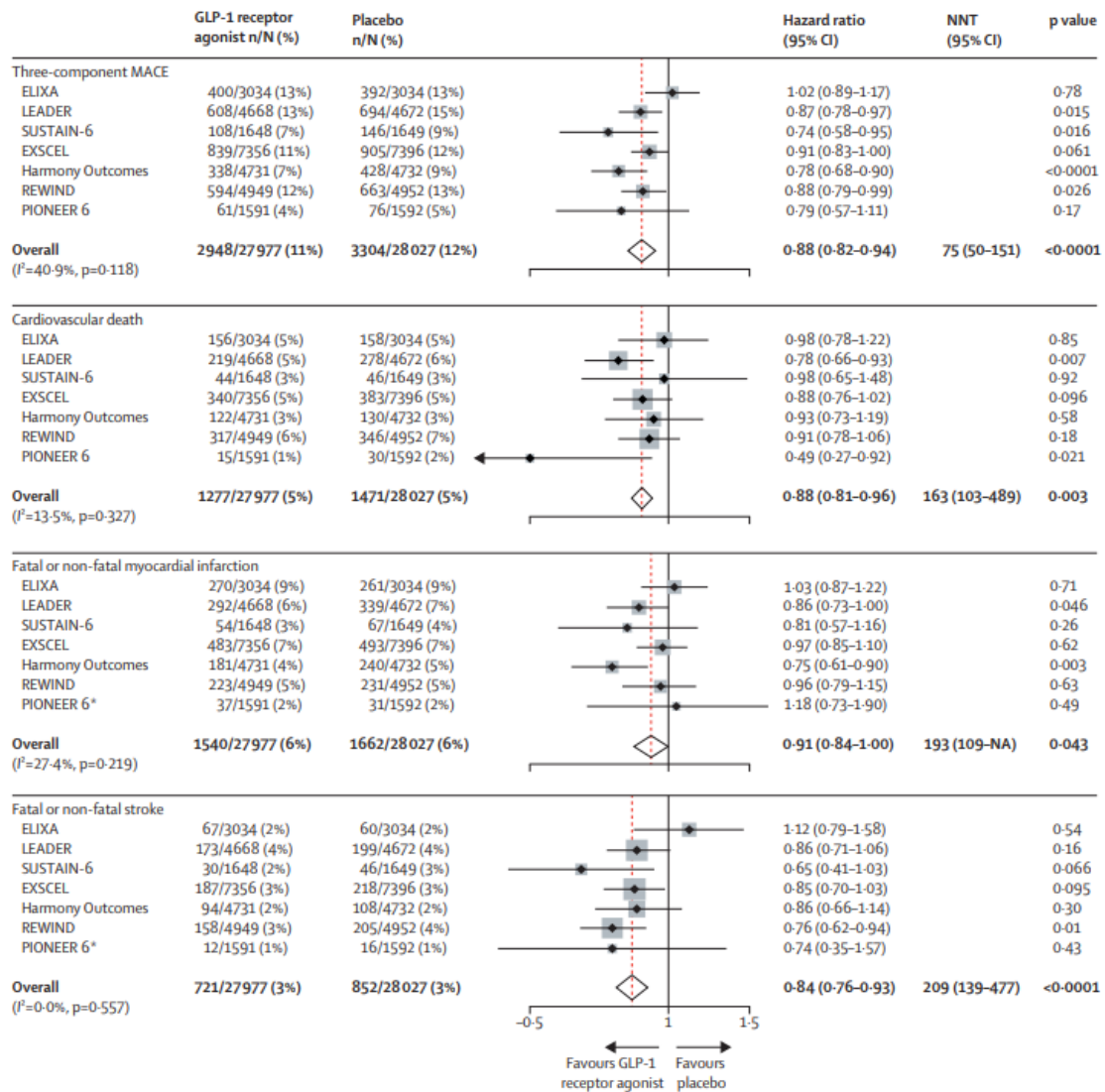


Εικόνα 12 Μετα-αναλυτικά δεδομένα για τα οφέλη των στατινών στην αρτηριακή σκληρία.

Ο γλυκαιμικός έλεγχος σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη μέσω της χορήγησης μετφορμίνης και γλιταζόνων συμβάλουν στη μείωση της αρτηριακής σκληρίας (132, 133). Τα νεότερα αντιδιαβητικά φάρμακα (αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2, αγωνιστές του υποδοχέα του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1) έχουν συσχετιστεί με βελτίωση της αρτηριακής σκληρίας (**Εικόνα 13**)(134-136), γεγονός που πιθανόν συμβάλει και στην μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων (**Εικόνα 14**), μεταξύ αυτών και της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (43, 44, 137).



Εικόνα 13 Μετα-αναλυτικά δεδομένα της επίδρασης των νεότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων στην αρτηριακή σκληρία



Εικόνα 14 Ενεργητικές καρδιαγγειακές επιδράσεις των αγωνιστών του υποδοχέα του του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) ορίζεται ως η αδυναμία της καρδιάς να ανταποκριθεί στις μεταβολικές ανάγκες των ιστών. Αποτελεί ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα (138, 139), που η συχνότητά του βαίνει αυξανόμενη (140). Η διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας ενεργοποιεί αντιρροπιστικούς νευροορμονικούς μηχανισμούς, οι οποίοι σε μεταγενέστερο στάδιο επιταχύνουν την εξέλιξη της νόσου (141). Παρά τη βελτίωση της χορηγούμενης θεραπείας η θνησιμότητα της νόσου παραμένει υψηλή (142) κάνοντας επιτακτική την ανάγκη περαιτέρω κατανόησης της παθοφυσιολογίας και τροποποίησης της φυσικής πορείας της νόσου.

Αδρά οι νόσοι και οι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε καρδιακή ανεπάρκεια κατά σειρά συχνότητας είναι η ισχαιμική καρδιοπάθεια, η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, η βαλβιδοπάθεια, και η υπέρταση (142).

Η καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύεται από αιμοδυναμικές διαταραχές, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (129, 143), αθηροσκλήρωση, φλεγμονή (144, 145) και ενεργοποίηση του νευροορμονικού (146, 147) και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος(148).

Ορισμένες από αυτές τις αλλαγές κυρίως λειτουργούν ως αντιρροπιστικοί μηχανισμοί για την διατήρηση ικανοποιητικής καρδιακής παροχής, μέσω μηχανισμού Frank-Starling και διατήρηση ικανοποιητικής αρτηριακής πίεσης μέσω συστηματικής αγγειοσύσπασης. Ωστόσο, η παρατεταμένη ενεργοποίηση των μηχανισμών αυτών επιφέρει περαιτέρω επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας καθώς και δυσλειτουργία άλλων οργάνων.

Μέσα από το πεδίο της έρευνας τα τελευταία χρόνια έχουν εμφανιστεί νέοι κλινικοί και υπερηχογραφικοί δείκτες με ξεχωριστή σημασία και βαρύτητα στη διάγνωση και πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας.

2. ΥΠΟΘΕΣΗ-ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας διατριβής αποτέλεσε η συσχέτιση της λειτουργικότητας των αρτηριών και της αρτηριακής σκληρίας με κλινικούς και υπερηχογραφικούς δείκτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Δευτερεύων σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αποσαφηνίσει υπο-ομάδες πασχόντων από καρδιακή ανεπάρκεια (Ισχαιμική, διατακτική με μειωμένο ή ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης κ.α.), των οποίων οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να σχετίζονται ισχυρότερα με την αρτηριακή σκληρία.

3. ΜΕΘΟΔΟΙ

3.1. Πληθυσμός μελέτης

Η επιδημιολογική μελέτη «Κορινθία» διεξήχθη από τον Οκτώβριο του 2015 έως και το Φεβρουάριο του 2017 στην ευρύτερη περιοχή του νομού Κορινθίας. Στρατολογήθηκαν μόνιμοι κάτοικοι επιλεγμένων περιοχών ηλικίας 40 ετών και άνω. Όλοι οι εθελοντές έλαβαν λεπτομερή ενημέρωση του πρωτοκόλλου της μελέτης και υπέγραψαν γραπτή συγκατάθεση.

Στην παρούσα ανάλυση συμπεριλήφθηκαν άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου II-IV κατά NYHA και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας κάτω από 50% με βάση την υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση. Επιπλέον, η κλινική κατάσταση των ατόμων

καθώς και η φαρμακευτική τους αγωγή (διουρητικά, β-αναστολείς, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, δακτυλίτιδα, ανταγωνιστές υποδοχέων αλατοκορτικοειδών) πρέπει να έχουν παραμείνει σταθερές κατά τις τελευταίες 4 εβδομάδες. Από την παρούσα ανάλυση εξαιρέθηκαν άτομα με οξεία ή χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, με αυτοάνοσα νοσήματα, ενεργό νεοπλασματική νόσο, ηπατική ανεπάρκεια ή σοβαρή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε μετά από έγκριση από την τοπική επιτροπή δεοντολογίας, σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι.

3.2.Σχεδιασμός μελέτης

3.3.Βασικές μετρήσεις

Όλοι οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ερωτηματολόγιο με τη βοήθεια ειδικά εκπαιδευμένου προσωπικού, αποτελούμενου από καρδιολόγους, γενικούς ιατρούς, νοσηλεύτριες και κοινωνικούς επιστήμονες. Αυτό περιλάμβανε ερωτήσεις σχετικά με το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, κοινωνικο-οικονομικές παραμέτρους, υγιεινοδιαιτητικές συνήθειες και ψυχομετρικές δοκιμασίες.

Το ύψος και το βάρος των συμμετεχόντων μετρήθηκε με τυποποιημένη μέθοδο και ακολούθως υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI) σε kg/m^2 . Η επιφάνεια σώματος (Body surface area, BSA) υπολογίστηκε με βάση την εξίσωση του Mosteller ($0.20247 \times \text{βάρος}^{0.425} \times \text{ύψος}^{0.725}$) σε m^2 (149).

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε τρεις φορές στο δεξί χέρι στο τέλος της φυσικής εξέτασης, με διάστημα 1 με 2 λεπτών μεταξύ των μετρήσεων. Συνεστήθη στους

συμμετέχοντες η ανάπαυση σε καθιστή θέση για τουλάχιστον 5 λεπτά πριν τις μετρήσεις. Η μέση τιμή των δύο τελευταίων μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης σημειώθηκε και οι ασθενείς θεωρούνταν υπερτασική εάν ελάμβαναν φάρμακα για θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης ή είχαν μέση τιμή αρτηριακής πίεσης μεγαλύτερη ή ίση του 140/90 mmHg με βάση τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας/Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (150).

Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε εργαστηριακό έλεγχο για τον προσδιορισμό του λιπιδαιμικού προφίλ και των γλυκαιμικών παραμέτρων. Επίπεδα ολικής χοληστερόλης άνω των 200mg/dl ή η λήψη υπολιπιδαιμικών παραγόντων έθεσαν τον ορισμό της υπερχοληστερολαιμίας. Όσον αφορά τον σακχαρώδη διαβήτη, λήφθη καν υπόψη οι τιμές του σακχάρου νηστείας με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια της Αμερικάνικης Ένωσης Διαβήτη (151) ή η λήψη αντιδιαβητικών φαρμάκων / ινσουλίνης.

Η ύπαρξη στεφανιαίας νόσου βασίστηκε στην παρουσία οποιονδήποτε από τα παρακάτω: 1) τυπική στηθάγχη προσπαθείας, 2) προηγούμενη στεφανιαία επαναιμάτωση, 3) στένωση στεφανιαίων αγγείων άνω του 50% της διαμέτρου σε τουλάχιστον ένα μείζον κλάδο κατά την απεικόνιση (στεφανιογραφία, αξονική στεφανιογραφία) ή 4) θετική δοκιμασία κόπωσης με ευρήματα στηθάγχης ή τυπικές ισχαιμικές αλλοιώσεις του ST διαστήματος σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες (152). Η παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας βασιζόταν σε τυπικά συμπτώματα και σημεία, υπερηχογραφικές παραμέτρους και βιοδείκτες με βάση τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες (1). Η ύπαρξη χρόνιας νεφρικής νόσου βασίστηκε σε τιμές υπολογιζόμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης $\leq 60 \text{ml/min/1.73m}^2$, χρησιμοποιώντας την εξίσωση CKD-EPI (153).

3.4.Μέτρηση ταχύτητας σφυγμικού κύματος

Η καρωτίδο-μηριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (cfPWV), ένας δείκτης αορτικής σκληρίας, υπολογίστηκε από τις μετρήσεις του χρόνου διέλευσης σφυγμών και της απόστασης μεταξύ 2 θέσεων εγγραφής (PWV = απόσταση σε μέτρα, διαιρεμένη με το χρόνο διέλευσης σε δευτερόλεπτα) χρησιμοποιώντας μία επαρκώς επικυρωμένη μη επεμβατική συσκευή (SphygmoCor; AtCor Medical, Sydney, Australia) (**Εικόνα 15**) (154), όπως περιεγράφηκε προηγουμένως (155, 156). Δύο διαφορετικά σφυγμικά κύματα καταγράφηκαν σε 2 σημεία (στη βάση του λαιμού στο επίπεδο της δεξιάς κοινής καρωτίδας και στην δεξιά κοινή μηριαία) με το τονόμετρο. Η απόσταση ορίστηκε από ως η διαφορά της απόστασης από την υπερστερνική εντομή έως τη μηριαία αρτηρία με την απόσταση της κοινής καρωτίδας από την υπερστερνική εντομή. Με βάση την ηλικία και την τιμή της αρτηριακής πίεσης, τα άτομα στην συνέχεια κατηγοριοποιήθηκαν σε φυσιολογική και παθολογική cfPWV (157). Ο συντελεστής επαναληψιμότητας βρέθηκε να είναι ίσος με 4.1%, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως (158).



Εικόνα 15 Η συσκευή sphygmoCor χρησιμοποιήθηκε για την μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας των συμμετεχόντων

3.5. Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας 12 απαγωγών με διάρκεια 10 δευτερολέπτων, με τη χρήση ενός SE-1010 PCECG με DP-12 ECG ενισχυτή (EDAN instruments Inc., Nanshan Shenzhen, China). Προγράμματα έξυπνης μέτρησης και ερμηνείας ηλεκτροκαρδιογραφήματος (SEMIP version 1.5) χρησιμοποιήθηκαν για την αυτοματοποιημένη μέτρηση και ερμηνεία των διαφόρων κυμάτων και διαστημάτων σε κάθε μία από τις 12 απαγωγές. Οι αυτοματοποιημένες μετρήσεις βασίζονταν στο μέσο αντιπροσωπευτικό σύμπλεγμα για κάθε απαγωγή. Η διόρθωση των αυτοματοποιημένων μετρήσεων έγινε από δύο ιατρούς και ήταν απαραίτητη σε 10% των μετρήσεων.

3.6. Υπερηχογράφημα καρδιάς

Η υπερηχογραφική μελέτη διενεργήθηκε από τον ίδιο ειδικό καρδιολόγο με τη χρήση μηχανήματος καρδιαγγειακών υπερήχων Vivide (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA) εφοδιασμένου με ένα ηχοβολέα φασικής διάταξης 2.0-3.6 MHz (**Εικόνα 16**). Η δισδιάστατη M-mode υπερηχογραφική μελέτη της αριστερής κοιλίας πραγματοποιήθηκε στην παραστερνική τομή κατά το μακρύ άξονα της καρδιάς, με τον υπολογισμό των τελοδιαστολικών (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD) και τελοσυστολικών διαστάσεων (left ventricular end-systolic diameter, LVESD) της αριστερής κοιλίας καθώς και του πάχους του οπίσθιου τοιχώματος (posterior wall thickness, PWT) να βασίζεται στη μέση τιμή τριών και πέντε συνεχόμενων καρδιακών κύκλων σε άτομα με φλεβοκομβικό ρυθμό και κολπική μαρμαρυγή αντίστοιχα, σύμφωνα με της τρέχουσες οδηγίες (159). Η μέτρηση της συστολικής πίεσης στην πνευμονική αρτηρία (pulmonary artery systolic pressure,

PASP) εκτιμήθηκε με βάση τη μέγιστη ταχύτητα της ανεπάρκειας τριγλώχινας καθώς και με το μέγεθος και την αναπνευστική διακύμανση της κάτω κοίλης φλέβας. Οι αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις (left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP) εκτιμήθηκαν με βάση τα κύματα e (early) και a (atrial) της διαμυρσοειδικής ροής, το λόγο τους, το μέγεθος του αριστερού κόλπου και το λόγο e/e' (159, 160).



Εικόνα 16 Το φορητό μηχάνημα υπερήχων Vivid e που χρησιμοποιήθηκε για την εξέταση των συμμετεχόντων

Η μάζα της αριστερής κοιλίας (left ventricular mass, LVM) υπολογίστηκε με τη μέθοδο του Devereux και συν.(161), με τον τύπο $LVM = 0.8 \times (1.04 \times [(LVID + VST + PWT)^3 - LVID^3]) + 0.6$, όπου η LVID αντιπροσωπεύει την εσωτερική διάμετρο της αριστερής κοιλίας και το VST το πάχος του τοιχώματος της κοιλίας. Η αξιοπιστία της υπερηχογραφικής μέτρησης της LVM έχει αποδειχθεί σε προηγούμενες μελέτες. Ακολούθως, η LVM διορθώθηκε με βάση την BAS και η υπερτροφία της αριστερής

κοιλίας (left ventricular hypertrophy, LVH) ορίστηκε ως LVM_{BSA} μεγαλύτερη ή ίση του $115\text{g}/\text{m}^2$ για τους άντρες και μεγαλύτερη ή ίση του $95\text{g}/\text{m}^2$ για τις γυναίκες (159).

3.7. Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές εξετάστηκαν ως προς την κανονικότητα της κατανομής με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov καθώς και με την επισκόπηση των γραφημάτων P-P. Οι μη κανονικά κατανεμημένες μεταβλητές υπέστησαν λογαριθμική μετατροπή για να μειώσουν την ασυμμετρία. Οι κανονικά κατανεμημένες συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσοι όροι \pm τυπική απόκλιση (SD) ή διαφορετικά ως διάμεση τιμή με τις ενδοτεταρτημοριακές αποστάσεις (interquartile range, IQR). Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται σαν ποσοστά. Το student t-test χρησιμοποιήθηκε για έλεγχο των διαφορών μεταξύ 2 κατηγοριών κανονικά κατανεμημένων συνεχών δεδομένων. Οι διαφορές μεταξύ κατηγορικές μεταβλητές εξετάστηκαν με την κατασκευή πινάκων συνάφειας και τη διενέργεια χ^2 δοκιμών. Για κανονικά κατανεμημένα δεδομένα, πραγματοποιήθηκε ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one way analysis of variance, ANOVA) για να εξεταστούν διαφορές μεταξύ των ομάδων. Οι post-hoc αναλύσεις διενεργήθηκαν με την διόρθωση του Bonferroni. Η γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της συσχέτισης της αρτηριακής σκληρίας με τους δείκτες ΚΑ ανεξάρτητα από γνωστούς συγγυτικούς παράγοντες.

Για την εξέταση πιθανών συσχετίσεων του PWV με την ΚΑ, εφαρμόσαμε αντιστοίχιση με βάση βαθμούς ροπής (162) για να δημιουργηθούν ομάδες (ομάδα Α: ασθενείς με ΚΑ, ομάδα Β: ασθενείς χωρίς ΚΑ) με παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά

(ηλικία, φύλο, κάπνισμα, ιστορικό υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη, υπερχοληστερολαιμίας).

Όλες οι αναφερόμενες τιμές P βασίστηκαν σε υποθέσεις δύο όψεων και μια τιμή μικρότερη από 0.05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Όλοι οι στατιστικοί υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας λογισμικό SPSS (έκδοση 25.0; SPSS, Chicago, IL, USA).

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1.Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 2.043 εθελοντές, τα βασικά χαρακτηριστικά των οποίων παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 63.5 ± 4.9 έτη και το 40% ήταν άντρες. Το μέσο ύψος και βάρος τους ανερχόταν σε 166 cm και 79 κιλά αντίστοιχα, με μέσο BMI τα 28.5 kg/m^2 . Όσον αφορά το ιστορικό των εθελοντών, 26.7% ήταν καπνιστές ενώ αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης και υπερχοληστερολαιμία διαπιστώθηκαν σε 68.9%, 19.1% και 40.2% των συμμετεχόντων αντίστοιχα. 210 εθελοντές (10.7%) είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου και 230 (11.7%) χρόνιας νεφρικής νόσου.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης**Ανθρωπομετρικά-Κλινικά στοιχεία**

Ηλικία, έτη	63.5±4.9
Άρρεν φύλο (%)	782 (40)
Ύψος, cm	166.1±8.6
Βάρος, kg	78.9±14.7
BMI, kg/m ²	28.5±4.6
Κάπνισμα (%)	522 (26.7)

Ατομικό αναμνηστικό

Αρτηριακή υπέρταση (%)	1349 (68.9)
Σακχαρώδης διαβήτης (%)	373 (19.1)
Υπερχοληστερολαιμία (%)	787 (40.2)
Στεφανιαία νόσος (%)	210 (10.7)
Συστολική ΚΑ(%)	94 (4.8)
XNN (%)	230 (11.7)

Ηλεκτροκαρδιογραφικές μετρήσεις

Σφύξεις/λεπτό	66.7±10.9
QRS, ms	94.4±18.0
QTc, ms	419.7±28.8

Υπερηχογραφικές μετρήσεις

ΚΕΑΚ, %	60 (55-65)
E, m/s	60 (50-80)
A, m/s	70 (60-80)
PASP, mmHg	30 (25-35)
Αριστερός κόλπος, mm	37 (34-40)
ΤΔΔΑΚ, mm	45 (42-48)
ΤΣΔΑΚ, mm	27 (25-30)
Οπίσθιο τοίχωμα, mm	9 (8-10)
Αορτική ρίζα, mm	32 (30-35)

Αρτηριακή σκληρία

PWV, m/s	9.15±2.82
Παθολογικό PWV (%)	203 (10.4)

BMI: bodymassindex, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, XNN: χρόνια νεφρική νόσος, ΚΕΑΚ: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, PASP: pulmonaryarterysystolicpressure; ΤΔΔΑΚ: τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, ΤΣΔΑΚ: τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, PWV: pulsewavevelocity

Η επίπτωση της ΚΑ στην μελέτη ήταν της τάξης του 4.8%. Με βάση τα υπερηχογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων, το διάμεσο κλάσμα εξώθησης ΑΚ ήταν 60% (IQR 55-65), η διάμεση τελοδιαστολική διάμετρος ΑΚ ήταν 45mm (IQR 42-48), η διάμεση τελοσυστολική διάμετρος ΑΚ ήταν 27mm (IQR 25-30), το διάμεσο πάχος οπίσθιου τοιχώματος ήταν 9mm (IQR 8-10) και η διάμεση διάμετρος της αορτικής ρίζας ήταν 32mm (IQR 30-35). Τέλος, η μέση τιμή του PWV στη μελέτη υπολογίστηκε στο 9.15m/s, με το 10.4% των συμμετεχόντων να έχει παθολογικές τιμές μετά από διόρθωση για την αρτηριακή πίεση και την ηλικία.

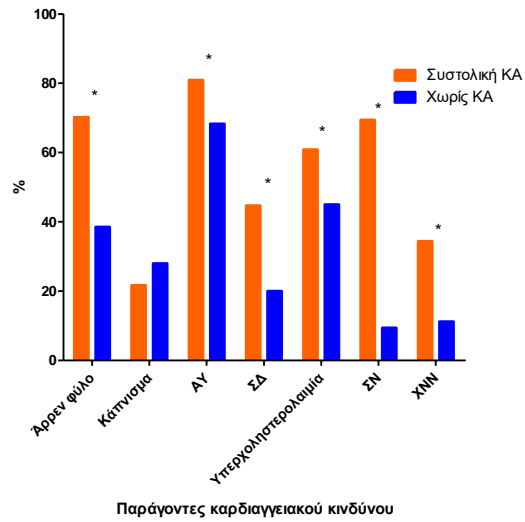
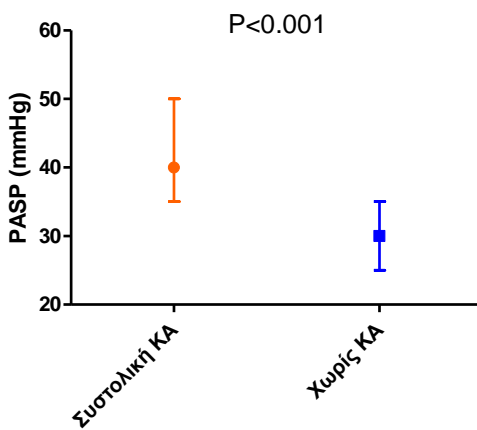
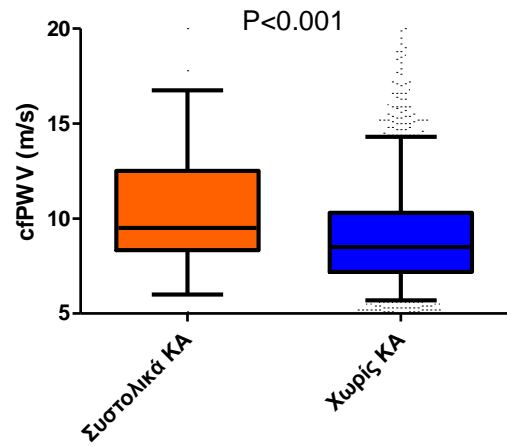
4.2.Καρδιακή ανεπάρκεια, υπερηχογραφικοί δείκτες και αρτηριακή σκληρία

Στη συνέχεια οι συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με την ύπαρξη συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας (**Πίνακας 2**). Οι συμμετέχοντες με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (συστολική ΚΑ: 71 έτη, χωρίς ΚΑ: 63 έτη, $p<0.001$) και στην πλειοψηφία άντρες (συστολική ΚΑ: 70.2%, χωρίς ΚΑ: 38.5%, $p<0.001$). Η ύπαρξη συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερο επιπολασμό αρτηριακής υπέρτασης (συστολική ΚΑ: 80.9%, χωρίς ΚΑ: 68.3%, $p=0.01$), σακχαρώδους διαβήτη (συστολική ΚΑ: 44.7%, χωρίς ΚΑ: 20%, $p<0.001$), υπερχοληστερολαιμίας (συστολική ΚΑ: 60.9%, χωρίς ΚΑ: 45%, $p=0.004$), στεφανιαίας νόσου (συστολική ΚΑ: 69.4%, χωρίς ΚΑ: 9.4%, $p<0.001$) και χρόνιας νεφρικής νόσου (συστολική ΚΑ: 34.4%, χωρίς ΚΑ: 11.2%, $p<.001$) (**Εικόνα17, Πλαίσιο Α**). Δε διαπιστώθηκαν διαφορές όσον αφορά τον δείκτη μάζας σώματος και το ιστορικό καπνίσματος.

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων με βάση την ύπαρξη συστολική καρδιακής ανεπάρκειας

	Συστολική ΚΑ	Χωρίς ΚΑ	P
Ανθρωπομετρικά-Κλινικά στοιχεία			
Ηλικία, έτη	71.0±10.9	63.1±11.9	<.001
Άρρεν φύλο (%)	66 (70.2)	716 (38.5)	<.001
Ύψος, cm	169.8±8.1	165.9±8.6	<.001
Βάρος, kg	83.0±14.2	78.7±14.7	.01
BMI, kg/m ²	28.8±5.1	28.5±4.5	.52
Κάπνισμα (%)	20 (21.7)	502 (28.0)	.19
Ατομικό αναμνηστικό			
Αρτηριακή Υπέρταση (%)	76 (80.9)	1272 (68.3)	.01
Σακχαρώδης Διαβήτης (%)	38 (44.7)	334 (20.0)	<.001
Υπερχοληστερολαιμία (%)	53 (60.9)	734 (45.0)	.004
Στεφανιαία νόσος (%)	59 (69.4)	150 (9.4)	<.001
XNN (%)	31 (34.4)	199 (11.2)	<.001
Ηλεκτροκαρδιογραφικές μετρήσεις			
Σφύξεις/λεπτό	65.2±10.0	66.8±11.0	.19
QRS, ms	104.2±23.8	93.9±17.5	<.001
QTc, ms	419.5±47.9	419.7±27.6	.95
Υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις			
ΚΕΑΚ, %	40 (35-50)	55 (50-60)	<0.001
E, m/s	60 (50-80)	60 (50-80)	.84
A, m/s	80 (60-90)	70 (60-80)	.36
PASP, mmHg	40 (35-50)	30 (25-35)	<.001
Αριστερός κόλπος, mm	42 (38-46)	36 (34-40)	<.001
ΤΔΔΑΚ, mm	50 (45-54)	45 (42-48)	<.001
ΤΣΔΑΚ, mm	35 (30-39)	27 (25-30)	<.001
Οπίσθιο τοίχωμα, mm	10 (9-11)	9 (8-10)	.14
Αορτική ρίζα, mm	35 (32-37)	32 (29-35)	<.001
Αρτηριακή σκληρία			
PWV, m/s	10.60±3.39	9.08±2.77	<.001
Παθολογικό PWV (%)	17 (21.8)	186 (10.9)	.003

BMI: body mass index, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, XNN: χρόνια νεφρική νόσος, ΚΕΑΚ: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, PASP: pulmonary artery systolic pressure; ΤΔΔΑΚ: τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, ΤΣΔΑΚ: τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, PWV: pulse wavevelocity

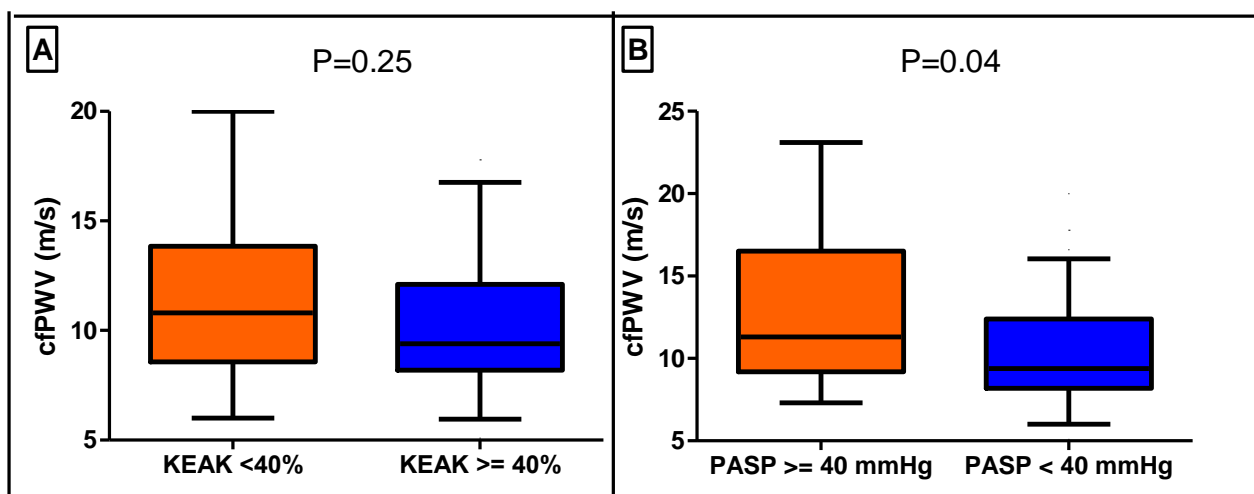
A**B****C**

Εικόνα 17Α) Επιπολασμός παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε συμμετέχοντες με ή χωρίς συστολική καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) στην παρούσα μελέτη. Διαφορές στην Α) συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (pulmonary artery systolic pressure, PASP) και την C) καρωτιδομηριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (carotid-femoral pulse wave velocity, cfPWV) μεταξύ ατόμων με συστολική ΚΑ και χωρίς ΚΑ

ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση, ΣΔ, σακχαρώδης διαβήτης, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος.

* υποδηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά (p < 0.05)

Οι συμμετέχοντες με συστολική ΚΑ είχαν σημαντικά μεγαλύτερη διάμετρο αριστερού κόλπου (συστολική ΚΑ: 42mm IQR 38-46, χωρίς ΚΑ: 36mm IQR 34-40, $p<0.001$) και υψηλότερη PASP (συστολική ΚΑ: 40mmHg IQR 35-50, χωρίς ΚΑ: 30mmHg IQR 25-35, $p<0.001$) (Εικόνα 17, Πλαίσιο Β). Όσον αφορά την αορτική σκληρία, οι συμμετέχοντες με συστολική ΚΑ είχαν υψηλότερες τιμές cfPWV (συστολική ΚΑ: 10.60 ± 3.39 m/s, χωρίς ΚΑ: 9.08 ± 2.77 m/s, $p<0.001$) (Εικόνα 17, Πλαίσιο C), ενώ μετά από διόρθωση για την αρτηριακή πίεση και την ηλικία το 21.8% των συμμετεχόντων με συστολική ΚΑ βρέθηκαν με παθολογικές τιμές σε σχέση με το 10.9% αυτών χωρίς ΚΑ ($p=0.003$). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο cfPWV με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας των ατόμων με συστολική ΚΑ (<40%: 11.6 ± 3.7 m/s, $\geq 40\%$: 10.4 ± 3.4 m/s, $p=0.26$) (Εικόνα 18, Πλαίσιο Α). Ωστόσο διαπιστώθηκαν υψηλότερες τιμές cfPWV σε ασθενείς με συστολική ΚΑ και αυξημένη συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία (PASP ≥ 40 mmHg: 12.6 ± 4.6 m/s, PASP <40 mmHg: 10.3 ± 3.1 m/s, $p=0.04$) (Εικόνα 18, Πλαίσιο Β)

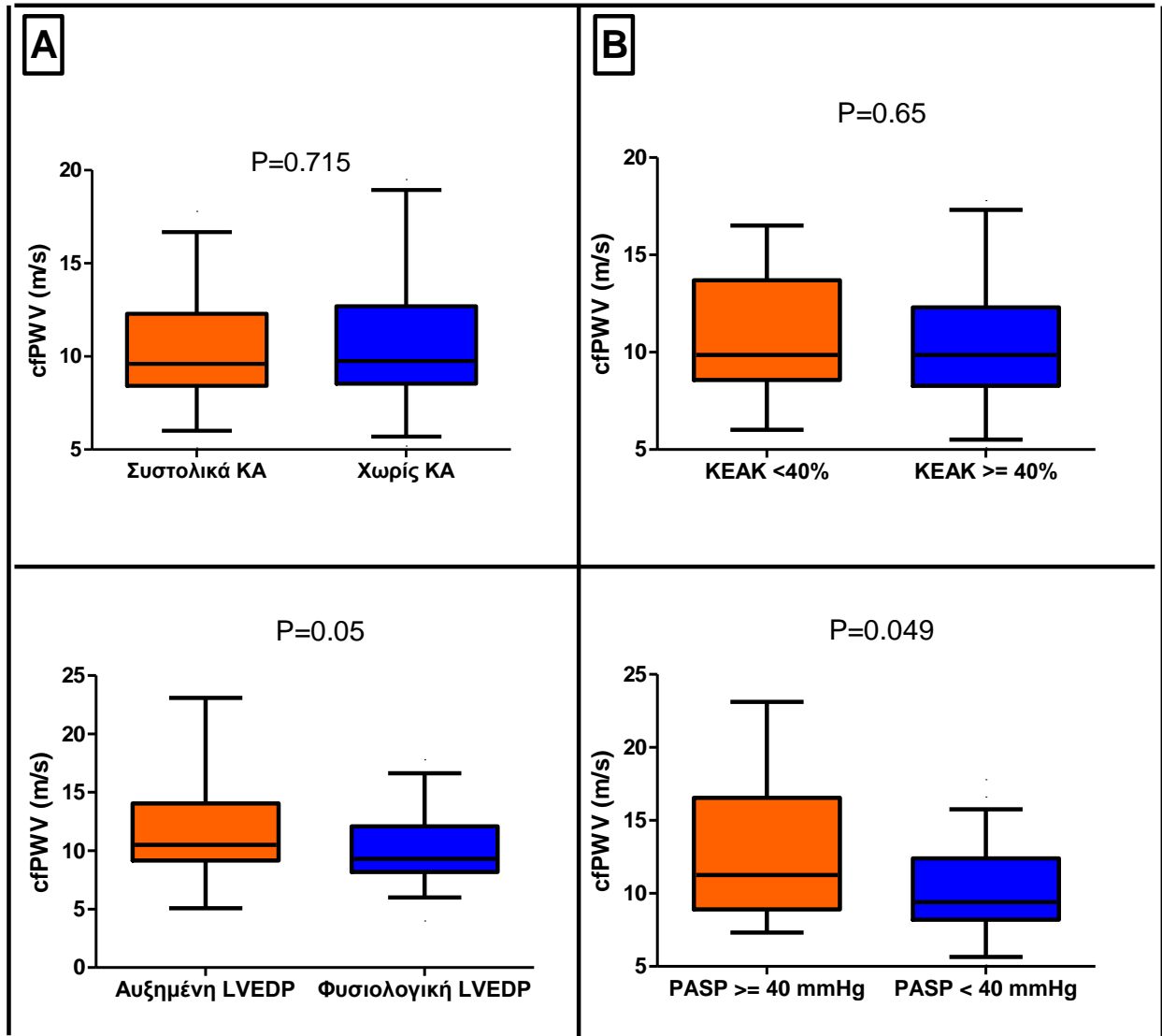


Εικόνα 18 Διαφορές στο cfPWV με βάση Α) το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (KEAK) και Β) την συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία (PASP) των συμμετεχόντων με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια

Καθώς η αρτηριακή σκληρία των συμμετεχόντων εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες, πραγματοποιήθηκε αντιστοίχιση με βάση βαθμούς ροπής για να δημιουργηθούν ομάδες με παρόμοια χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο, κάπνισμα, ιστορικό υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη, υπερχοληστερολαιμίας). Τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων μετά την αντιστοίχιση παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Οι συμμετέχοντες με συστολική ΚΑ είχαν παρόμοιες τιμές cfPWV συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΚΑ (συστολική ΚΑ: 10.5 ± 3.3 m/s, χωρίς ΚΑ: 10.8 ± 3.6 m/s, $p=0.715$) (**Εικόνα 19, Πλαίσιο Α**). Δεν παρατηρήθηκαν εκ νέου διαφορές στο cfPWV σε ασθενείς με συστολική ΚΑ με βάση το ΚΕΑΚ (<40%: 10.6 ± 3.5 m/s, $\geq 40\%$: 10.8 ± 3.1 m/s, $p=0.65$) (**Εικόνα 19, Πλαίσιο Β**). Όσον αφορά τους ασθενείς με συστολική ΚΑ, αυτοί με αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις αριστερής κοιλίας (Αυξημένη LVEDP: 11.6 ± 4.4 m/s, Φυσιολογική LVEDP: 10.2 ± 3.0 m/s, $p=0.05$) (**Εικόνα 19, Πλαίσιο C**) και αυξημένη συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία (PASP ≥ 40 mmHg: 12.5 ± 4.9 m/s, PASP <40 mmHg: 10.2 ± 3.0 m/s, $p=0.049$) (**Εικόνα 19, Πλαίσιο D**) είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές cfPWV.

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων με βάση την ύπαρξη συστολική καρδιακής ανεπάρκειας, μετά την αντιστοίχιση με βαθμούς ροπής.

	Συστολική ΚΑ	Χωρίς ΚΑ	P
Ανθρωπομετρικά-Κλινικά στοιχεία			
Ηλικία, έτη	71.5±10.9	72.1±11.3	.74
Άρρεν φύλο (%)	52 (70.3)	42 (54.5)	.06
Ύψος, cm	169.4±7.7	166.9±8.2	.06
Βάρος, kg	82.7±14.4	81.2±13.5	.51
BMI, kg/m ²	28.8±5.1	28.5±4.5	.06
Κάπνισμα (%)	16 (21.6)	17 (22.1)	.95
Ατομικό αναμνηστικό			
Αρτηριακή Υπέρταση (%)	59(79.7)	66 (85.7)	.33
Σακχαρώδης Διαβήτης (%)	35 (47.3)	25 (33.8)	.09
Υπερχοληστερολαιμία (%)	4 (60.9)	51 (66.2)	.99
Υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις			
ΚΕΑΚ, %	45 (40-50)	55 (50-60)	<0.001
E, m/s	60 (50-80)	60 (50-80)	.74
A, m/s	80 (60-90)	80 (70-90)	.20
PASP, mmHg	32 (30-35)	30 (25-35)	.29
Αριστερός κόλπος, mm	42 (38-46)	41 (38-44)	.13
ΤΔΔΑΚ, mm	50 (45-54)	47 (44-45)	.002
ΤΣΔΑΚ, mm	35 (29-38)	30 (27-34)	.001
Οπίσθιο τοίχωμα, mm	10 (9-11)	10 (9-11)	.98
Αορτική ρίζα, mm	35 (32-37)	34 (31-36)	.02
Αρτηριακή σκληρία			
PWV, m/s	10.54±3.34	10.76±3.55	.72
Παθολογικό PWV (%)	14 (21.9)	10 (15.2)	.32
BMI: body mass index, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, ΚΕΑΚ: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, PASP: pulmonary artery systolic pressure; ΤΔΔΑΚ: τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, ΤΣΔΑΚ: τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, PWV: pulse wave velocity			



Εικόνα 19 Διαφορές στο cfPWV A) μεταξύ ασθενών με συστολική ΚΑ και χωρίς ΚΑ καθώς και μεταξύ των ατόμων με συστολική ΚΑ αναλόγως B) του ΚΕΑΚ, C) της LVEDP και D) της PASP.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ΚΑ αποτελεί ένα περίπλοκο κλινικό σύνδρομο, στο οποίο τα τυπικά σημεία και συμπτώματα οφείλονται στις επηρεασμένες πιέσεις πλήρωσης ή στην εξώθηση αίματος, με πολύ συχνό και το συνδυασμό αυτών. Η εμφάνιση ΚΑ σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και θνητότητα. Πιο συγκεκριμένα, κατά το πρώτο έτος, η θνητότητα αγγίζει το 7.2% ενώ η νοσηλεία για ΚΑ το 31.9% σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ (163). Στους ασθενείς με οξεία ΚΑ, τα ποσοστά αυτά αυξάνονται σημαντικά σε 17.4% και 43.9%, αντίστοιχα (163).

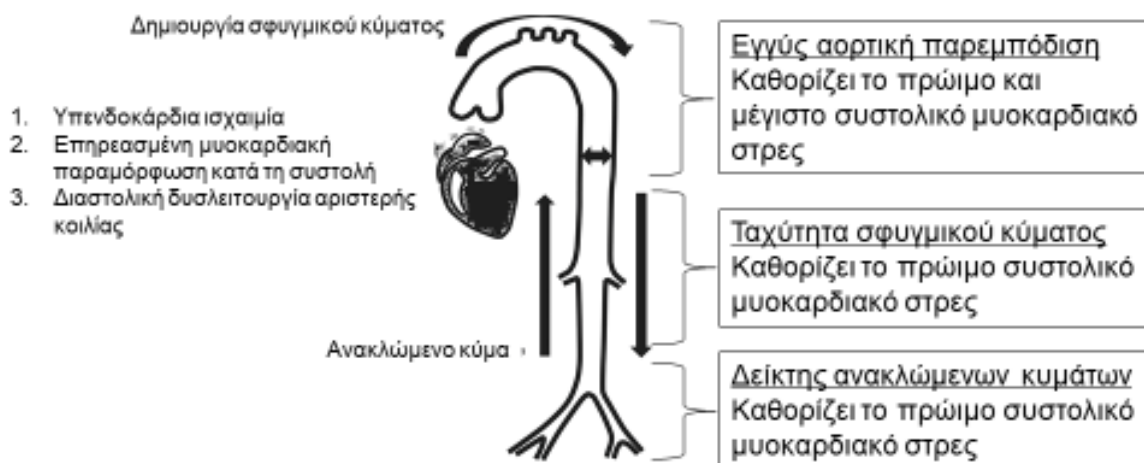
Η παθολογική αυτή οντότητα συνήθως κατηγοριοποιείται με βάση το ΚΕΑΚ σε ΚΑ με διατηρημένο ΚΕΑΚ (ΚΕΑΚ \geq 50%), ΚΑ με ήπια μειωμένο ΚΕΑΚ (ΚΕΑΚ 41-49%) και ΚΑ με μειωμένο ΚΕΑΚ (ΚΕΑΚ \leq 40%)(164). Η κατηγοριοποίηση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς από τις 1.000.000 νοσηλείες για ΚΑ στις ΗΠΑ, περίπου οι μισές οφείλονται στην ΚΑ με μειωμένο ΚΕΑΚ (165). Παράλληλα η επίπτωση και ο επιπολασμός ΚΑ είναι αυξημένοι σε απόλυτο αριθμό όπως διαπιστώνεται στις διάφορες μελέτες παρατήρησης, πιθανότατα στα πλαίσια της γήρανσης του πληθυσμού, τη βελτιωμένη αντιμετώπιση του εμφράγματος μυοκαρδίου και τον αυξημένο επιπολασμό αλλά και τη βέλτιστη αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου.

Οι ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο ΚΕΑΚ παρουσιάζονται με πληθώρα σημείων και συμπτωμάτων, η ευαισθησία και η ειδικότητα των οποίων είναι χαμηλές ως προς τη διάγνωση της ΚΑ. Τυπικά συμπτώματα περιλαμβάνουν τη δύσπνοια, ορθόπνοια, κόπωση και οιδήματα σφυρών. Η διαβάθμιση των συμπτωμάτων στηρίζεται στην κατηγοριοποίηση κατά NYHA. Σημεία συμφόρησης και περιφερικής υποάρδευσης ανευρίσκονται συχνά, με την διάταση των σφαγιτιδών φλεβών, οιδήματα, ύπαρξη S3 και υγροί ρόγχοι να σηματοδοτούν αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ ή

καρδιαγγειακού θανάτου ανεξάρτητα από τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων και τα τεκμηριωμένα scores (166). Ασθενείς με χρόνια ΚΑ με μειωμένο ΚΕΑΚ μπορεί να παρουσιάζονται χωρίς υγρούς ρόγγους ή περιφερικά οιδήματα παρά την ύπαρξη αυξημένων πιέσεων ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, ως αποτέλεσμα της αυξημένης λεμφικής παροχέτευσης. Η διαγνωστική προσέγγιση σε ασθενείς με υποψία ΚΑ με μειωμένο ΚΕΑΚ περιλαμβάνει την ακτινογραφία θώρακα, τον προσδιορισμό των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων, το ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας και το διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς (164). Ο έλεγχος για την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου είναι εξίσου σημαντικός καθώς αυτή αποτελεί την πιο συχνή αιτιολογία της ΚΑ. Αναφορικά με τη θεραπεία των ασθενών με ΚΑ και μειωμένο ΚΕΑΚ, αυτή στηρίζεται στην αναστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, σε β αναστολείς, στα διουρητικά, ενώ νεότερες θεραπείες έχουν ενταχθεί στους θεραπευτικούς αλγορίθμους όπως οι αναστολείς των SGLT2 και η βερισιγουάτη(164). Ο έλεγχος των συνοσηροτήτων, που συχνά συνοδεύουν την ΚΑ, θεωρείται μείζονος σημασίας, με έμφαση στη ρύθμιση συνυπάρχοντος σακχαρώδη διαβήτη, κολπικής μαρμαρυγής και νεφρικής δυσλειτουργίας(167). Παρά την βέλτιστη αντιμετώπιση της ΚΑ με μειωμένο ΚΕΑΚ, η πρόγνωση παραμένει πτωχή ιδίως μετά από νοσηλεία για ΚΑ.

Η παρούσα μελέτη, βασισμένη σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια και επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας καθώς και σε μια ομάδα ελέγχου με παρόμοιο προφίλ παραγόντων κινδύνου, δεν ανέδειξε διαφορές όσον αφορά την αρτηριακή σκληρία μεταξύ των δύο ομάδων. Ωστόσο, στην ομάδα των συμμετεχόντων που έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια, η αρτηριακή σκληρία βρέθηκε αυξημένη σε άτομα με επιπρόσθετα λειτουργικά χαρακτηριστικά πέραν του κλάσματος εξωθήσεως

της αριστερής κοιλίας, όπως η εκτιμώμενη συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία και η τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας. Είναι γνωστό ότι η εξώθηση του αίματος από την καρδιά παράγει πίεση και σφυγμικά κύματα που μεταδίδονται στο αρτηριακό δέντρο και δημιουργούν ανακλάσεις, οι οποίες φτάνουν πρώιμα στη συστολή αντί για τη διαστολή σε περιπτώσεις αορτικής σκληρίας. Συνεπώς, παρατηρείται μία αύξηση στο τελοσυστολικό φορτίο συγκριτικά με το διαστολικό, με επιβλαβή δράση στο μυοκάρδιο. Το αρτηριακό φορτίο και η αορτική σκληρία σχετίζονται στενά με διάφορες λειτουργικές παραμέτρους όπως η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, έχοντας αρκετά κοινά επιδημιολογικά και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά (168, 169). Συγκεκριμένα, παρατηρούνται συχνά σε ηλικιωμένους και υπερτασικούς ασθενείς όπως φάνηκε και στην παρούσα μελέτη, ενώ έχουν σημαντική προγνωστική αξία και μοιράζονται κοινούς βιοχημικούς μηχανισμούς αναδιαμόρφωσης όπως η εναπόθεση κολλαγόνου, η αυξημένη κυτταρική σκληρία και η παραγωγή τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης. Η καρωτιδομηριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, η χαρακτηριστική αορτική παρεμπόδιση και ο συγχρονισμός μαζί με το μέγεθος των ανακλώμενων κυμάτων καθορίζουν το αρτηριακό φορτίο της αριστερής κοιλίας κατά τη συστολή και τη διαστολή, το οποίο σχετίζεται με την κλινική συμπτωματολογία και με τα καταληκτικά σημεία (169-171). Όσον αφορά τους μηχανισμούς (**Εικόνα 20**), η αυξημένη αρτηριακή σκληρία οδηγεί σε ταχύτερη διάδοση του σφυγμικού κύματος, πρώιμη ανάκλαση και άφιξη των κυμάτων κατά την τελοσυστολή, αυξάνοντας την κεντρική αορτική πίεση, το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας και την αιμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών. Η ανισορροπία μεταξύ της αυξημένης ανάγκης για οξυγόνο και της μειωμένης στεφανιαίας αιμάτωσης οδηγεί σε μυοκαρδιακή ισχαιμία.



Εικόνα 20 Μηχανισμοί δυσμενούς επίδρασης αορτικής σκληρίας στην καρδιαγγειακή λειτουργία.

Συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας και αρτηριακή σκληρία

Η εκτίμηση του κλάσματος εξωθήσεως αριστερής κοιλίας συχνά αποτελεί το πρώτο βήμα στην ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια καθώς, πέραν του γεγονότος ότι καθορίζει τη θεραπεία, είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της ολικής και καρδιαγγειακής θνητότητας σε ασθενείς με συστολική ΚΑ, όπως φάνηκε στην πρόσφατη μελέτη του Aimo και συνεργατών (172). Ωστόσο, στις μελέτες παρατήρησης δεν έχει εντοπιστεί συσχέτιση των δεικτών της συστολικής λειτουργίας με την αρτηριακή σκληρία (173), παρά το γεγονός ότι η αρτηριακή σκληρία αποτελεί ένα δείκτη αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτως του κλάσματος εξωθήσεως (174). Συγκριτικά με υγιή άτομα και ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, οι ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο ΚΕΑΚ δεν είχαν υψηλότερες τιμές PWV(175). Σε μια μελέτη της Parragh και συνεργατών, δεν παρατηρήθηκε διαφορά σε παραμέτρους αρτηριακής σκληρίας μεταξύ ασθενών με ΚΑ και διατηρημένο ή μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας (176). Στην παρούσα μελέτη δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην αρτηριακή σκληρία ανάλογα με

την ύπαρξη ή μη συστολικής ΚΑ, ακόμα και όταν οι ομάδες των ασθενών εξισορροπήθηκαν για συγχυτικούς παράγοντες. Παράλληλα, το cfPWV ήταν παρόμοιο στους ασθενείς με συστολική ΚΑ και ΚΕΑΚ <40%, τονίζοντας έτσι την απουσία συσχέτισης μεταξύ των δύο αυτών δεικτών. Αντιθέτως, στη μελέτη του Fehervari και συνεργατών σε 78 νοσηλεύομενους, αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο ΚΕΑΚ, παρατηρήθηκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ PWV και ΚΕΑΚ. Στη συγκεκριμένη μελέτη, η αυξημένη οστεοπροτεγερίνη και το αυξημένο πάχος του καρωτιδικού έσω-μέσου χιτώνα συσχετιζόνταν στατιστικά σημαντικά με την ύπαρξη αρτηριακής σκληρίας (177). Σε 127 ασθενείς με οξεία απορρύθμιση ΚΑ, η αρτηριακή σκληρία, μετρούμενη με το δείκτη αρτηριακής πίεσης όγκου (arterial pressure volume index, AVI), ήταν αυξημένη στους ασθενείς με το χαμηλότερο ΚΕΑΚ. Μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ του AVI και του ΚΕΑΚ διαπιστώθηκε κατά το εξιτήριο (178). Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία συσχετιζόταν σημαντικά με το επίμηκες strain της αριστερής κοιλίας, δείκτη συστολικής λειτουργίας, ανεξάρτητα από καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (179).

Η θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο ΚΕΑΚ θα μπορούσε να επηρεάσει το συγκεκριμένο αποτέλεσμα. Σε μια πιλοτική μελέτη 10 ασθενών με ΚΑ και μειωμένο ΚΕΑΚ, η χορήγηση αναστολέα υποδοχέα αγγειοτενσίνης και νεπριλυσίνης για 12 εβδομάδες οδήγησε σε μείωση της αρτηριακής σκληρίας συγκριτικά με μια ομάδα ελέγχου (180). Στη μελέτη EVALUATE-HF όπου τυχαιοποιήθηκαν 464 ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο ΚΕΑΚ σε σακουμιπρίλη-βαλσαρτάνη ή εναλαπρίλη για 12 μήνες, η χορήγηση σακουμιπρίλης-βαλσαρτάνης οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της πίεσης σφυγμού και της αρτηριακής σκληρίας, ανεξαρτήτως φύλου (181). Η μείωση της πίεσης σφυγμού μετά από χορήγηση σακουμιπρίλης-βαλσαρτάνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη συγκριτικά με

τη βάλσαρτάνη, σε μία υποανάλυση της τυχαιοποιημένης μελέτης PARAGON-HF(182).

Διαστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας και αρτηριακή σκληρία

Ενώ το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας παραμένει ο πιο χρησιμοποιημένος δείκτης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εξαιτίας της σημαντικής προγνωστικής του αξίας, η εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας κατέχει ξεχωριστή θέση στην καθημερινή κλινική πράξη. Σε μία πρόσφατη μελέτη, η Kuznetsova και συνεργάτες τονίζουν τη σημαντική προγνωστική αξία των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας αναφορικά με τα θανατηφόρα και μη καρδιαγγειακά συμβάντα (έμφραγμα μυοκαρδίου, στεφανιαία επαναγγείωση, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες) στο γενικό πληθυσμό, σε μια προοπτική μελέτη 1031 ασθενών (183). Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας η ύπαρξη αυξημένων πιέσεων πλήρωσης αριστερής κοιλίας σχετίζεται με μειωμένη επιβίωση, όπως φάνηκε από τη μελέτη του Benfari και συνεργατών σε 12421 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (184).

Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία μπορεί να οδηγήσει σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και σε υποάρδευση των στεφανιαίων αγγείων, γεγονότα που φαίνεται να συνδέονται με τη διαστολική δυσλειτουργία(185). Πρόσφατα δεδομένα αναδεικνύουν την αρτηριακή σκληρία ως ένα σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας (186).

Όσον αφορά τη σχέση της αρτηριακής σκληρίας με τη διαστολική δυσλειτουργία, σε μια κοόρτη Κινέζων ασθενών με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας φάνηκε πως η αυξημένη LVEDP συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το baPWV ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου (187), ενώ παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν και στην μελέτη του Cauwenberghs και συνεργάτες σε 1233

συμμετέχοντες (188). Παράλληλα, η μελέτη του Russo και συνεργατών σε 983 συμμετέχοντες ανέδειξε τη συσχέτιση της υψηλότερης αρτηριακής σκληρίας με την διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Αξιοσημείωτα ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης Framingham, όπου το cfPWV συσχετίστηκε σημαντικά με τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας ($r=-0.153$, $p<0.001$) (173).

Στη μελέτη μας αναδείξαμε ότι σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας η ύπαρξη αυξημένων LVEDP σχετίζεται με αυξημένη αρτηριακή σκληρία. Ο βαθμός στον οποίο η αρτηριακή σκληρία πιθανώς συμβάλλει στην εμφάνιση της διαστολικής δυσλειτουργίας και συνεπώς της ΚΑ με διατηρημένο ΚΕΑΚ αλλά και στον πληθυσμό των ασθενών με ΚΑ και μειωμένο ΚΕΑΚ δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς και δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα στα πλαίσια της μελέτης παρατήρησής μας. Η αρτηριακή σκληρία δεν ήταν, ωστόσο, ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης ΚΑ με διατηρημένο ή μειωμένο ΚΕΑΚ σε μια πρόσφατη μελέτη του Pandey και συνεργατών σε 2290 άτομα χωρίς ιστορικό ΚΑ (189). Η αρτηριακή σκληρία φαίνεται πως συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση αυξημένων πιέσεων πλήρωσης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, σύμφωνα με τη μελέτη των Hsukai και συνεργατών (190). Δείκτες αρτηριακής σκληρίας συσχετίζονταν σημαντικά και με το λόγο E/e' σε μελέτη ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, συγκριτικά με μια ομάδα ελέγχου (191). Η διαταραχή στην ταχύτητα του σφυγμικού κύματος και στα ανακλώμενα κύματα συσχετίστηκαν με τη διαταραχή της χάλασης και των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας σε 173 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, σύμφωνα με τη μελέτη του Mokotedi και συνεργατών (192).

Σε αντίθεση με τις προαναφερθείσες μελέτες, μια πρόσφατη μελέτη σε υπερτασικούς ασθενείς δεν διαπίστωσε συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας και της

ταχύτητας ε', η οποία ωστόσο εντοπίστηκε στους νορμοτασικούς ασθενείς (193). Επιπροσθέτως, το cfPWV δεν σχετιζόταν σε σημαντικό βαθμό με τη διαστολική δυσλειτουργία 1599 ηλικιωμένων ασθενών (194). Η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να εμπλέκεται στη βελτίωση της αρτηριακής σκληρίας και της διαστολικής λειτουργίας, αποτελώντας έναν σημαντικό συγχυτικό παράγοντα.

Η πολυπλοκότητα μιας συσχέτισης μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας και της διαστολικής δυσλειτουργίας φαίνεται και από το γεγονός πως, μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση, αυτή παρατηρείται μόνο σε ηλικιωμένες γυναίκες (195). Πιθανώς η συσχέτιση του καρδιακού και του αγγειακού συστήματος είναι μεγαλύτερης βαρύτητας σε αυτή την κατηγορία ασθενών, οι οποίες είναι και σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση διαστολικής δυσλειτουργίας και ΚΑ με διατηρημένο ΚΕΑΚ. Η ύπαρξη αυτής της συσχέτισης μόνο στο γυναικείο φύλο έχει φανεί σε ασθενείς χωρίς δομική καρδιοπάθεια στις μελέτες των Shim και συνεργατών και Redfield και συνεργατών (196, 197). Αξίζει να τονιστεί ότι αυτή η συσχέτιση με το φύλο είναι αμφισβητούμενη, με τον Weber και συνεργάτες να διαπιστώνουν συσχέτιση μεταξύ πιέσεων πλήρωσης αριστερής κοιλίας και δεικτών αρτηριακής σκληρίας ανεξαρτήτως ηλικίας και φύλου (118). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και στις μελέτες των Abhayaratna και συνεργατών και Russo και συνεργατών (198, 199).

Η ακριβής παθοφυσιολογική συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και διαστολικής δυσλειτουργίας δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Πιστεύεται πως η αυξημένη αρτηριακή σκληρία οδηγεί σε εμφάνιση διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας αλλά όχι το αντίστροφο. Το αυξημένο μεταφορτίο στα πλαίσια αυξημένης αρτηριακής σκληρίας προκαλεί υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και πτώση της διαστολικής πίεσης που σχετίζεται με τη μειωμένη στεφανιαία ροή.

Φαίνεται πως οι ασθενείς με σκληρές αρτηρίες είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν σκληρία αριστερής κοιλίας, με τις συνυπάρχουσες αυτές αυξήσεις στα πλαίσια της ηλικίας να οδηγούν τελικά στην ΚΑ (197, 200).

Μια παράλληλη αύξηση της αρτηριακής σκληρίας και της διαστολικής δυσλειτουργίας είναι επίσης πιθανή στα πλαίσια των κοινών παραγόντων κινδύνου των παθήσεων αυτών.

Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία και αρτηριακή σκληρία

Η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας και των πιέσεων στις πνευμονικές αρτηρίες παρέχουν σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες σε ασθενείς με ΚΑ, όπως φάνηκε στη μελέτη του Ghio και συνεργατών σε 377 ασθενείς με χρόνια ΚΑ (201), ενώ η αντιμετώπιση των ασθενών με βάση την PASP φαίνεται να παρέχει οφέλη όσον αφορά τις επανανοσηλείες (202). Στη μελέτη μας διαπιστώσαμε πως η αρτηριακή σκληρία σχετίζεται σημαντικά με την παθολογικές τιμές PASP σε ασθενείς με συστολική ΚΑ. Τα δεδομένα αναφορικά με την συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας και των αυξημένων πιέσεων στις πνευμονικές αρτηρίες είναι περιορισμένα. Πρόσφατα, η αρτηριακή σκληρία βρέθηκε αυξημένη σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση (203) και χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (204), ενώ αυξημένο PWV παρατηρήθηκε σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και αυξημένη μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση (205).

Καθώς η συσχέτιση των συγκεκριμένων παθολογικών οντοτήτων δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, δεν υπάρχουν ικανοποιητικές παθοφυσιολογικές ερμηνείες και προγνωστικές προεκτάσεις για τις ανωτέρω διαπιστώσεις. Μια υπόθεση αποτελεί η ύπαρξη αυξημένου φλεγμονώδους φορτίου στην συστηματική αλλά και στην πνευμονική κυκλοφορία. Η ενεργοποίηση των φλεγμονωδών μονοπατιών σε καταστάσεις πνευμονικής υπέρτασης με την εκροή κυτοκινών και άλλων προ

φλεγμονωδών μορίων θα μπορούσε να οδηγήσει σε συστημική αρτηριακή σκλήρυνση. Παράλληλα, σε καταστάσεις πνευμονικής υπέρτασης, η αυξημένη αρτηριακή σκληρία οδηγεί σε αυξημένο μεταφορτίο αριστερής κοιλίας και περαιτέρω επιδείνωση της προϋπάρχουσας κατάστασης. Συνεπώς, η συστημική αρτηριακή σκληρία μπορεί να είναι ένας δείκτης βαρύτητας της πνευμονικής υπέρτασης.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη μας έδειξε ότι οι συμμετέχοντες με ή χωρίς συστολική ΚΑ, όταν εξισορροπήθηκαν για διάφορους παράγοντες, είχαν παρόμοιες τιμές cfPWV. Στον πληθυσμό των ατόμων με συστολική ΚΑ, το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας δεν συσχετίστηκε με το cfPWV. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις του cfPWV με την τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας και την συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία, δύο ιδιαίτερα σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες αναφορικά με την πορεία των ασθενών με ΚΑ. Αυτά τα ευρήματα τονίζουν την περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ των ιδιοτήτων του αρτηριακού τοιχώματος και της καρδιακής λειτουργίας των ασθενών με ΚΑ, αναδεικνύοντας το PWV και την αρτηριακή σκληρία σαν ενδεικτικούς παράγοντες τροποποίησης της θεραπείας. Ειδικότερα, η κοιλιοαρτηριακή σύζευξη φαίνεται πως εμπλέκεται στην διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας καθώς και στην συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας ανεξάρτητα από τη συστολική λειτουργία. Οι μελλοντικές μελέτες είναι επιβεβλημένες, ώστε να φανεί εάν η τροποποίηση ή εντατικοποίηση της θεραπείας με βάση την αρτηριακή σκληρία θα οδηγήσει σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών με ΚΑ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ελληνική περίληψη

Εισαγωγή

Η αρτηριακή σκληρία, προκαλούμενη από αρτηριοσκλήρυνση, οδηγεί σε αυξημένη ταχύτητα των σφυγμικών κυμάτων και έχει επιπρόσθετη προγνωστική αξία για καρδιαγγειακά συμβάντα στον γενικό πληθυσμό αλλά και σε άτομα με συννοσηρότητες. Η κοιλιοαρτηριακή σύζευξη αποτελεί πόλο ερευνητικού ενδιαφέροντος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) καθώς, με βάση τα παθοφυσιολογικά δεδομένα, η αυξημένη αρτηριακή σκληρία έχει αρνητική επίδραση στο μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας και συνεπώς στην λειτουργικότητα αυτής.

Σκοπός

Στο πλαίσιο της επιδημιολογικής μελέτης «Κορινθία» εξετάσαμε τη συσχέτιση της ταχύτητας των σφυγμικών κυμάτων με δείκτες της καρδιακής ανεπάρκειας.

Μέθοδοι

Μόνιμοι κάτοικοι της περιοχής της Κορινθίας ηλικίας ≥ 40 ετών συμμετείχαν εθελοντικά στην παρούσα μελέτη. Η ύπαρξη παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου διαπιστώθηκαν μετά από φυσική εξέταση και συνέντευξη με εκπαιδευμένο ερευνητικό προσωπικό, με τη χρήση ερωτηματολογίου. Ο κάθε συμμετέχοντας υποβλήθηκε σε διαθωρακική υπερηχογραφική μελέτη με φορητό μηχάνημα υπερήχων Vivid e και ηχοβολέα 2.0-3.6 Mhz. Καθορισμένες διαδικασίες ακολουθήθηκαν για τον υπολογισμό του κλάσματος εξωθήσεως αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ), της συστολικής πίεσης στην πνευμονική αρτηρία (pulmonary artery systolic

pressure, PASP), ενώ η ύπαρξη αυξημένων τελοδιαστολικών πιέσεων στην αριστερή κοιλία αξιολογήθηκε με βάση τα πρώιμο κύμα [early (e)] και το κοιλιακό κύμα [atrial (a)] της μητροειδικής ροής, το λόγο τους, το λόγο e/e' και τη διάμετρο του αριστερού κόλπου. Από την ανάλυση εξαιρέθηκαν άτομα υπό κοιλιακή μαρμαρυγή κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Η αρτηριακή σκληρία υπολογίστηκε από τις μετρήσεις του χρόνου διάδοσης του σφυγμικού κύματος και την απόσταση μεταξύ των δύο σημείων καταγραφής (pulse wave velocity, PWV) με τη χρήση της μη επεμβατικής συσκευής SphygmoCor. Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας βασίστηκε σε σημεία, συμπτώματα, υπερηχογραφικές παραμέτρους και βιοδείκτες με βάση τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες. Στην παρούσα ανάλυση συμπεριλήφθηκαν άτομα με επηρεασμένη συστολική απόδοση αριστερής κοιλίας και KEAK <50%.

Αποτελέσματα

Εντοπίστηκαν 103 άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης «Κορινθία» (επιπολασμός ~5%). Για να εξεταστεί η συσχέτιση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος με την ΚΑ και τους υπερηχογραφικούς δείκτες, πραγματοποιήθηκε αντιστοίχιση με βαθμούς ροής για συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, άρρεν φύλο, κάπνισμα, ιστορικό υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, υπερχοληστερολαιμίας). Μετά την αντιστοίχιση δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των δύο νέων ομάδων. Το διάμεσο KEAK σε ασθενείς με ΚΑ ήταν 40 (35-50) % και 43% αυτών είχε ενδείξεις αυξημένων πιέσεων πλήρωσης αριστερής κοιλίας. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο PWV με βάση την ύπαρξη ή μη ΚΑ. Στα άτομα με ΚΑ, διαπιστώσαμε αυξημένες τιμές PWV επί ύπαρξης υψηλής PASP ≥ 40 mmHg συγκριτικά με PASP <40 mmHg (12.5 ± 4.9 m/sec vs. 10.2 ± 3.0 m/sec, $p=0.049$). Επίσης, άτομα με ΚΑ και αυξημένες

πιέσεις πλήρωσης αριστερής κοιλίας είχαν αυξημένες τιμές PWV (11.6 ± 4.40 m/sec vs. 10.2 ± 3.0 m/sec, $p=0.05$). Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στο PWV με βάση το ΚΕΑΚ (ΚΕΑΚ<40%: 10.6 ± 3.5 m/sec vs. ΚΕΑΚ \geq 40%: 10.8 ± 3.1 m/sec, $p=0.65$).

Συμπέρασμα

Σε αυτή τη μελέτη ενός πληθυσμού με ΚΑ και επηρεασμένο ΚΕΑΚ και ενός αντίστοιχου χωρίς ΚΑ, δεν διαπιστώσαμε διαφορές στο PWV. Παραταύτα, σε άτομα με ΚΑ και μειωμένο ΚΕΑΚ, υψηλότερες τιμές PWV εντοπίστηκαν σε αυτούς με επιδεινωμένα λειτουργικά χαρακτηριστικά όπως αυξημένη PASP και τελοδιαστολική πίεση αριστερής κοιλίας.

Αγγλική περίληψη (Abstract)

Background

Arterial stiffness, caused by arteriosclerosis, results in increased velocity of pulse waves and has an incremental predictive value for cardiovascular events in general population and subjects with comorbidities. The concept of ventriculoarterial coupling raised research and clinical interest in patients with heart failure (HF) since, based on pathophysiologic data, increased arterial stiffness adversely affects left ventricle afterload and, consequently, left ventricle performance.

Aims

In the concept of the “Corinthia” epidemiological cross-sectional study we examined how pulse wave velocity may be implicated in indices of heart failure.

Methods

Permanent inhabitants of the Corinthia region (n=2,043) aged 40 years or older were voluntarily enrolled. Cardiovascular risk factors were ascertained by direct examination and interview by trained research personnel using a comprehensive questionnaire. Each participant underwent a standard transthoracic echocardiographic examination using a Vivid e cardiovascular ultrasound system with a 2.0-3.6 MHz (harmonics) phased array transducer. Established procedures were applied to evaluate left ventricle ejection fraction (LVEF), pulmonary artery systolic pressure (PASP) (based on maximum tricuspid regurgitation velocity and inferior vena cava size and respiratory collapse). Evidence of increased left ventricle end diastolic pressures was evaluated according to the pattern of early (e) and atrial (a) wave of mitral flow, their ratio, size of left atrium, and the e/e' waves ratio. From the analysis we excluded

subjects with atrial fibrillation at the time of the examination. Arterial stiffness was calculated from measurements of pulse transit time and the distance traveled between 2 recording sites (PWV=distance in meters divided by transit time in seconds) by using a well-validated non-invasive device (SphygmoCor). The diagnosis of heart failure was based on symptoms, signs, echocardiographic parameters, and biomarkers according to current guidelines. In this analysis we included subjects with impaired left ventricle systolic performance and a LVEF < 50%.

Results

According to the criteria applied we identified 103 subjects (prevalence ~5%) with HF in the entire population of the “Corinthia” study. To examine how PWV is associated with HF we applied a propensity score matching (age, male sex, current smoking status, history of hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia) to identify two matched groups (group A with systolic HF and group B without HF). Following that, there was no difference in the basic demographic and clinical characteristics of the two studied groups. The median LVEF in patients with HF was 40 (35-50) % and 43% had evidence of increased left ventricle end diastolic pressure. There was no difference in PWV according to HF status. In subjects with HF we found that PWV was increased in those with increased pulmonary artery systolic pressure ≥ 40 mmHg compared to subjects with PASP < 40 mmHg (12.5 ± 4.9 m/sec vs. 10.2 ± 3.0 m/sec, $p=0.049$). We also found that in HF subjects with increased left ventricle end diastolic pressure compared to subjects with normal or undermine left ventricle end systolic pressure PWV was increased (11.6 ± 4.40 m/sec vs. 10.2 ± 3.0 m/sec $p=0.05$). Interestingly, there was no difference in PWV according to LVEF (LVEF<40%: 10.6 ± 3.5 m/sec vs. LVEF \geq 40%: 10.8 ± 3.1 m/sec, $p=0.65$).

Conclusion

In this study based on a population of HF patients with impaired LVEF and a match control population we did not identify any difference in PWV between the 2 study groups. However, we found that in the population of HF subjects, arterial stiffness was impaired in patients with worse functional characteristics such as increased pulmonary artery systolic pressure and increased left ventricle end diastolic pressure.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*. 2021. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
3. Iqbal J, Francis L, Reid J, Murray S, Denvir M. Quality of life in patients with chronic heart failure and their carers: a 3-year follow-up study assessing hospitalization and mortality. *European journal of heart failure*. 2010;12(9):1002-8. doi:10.1093/eurjhf/hfq114
4. Moradi M, Daneshi F, Behzadmehr R, Rafiemanesh H, Bouya S, Raeisi M. Quality of life of chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart failure reviews*. 2020;25(6):993-1006. doi:10.1007/s10741-019-09890-2
5. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. *Circulation Heart failure*. 2008;1(2):91-7. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.743146
6. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108(8):977-82. doi:10.1161/01.CIR.0000085166.44904.79

7. Investigators S, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Jr., Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *The New England journal of medicine*. 1992;327(10):685-91. doi:10.1056/NEJM199209033271003
8. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *European journal of heart failure*. 2020;22(8):1342-56. doi:10.1002/ejhf.1858
9. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
10. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558
11. Stork S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2017;106(11):913-22. doi:10.1007/s00392-017-1137-7
12. Smeets M, Vaes B, Mamouris P, Van Den Akker M, Van Pottelbergh G, Goderis G, et al. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ open*. 2019;9(1):e022972. doi:10.1136/bmjopen-2018-022972
13. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4

million individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572-80. doi:10.1016/S0140-6736(17)32520-5

14. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *The New England journal of medicine*. 2015;372(14):1333-41. doi:10.1056/NEJMoa1406656

15. Lund LH, Mancini D. Heart failure in women. *The Medical clinics of North America*. 2004;88(5):1321-45, xii. doi:10.1016/j.mcna.2004.03.003

16. Anastasiou M, Oikonomou E, Zagouri F, Siasos G, Antonopoulos AS, Psaltopoulou T, et al. Flow-Mediated Dilation of Brachial Artery as a Screening Tool for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(24):3072. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1140

17. Oikonomou E, Anastasiou M, Siasos G, Androulakis E, Psyrris A, Toutouzas K, et al. Cancer Therapeutics-Related Cardiovascular Complications. Mechanisms, Diagnosis and Treatment. *Current pharmaceutical design*. 2018;24(37):4424-35. doi:10.2174/1381612825666190111101459

18. Marciniak A, Glover K, Sharma R. Cohort profile: prevalence of valvular heart disease in community patients with suspected heart failure in UK. *BMJ open*. 2017;7(1):e012240. doi:10.1136/bmjopen-2016-012240

19. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *The American journal of medicine*. 2002;112(6):437-45. doi:10.1016/s0002-9343(02)01048-3

20. Allen CJ, Guha K, Sharma R. How to Improve Time to Diagnosis in Acute Heart Failure - Clinical Signs and Chest X-ray. *Cardiac failure review*. 2015;1(2):69-74. doi:10.15420/cfr.2015.1.2.69
21. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011;124(25):2865-73. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019216
22. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health technology assessment*. 2009;13(32):1-207, iii. doi:10.3310/hta13320
23. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *European journal of heart failure*. 2005;7(4):537-41. doi:10.1016/j.ejheart.2005.01.022
24. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *Bmj*. 2015;350:h910. doi:10.1136/bmj.h910
25. Tops LF, Delgado V, Marsan NA, Bax JJ. Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. *European journal of heart failure*. 2017;19(3):307-13. doi:10.1002/ejhf.694

26. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance. *Current heart failure reports*. 2015;12(4):276-83. doi:10.1007/s11897-015-0261-9
27. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2010;31(7):794-805. doi:10.1093/eurheartj/ehp586
28. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15:92. doi:10.1186/1532-429X-15-92
29. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart failure*. 2014;2(2):97-112. doi:10.1016/j.jchf.2013.10.006
30. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. The Role of Echocardiography in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: What Do We Want from Imaging? *Heart failure clinics*. 2019;15(2):241-56. doi:10.1016/j.hfc.2018.12.004
31. Nadar SK, Tariq O. What is Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction? A New Subgroup of Patients with Heart Failure. *Cardiac failure review*. 2018;4(1):6-8. doi:10.15420/cfr.2018:7:2

32. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 2007;93(4):476-82. doi:10.1136/hrt.2006.089656
33. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(23):e014240. doi:10.1161/JAHA.119.014240
34. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52. doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8807
35. Killip T, 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *The American journal of cardiology*. 1967;20(4):457-64. doi:10.1016/0002-9149(67)90023-9
36. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European heart journal*. 2005;26(3):215-25. doi:10.1093/eurheartj/ehi115
37. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106(17):2194-9. doi:10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf

38. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *Jama*. 2000;283(10):1295-302. doi:10.1001/jama.283.10.1295
39. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(2):CD003838. doi:10.1002/14651858.CD003838.pub3
40. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine*. 1999;341(10):709-17. doi:10.1056/NEJM199909023411001
41. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
42. Fernandez-Ruiz I. Mechanisms of sacubitril-valsartan benefit in HFrEF. *Nature reviews Cardiology*. 2019;16(11):648. doi:10.1038/s41569-019-0282-2
43. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190
44. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
45. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CSP, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart

- Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):337-49. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824
46. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Bohm M, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation*. 2021;143(4):298-309. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391
47. Qamer SZ, Malik A, Bayoumi E, Lam PH, Singh S, Packer M, et al. Digoxin Use and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *The American journal of medicine*. 2019;132(11):1311-9. doi:10.1016/j.amjmed.2019.05.012
48. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *The New England journal of medicine*. 2004;351(20):2049-57. doi:10.1056/NEJMoa042934
49. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, Milano CA, Stehlik J, Shah KB, et al. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: The ROADMAP Study 2-Year Results. *JACC Heart failure*. 2017;5(7):518-27. doi:10.1016/j.jchf.2017.02.016
50. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2016;35(1):1-23. doi:10.1016/j.healun.2015.10.023

51. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators I. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *The New England journal of medicine*. 1997;337(22):1576-83. doi:10.1056/NEJM199711273372202
52. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England journal of medicine*. 2005;352(3):225-37. doi:10.1056/NEJMoa043399
53. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *European heart journal*. 2013;34(46):3547-56. doi:10.1093/eurheartj/eh290
54. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. 2020;382(20):1883-93. doi:10.1056/NEJMoa1915928
55. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2021;384(2):105-16. doi:10.1056/NEJMoa2025797
56. Henning RJ. Diagnosis and treatment of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *World journal of cardiology*. 2020;12(1):7-25. doi:10.4330/wjc.v12.i1.7

57. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021. doi:10.1056/NEJMoa2107038
58. Papaioannou TG, Karageorgopoulou TD, Sergentanis TN, Protogerou AD, Psaltopoulou T, Sharman JE, et al. Accuracy of commercial devices and methods for noninvasive estimation of aortic systolic blood pressure a systematic review and meta-analysis of invasive validation studies. *JHypertens*. 2016;34(7):1237-48. doi:10.1097/hjh.0000000000000921
59. Χαράλαμπος Β. Λειτουργικότητα περιφερικών αρτηριών. Δημήτριος Τούσουλης, *Καρδιολογία*. 2016:434-7.
60. Muniyappa R, Sowers JR. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2013;14(1):5-12. doi:10.1007/s11154-012-9229-1
61. Carreau A, Kieda C, Grillon C. Nitric oxide modulates the expression of endothelial cell adhesion molecules involved in angiogenesis and leukocyte recruitment. *Experimental cell research*. 2011;317(1):29-41. doi:10.1016/j.yexcr.2010.08.011
62. Apostoli GL, Solomon A, Smallwood MJ, Winyard PG, Emerson M. Role of inorganic nitrate and nitrite in driving nitric oxide-cGMP-mediated inhibition of platelet aggregation in vitro and in vivo. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2014;12(11):1880-9. doi:10.1111/jth.12711
63. Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovascular research*. 2005;66(2):286-94. doi:10.1016/j.cardiores.2004.12.027
64. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-

- analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1318-27.
doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061
65. McEniery CM, Yasmin, Maki-Petaja KM, McDonnell BJ, Munnery M, Hickson SS, et al. The impact of cardiovascular risk factors on aortic stiffness and wave reflections depends on age: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT III). *Hypertension*. 2010;56(4):591-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156950
66. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(7):636-46. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063
67. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(9):1237-63. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.012
68. Bikia V, Papaioannou TG, Pagoulatou S, Rovas G, Oikonomou E, Siasos G, et al. Noninvasive estimation of aortic hemodynamics and cardiac contractility using machine learning. *Sci Rep*. 2020;10(1):15015. doi:10.1038/s41598-020-72147-8
69. Tousoulis D. Arterial stiffness: A clinical index or a research tool? *Hellenic J Cardiol*. 2019;60(2):69-71. doi:10.1016/j.hjc.2019.03.010
70. Papaioannou TG, Karageorgopoulou TD, Sergentanis TN, Protogerou AD, Psaltopoulou T, Sharman JE, et al. Reply. *J Hypertens*. 2017;35(4):894-6. doi:10.1097/hjh.0000000000001247
71. Cooke AB, Kuate Defo A, Dasgupta K, Papaioannou TG, Lee J, Morin SN, et al. Methodological considerations for the measurement of arterial stiffness using applanation tonometry. *J Hypertens*. 2020. doi:10.1097/hjh.0000000000002665

72. Laurent S. Aortic, carotid and femoral stiffness: how do they relate? Towards reference values. *Journal of Hypertension*. 2008;26(7).
73. Ioakeimidis N, Tzifos V, Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Georgakopoulos C, Tousoulis D. Acute effect of coffee on aortic stiffness and wave reflections in healthy individuals: differential effect according to habitual consumption. *Int J Food Sci Nutr*. 2018;69(7):870-81. doi:10.1080/09637486.2017.1422700
74. Papaioannou TG, Alexandraki KI, Tousoulis D. Arterial stiffness improvement after adding on PCSK9 inhibitors in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2020;14(4):542. doi:10.1016/j.jacl.2020.03.007
75. Vlachopoulos C, Aggelakas A, Ioakeimidis N, Xaplanteris P, Terentes-Printzios D, Abdelrasoul M, et al. Music decreases aortic stiffness and wave reflections. *Atherosclerosis*. 2015;240(1):184-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.010
76. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Sambatakou H, Mariolis E, Bratsas A, Christoforatu E, et al. Acute systemic inflammation induced by influenza A (H1N1) vaccination causes a deterioration in endothelial function in HIV-infected patients. *HIV Med*. 2011;12(10):594-601. doi:10.1111/j.1468-1293.2011.00935.x
77. Papaioannou TG, Aggeli C, Tousoulis D. Does Nicotine-free Electronic Cigarette Vaping Affect Aortic Stiffness Independently of Heart Rate? *Radiology*. 2019;293(3):725-6. doi:10.1148/radiol.2019191966
78. Verveniotis A, Siasos G, Oikonomou E, Tsigkou V, Papageorgiou N, Zaromitidou M, et al. The Impact of Omega 3 Fatty Acids in Atherosclerosis and Arterial Stiffness: An Overview of their Actions. *Curr Pharm Des*. 2018;24(17):1865-72. doi:10.2174/1381612824666180321095022

79. Siasos G, Athanasiou D, Terzis G, Stasinaki A, Oikonomou E, Tsitkanou S, et al. The Acute Impact of Different Types of Aerobic Exercise on Arterial Wave Reflections and Inflammation. *Cardiology*. 2016;135(2):81-6. doi:10.1159/000445993
80. Karatzi K, Papaioannou TG, Psaltopoulou T, Tousoulis D. Caffeine Effects on Arterial Stiffness: To Drink or Not to Drink? *Mayo Clin Proc*. 2018;93(8):1149-50. doi:10.1016/j.mayocp.2018.06.008
81. Papaioannou TG, Oikonomou E, Lazaros G, Vogiatzi G, Theofilis P, Tsalamandris S, et al. Differential effect of heart rate on pulse wave velocity measurement between subjects with normal and abnormal arterial stiffness but with similar blood pressure levels. *Hellenic J Cardiol*. 2020. doi:10.1016/j.hjc.2020.10.005
82. Mitchell GF, DeStefano AL, Larson MG, Benjamin EJ, Chen MH, Vasani RS, et al. Heritability and a genome-wide linkage scan for arterial stiffness, wave reflection, and mean arterial pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005;112(2):194-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.530675
83. Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O, et al. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation*. 1996;94(4):698-703. doi:10.1161/01.cir.94.4.698
84. Medley TL, Cole TJ, Gatzka CD, Wang WY, Dart AM, Kingwell BA. Fibrillin-1 genotype is associated with aortic stiffness and disease severity in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2002;105(7):810-5. doi:10.1161/hc0702.104129
85. Medley TL, Kingwell BA, Gatzka CD, Pillay P, Cole TJ. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through

- modulation of gene and protein expression. *Circulation research*. 2003;92(11):1254-61. doi:10.1161/01.RES.0000076891.24317.CA
86. Lajemi M, Gautier S, Poirier O, Baguet JP, Mimran A, Gosse P, et al. Endothelin gene variants and aortic and cardiac structure in never-treated hypertensives. *American journal of hypertension*. 2001;14(8 Pt 1):755-60. doi:10.1016/s0895-7061(01)02162-8
87. Fung K, Ramirez J, Warren HR, Aung N, Lee AM, Tzani E, et al. Genome-wide association study identifies loci for arterial stiffness index in 127,121 UK Biobank participants. *Scientific reports*. 2019;9(1):9143. doi:10.1038/s41598-019-45703-0
88. Harkness ML, Harkness RD, McDonald DA. The collagen and elastin content of the arterial wall in the dog. *Proceedings of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 1957;146(925):541-51. doi:10.1098/rspb.1957.0029
89. Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, Rios F, Touyz RM. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *The Canadian journal of cardiology*. 2016;32(5):659-68. doi:10.1016/j.cjca.2016.02.070
90. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*. 1985;71(2):202-10. doi:10.1161/01.cir.71.2.202
91. Zieman SJ, Melenovsky V, Clattenburg L, Corretti MC, Capriotti A, Gerstenblith G, et al. Advanced glycation endproduct crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension. *Journal of hypertension*. 2007;25(3):577-83. doi:10.1097/HJH.0b013e328013e7dd

92. Lee J, Cooke JP. The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):281-3. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.003
93. Cattan V, Kakou A, Louis H, Lacolley P. Pathophysiology, genetic, and therapy of arterial stiffness. *Bio-medical materials and engineering*. 2006;16(4 Suppl):S155-61.
94. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005;111(25):3384-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.483628
95. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. 2005;45(4):592-6. doi:10.1161/01.HYP.0000159190.71253.c3
96. Munakata M, Ito N, Nunokawa T, Yoshinaga K. Utility of automated brachial ankle pulse wave velocity measurements in hypertensive patients. *American journal of hypertension*. 2003;16(8):653-7. doi:10.1016/s0895-7061(03)00918-x
97. Tsuchikura S, Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Hatsuda S, Koyama H, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as an index of central arterial stiffness. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2010;17(6):658-65. doi:10.5551/jat.3616
98. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2002;25(3):359-64. doi:10.1291/hypres.25.359
99. 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*. 1995;26(3):485-90.
doi:10.1161/01.hyp.26.3.485

100. Namba T, Masaki N, Takase B, Adachi T. Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(15). doi:10.3390/ijms20153664

101. Boardman H, Lewandowski AJ, Lazdam M, Kenworthy Y, Whitworth P, Zwager CL, et al. Aortic stiffness and blood pressure variability in young people: a multimodality investigation of central and peripheral vasculature. *Journal of hypertension*. 2017;35(3):513-22. doi:10.1097/HJH.0000000000001192

102. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, Iwami T, Kimura M, Hadano Y, et al. Cardio-ankle vascular index is a new noninvasive parameter of arterial stiffness. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2007;71(11):1710-4. doi:10.1253/circj.71.1710

103. Horinaka S, Yagi H, Ishimura K, Fukushima H, Shibata Y, Sugawara R, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) correlates with aortic stiffness in the thoracic aorta using ECG-gated multi-detector row computed tomography. *Atherosclerosis*. 2014;235(1):239-45. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.034

104. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2011;18(11):924-38. doi:10.5551/jat.7716

105. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Nagaki A, Otsuji Y, Kusano K, et al. Clinical significance and reproducibility of new arterial distensibility index. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2007;71(1):89-94. doi:10.1253/circj.71.89

106. Shirai K, Song M, Suzuki J, Kurosu T, Oyama T, Nagayama D, et al. Contradictory effects of beta1- and alpha1- adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI)--CAVI independent of blood pressure. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2011;18(1):49-55. doi:10.5551/jat.3582
107. Gohbara M, Iwahashi N, Sano Y, Akiyama E, Maejima N, Tsukahara K, et al. Clinical Impact of the Cardio-Ankle Vascular Index for Predicting Cardiovascular Events After Acute Coronary Syndrome. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2016;80(6):1420-6. doi:10.1253/circj.CJ-15-1257
108. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20(12):2407-14. doi:10.1097/00004872-200212000-00020
109. Fantin F, Mattocks A, Bulpitt CJ, Banya W, Rajkumar C. Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? *Age and ageing*. 2007;36(1):43-8. doi:10.1093/ageing/afl115
110. Papaioannou TG, Thymis J, Benas D, Triantafyllidi H, Kostelli G, Pavlidis G, et al. Measurement of central augmentation index by three different methods and techniques: Agreement among Arteriograph, Complior, and Mobil-O-Graph devices. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(9):1386-92. doi:10.1111/jch.13654
111. Chrysohoou C, Psaltopoulou T, Panagiotakos D, Pitsavos C, Lazaros G, Skoumas J, et al. Aortic elastic properties and cognitive function in elderly individuals: the Ikaria Study. *Maturitas*. 2013;74(3):241-5. doi:10.1016/j.maturitas.2012.11.010
112. Terzis ID, Papamichail C, Psaltopoulou T, Georgiopoulos GA, Lipsou N, Chatzidou S, et al. Long-Term BMI changes since adolescence and markers of early

- and advanced subclinical atherosclerosis. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(2):414-20. doi:10.1038/oby.2011.137
113. Weber T, Chirinos JA. Pulsatile arterial haemodynamics in heart failure. *European heart journal*. 2018;39(43):3847-54. doi:10.1093/eurheartj/ehy346
114. Strauer BE. Myocardial oxygen consumption in chronic heart disease: role of wall stress, hypertrophy and coronary reserve. *The American journal of cardiology*. 1979;44(4):730-40. doi:10.1016/0002-9149(79)90295-9
115. Kobayashi S, Yano M, Kohno M, Obayashi M, Hisamatsu Y, Ryoike T, et al. Influence of aortic impedance on the development of pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats. *Circulation*. 1996;94(12):3362-8. doi:10.1161/01.cir.94.12.3362
116. Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG. Load dependent diastolic dysfunction in heart failure. *Heart failure reviews*. 2000;5(4):345-55. doi:10.1023/a:1026563313952
117. Zamani P, Bluemke DA, Jacobs DR, Jr., Duprez DA, Kronmal R, Lilly SM, et al. Resistive and pulsatile arterial load as predictors of left ventricular mass and geometry: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2015;65(1):85-92. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04333
118. Weber T, O'Rourke MF, Ammer M, Kvas E, Punzengruber C, Eber B. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction. *Am J Hypertens*. 2008;21(11):1194-202. doi:10.1038/ajh.2008.277
119. Chirinos JA, Phan TS, Syed AA, Hashmath Z, Oldland HG, Koppula MR, et al. Late Systolic Myocardial Loading Is Associated With Left Atrial Dysfunction in

Hypertension. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2017;10(6):e006023.
doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.006023

120. Shaikh AY, Wang N, Yin X, Larson MG, Vasan RS, Hamburg NM, et al. Relations of Arterial Stiffness and Brachial Flow-Mediated Dilation With New-Onset Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2016;68(3):590-6.
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07650

121. Petersen KS, Blanch N, Keogh JB, Clifton PM. Effect of weight loss on pulse wave velocity: systematic review and meta-analysis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35(1):243-52. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304798

122. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *The Journal of physiology*. 2004;561(Pt 1):1-25. doi:10.1113/jphysiol.2004.068197

123. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Mathers JC. Effects of exercise modalities on arterial stiffness and wave reflection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*. 2014;9(10):e110034.
doi:10.1371/journal.pone.0110034

124. Noike H, Nakamura K, Sugiyama Y, Iizuka T, Shimizu K, Takahashi M, et al. Changes in cardio-ankle vascular index in smoking cessation. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2010;17(5):517-25. doi:10.5551/jat.3707

125. Rajkumar S, Schmidt-Trucksass A, Wellenius GA, Bauer GF, Huynh CK, Moeller A, et al. The effect of workplace smoking bans on heart rate variability and pulse wave velocity of non-smoking hospitality workers. *International journal of public health*. 2014;59(4):577-85. doi:10.1007/s00038-014-0545-y

126. Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M, Regnault V, Stanton A, Laurent S, et al. Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs*. 2011;71(13):1689-701. doi:10.2165/11593790-000000000-00000
127. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496
128. Alidadi M, Montecucco F, Jamialahmadi T, Al-Rasadi K, Johnston TP, Sahebkar A. Beneficial Effect of Statin Therapy on Arterial Stiffness. *BioMed research international*. 2021;2021:5548310. doi:10.1155/2021/5548310
129. Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, Chrysohoou C, Zaromitidou M, Kioufis S, et al. Dose-dependent effects of short term atorvastatin treatment on arterial wall properties and on indices of left ventricular remodeling in ischemic heart failure. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):367-72. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.015
130. Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, Kanavos K, Tziolas IM, Zebekakis PE, et al. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *American journal of hypertension*. 2013;26(5):608-16. doi:10.1093/ajh/hps098
131. Upala S, Wirunsawanya K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *International journal of cardiology*. 2017;227:338-41. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.073
132. Agarwal N, Rice SP, Bolusani H, Luzio SD, Dunseath G, Ludgate M, et al. Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young

women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(2):722-30. doi:10.1210/jc.2009-1985

133. Yu J, Jin N, Wang G, Zhang F, Mao J, Wang X. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist improves arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Metabolism: clinical and experimental*. 2007;56(10):1396-401. doi:10.1016/j.metabol.2007.05.011

134. Papadopoulou E, Loutradis C, Tzatzagou G, Kotsa K, Zografou I, Minopoulou I, et al. Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of hypertension*. 2021;39(4):749-58. doi:10.1097/HJH.0000000000002690

135. Batzias K, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Siasos G, Bletsas E, Stampouloglou PK, et al. Effects of Newer Antidiabetic Drugs on Endothelial Function and Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of diabetes research*. 2018;2018:1232583. doi:10.1155/2018/1232583

136. Ikonomidis I, Pavlidis G, Thymis J, Birba D, Kalogeris A, Kousathana F, et al. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, and Their Combination on Endothelial Glycocalyx, Arterial Function, and Myocardial Work Index in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After 12-Month Treatment. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(9):e015716. doi:10.1161/JAHA.119.015716

137. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular

outcome trials. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019;7(10):776-85. doi:10.1016/S2213-8587(19)30249-9

138. Remme WJ, Swedberg K, Task Force for the D, Treatment of Chronic Heart Failure ESoC. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22(17):1527-60. doi:10.1053/euhj.2001.2783

139. Tousoulis D, Kampoli AM, Siasos G, Stefanadi E, Antoniadis C, Papavassiliou AG, et al. Circulating biomarkers for the diagnosis and prognosis of heart failure. *Current medicinal chemistry*. 2009;16(29):3828-40.

140. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European journal of heart failure*. 2013;15(10):1173-84. doi:10.1093/eurjhf/hft134

141. Kannel WB. Vital epidemiologic clues in heart failure. *Journal of clinical epidemiology*. 2000;53(3):229-35.

142. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104

143. Oikonomou E, Siasos G, Zaromitidou M, Hatzis G, Mourouzis K, Chrysohoou C, et al. Atorvastatin treatment improves endothelial function through endothelial progenitor cells mobilization in ischemic heart failure patients. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):159-64. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.014

144. Oikonomou E, Tousoulis D, Siasos G, Zaromitidou M, Papavassiliou AG, Stefanadis C. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese.* 2011;52(1):30-40.
145. Siasos G, Tousoulis D, Michalea S, Oikonomou E, Vavuranakis M, Athanasiou D, et al. Novel biomarkers assessing renal function in heart failure: relation to inflammatory status and cardiac remodelling. *Current medicinal chemistry.* 2014;21(34):3976-83.
146. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J.* 2005;26(1):11-7. doi:10.1093/eurheartj/ehi020
147. Tousoulis D, Toli E, Miliou A, Papageorgiou N, Antoniadis C, Kampoli AM, et al. The impact of G5665T polymorphism of endothelin-1 gene, on endothelin-1 levels and left ventricular function in ischemic heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1568-9. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.188
148. Cody RJ, Ljungman S, Covit AB, Kubo SH, Sealey JE, Pondolfino K, et al. Regulation of glomerular filtration rate in chronic congestive heart failure patients. *Kidney Int.* 1988;34(3):361-7.
149. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *The New England journal of medicine.* 1987;317(17):1098. doi:10.1056/NEJM198710223171717
150. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

151. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care*. 2019;42(Suppl 1):S13-S28. doi:10.2337/dc19-S002
152. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehq296
153. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
154. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac A-M, et al. Assessment of Arterial Distensibility by Automatic Pulse Wave Velocity Measurement. *Hypertension*. 1995;26(3):485-90. doi:doi:10.1161/01.HYP.26.3.485
155. Siasos G, Tousoulis D, Vlachopoulos C, Antoniadis C, Stefanadi E, Ioakeimidis N, et al. The Impact of Oral L-Arginine Supplementation on Acute Smoking-Induced Endothelial Injury and Arterial Performance. *American Journal of Hypertension*. 2009;22(6):586-92. doi:10.1038/ajh.2009.57
156. Papaioannou TG, Karatzi K, Psaltopoulou T, Tousoulis D. Arterial ageing: Major nutritional and life-style effects. *Ageing Res Rev*. 2017;37:162-3. doi:10.1016/j.arr.2016.10.004
157. Reference Values for Arterial Stiffness C. 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. doi:10.1093/eurheartj/ehq165

158. Papaioannou TG, Argyris A, Protogerou AD, Vrachatis D, Nasothimiou EG, Sfikakis PP, et al. Non-invasive 24 hour ambulatory monitoring of aortic wave reflection and arterial stiffness by a novel oscillometric device: the first feasibility and reproducibility study. *Int J Cardiol.* 2013;169(1):57-61. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.079
159. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2015;28(1):1-39 e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
160. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011
161. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American journal of cardiology.* 1986;57(6):450-8.
162. Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Statistical science : a review journal of the Institute of Mathematical Statistics.* 2010;25(1):1-21. doi:10.1214/09-STS313
163. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-

year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-17. doi:10.1093/eurjhf/hft050

164. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368

165. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):e139-e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757

166. Selvaraj S, Claggett B, Pozzi A, McMurray JJV, Jhund PS, Packer M, et al. Prognostic Implications of Congestion on Physical Examination Among Contemporary Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: PARADIGM-HF. *Circulation.* 2019;140(17):1369-79. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039920

167. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL, Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA.* 2020;324(5):488-504. doi:10.1001/jama.2020.10262

168. Borlaug BA, Melenovsky V, Redfield MM, Kessler K, Chang HJ, Abraham TP, et al. Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007;50(16):1570-7. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.032

169. Weber T, Wassertheurer S, O'Rourke MF, Haiden A, Zweiker R, Rammer M, et al. Pulsatile hemodynamics in patients with exertional dyspnea: potentially of value in the diagnostic evaluation of suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;61(18):1874-83. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.013

170. Chirinos JA, Segers P, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Raja MW, Claessens T, et al. Early and late systolic wall stress differentially relate to myocardial contraction and relaxation in middle-aged adults: the Asklepios study. *Hypertension*. 2013;61(2):296-303. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00530
171. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR, Jr., Brumback L, Duprez DA, Kronmal R, et al. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(21):2170-7. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.054
172. Aimo A, Januzzi JL, Jr., Vergaro G, Petersen C, Pasanisi EM, Molinaro S, et al. Left ventricular ejection fraction for risk stratification in chronic systolic heart failure. *International journal of cardiology*. 2018;273:136-40. doi:10.1016/j.ijcard.2018.07.117
173. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Cheng S, et al. Relations of Central Hemodynamics and Aortic Stiffness with Left Ventricular Structure and Function: The Framingham Heart Study. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(3):e002693. doi:10.1161/JAHA.115.002693
174. Regnault V, Lagrange J, Pizard A, Safar ME, Fay R, Pitt B, et al. Opposite predictive value of pulse pressure and aortic pulse wave velocity on heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: insights from an Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) substudy. *Hypertension*. 2014;63(1):105-11. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02046
175. Feola M, Testa M, Ferreri C, Rosso G, Rossi A, Ruocco G. The Analysis of Arterial Stiffness in Heart Failure Patients in Comparison with Healthy Subjects and

Patients with Cardiovascular Risk Factors. *J Clin Med.* 2019;8(10).
doi:10.3390/jcm8101721

176. Parragh S, Hametner B, Bachler M, Weber T, Eber B, Wassertheurer S. Non-invasive wave reflection quantification in patients with reduced ejection fraction. *Physiological measurement.* 2015;36(2):179-90. doi:10.1088/0967-3334/36/2/179

177. Fehervari L, Frigy A, Kocsis L, Szabo IA, Szabo TM, Urkon M, et al. Serum Osteoprotegerin and Carotid Intima-Media Thickness Are Related to High Arterial Stiffness in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(5). doi:10.3390/diagnostics11050764

178. Zhou J, Wang Y, Feng Y, Chen X, Zhang Q. New indices of arterial stiffness correlate with disease severity and mid-term prognosis in acute decompensated heart failure. *Intern Emerg Med.* 2021;16(3):661-8. doi:10.1007/s11739-020-02486-x

179. Yoshida Y, Nakanishi K, Daimon M, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M, et al. Sex-specific difference in the association between arterial stiffness and subclinical left ventricular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22(7):817-23. doi:10.1093/ehjci/jeaa156

180. Nathaniel S, McGinty S, Witman MAH, Edwards DG, Farquhar WB, Hosmane V, et al. Impact of angiotensin receptor-neprilysin inhibition on vascular function in heart failure with reduced ejection fraction: A pilot study. *Physiol Rep.* 2022;10(5):e15209. doi:10.14814/phy2.15209

181. Mitchell GF, Solomon SD, Shah AM, Claggett BL, Fang JC, Izzo J, et al. Hemodynamic Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Enalapril in Patients With Heart Failure in the EVALUATE-HF Study: Effect Modification by Left Ventricular Ejection Fraction and Sex. *Circulation Heart failure.* 2021;14(3):e007891. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007891

182. Suzuki K, Claggett B, Minamisawa M, Nochioka K, Mitchell GF, Anand IS, et al. Pulse Pressure, Prognosis, and Influence of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Hypertension*. 2021;77(2):546-56. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16277
183. Kuznetsova T, Thijs L, Knez J, Herbots L, Zhang Z, Staessen JA. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(3):e000789. doi:10.1161/JAHA.114.000789
184. Benfari G, Miller WL, Antoine C, Rossi A, Lin G, Oh JK, et al. Diastolic Determinants of Excess Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart failure*. 2019;7(9):808-17. doi:10.1016/j.jchf.2019.04.024
185. Mottram PM, Haluska BA, Leano R, Carlier S, Case C, Marwick TH. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. *Heart*. 2005;91(12):1551-6. doi:10.1136/hrt.2004.046805
186. Chow B, Rabkin SW. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systemic meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2015;20(3):291-303. doi:10.1007/s10741-015-9471-1
187. Xu L, Jiang CQ, Lam TH, Yue XJ, Lin JM, Cheng KK, et al. Arterial stiffness and left-ventricular diastolic dysfunction: Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *Journal of human hypertension*. 2011;25(3):152-8. doi:10.1038/jhh.2010.44
188. Cauwenberghs N, Knez J, Tikhonoff V, D'Hooge J, Kloch-Badelek M, Thijs L, et al. Doppler indexes of left ventricular systolic and diastolic function in relation to the arterial stiffness in a general population. *Journal of hypertension*. 2016;34(4):762-71. doi:10.1097/HJH.0000000000000854
189. Pandey A, Khan H, Newman AB, Lakatta EG, Forman DE, Butler J, et al. Arterial Stiffness and Risk of Overall Heart Failure, Heart Failure With Preserved

- Ejection Fraction, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The Health ABC Study (Health, Aging, and Body Composition). *Hypertension*. 2017;69(2):267-74. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08327
190. Hsu HC, Tade G, Norton GR, Peters F, Robinson C, Dlongolo N, et al. Aortic Stiffness and Pulsatile Pressures as Potential Mediators of Chronic Kidney Disease Induced Impaired Diastolic Function. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2022;15:27-40. doi:10.2147/IJNRD.S346074
191. Rosca M, Mandes L, Ciuperca D, Calin A, Beladan CC, Enache R, et al. Carotid arterial stiffness is increased and related to left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(8):923-31. doi:10.1093/ehjci/jez243
192. Mokotedi L, Gunter S, Robinson C, Michel F, Solomon A, Norton GR, et al. Early Wave Reflection and Pulse Wave Velocity Are Associated with Diastolic Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2019;12(6):580-90. doi:10.1007/s12265-019-09892-3
193. Nabati M, Namazi S, Yazdani J. Aortic wall elasticity and left ventricular function in hypertensive patients with nonsignificant coronary artery disease. *Ultrasound*. 2021;29(3):162-71. doi:10.1177/1742271X20963346
194. Bai B, Teliewubai J, Lu Y, Yu S, Xiong J, Chi C, et al. Comparison of pulse wave velocity and pulse pressure amplification in association with target organ damage in community-dwelling elderly: The Northern Shanghai Study. *Hypertens Res*. 2018;41(5):372-81. doi:10.1038/s41440-018-0027-3
195. Kim HL, Lim WH, Seo JB, Chung WY, Kim SH, Kim MA, et al. Association between arterial stiffness and left ventricular diastolic function in relation to gender

- and age. *Medicine* (Baltimore). 2017;96(1):e5783.
doi:10.1097/MD.0000000000005783
196. Shim CY, Park S, Choi D, Yang WI, Cho IJ, Choi EY, et al. Sex differences in central hemodynamics and their relationship to left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(10):1226-33. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.067
197. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation*. 2005;112(15):2254-62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.541078
198. Abhayaratna WP, Srikusalanukul W, Budge MM. Aortic stiffness for the detection of preclinical left ventricular diastolic dysfunction: pulse wave velocity versus pulse pressure. *J Hypertens*. 2008;26(4):758-64. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f55038
199. Russo C, Jin Z, Palmieri V, Homma S, Rundek T, Elkind MS, et al. Arterial stiffness and wave reflection: sex differences and relationship with left ventricular diastolic function. *Hypertension*. 2012;60(2):362-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191148
200. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation*. 2007;115(15):1982-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.659763
201. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(1):183-8. doi:10.1016/s0735-1097(00)01102-5

202. Adamson PB, Abraham WT, Stevenson LW, Desai AS, Lindenfeld J, Bourge RC, et al. Pulmonary Artery Pressure-Guided Heart Failure Management Reduces 30-Day Readmissions. *Circulation Heart failure*. 2016;9(6). doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002600
203. Radchenko GD, Zhyvylo IO, Titov EY, Sirenko YM. Systemic Arterial Stiffness in New Diagnosed Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension Patients. *Vascular health and risk management*. 2020;16:29-39. doi:10.2147/VHRM.S230041
204. Sznajder M, Dzikowska-Diduch O, Kurnicka K, Roik M, Wretowski D, Pruszczyk P, et al. Increased systemic arterial stiffness in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiology journal*. 2020;27(6):742-8. doi:10.5603/CJ.a2018.0109
205. Piccari L, Del Pozo R, Blanco I, Garcia-Lucio J, Torralba Y, Tura-Ceide O, et al. Association Between Systemic and Pulmonary Vascular Dysfunction in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2020;15:2037-47. doi:10.2147/COPD.S257679