



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής

Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Τίτλος ΜΔΕ

Συσχέτιση Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ) με δείκτες μυοκαρδιακής παραμόρφωσης και αρτηριακής σκληρίας.

Association of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) with markers of myocardial deformations and arterial stiffness

Όνομα: Αλεξανδριανή Δημοπούλου

Αρ. μητρώου: 7450492100012

Επάγγελμα/ή Ιδιότητα: Νοσηλεύτρια

Επιβλέπων: **Νικόλαος Καδόγλου**, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Κύπρου

ΑΘΗΝΑ 2024



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής

Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Συσχέτιση Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ) με δείκτες μυοκαρδιακής παραμόρφωσης και αρτηριακής σκληρίας.

Association of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) with markers of myocardial deformations and arterial stiffness

Όνομα: Αλεξανδριανή Δημοπούλου

Αρ. μητρώου: 7450492100012

Επάγγελμα/ή Ιδιότητα: Νοσηλεύτρια

ΑΘΗΝΑ 2024

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Επιβλέπων: **Νικόλαος Καδόγλου**, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Κύπρου

Κίμων Σταματελόπουλος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Θεραπευτική Κλινική της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Αλέξανδρος Μπριασούλης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Θεραπευτική Κλινική της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ- ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	5
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	8
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ.....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	21
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	32
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	45
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	42

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία αναφέρεται στην κλινική οντότητα του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ) και τις επιπτώσεις που μπορεί να έχει στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η νόσος, όπως είναι γνωστό, παρουσιάζει συστηματική προσβολή οργάνων και μεγάλη ποικιλομορφία στις κλινικές εκδηλώσεις, με το καρδιαγγειακό σύστημα να αποτελεί έναν από τα κύρια συστήματα προσβολής.

Ο κύριος λόγος για την επιλογή του συγκεκριμένου θέματος αποτέλεσε ο σημαντικός αριθμός ασθενών με ΣΕΛ που παρουσιάζουν αξιόλογη επιβάρυνση της λειτουργίας του καρδιαγγειακού τους συστήματος. Σημαντική όμως παράμετρος σε αυτή την επιλογή αποτέλεσε και ο σημαντικός αριθμός νεότερων διαγνωστικών εξετάσεων για την παρακολούθηση των ασθενών αυτών, όπως και της εξέλιξης του νοσήματος. Σε αυτά τα διαγνωστικά εργαλεία ανήκουν η μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας και ο προσδιορισμός των δεικτών μυοκαρδιακής παραμόρφωσης. Είναι πολύ σημαντικό, σε μία προϊούσα νόσο, να μπορεί να αξιολογηθεί η πορεία της και η βαρύτητα των επιπλοκών της. Με τον τρόπο αυτό γίνεται αποτελεσματικότερη η προσπάθεια αντιμετώπισης τόσο του νοσήματος όσο και των επιπτώσεων που αυτό έχει στην γενική κατάσταση υγείας των ασθενών μέσω της εντατικοποίησης της θεραπείας. Οι δείκτες που μελετήθηκαν στην παρούσα εργασία έχουν έναν ανερχόμενο ρόλο στην κλινική πράξη, μένει όμως να αποδειχτεί η ακρίβειά τους σε ομάδες πληθυσμού όπως οι ασθενείς με ΣΕΛ.

Η επιλογή του θέματος είναι αποτέλεσμα της συνεργασίας μου με την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κύπρου και πιο συγκεκριμένα το εργαστήριο Καρδιοφυσιολογίας και τον Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κύπρου, κ. Νικόλαο Καδόγλου, τον οποίο και ευχαριστώ θερμά για την ουσιαστική υποστήριξη σε αυτήν την προσπάθεια. Η συμβολή του ήταν ουσιαστική τόσο στην επιλογή του θέματος και τον σχεδιασμό του ερευνητικού πρωτοκόλλου όσο και στην πραγματοποίηση των εξετάσεων στους ασθενείς. Η καθοδήγησή του ως επιβλέπων ακαδημαϊκός ήταν ουσιαστική και οι συμβουλές του πολύτιμες σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας. Τον ευχαριστώ για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο και τόσο ενδιαφέρον για εμένα θέμα.

Στα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής Καθ. κ Κίμονα Σταματελόπουλο και Επ. Καθ. Αλέξανδρο Μπριασούλη εκφράζω ευχαριστίες για την υποστήριξή τους και τις χρήσιμες παρατηρήσεις τους που οδήγησαν στην πληρέστερη συγγραφή της παρούσας εργασίας.

Τους συνεργάτες του Εργαστηρίου Καρδιοφυσιολογίας, κ. Γκουγκούδη Ευαγγελία, Χειρουργό Παίδων και τον κ. Κορακιανίτη Ιωάννη, Βιοπαθολόγο και μέλη Ειδικού Εκπαιδευτικού Προσωπικού της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κύπρου, ευχαριστώ για την ουσιαστική

βοήθεια, την ενθάρρυνση στη συγγραφή της εργασίας και τις πολύ χρήσιμες συμβουλές τους και την εμπειριστατωμένη άποψη που εξέφραζαν σε όλη τη διάρκεια του παρόντος πονήματος. Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον κ. Κορακιανίτη ο οποίος πραγματοποίησε την ανάλυση των εργαστηριακών εξετάσεων και με βοήθησε στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων των εξετάσεων αυτών.

Από το σημείο αυτό δεν θα μπορούσαν να λείπουν οι ευχαριστίες στην οικογένεια και τους κοντινούς μου ανθρώπους για την συνεχή ενθάρρυνσή και πίστη τους σε εμένα και τις δυνατότητές μου.

Τμήματα της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας έχουν δημοσιευτεί σε διεθνή περιοδικά μετά από κρίση:

1. Kadoglou NPE, Dimopoulou A, Korakianitis I, Parperis K. Advanced Parameters of Myocardial Strain and Cardiac Biomarkers Indicate Subclinical Systolic Myocardial Dysfunction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Biomedicines*. 2024 Nov 19;12(11):2638. doi: 10.3390/biomedicines12112638. PMID: 39595202
2. Kadoglou NPE, Dimopoulou A, Gkougkoudi E, Parperis K. Altered Arterial Stiffness, Ventricular-Arterial Coupling and Troponin Levels in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Medicina (Kaunas)*. 2024 May 16;60(5):821. doi: 10.3390/medicina60050821. PMID: 38793004;

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Πίνακας 1. Σύγκριση ασθενών με ΣΕΛ και υγιών μαρτύρων

Πίνακας 2. Συσχέτιση μεταξύ ασθενών με ΣΕΛ και τουλάχιστον μέτρια δραστηριότητα νόσου (SLEDAI \geq 4) (υπο-ομάδα Α) και ασθενών με ΣΕΛ και χαμηλή δραστηριότητα νόσου (SLEDAI <4) (υπο-ομάδα Β).

Πίνακας 3. Συσχέτιση μεταξύ του δείκτη CAVI (εξαρτημένη μεταβλητή) και άλλων μεταβλητών σε ασθενείς με ΣΕΛ.

Εικόνα 1. Υπολογισμός αρτηριακής σκληρίας με CAVI

Εικόνα 2. Πίνακας αξιολογούμενων παραμέτρων για τον υπολογισμό της δραστηριότητας/ενεργότητας της νόσου σε ασθενείς με ΣΕΛ

Εικόνα 3. Τεχνική speckle tracking.

Εικόνα 4. Επεξήγηση global longitudinal strain.

Εικόνα 5. Αντιπροσωπευτική εικόνα υπολογισμού global longitudinal strain με υπερηχοκαρδιογράφημα.

Εικόνα 6. Μηχάνημα υπερηχοκαρδιογραφίας.

Εικόνα 7. Εξέταση CAVI

Εικόνα 8. Πόρισμα CAVI.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) αποτελεί αυτοάνοσο νόσημα που προσβάλλει κυρίως γυναίκες και παρουσιάζει αυξημένη νοσηρότητα όταν συνοδεύεται από βλάβες του καρδιαγγειακού συστήματος. Με την παρούσα εργασία αναζητήθηκαν και μετρήθηκαν δείκτες που καταδεικνύουν πρόωμη προσβολή της καρδιάς και του αγγειακού συστήματος, ώστε να είναι δυνατή η κατά το δυνατόν πρόωμη διάγνωση και αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου. Τέτοιοι δείκτες είναι η αρτηριακή σκληρία η οποία αξιολογήθηκε μέσω του δείκτη Cardio-ankle vascular index (CAVI), η μυοκαρδιακή παραμόρφωση (global longitudinal strain – GLS) όπως και η συσχετιζόμενη κοιλιο-αρτηριακή σύζευξη (ventricular-arterial coupling – VAC).

Υλικό – Μέθοδος: Στη διασταυρούμενη αυτή μελέτη συμπεριλήφθηκαν 82 ασθενείς με ΣΕΛ (ομάδα ΣΕΛ) χωρίς ενδείξεις επηρεασμένης καρδιακής ή νεφρικής λειτουργίας. Για λόγους σύγκρισης συμπεριελήφθησαν επίσης 41 άτομα μετά από αντιστοίχιση ως προς την ηλικία και το φύλο, χωρίς καμία χρόνια νόσο (ομάδα υγιών μαρτύρων). Οι προαναφερθέντες δείκτες (αρτηριακή σκληρία - CAVI, GLS και κοιλιο-αρτηριακή σύζευξη – VAC) μετρήθηκαν και αξιολογήθηκαν τόσο στους ασθενείς με ΣΕΛ όσο και στους μάρτυρες. Εκτός από τη συγκριτική αξιολόγηση των δύο ομάδων, αναζητήθηκε η συσχέτιση των κλινικών και άλλων εργαστηριακών παραμέτρων πχ ο δείκτης δραστηριότητας/ενεργότητας του ΣΕΛ (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – SLEDAI score SELENA-SLEDAI) με CAVI, GLS & VAC. Ανενεργός ή ήπια ενεργός νόσος θεωρήθηκε όταν SELENA-SLEDAI Activity Index < 4.

Αποτελέσματα: Ασθενείς με ΣΕΛ ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα CAVI και GLS συγκριτικά με άτομα με υγιείς μάρτυρες ($p < 0.001$). Επιπλέον ο δείκτης VAC ήταν σημαντικά μειωμένος στους ασθενείς με ΣΕΛ έναντι της υγιούς ομάδας ελέγχου. Μέσα στην ομάδα του ΣΕΛ, όσοι ασθενείς εμφάνιζαν τουλάχιστον μέτρια ενεργό νόσο (SELENA-SLEDAI ≥ 4) είχαν υψηλότερες τιμές CAVI συγκριτικά με εκείνους με ήπια ενεργότητα της νόσου ($p < 0.001$). Για τις υπόλοιπες παραμέτρους οι SLEDAI Activity Index εισήχθησαν σε ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης (multivariate regression analysis) για τη διερεύνηση ανεξάρτητων συσχετίσεων και προέκυψε ότι ο δείκτης SLEDAI ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του.

Συμπεράσματα: Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης οι ασθενείς με ΣΕΛ παρουσίασαν σημαντικά επηρεασμένες τιμές VAC και GLS συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Οι δείκτες που μετρήθηκαν και αξιολογήθηκαν μπορούν να χρησιμοποιηθούν και να συμπεριληφθούν σε ελέγχους screening αλλά και σε θεραπευτικά πρωτόκολλα για τους ασθενείς με ΣΕΛ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ

Abstract

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease associated with an increased risk of cardiovascular diseases (CVDs), leading to elevated mortality rates among patients. We aimed to evaluate the levels of cardio-ankle vascular index (CAVI), global longitudinal strain (GLS) and ventricular-arterial coupling (VAC) in SLE patients and to explore their relationship with clinical parameters.

Methods: This cross-sectional study enrolled 82 SLE patients without evident cardiac or kidney impairment and 41 age- and sex-matched healthy controls. We comparatively evaluated CAVI, GLS and VAC between SLE patients and controls, and we assessed their association among SLE patients with disease activity based on the SELENA-SLEDAI Activity Index. Multivariate regression analysis was performed to identify independent predictors of CAVI within the SLE cohort.

Results: In comparison to healthy controls, SLE patients presented with significantly higher CAVI and GLS levels, while VAC was significantly reduced ($p < 0.001$). Furthermore, SLE patients with active disease (SELENA-SLEDAI ≥ 4) exhibited higher levels of CAVI than those with inactive disease ($p < 0.001$). SLEDAI was an independent predictor of CAVI.

Conclusions: SLE patients displayed abnormal levels of CAVI, VAC and GLS, compared to healthy individuals. Our findings implicate the potential of those CV novel CVD risk factors to refine screening and therapeutic strategies for this specific population.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, arterial stiffness, cardio–ankle vascular index, ventricular–arterial coupling.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Πρόλογος	5
2. Περίληψη	8
3. Abstract	9
4. Εισαγωγή	
4.1 Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ)	11
4.2 Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και η σχέση του με τα καρδιαγγειακά νοσήματα.....	13
4.3 Η επίδραση του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου στη συστολική και διαστολική καρδιακή λειτουργία.....	14
4.4 Η μυοκαρδιακή παραμόρφωση ως δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου.....	15
4.5 Αρτηριακή σκληρία και καρδιαγγειακά νοσήματα.....	16
4.6 Η μέτρηση της αορτικής σκληρίας.....	18
4.7 Η επίδραση του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου στην αρτηριακή σκληρία.....	20
5. Σκοπός	21
6. Δεδομένα και Μεθοδολογία	
6.1 Ερευνητικό πρωτόκολλο.....	22
6.1.1 Κριτήρια επιλογής – αποκλεισμού ασθενών με ΣΕΛ (ομάδα ΣΕΛ).....	22
6.1.2 Διάρθρωση μελέτης.....	24
6.2 Υπερηχογραφικός έλεγχος και έλεγχος αρτηριακής σκληρίας.....	25
6.3 Μέθοδοι μετρήσεων δεικτών μυοκαρδιακής παραμόρφωσης και αρτηριακής σκληρίας.....	25
6.4 Συλλογή δεδομένων και στατιστική ανάλυση.....	31
7. Αποτελέσματα	
7.1 Πληθυσμός ασθενών υπό εξέταση.....	32
7.2 Μυοκαρδιακή παραμόρφωση και αρτηριακή σκληρία.....	33
7.3 Συσχετίσεις.....	35
8. Συζήτηση	36
8.1. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και μυοκαρδιακή παραμόρφωση.....	37
8.2. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και αρτηριακή σκληρία.....	38
8.3. Περιορισμοί μελέτης.....	40
9. Συμπεράσματα	41
10. Βιβλιογραφία	42

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ)

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος αποτελεί χρόνιο, πολυ-συστηματικό, αυτοάνοσο νόσημα που εκδηλώνεται με μεγάλη ποικιλομορφία κλινικών συμπτωμάτων και επηρεάζει κυρίως γυναίκες (σε αναλογία 9:1 σε σχέση με τους άνδρες), ιδιαίτερα αναπαραγωγικής ηλικίας (Tsang & Bultink, 2021). Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της νόσου, είναι εξαιρετικά πολύπλοκος ενώ τα διαθέσιμα στοιχεία εμπλουτίζονται συνεχώς και παραμένουν ενδιαφέροντα. Η επίδραση και ο συνδυασμός γενετικών, επιγενετικών, περιβαλλοντικών, ορμονικών και ανοσορρυθμιστικών παραγόντων φαίνεται ότι συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της νόσου (Tsang & Bultink, 2021). Η βασική διαταραχή που οδηγεί σε εμφάνιση της νόσου, αφορά στο ανοσοποιητικό σύστημα και πιο συγκεκριμένα, σε διαταραχή στην ανοσορύθμιση, παρουσία κυτοκινών, μακροφάγων, αυτο-αντιδραστικών Β και Τ λεμφοκυττάρων με παραγωγή αυτο-αντισωμάτων που ο οργανισμός δεν μπορεί να καταστείλει και να ελέγξει, με αποτέλεσμα την ανεξέλεγκτη παραγωγή των παθολογικών αντισωμάτων. Ρόλο αντιγόνων στη διαδικασία παραγωγής αυτοαντισωμάτων, παίζουν μεταξύ άλλων συστατικά του πυρήνα. Τα αυτοαντισώματα και η δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων οδηγούν σε κυτταρικές και ιστικές βλάβες. Τα ανοσοσυμπλέγματα συνήθως εναποτίθενται στα μικρά αγγεία των αρθρώσεων ή των νεφρών με αποτέλεσμα φλεγμονή και ιστική νέκρωση. Άλλα όργανα που προσβάλλονται είναι το δέρμα, τα κύτταρα του αίματος, ενώ κάθε όργανο είναι πιθανός στόχος και μπορεί να συμμετέχει στην κλινική ποικιλομορφία του νοσήματος. Άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό του νοσήματος είναι η ποικίλη βαρύτητα στην εκδήλωση των συμπτωμάτων από ασθενή σε ασθενή. Έτσι μεταξύ των ασθενών υπάρχουν περιπτώσεις με πολύ ελαφρά συμπτωματολογία ενώ η νόσος μπορεί να εξελιχθεί πολύ σοβαρά με κακή πρόγνωση σε άλλους. (Tsang & Bultink, 2021). Οι συνεχιζόμενες έρευνες με σκοπό την διερεύνηση της παθοφυσιολογίας του νοσήματος, μπορεί να μην ξεκαθάρισαν πλήρως την εικόνα, πρόσθεσαν όμως σημαντικές πληροφορίες και υποβοήθησαν την ανάπτυξη διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων με αποτέλεσμα την σημαντική βελτίωση της 5ετούς επιβίωσης των ασθενών με ΣΕΛ, από 50% που καταγράφεται στην δεκαετία του 1950 σε >90% στα τέλη του προηγούμενου αιώνα. (Mak, Cheung, Chiew, Liu, & Ho, 2012). Ανάλογη με την πολυπλοκότητα της παθοφυσιολογίας του νοσήματος, είναι και η κλινική εικόνα. Η προσβολή των νεφρών (νεφρίτιδα του λύκου) όπως και η βλάβη των μικρών αγγείων (αγγειίτιδα) όπως αναφέρθηκε ήδη, αποτελούν μέρος μόνο της κλινικής συμπτωματολογίας η οποία αντανάκλα την πολυπλοκότητα σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο που οδηγεί σε άλλοτε άλλο κλινικό αποτέλεσμα. (Tsang & Bultink, 2021; Tsokos, 2020). Επιπλέον, η θεραπευτική προσέγγιση ακολουθεί και αυτή τα πολύπλοκα μονοπάτια της παθοφυσιολογίας αλλά και την πολυμορφία της κλινικής συμπτωματολογίας. Η ετερογένεια των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου οδηγεί στην ανάγκη εφαρμογής στοχευμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Επίσης διαπιστώνεται η ανάγκη εφαρμογής συνδυασμένων θεραπειών ώστε να αντιμετωπιστούν συνδυαστικά οι ασθενείς και όχι μεμονωμένες περιπτώσεις. Ένα άλλο στοιχείο που είναι σημαντικό για το νόσημα και την θεραπευτική του αντιμετώπιση είναι το

γεγονός ότι η νόσος προσβάλλει συνήθως νεαρές γυναίκες, αναπαραγωγικής ηλικίας. Για τον λόγο αυτό και εξαιτίας της τοξικότητας των σκευασμάτων αλλά και της αναγκαιότητας μακρόχρονης χορήγησής τους, ιδιαίτερη μέριμνα πρέπει να λαμβάνεται σχετικά με την ασφάλεια του εμβρύου που αποτελεί άλλο ένα σημαντικό στοιχείο που πρέπει να ληφθεί υπ'όψιν στην περίπτωση που η θεραπεία χορηγείται στη διάρκεια εγκυμοσύνης (Mariette et al., 2018).

1.2 Ο Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος και η σχέση του με τα καρδιαγγειακά νοσήματα

Όπως ήδη έχει αναφερθεί ο ΣΕΛ μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε όργανο, όπως συμβαίνει σε όλα τα αυτοάνοσα νοσήματα εξαιτίας και του γεγονότος της συνύπαρξης αγγειίτιδας που φαίνεται να είναι σημαντική. Η προσβολή τόσο των αγγείων όσο και της καρδιάς σχετίζεται με τον μηχανισμό της φλεγμονής που ενεργοποιείται ούτως ή άλλως στα αυτοάνοσα νοσήματα. Η χρόνια φλεγμονή προκαλεί επιτάχυνση της αρτηριοσκληρωτικής διαδικασίας και επαυξάνει την επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με ΣΕΛ, επιβαρύνοντας παράλληλα σημαντικά την πρόγνωσή του (Zeller & Appenzeller, 2008). Το γεγονός της κοινής και πολύ συχνής προσβολής της καρδιάς σε ασθενείς με ΣΕΛ επιβεβαιώνεται από το δεδομένο ότι σε νεκροψίες ασθενών με ΣΕΛ, στο 70% των περιπτώσεων υπάρχουν ευρήματα προσβολής του μυοκαρδίου (Zhang, Yang, Gao, Hu, & Ma, 2022). Η επιβάρυνση της καρδιάς από τον ΣΕΛ αφορά όλα τα τμήματα του οργάνου, το περικάρδιο, τις βαλβίδες, τις καρδιακές κοιλότητες και το μυοκάρδιο, το ερεθισματογωγό σύστημα όπως και τις στεφανιαίες αρτηρίες. Η προσβολή των στεφανιαίων αγγείων αν και συμβαίνει σχετικά όψιμα, προκαλεί κλινική εικόνα εμφράγματος μυοκαρδίου σε νεαρή ηλικία, στους ασθενείς με ΣΕΛ με παθοφυσιολογικό μηχανισμό που περιλαμβάνει αρτηριοσκλήρυνση, αρτηρίτιδα, θρόμβωση, εμβολή ή αγγειόσπασμο, με αποτέλεσμα παθολογική στεφανιαία κυκλοφορία. Ο κίνδυνος εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι από 9 έως 50 φορές μεγαλύτερος (Esdaile et al., 2001)(Haque & Bruce, 2005). Ακόμη και σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας νόσο και διάρκεια μεγαλύτερη των 10 ετών, ο κίνδυνος θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος είναι 3-4 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με άτομα που δεν πάσχουν από ΣΕΛ (Ajeganova, Hafström, & Frostegård, 2021). Μυοκαρδίτιδα, ενδοκαρδίτιδα Libman-Sacks και περικαρδίτιδα αποτελούν καρδιολογικά νοσήματα που διαγιγνώσκονται τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά με ΣΕΛ (Chang et al., 2019). Η σημασία της προσβολής του καρδιαγγειακού από τον ΣΕΛ φαίνεται ότι είναι τόσο μεγάλη, ώστε παρά την θεαματική πρόοδο των διαγνωστικών μεθόδων και θεραπευτικών μέτρων, η επιβάρυνση στην επιβίωση εξακολουθεί να είναι σημαντική. (Bjornadal, Yin, Granath, Klareskog, & Ekbom, 2004; Esdaile et al., 2001; Goldberg, Urowitz, Ibanez, Nikpour, & Gladman, 2009; Manzi et al., 1997). Από τις διαθέσιμες, αν και περιορισμένες, βιβλιογραφικές πηγές, σχετικά με τους παράγοντες που επιβαρύνουν την πρόγνωση των ασθενών με συμμετοχή του καρδιαγγειακού, αυτοί προσδιορίζονται στην παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, στις παρενέργειες των εφαρμοζόμενων θεραπειών και τη σημαντική υποκλινική αθηροσκλήρυνση. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό προκαλούν πρόωμη θνησιμότητα εξαιτίας βλάβης του καρδιαγγειακού στους ασθενείς με ΣΕΛ (Frieri & Stampfl, 2016; Quevedo-Abeledo et al., 2019; Symmons & Gabriel, 2011)

1.3 Η επίδραση του Συστηματικού Ερυθρηματώδους Λύκου στη συστολική και διαστολική καρδιακή λειτουργία

Η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, σε ασθενείς με ΣΕΛ, εντοπίζεται κυρίως στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες, ενώ η πρόωμη, ακόμη και προκλινική διάγνωση, όπως ήδη αναφέρθηκε, αποτελεί πολύ σημαντικό βήμα για την αντιμετώπιση της εξέλιξης του νοσήματος. Αναμφίβολα η υποκλινική πορεία της καρδιαγγειακής νόσου για χρόνια μπορεί να περιπλέξει την πρόοδο της νόσου, με αποτέλεσμα οι ασθενείς με ΣΕΛ να εμφανίσουν όψιμες επιπλοκές που να είναι δυνητικά μη αναστρέψιμες. Η επιτυχής πρόωμη διάγνωση θεωρείται τεράστια πρόκληση, καθώς υποκρύπτει μεγάλο βαθμό δυσκολίας. Η υπερηχογραφική εκτίμηση και αξιολόγηση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής λειτουργίας της καρδιάς είναι προς αυτήν την κατεύθυνση. Σε πρώιμο στάδιο και εφόσον οι βλάβες είναι ελάσσονες, τόσο το κλάσμα εξώθησης όσο και οι λοιπές παράμετροι της καρδιακής λειτουργίας είναι φυσιολογικές. Για τον λόγο αυτό, η συμβολή του κλασικού υπερηχογραφήματος στην αναζήτηση καρδιακής βλάβης, είναι περιορισμένη, ενώ μπορεί ακόμη και να παραπλανήσει τη διάγνωση. (Galindo, Chung, Crockett, & Chakravarty, 2005; X. Li et al., 2022; Nikdoust, Bolouri, Tabatabaei, Goudarzvand, & Faezi, 2018; Unger et al., 2016).

Όπως είναι γνωστό, τα ρευματικά νοήματα επηρεάζουν εν γένει την καρδιακή λειτουργία, πιο συγκεκριμένα ο ΣΕΛ φαίνεται ότι προκαλεί πάχυνση του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας με αύξηση της μάζας της, μειωμένο κλάσμα εξώθησης και επηρεασμένους διαστολικούς όγκους (Buleu, Sirbu, Caraba, & Dragan, 2019). Επίσης, όπως αναφέρεται βιβλιογραφικά, παρατηρείται μειωμένη συσταλτικότητα του τοιχώματος, με αυξημένη σκληρία και μείωση των εφεδρειών των στεφανιαίων αρτηριών (Wisłowska, Deren, Kochmanski, Sypula, & Rozbicka, 2009).

Αν και η βασική λειτουργική βλάβη σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι η διαστολική δυσλειτουργία, φαίνεται ότι και η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, όταν είναι επηρεασμένη, προδιαθέτει σε εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων όπως εμφάνιση αρρυθμιών (π.χ. κολπική μαρμαρυγή με συνοδά εγκεφαλικά εμβολικά επεισόδια) (Gegenava et al., 2020). Κατά βάση όμως η συστολική λειτουργία δεν μοιάζει να επηρεάζεται, ή τουλάχιστον δείχνει επηρεασμένη σε ασθενείς με πορεία νόσου μεγαλύτερη των 10 ετών. Στους ασθενείς αυτούς διαπιστώνεται αυξημένη τελοσυστολική διάμετρος του αριστερού κόλπου και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (Wisłowska, Deren, et al., 2009).

Η συστολική και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μπορεί να συνδυάζεται με στεφανιαία νόσο ή με καρδιακή ανεπάρκεια ή και τις δύο οντότητες. Επίσης η διαστολική δυσλειτουργία της καρδιάς στους ασθενείς με ΣΕΛ μπορεί να ακολουθεί τις υφέσεις ή τις εξάρσεις του νοσήματος, αλλά κατά βάση υπάρχει ακόμη και σε κλινικά ανενεργή φάση της νόσου (Fujimoto, Kagoshima, Nakajima, & Dohi, 1994).

1.4 Η μυοκαρδιακή παραμόρφωση ως δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η υπερηχογραφική εικόνα μπορεί να μην αναδείξει παθολογικά ευρήματα ειδικά σε υποκλινικό στάδιο της νόσου, ώστε να βοηθηθεί η πρόωπη διάγνωση. Η εξέλιξη της υπερηχογραφικής απεικόνισης προσφέρει πλέον ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο που είναι η μέτρηση της παραμόρφωσης του μυοκαρδίου ως συνέπεια της νόσου. Η μελέτη της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης αποτελεί όλο και περισσότερο αντικείμενο μελέτης των καρδιακών νοσημάτων, καθώς η ανεύρεση παθολογικών τιμών μπορεί να συμβάλλει στην έγκαιρη διάγνωση και στοχευμένη θεραπεία. Η παθολογική παραμόρφωση της καρδιάς είναι αποτέλεσμα της προσβολής του μυοκαρδίου από τον ΣΕΛ και οδηγεί στη συνέχεια στις αρνητικές επιπτώσεις που περιγράφηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο και στην εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων. Η συγκεκριμένη υπερηχογραφική απεικόνιση, είναι μη επεμβατική, απλή για τον ασθενή και έγκυρη διαγνωστικά, ώστε να αναγνωριστεί πρώιμα η προσβολή της καρδιάς και η επηρεασμένη λειτουργία των καρδιακών κοιλοτήτων (Di Minno et al., 2020). Τα ευρήματα της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης είναι τοπική βράχυνση, πάχυνση ή επιμήκυνση του καρδιακού μυός, σε μετρήσεις κυρίως της αριστερής κοιλίας. Ακόμη πιο συγκεκριμένα, οι μετρήσεις γίνονται κατά τον επιμήκη, κυκλοτερή και ακτινωτό άξονα της καρδιάς σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή, καθώς ορίζεται ως ρυθμός παραμόρφωσης στη μονάδα του χρόνου (Κατριβέσης, 2020). Επιπλέον, προσδιορίζεται η παραμόρφωση του ενδοκαρδίου, του μέσου-μυοκαρδίου και του επικαρδίου, με αποτέλεσμα η τεχνική να γίνεται ακόμη πιο ευαίσθητη.

Η παράμετρος που μεταβάλλεται περισσότερο πρώιμα με αποτέλεσμα να αποτελεί περισσότερο ευαίσθητη μέτρηση στον προσδιορισμό της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας είναι η επιμήκης παραμόρφωση του μυοκαρδίου. Η εξήγηση είναι ότι οι επιμήκεις ίνες αποτελούν την πλειοψηφία στην ενδοκαρδιακή στιβάδα που είναι και περισσότερο ευαίσθητη στην ισχαιμία (Κατριβέσης, 2020). Ακόμη και στην περίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, η παραμόρφωση του ενδοκαρδίου έχει μεγάλη διαγνωστική και προγνωστική αξία και είναι σημαντική για την περαιτέρω αντιμετώπιση της βλάβης (Zhang et al., 2022). Ο πιο γνωστός και ευρύτερα χρησιμοποιούμενος δείκτης μυοκαρδιακής παραμόρφωσης είναι το global longitudinal strain (GLS). Ο υπολογισμός του γίνεται από εικόνες που λαμβάνονται στη διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη. Λόγω της επιμήκους βράχυνσης των μυοκαρδιακών ινών λαμβάνει φυσιολογικά αρνητικές τιμές, ενώ τιμές μικρότερες του -18% θεωρούνται από τους περισσότερους ερευνητές ως φυσιολογικές.

1.5 Αρτηριακή σκληρία και καρδιαγγειακά νοσήματα

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η επίδραση του ΣΕΛ στο κυκλοφορικό σύστημα είναι εξαιρετικά συχνή και ιδιαίτερα σοβαρή, καθώς σχετίζεται με την πρόωμη εμφάνιση αθηρωμάτωσης. Για τον λόγο αυτό, το μέγεθος της αρτηριακής σκληρίας περιγράφει την ποιότητα των αγγείων και μπορεί να προσδιοριστεί, ενώ αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για την επίπτωση ή την εξέλιξη του νοσήματος. Ο όρος αρτηριακή σκληρία ή ανελαστικότητα χρησιμοποιείται για την περιγραφή του αγγειακού τοιχώματος και καθορίζει τις γλοιοδοελαστικές ιδιότητες του τοιχώματος των αγγείων. Οι βλάβες του αγγειακού τοιχώματος μπορεί να είναι δομικές και λειτουργικές, με αρνητική επίπτωση στην τοιχωματική ενδοτικότητα και αύξηση της αρτηριακής σκληρίας. Η αρτηριακή σκληρία μπορεί να προκαλείται από μειωμένη παραγωγή ελαστίνης και κολλαγόνου (Zoungas & Asmar, 2007; Καρασαββίδου, Σπανός, & Καλαϊτζίδης, 2012). Η ηλικία και το φύλο αποτελούν δύο παράγοντες που επηρεάζουν το μέγεθος της αρτηριακής σκληρίας, με την ηλικία να αυξάνει την αρτηριακή σκληρία κυρίως των μεγάλων αρτηριακών στελεχών παρά των περιφερικών. Η πρόοδος της ηλικίας προκαλεί αυξημένη πάχυνση του έσω τοιχώματος των αγγείων και τον σχηματισμό αθηροσκληρωτικής πλάκας από αύξηση της εναπόθεσης ασβεστίου και κολλαγόνου σε συνδυασμό με τον κατακερματισμό της ελαστίνης στιβάδας από τη δράση των πρωτεολυτικών ενζύμων και της επίδρασης του stress στο αρτηριακό τοίχωμα στη διάρκεια των χρόνων ζωής (Benetos, Rudnichi, Safar, & Guize, 1998; Levy, Duriez, Phillipe, Poitevin, & Michel, 1994). Ο συνδυασμός με άλλα συστηματικά νοσήματα όπως η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η χρόνια νεφρική νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης, που απαντούν σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, επιβαρύνει ακόμη περισσότερο την ποιότητα του αγγειακού τοιχώματος, συντελώντας σε αύξηση της αρτηριακής σκληρίας, όπως και η αρτηριοσκληρίωση (Zoungas & Asmar, 2007; Καρασαββίδου et al., 2012). Η τελευταία, αυξάνει την αρτηριακή σκληρία λειτουργώντας ως χρόνιο νόσημα, όπως και ο σακχαρώδης διαβήτης. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, τα τελικά προϊόντα της γλυκοζυλίωσης αλληλεπιδρούν με το κολλαγόνο του αρτηριακού τοιχώματος, γεγονός που φαίνεται ότι συμβάλλει σημαντικά στην αρτηριακή σκληρία. Στην περίπτωση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης η αύξηση της αρτηριακής σκληρίας προκαλείται από δομικές αλλοιώσεις που προκαλούνται στα αγγεία. Οι αλλαγές αυτές συνίστανται κυρίως σε υπερτροφία και υπερπλασία του αγγειακού τοιχώματος (Benetos et al., 1998; Levy et al., 1994). Επίσης η αρτηριακή σκληρία αφορά όλα τα αγγεία και συσχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού επεισοδίου και θνητότητα (Covic, Gusbeth-Tatomir, & Goldsmith, 2005). Η θεραπευτική αντιμετώπιση του αιτιολογικού παράγοντα (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, νεφροπάθεια, ή υπερλιπιδαιμία) δεν λειτουργεί πάντα αντιρροπιστικά ως προς την διόρθωση της αρτηριακής σκληρίας.

Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία μπορεί να εκδηλωθεί με μεγάλη διάσταση μεταξύ της συστολικής με την διαστολικής πίεσης (διαφορικής πίεσης) εξαιτίας της αύξησης της συστολικής και μείωσης της διαστολικής πίεσης (διεύρυνση της πίεσης παλμού) (Covic et al., 2005). Η τελευταία, μπορεί να αποτελέσει ανεξάρτητο και ασφαλή δείκτη μυοκαρδιακής βλάβης. Φαίνεται ότι η προγνωστική αξία της πίεσης παλμού είναι μεγάλη ειδικά σε ασθενείς, με υποκλινική νόσο, σε άτομα που κινδυνεύουν να εμφανίσουν αρτηριακή υπέρταση

μελλοντικά και εμφανίζουν παθολογική αρτηριακή σκληρία σε πρωιμότερη ηλικία, (από την ηλικία των 45 ετών). Η πρόβλεψη αυτή μπορεί να καθοδηγήσει τον τρόπο ζωής και την αντιμετώπιση ή διόρθωση άλλων επιβαρυντικών παραγόντων (υπερχολιστερολαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κατανάλωση νικοτίνης και οινόπνεύματος) που οδηγούν στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων με επίπτωση στη νοσηρότητα και τη θνητότητα. (Benetos et al., 1997; Darne, Girerd, Safar, Cambien, & Guize, 1989; Madhavan, Ooi, Cohen, & Alderman, 1994; Nichols & Singh, 2002).

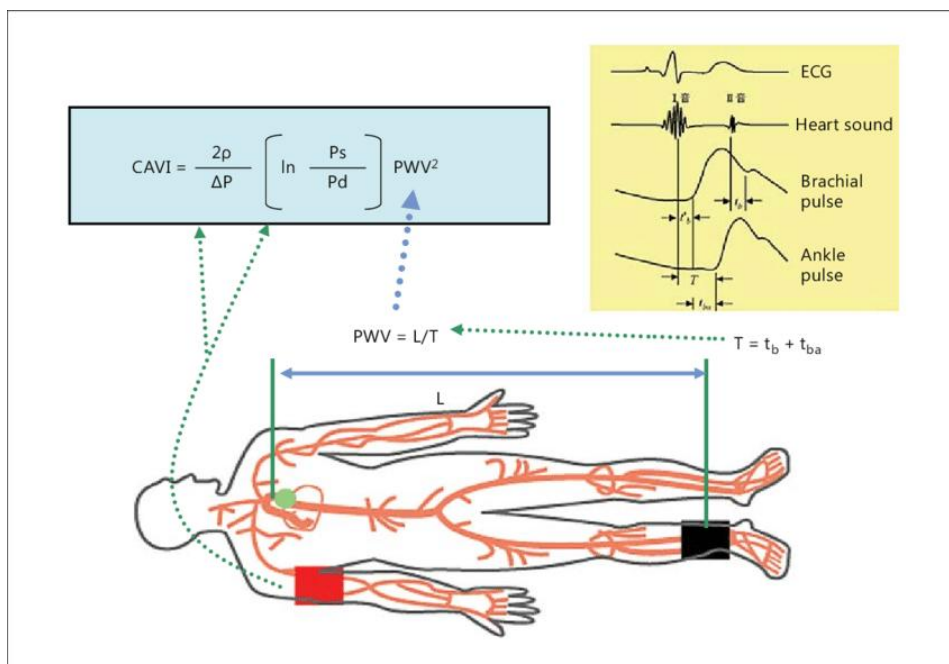
1.6 Η μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας

Όπως αναλύθηκε ήδη, η αρτηριακή σκληρία αποτελεί σημαντικό και αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης καρδιακού κινδύνου, σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα όπως είναι ο ΣΕΛ. Για να μπορεί όμως να χρησιμοποιηθεί ευρέως ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με καρδιαγγειακό νόσημα, θα πρέπει να γίνεται με ευκολία και ταχύτητα, αξιόπιστα, μη επεμβατικά και χωρίς μεγάλο κόστος. Η αρτηριακή σκληρία υπολογίζεται από την μεταβολή της πίεσης σε συγκεκριμένη μεταβολή του όγκου του αγγειακού συστήματος και αντανακλά την ελαστικότητα και ευενδοτότητα των μεγάλων αγγείων και την επίπτωση της αθηροσκλήρυνσης ως εξέλιξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Ikonomidis et al., 2013). Επίσης μπορεί να θεωρηθεί δείκτης γήρανσης των αγγείων που αυξάνεται τόσο σε καρδιαγγειακά νοσήματα όσο και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως είναι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (Heffernan, Stoner, London, Augustine, & Lefferts, 2023). Η προγνωστική σημασία της αρτηριακής σκληρίας είναι μεγάλη ειδικά σε υπερτασικούς ασθενείς καθώς αποτελεί ένδειξη παθολογίας των αγγείων πριν την εγκατάσταση εμφανούς αρτηριοσκλήρυνσης. Οι συσκευές που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας είναι ενδεικτικά και μεταξύ άλλων το Sphygmocor και το Arteriograph. Τιμές που υπερβαίνουν το 12m/s αντιστοιχούν σε υποκλινική βλάβη ενώ όταν οι τιμές υπερβαίνουν τα 13m/s αποτελούν ισχυρό δείκτη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. (Boutouyrie et al., 2002; Mancia et al., 2007; Rajzer et al., 2008).

Ο υπολογισμός της αρτηριακής σκληρίας μπορεί να επιτευχθεί άριστα (gold standard) με τον υπολογισμό της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV, pulse wave velocity). Ο υπολογισμός της αρτηριακής ευενδοτότητας και της αρτηριακής διατασιμότητας αποτελούν επιπλέον αξιόπιστες μετρήσεις. Η μέτρηση PWV ορίζεται ως η ταχύτητα μετακίνησης του κύματος παλμού στα αρτηριακά τοιχώματα και είναι ευρέως αποδεκτή ως μη επεμβατική μέθοδος αξιολόγησης της αρτηριακής σκληρίας αν και έχει περιορισμούς που αφορούν κυρίως στις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης (Laurent et al., 2006). Μία από τις μεθόδους εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας είναι η ταχύτητα του παλμού μεταξύ καρωτίδας και μηριαίας (carotid-femoral PWV), η οποία αποτελεί το "χρυσό πρότυπο" λόγω της εκτενούς βιβλιογραφίας που δείχνει τη συσχέτισή της με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου ανεξαρτήτως των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου και σε διάφορους πληθυσμούς. Η PWV είναι η ταχύτητα του αρτηριακού παλμού καθώς ταξιδεύει κατά μήκος του τοιχώματος της αρτηρίας, ωστόσο αυτή ποικίλλει με την αρτηριακή πίεση και η ποικιλία αυτή αποδίδεται σε δύο παράγοντες: Πρώτον, η παραμόρφωση του τοιχώματος της αρτηρίας, η οποία είναι η ικανότητα αλλαγής όγκου ως αντίδραση στην πίεση, μειώνεται καθώς η πίεση αυξάνεται λόγω της μη γραμμικής σχέσης μεταξύ αρτηριακής πίεσης και όγκου. Δεύτερον, καθώς η πίεση αυξάνεται, ο όγκος της αρτηρίας επίσης αυξάνεται (καθώς η αρτηρία διαστέλλεται), πράγμα που αυξάνει άμεσα την PWV. Επομένως, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η αρτηριακή σκληρία είναι ανάλογη με την PWV και αντιστρόφως ανάλογη με την παραμόρφωση της αρτηρίας. Στην κλινική πρακτική, η PWV υπολογίζεται συνήθως ως $PWV = \Delta L / \Delta T$, όπου ΔL είναι η απόσταση μεταξύ των δύο περιοχών και ΔT είναι ο χρόνος που απαιτείται για να

διασχίσει ο αρτηριακός παλμός την απόσταση από το εγγύς στο απομακρυσμένο σημείο μέτρησης. Η διαδικασία γίνεται ως εξής: Πρώτα, ο παλμός της αρτηρίας καταγράφεται μέσω τονομέτρου που εφαρμόζεται στην επιφάνεια του δέρματος σε καρωτίδα και μηριαία σημεία διαδοχικά. Ο χρόνος καθυστέρησης μεταξύ των κυμάτων της καρωτίδας και της μηριαίας υπολογίζεται συγκρίνοντας τις δύο εγγραφές με μια συνεχόμενη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή. Η απόσταση μεταξύ των σημείων καταγραφής πρέπει να μετρηθεί. Ο χρόνος διαδρομής συνήθως μετράται ως ο χρόνος από την αρχή της ανόδου του παλμού στις δύο περιοχές μέτρησης. Η ταχύτητα διάδοσης του κύματος πίεσης αυξάνεται σε πιο σφιχτές αρτηρίες.

Στη μελέτη μας, χρησιμοποιείται το CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index), ένας νέος δείκτης αρτηριακής σκληρίας. Ο παράγοντας σκληρότητας β (β) είναι ένας παράγοντας που μετρά τη σκληρία των αρτηριών ανεξάρτητα από την αρτηριακή πίεση. Έχει εφαρμοστεί σε έναν νέο δείκτη σκληρίας, τον cardio-ankle vascular index, ο οποίος είναι αξιόπιστος και παρέχει εύκολη μέτρηση, υψηλή αναπαραγωγιμότητα και τελικά είναι ανεξάρτητος από την αρτηριακή πίεση. Το CAVI μπορεί να μετρήσει την σκληρία των αρτηριών στα άνω και στα κάτω άκρα υπολογίζοντας τη διαφορά στη ταχύτητα του σφυγμικού κύματος μεταξύ του τέλους της διαστολικής και της συστολικής φάσης του καρδιακού κύκλου. Το CAVI είναι πιο σταθερό από την PWV και επηρεάζεται λιγότερο από την αρτηριακή πίεση τη στιγμή της μέτρησης. Επιπλέον, το CAVI είναι πιο εύκολο να μετρηθεί χρησιμοποιώντας ανιχνευτές στους βραχίονες και τους αστραγάλους και μικρόφωνο στο στήθος. Τέλος, το CAVI είναι κυρίως ανεξάρτητο από τον χειριστή.



Εικόνα 1. Υπολογισμός αρτηριακής σκληρίας με CAVI

1.7 Η επίδραση του Συστηματικού Ερυθρηματώδους Λύκου στην αρτηριακή σκληρία

Η αρτηριακή σκληρία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης ελέγχου και ρουτίνας καρδιαγγειακών νοσημάτων και ήδη χρησιμοποιείται ως τέτοιος στην καρδιολογία (Triantafyllias et al., 2023). Στην περίπτωση των ασθενών με ΣΕΛ, οι οποίοι βρίσκονται ούτως ή άλλως σε κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, η αρτηριακή σκληρία, προσδιορίζεται αυξημένη και μάλιστα με στατιστικά σημαντική διαφορά όπως προκύπτει από πρόσφατη μετανάλυση 9 άρθρων (Piepoli, Hoes, Agewall, Albus, Brotons, Catapano, Cooney, Corra, et al., 2016). Οι διακυμάνσεις όμως της αρτηριακής πίεσης αποτελούν σημαντικό περιορισμό στον ακριβή προσδιορισμό της έντασης του σφυγμικού κύματος που αντανακλά το μέγεθος της αρτηριακής σκληρίας. Ο περιορισμός αυτός μπορεί να παρακαμφθεί με την μέτρηση του Καρδιο-σφυριαίου αγγειακού δείκτη CAVI (cardio-ankle vascular index) στον οποίο περιλαμβάνεται η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με αποτέλεσμα να μπορεί να υπερκεραστεί ο πιο πάνω αναφερόμενος σημαντικός περιορισμός. Εν συντομία ο δείκτης CAVI περιλαμβάνει μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, στο επίπεδο της καρδιάς και των σφυρών ενώ παράλληλα γίνεται και ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή. Το σημαντικό πλεονέκτημα της μέτρησης του δείκτη CAVI είναι η ανεξαρτησία από τις τιμές της αρτηριακής πίεσης κατά την ώρα της εξέτασης αλλά και από τη λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων (Wang et al., 2018).

Σχετικά με τη συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας με τον ΣΕΛ αυτή διαπιστώνεται αυξημένη σε ασθενείς με ΣΕΛ ακόμη και χωρίς εμφανή καρδιαγγειακή συμμετοχή (Tabata et al., 2022). Επιπλέον η αγγειακή βλάβη και η αυξημένη αρτηριακή σκληρία δικαιολογεί την αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών επιπλοκών που αναφέρονται στους ασθενείς αυτούς (Ikonomidis et al., 2019).

Στο σημείο αυτό είναι σημαντικό να τονιστεί ότι και οι δύο προτεινόμενοι δείκτες CAVI & GLS μπορούν με τη σειρά τους να οδηγήσουν στον υπολογισμό της κοιλιο-αρτηριακής σύζευξης (VAC / ventricular-arterial coupling) αφού στον υπολογισμό του οποίου προσμετράται η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV) και η επιμήκης μυοκαρδιακή παραμόρφωση (GLS) ως αναλογία PWV/GLS (Sciatti et al., 2019). Η μέτρηση του δείκτη αυτού χρησιμοποιείται επίσης για την πρωιμότερη διάγνωση καρδιαγγειακών επιπλοκών του ΣΕΛ. Η κατά το δυνατόν πρώιμη διάγνωση της καρδιαγγειακής συμμετοχής σε ασθενείς με ΣΕΛ μπορεί να καθοδηγήσει αποτελεσματικότερα την θεραπεία (Duc et al., 2022).

ΣΚΟΠΟΣ

Η σημαντική επίπτωση του ΣΕΛ στον πληθυσμό και η μεγάλη βαρύτητα των συμπτωμάτων, δημιουργούν μεγάλη ανάγκη πρώιμης διάγνωσης. Ειδικά στην περίπτωση της συμμετοχής του καρδιαγγειακού στη νόσο, όπως ήδη έχει γίνει κατανοητό, η πρόγνωση επιδεινώνεται σημαντικά. Προς την κατεύθυνση αυτή η αναζήτηση δεικτών και παραμέτρων που μπορούν να οδηγήσουν σε πρώιμη αλλά και έγκυρη διάγνωση προσβολής τόσο των αγγείων όσο και της καρδιάς αποτελεί σημαντικό ερευνητικό και θεραπευτικό στόχο, ώστε η θεραπευτική παρέμβαση να είναι όσο γίνεται πιο έγκαιρη.

Με βάση τα παραπάνω η παρούσα εργασία έχει σκοπό τη μελέτη και ανάλυση των μετρήσεων δεικτών όπως η αρτηριακή σκληρία με τον υπολογισμό του δείκτη CAVI, αλλά και της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης μέσω του δείκτη GLS, που μπορούν να οδηγήσουν σε πρώιμη διάγνωση καρδιαγγειακών επιπλοκών σε υποκλινικό επίπεδο πριν από τη μόνιμη εγκατάστασή τους. Από την διαθέσιμη βιβλιογραφία, ο υπολογισμός του δείκτη CAVI για την μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας, σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι πολύ περιορισμένος, σε βαθμό που η παρούσα μελέτη πρωτοπορεί στη χρήση αυτού του διαγνωστικού εργαλείου. Από την άλλη μεριά υπάρχουν στοιχεία για υποκλινική μυοκαρδιακή βλάβη με τη χρήση του GLS σε ασθενείς με ΣΕΛ, τα οποία όμως στηρίζονται σημαντικά σε πληθυσμούς με ΣΕΛ και προηγούμενη καρδιαγγειακή επιπλοκή όπως περικαρδίτιδα ή νεφρίτιδα. Για τον σκοπό αυτό οργανώθηκε το ερευνητικό πρωτόκολλο που θα περιγραφεί ακολούθως

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1. Ερευνητικό πρωτόκολλο

2.1.1 Κριτήρια επιλογής – αποκλεισμού ασθενών με ΣΕΛ (ομάδα ΣΕΛ)

Η παρούσα εργασία αφορά μελέτη διασταυρούμενης παρατήρησης (cross-sectional and observational trial) σε ασθενείς με ΣΕΛ και συγκριτική αξιολόγηση με υγιείς μάρτυρες. Στη μελέτη επιλέχθηκαν να συμμετάσχουν 82 ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΣΕΛ, σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης (SLICC 2012) (Divard et al., 2017). Οι ασθενείς θα έπρεπε να έχουν τουλάχιστον 6 μήνες διάστημα από τη διάγνωση της νόσου, ώστε να ενταχθούν στη μελέτη για την καταγραφή του ιατρικού ιστορικού, την κλινική εξέταση και την εξέταση του κυκλοφορικού. Από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ΣΕΛ και ενεργό καρδιακή ή αγγειακή νόσο όπως ασταθή στηθάγχη ή ισχαιμία μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, περιφερική αρτηριακή νόσο ή μυοκαρδιοπάθεια. Η ενεργότητα/δραστηριότητα του νοσήματος αξιολογήθηκε με τη χρήση του εργαλείου Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – SLEDAI score (SELENA-SLEDAI). Το αποτέλεσμα της συγκεκριμένης αξιολόγησης περιλαμβάνει 24 σημεία όπως προκύπτουν από τα κλινικά σημεία και συμπτώματα, τα δεδομένα εργαστηριακών ή άλλων εξετάσεων (Álvarez Troncoso et al., 2023). Παρατίθεται παρακάτω οι παράμετροι που αξιολογούνται για τον υπολογισμό του ευρέως χρησιμοποιούμενου αυτού δείκτη:

SLEDAI-2K score	Descriptor	Definition
8	Seizure	Recent onset, exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality.
8	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory or other intellectual function.
8	Visual disturbance	Retinal changes.
8	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	Lupus headache	Severe, persistent headache which may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8	Cerebrovascular accident	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter haemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4	Arthritis	≥2 joints with pain and signs of inflammation (i.e. tenderness, swelling or effusion).
4	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or biopsy showing myositis.
4	Urinary casts	Heme granular or red blood cell casts.
4	Haematuria	>5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection or other cause.
4	Proteinuria	>0.5 gram/24 hours.
4	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	Rash	Inflammatory type rash.
2	Alopecia	Abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	Mucosal ulcers	Oral or nasal ulcerations.
2	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram or echocardiogram confirmation.
2	Low complement	Decrease in CH50, C3 or C4.
2	Increased DNA binding	Increased DNA binding by Farr assay.
1	Fever	>38°C. Exclude infectious cause.
1	Thrombocytopenia	<100 000 platelets / x10 ⁹ /L, exclude drug causes.
1	Leukopenia	<3000 white blood cells / x10 ⁹ /L, exclude drug causes.

C3 = Complement protein 3, C4 = Complement protein 4, CH50 = 50% haemolytic complement activity, DNA = deoxyribonuclease, SLEDAI-2K = SLE disease activity index 2000

Summarized from Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. *Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. J Rheumatol.* 2002;29:288-91 (99).

Εικόνα 2. Πίνακας αξιολογούμενων παραμέτρων για τον υπολογισμό της δραστηριότητας/ενεργότητας της νόσου σε ασθενείς με ΣΕΛ

Ομάδα ελέγχου

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν, για λόγους στατιστικής ανάλυσης, σύγκρισης και αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων, 41 άτομα, σε αντίστοιχη ηλικιακή αναλογία και συσχέτιση φύλου με την ομάδα των ασθενών, οι οποίοι ήταν κατά δήλωσή τους υγιείς, δηλαδή δεν έπασχαν από ΣΕΛ, ούτε από άλλο χρόνιο νόσημα. Όλοι αυτοί συμμετείχαν εθελοντικά, αποτελώντας την ομάδα των υγιών μαρτύρων. Στην ομάδα ελέγχου περιλαμβάνονται άτομα που πληρούν τις προδιαγραφές και οι υγιείς μάρτυρες πιο συγκεκριμένα δεν έπασχαν από καρδιαγγειακά ή συστηματικά φλεγμονώδη ή αυτό-άνοσα νοσήματα, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, παθήσεις του ήπατος ή των νεφρών ή αρρυθμίες όπως κολπική μαρμαρυγή. Επίσης αποκλείστηκαν άτομα με φλεγμονώδεις εξεργασίες ή χειρουργικές επεμβάσεις στο ιστορικό των τελευταίο μήνα. Επίσης από την ομάδα των μαρτύρων αλλά και εν πολλοίς και των ασθενών αποκλείστηκαν άτομα που εξαιτίας ορθοπεδικών ή κινητικών προβλημάτων δεν θα μπορούσαν να ανταπεξέλθουν στις απαιτήσεις των εξετάσεων στις οποίες πρέπει να υποβληθούν. Όλοι οι συμμετέχοντες (ασθενείς και υγιείς μάρτυρες) συναίνεσαν με γραπτή, ενυπόγραφη, ενήμερη συγκατάθεση. Η μελέτη είχε υποβληθεί και εγκριθεί από την Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου (ΕΕΒΚ/ΕΕΡ/2021/34), ακολουθώντας τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι.

2.1.2 Διάρθρωση μελέτης

Από όλους τους συμμετέχοντες λήφθηκε λεπτομερές ιατρικό ιστορικό ενώ όλοι συμπλήρωσαν ειδικό ερωτηματολόγιο που περιελάμβανε ερωτήσεις σχετικά με φαρμακευτική αγωγή που τυχόν ελάμβαναν ή συνοσηρότητες που τυχόν υπήρχαν. Για την αρτιότερη εκτίμηση των αποτελεσμάτων, ως υπερτασικοί ορίστηκαν οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή ή που σε μέτρηση της πίεσης αυτή προσδιορίστηκε σε μεγαλύτερη από 140/90mmHg σε περισσότερες από 2 μετρήσεις. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε 2 φορές, σε καθιστή θέση, με μεσοδιάστημα 5 λεπτών ανάπαυσης. Επίσης χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω ορισμοί για την ταξινόμηση των συμμετεχόντων σε υπο-ομάδες: α) ενεργοί καπνιστές: στην περίπτωση που ήταν ενεργοί καπνιστές ή είχαν διακόψει το κάπνισμα σε χρονικό διάστημα μικρότερο του τελευταίου 6μήνου, β) διαβητικοί: άτομα με επίπεδα γλυκόζης νηστείας μεγαλύτερα ή ίσα του 126 mg/dl ή επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1) μεγαλύτερα ή ίσα του 6% ή ασθενείς ήδη σε αντι-διαβητική θεραπεία, γ) υπερτασικοί: άτομα με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις >140/90mmHg ή άτομα υπό αντι-υπερτασική αγωγή, δ) άτομα με στεφανιαία νόσο: αυτά που έχουν ιστορικό στηθάγχης, εμφράγματος μυοκαρδίου ή μυοκαρδιακής επαναγγείωσης.

2.2. Υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος και έλεγχος αρτηριακής σκληρίας

Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε μη επεμβατικές απεικονιστικές εξετάσεις όπως είναι το υπερηχοκαρδιογράφημα, για τον προσδιορισμό της καρδιακής λειτουργίας συστολικής και διαστολικής. Από την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη ηρεμίας υπολογίστηκαν οι κλασσικοί υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες συστολικής και διαστολικής λειτουργίας, καθώς επίσης ελέγχθηκαν λειτουργία όλων των βαλβίδων και οι τμηματικές διαταραχές συσταλτικότητας όλων των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας. Καθώς επίσης οι διαστάσεις όλων των καρδιακών κοιλοτήτων και η λειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Ο δείκτης μυοκαρδιακή παραμόρφωση (GLS, Global Longitudinal Strain) προσδιορίστηκε off-line με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού. Επιπλέον με χρήση κατάλληλου μηχανήματος προσδιορίστηκε η ταχύτητα του σφνυγμικού κύματος (PWV) όπως και ο δείκτης CAVI.

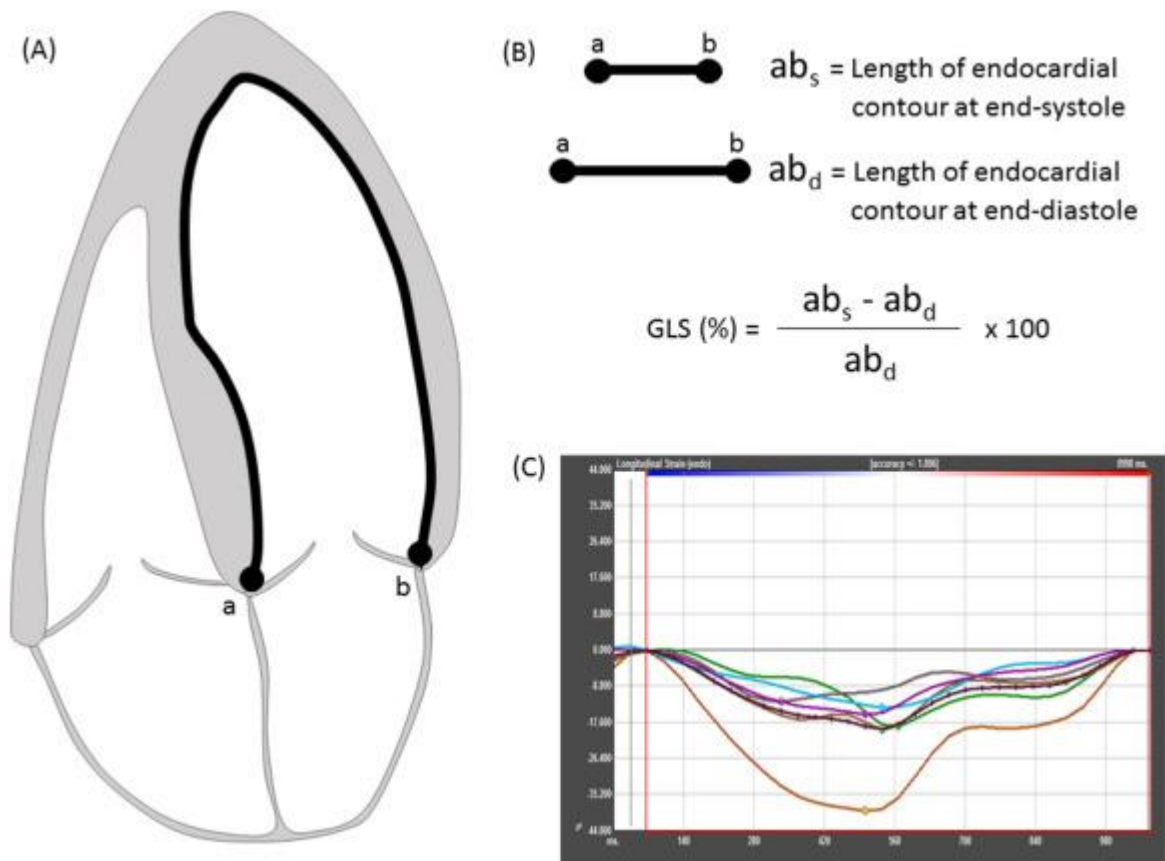
2.3. Μέθοδοι μετρήσεων δεικτών μυοκαρδιακής παραμόρφωσης και αρτηριακής σκληρίας

Οι 2 παράμετροι μετρήθηκαν με τη χρήση του υπερηχοκαρδιογράφου GE T9 Vivid με χρήση κεφαλής 5S. Οι ηχοκαρδιογραφικές μελέτες και μετρήσεις έγιναν από 2 ανεξάρτητους ειδικούς Καρδιολόγους, χωρίς πρόσβαση στα προσωπικά στοιχεία των ασθενών.

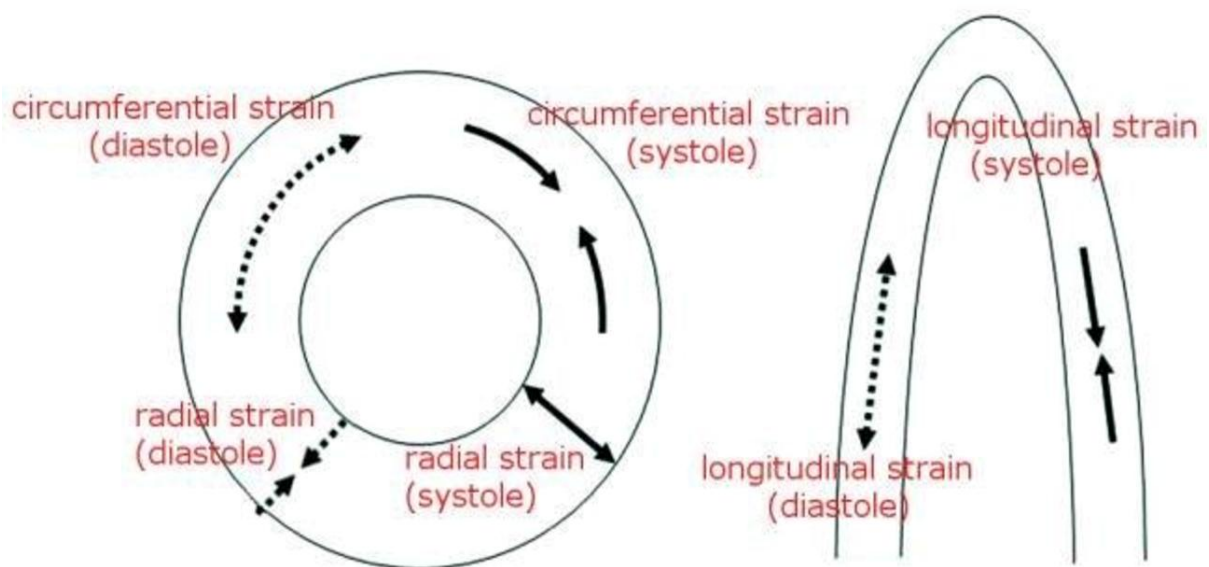
Ολική επιμήκης παραμόρφωση (GLS)

Η παράμετρος GLS χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια υπερηχοκαρδιογραφικού ελέγχου. Η επιμήκης παραμόρφωση αποτελεί τον συχνότερο τύπο παραμόρφωσης σε σχέση με τον ακτινικό και τον κυκλωτήρη.

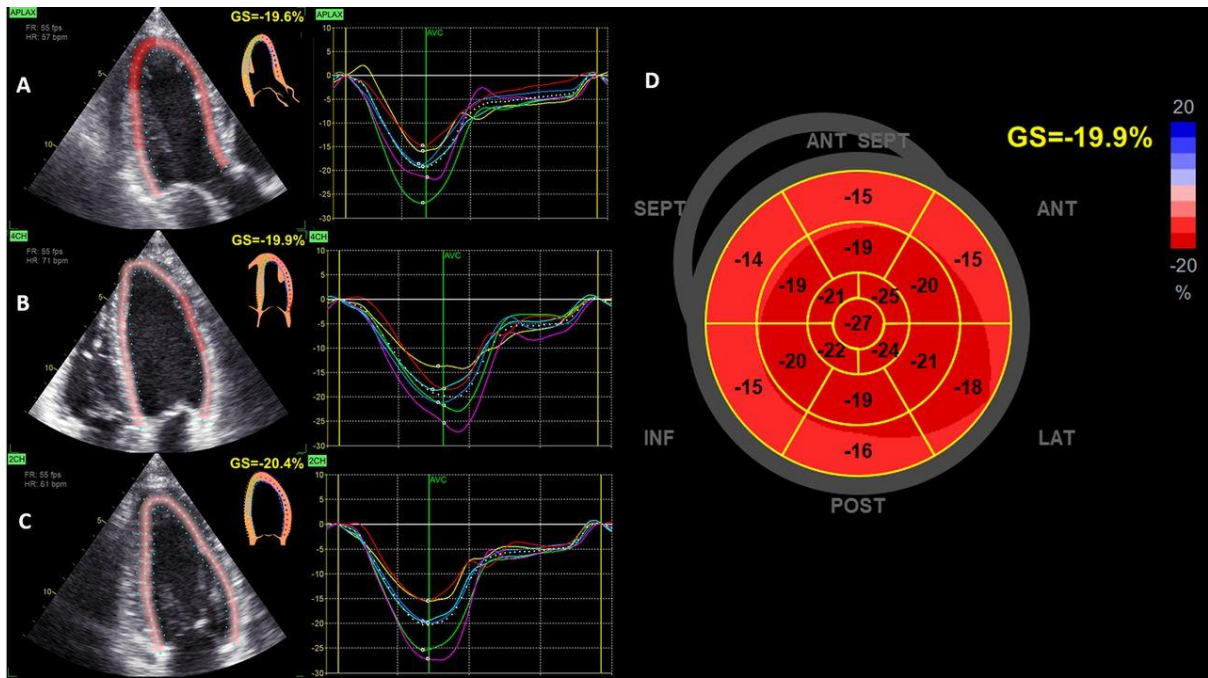
Τεχνική εξέτασης: Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, δόθηκε στους εξεταζόμενους οδηγία για βραδείες αναπνευστικές κινήσεις και στο χρονικό εκείνο σημείο ελήφθησαν υπερηχοκαρδιογραφικές εικόνες από τις κορυφαίες προβολές. Στη συνέχεια προσδιορίστηκε η επιμήκης παραμόρφωση από τις 3 κορυφαίες προβολές (4 κοιλοτήτων, 3 κοιλοτήτων και 2 κοιλοτήτων). Και για τις 3 κορυφαίες προβολές, το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε, διαχώρισε κάθε τοίχωμα σε 3 τμήματα (βασικό, μέσο και κορυφαίο). Τελικά αξιολογήθηκαν οι συνολικά 17 τμηματικές καμπύλες παραμόρφωσης, με το υπερηχογραφικό λογισμικό πακέτο EchoPAC Version 203 software package (GE Vingmed Ultrasound, Norway). Η καλή ποιότητα της εικόνας εξασφαλίστηκε από τον ρυθμό frame > 60 frames / sec. Τιμές παραμόρφωσης <-18% θεωρούνται φυσιολογικές ενώ αντιστοιχούν σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας τιμές >-16%.



Εικόνα 3. Τεχνική speckle tracking.



Εικόνα 4. Επεξήγηση global longitudinal strain



Εικόνα 5. Αντιπροσωπευτική εικόνα υπολογισμού global longitudinal strain με υπερηχοκαρδιογράφημα.



Εικόνα 6. Μηχάνημα υπερηχοκαρδιογραφίας.

Αρτηριακή σκληρία

Για την μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας των ασθενών με ΣΕΛ και των υγιών μαρτύρων, χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης CAVI με τη χρήση συστήματος ελέγχου των αγγείων VaseraVS-1000 (Fukuda Denshi, Tokyo, Japan).



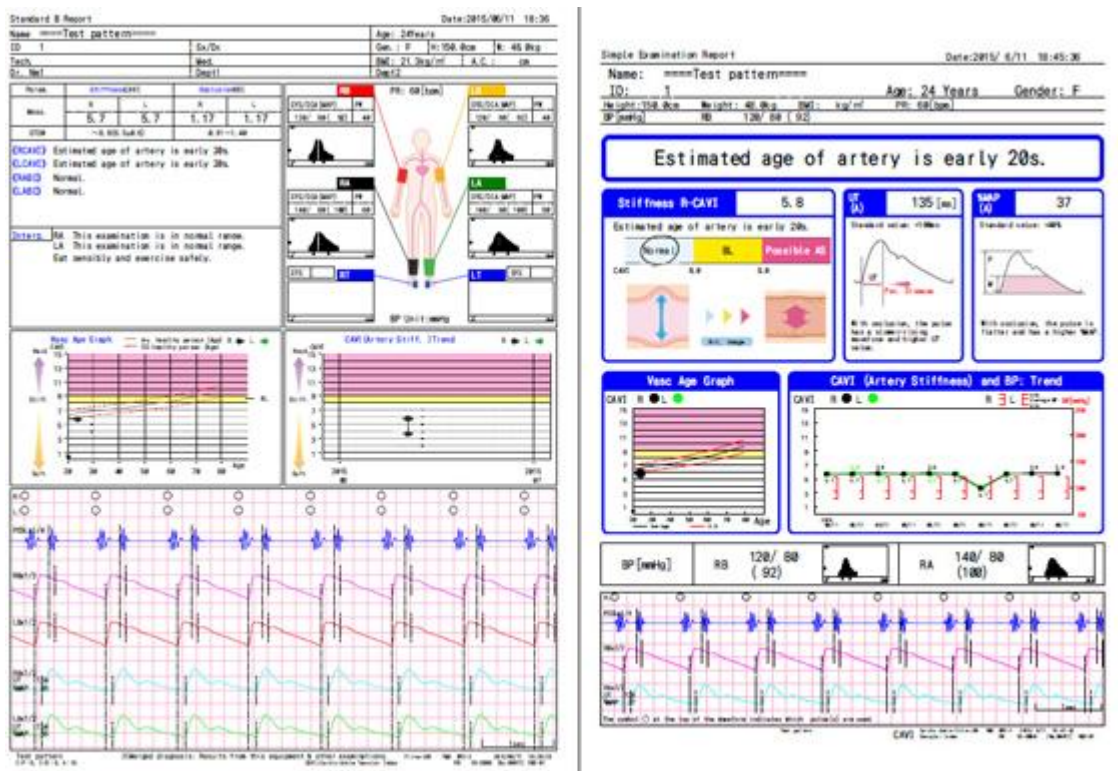
Εικόνα 7. Εξέταση CAVI

Τεχνική εξέτασης: Αρχικά μετρήθηκε το ύψος, το βάρος και συμπληρώθηκε στον αλγόριθμο η ηλικία και το φύλο του εξεταζόμενου. Οι εξεταζόμενοι τοποθετήθηκαν σε ύπτια κατακεκλιμένη θέση, για 10 λεπτά τουλάχιστον ενώ τους είχαν τοποθετηθεί ηλεκτρόδια ΗΚΓραφήματος και στους 2 καρπούς και ένα σύστημα ανίχνευσης καρδιακών ήχων στο στέρνο. Επίσης τοποθετήθηκαν περιχειρίδες με ειδικούς αισθητήρες, δηλαδή σύστημα

ανίχνευσης σφυγμού στα 2 άνω και 2 κάτω άκρα. Ο δείκτης CAVI υπολογίστηκε από την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος από την αορτή έως το περιφερικό άκρο της κάθε κνημιαίας αρτηρίας (σφυρά) ενώ παράλληλα μετρήθηκε η συστολική και διαστολική πίεση από την αριστερή βραχιόνιο αρτηρία. Προέκυψαν 2 μετρήσεις για το δεξί και αριστερό τμήμα του σώματος (δεξί άνω και κάτω άκρο και αριστερό άνω και κάτω άκρο). Οι μετρήσεις αυτές εισάγονται σε κατάλληλο αλγόριθμο που υπολογίζει αυτόματα τον δείκτη CAVI ο οποίος σχετίζεται με την αρτηριακή σκληρία όπως έχει προταθεί από τον Hayashi με την εφαρμογή του λόγου Bramwell-Hill's. Πιο συγκεκριμένα ο δείκτης CAVI υπολογίζεται από την ακόλουθη εξίσωση: $CAVI = a\beta + b$ όπου a και b αποτελούν συντελεστές σταθερής μετατροπής και β παράγοντες αρτηριακής σκληρίας. Με τον τρόπο αυτό η εξίσωση μετατρέπεται σε : $CAVI = a[(2\rho/\Delta P \times \ln(P_s/P_d) \times PWV^2)] + b$, όπου ρ : γλοιότητα αίματος, ΔP : μεταβολή αρτηριακής πίεσης, P_s : Συστολική αρτηριακή πίεση σε mmHg, P_d : Διαστολική αρτηριακή πίεση σε mmHg, PWV : ταχύτητα με την οποία μεταφέρεται το αρτηριακό σφυγμικό κύμα από την αορτή στους 2 αισθητήρες στα σφυρά. Ο δείκτης CAVI μετράται σε τυχαίες μονάδες και έχει φυσιολογική τιμή μικρότερη του 9. Υψηλότερες τιμές καταδεικνύουν αυξημένη αρτηριακή σκληρία και υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακού νοσήματος.

Επιπλέον υπολογίστηκε και ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (ABI) και για τις δύο μεριές του σώματος (αριστερά και δεξιά).

Εικόνα 8. Πόρισμα CAVI.



2.4. Συλλογή δεδομένων και στατιστική ανάλυση

Η κανονική κατανομή συνεχούς μεταβλητής παρουσιάζεται ως μέσος όρος \pm SD. Η κανονική κατανομή αξιολογήθηκε με το test Kolmogorov-Smirnov. Η σύγκριση της συνεχούς και της κατηγορικής μεταβλητής μεταξύ των ομάδων ΣΕΛ έναντι υγιών μαρτύρων, όπως και η σύγκριση μεταξύ των υπο-ομάδων του ΣΕΛ: ασθενείς με ανενεργό ή ήπια ενεργό νόσο έναντι ασθενών με τουλάχιστον μέτρια ενεργό νόσο έγινε με το student's t-test και το chi-square test αντίστοιχα. Ο έλεγχος της μονομεταβλητής ανάλυσης του CAVI στις ομάδες της μελέτης έγινε με τη συσχέτιση Pearson. Μεταβλητές με κανονική διασπορά και σημαντική συσχέτιση εισήχθησαν με μοντέλα ανάλυσης πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Two-tailed $p < 0.05$ ορίστηκε ως στατιστικά σημαντική. Το στατιστικό πακέτο SPSS (version 25.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) χρησιμοποιήθηκε για την στατιστική ανάλυση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1. Πληθυσμός ασθενών υπό εξέταση

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκαν 82 ασθενείς με ΣΕΛ και 41 υγιείς μάρτυρες (αναλογία 2:1) με αντιστοίχιση ως προς την ηλικία και το φύλο. Το θήλυ φύλο υπερίσχυσε τόσο στους ασθενείς όσο και στους μάρτυρες με ποσοστό 89% και 90% αντίστοιχα, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Σύγκριση ασθενών με ΣΕΛ και υγιών μαρτύρων

	Ομάδα ΣΕΛ N=82	Ομάδα ελέγχου N=41	P - value
Ηλικία (έτη)	50±15	49±7	0.455
Άνδρες / Γυναίκες (n)	9 / 73	4/37	0.990
Υπέρταση (n)	24 (29%)	0	-
Υπερλιπιδαιμία (n)	23 (28%)	0	-
Σακχαρώδης Διαβήτης (n)	2 (2%)	0	-
Διάρκεια ΣΕΛ (έτη)	15±6	-	-
SLEDAI	2.91±3.15	-	-
BMI (Kg/m ²)	24.92±4.63	26.46±4.99	0.076
SBP (mmHg)	134±16	130±13	0.175
DBP (mmHg)	82±11	82±8	0.989
LVEF (%)	65±7	67±6	0.215
RABI	1.00±0.15	1.02±0.09	0.495
LABI	1.02±0.10	1.03±0.11	0.948
GLS (%)	-19.92±2.70	-21.15±1.55	<0.001
CAVI	7.60±1.26	6.79±0.86	<0.001
VAC (CAVI/GLS λόγος)	-0.39±0.95	-0.32±0.48	<0.001

Συντομογραφίες: BMI, Body-mass index Δείκτης Μάζας Σώματος; CAVI, Cardio-ankle vascular index Καρδιο-κνημιαίος αγγειακός δείκτης; DBP, Diastolic Blood Pressure Διαστολική αρτηριακή πίεση; GLS, Global longitudinal strain Ολική επιμήκης παραμόρφωση; LABI, Left ankle brachial index Σφυροβραχιόνιος δείκτης αριστερά; LVEF, Left ventricular ejection fraction Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας; n, αριθμός; RABI, right ankle brachial index Σφυροβραχιόνιος δείκτης δεξιά; SBP, Συστολική αρτηριακή πίεση; ΣΕΛ, Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; VAC, ventricular-arterial coupling, κοιλιο-αρτηριακή σύζευξη

Στην ομάδα των ασθενών με ΣΕΛ, 30% των ασθενών ήταν υπερτασικοί, 28% δυσλιπιδαιμικοί και πολύ μικρό ποσοστό (2%) διαβητικοί. Επιπλέον, 21 ασθενείς εμφάνισαν κατά το παρελθόν νεφρίτιδα και άλλοι 11 περικαρδίτιδα. Με βάση τα κριτήρια επιλογής κανέναν από τους ασθενείς με ΣΕΛ δεν έπασχε οξέως από κάποια από τις παραπάνω επιπλοκές τον τελευταίο μήνα, πριν την ένταξη στη μελέτη. Επίσης κανείς από τους ασθενείς αυτούς δεν εμφάνισε επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ή περιφερική αρτηριακή νόσο, όπως διαπιστώθηκε από τον εργαστηριακό έλεγχο και προσδιορισμό του σφυροβραχιόνιου δείκτη (ABI), αντίστοιχα. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στις κλινικές παραμέτρους μεταξύ των ομάδων ($p>0.05$).

3.2. Μυοκαρδιακή παραμόρφωση και αρτηριακή σκληρία

Σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, οι ασθενείς με ΣΕΛ είχαν παθολογικά υψηλότερα επίπεδα CAVI και GLS (σε απόλυτη τιμή), αλλά χαμηλότερα επίπεδα μετρήσεων VAC ($p<0.001$). (Πίνακας 1).

Με δεδομένο ότι οι ασθενείς με ΣΕΛ, διέφεραν από τους υγιείς μάρτυρες και ως προς την παρουσία συνοσηροτήτων προχωρήσαμε σε ανάλυση της υπο-ομάδας ΣΕΛ ελεύθερης συνοσηροτήτων. Από την σύγκριση των ασθενών με ΣΕΛ χωρίς συνοσηρότητες (υπέρταση ή υπερλιπιδαιμία) με την ομάδα των υγιών μαρτύρων, φαίνεται ότι τα αποτελέσματα των μετρήσεων είναι τα ίδια όπως αυτά που αναφέρθηκαν σχετικά με τις μετρήσεις CAVI, GLS, VAC. Από το γεγονός αυτό συμπεραίνουμε ότι το ίδιο το νόσημα, ο ΣΕΛ, παίζει καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση των επιπέδων CAVI, GLS, VAC που δείχνει ότι οι συνοσηρότητες δεν επηρεάζουν τις μετρήσεις σε ασθενείς με ΣΕΛ.

Άλλη παράμετρος που αξιολογήθηκε είναι η επίδραση της ενεργότητας της νόσου όπως αυτή προκύπτει από την ταξινόμηση του νοσήματος κατά SLEDAI. Θεωρώντας ως όριο την τιμή (SLEDAI<4) για ανενεργό ή ήπια ενεργό νόσο, οι ασθενείς με ΣΕΛ διαχωρίστηκαν στις παρακάτω 2 υπο-ομάδες:

1. υπο-ομάδα A (N=46) Οι 46 ασθενείς της υπο-ομάδας A έχουν χαμηλή ενεργότητα/δραστηριότητα του νοσήματος (SLEDAI<4)
2. υπο-ομάδα B (N=36) Οι 36 ασθενείς της υπο-ομάδας B έχουν μεγαλύτερη (μεσαία ή υψηλή) ενεργότητα/δραστηριότητα του νοσήματος (SLEDAI≥4)

Παρά το γεγονός ότι η κλινική συμπτωματολογία των ασθενών των 2 ομάδων δεν παρουσίαζε ιδιαίτερες διαφορές, εν τούτοις οι μετρήσεις των δεικτών ενδιαφέροντος στη μελέτη μας, διέφεραν κυρίως ως προς τον δείκτη CAVI. Ο CAVI στους ασθενείς της υπο-ομάδας B δηλαδή στους ασθενείς με περισσότερο ενεργή νόσο ΣΕΛ, οι μετρήσεις του δείκτη CAVI είναι πολύ υψηλότερες από τις αντίστοιχες μετρήσεις της υπο-ομάδας A ($p=0.002$).

Στις υπόλοιπες μετρήσεις δεν φαίνονται ιδιαίτερες διαφορές μεταξύ των ασθενών των δύο υποομάδων (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Συσχέτιση μεταξύ ασθενών με ΣΕΛ και χαμηλή δραστηριότητα νόσου (SLEDAI <4) (υπο-ομάδα Α) έναντι της υπο-ομάδας Β ασθενών με ΣΕΛ και τουλάχιστον μέτρια δραστηριότητα νόσου (SLEDAI ≥4).

	Υπο-ομάδα Α (SLEDAI <4) N=46	Υπο-ομάδα Β (SLEDAI ≥4) N=36	P- value
Ηλικία (έτη)	50±15	50±14	0.792
Υπέρταση (n)	13 (28%)	11 (31%)	0.881
Υπερλιπιδαιμία (n)	11 (24%)	13 (36%)	0.191
Σακχαρώδης Διαβήτης (n)	1	1	-
Νεφρίτιδα (n)	11 (23.9%)	10 (28%)	0.332
Περικαρδίτιδα (n)	5 (11%)	6 (16.7%)	0.127
Διάρκεια νόσου ΣΕΛ (έτη)	15±6	17±8	0.812
BMI (Kg/m²)	24.17±4.37	25.88±4.86	0.098
SBP (mmHg)	137±15	132±17	0.141
DBP (mmHg)	82±12	82±11	0.980
LVEF (%)	64±7	63±7	0.624
RABI	1.01±0.12	1.01±0.09	0.859
LABI	1.02±0.10	1.03±0.11	0.948
GLS (%)	-20.07±2.76	-19.74±2.64	0.584
CAVI	7.40±1.34	8.06±1.13	0.002
VAC (CAVI/GLS αναλογία)	-0.37±0.10	-0.40±0.07	0.200

Συντομογραφίες: BMI, Body-mass index Δείκτης Μάζας Σώματος; CAVI, Cardio-ankle vascular index Καρδιο-κνημιαίος αγγειακός δείκτης; DBP, Diastolic Blood Pressure Διαστολική αρτηριακή πίεση; GLS, Global longitudinal strain Ολική επιμήκης παραμόρφωση; LABI, Left ankle brachial index Σφυροβραχιόνιος δείκτης αριστερά; LVEF, Left ventricular ejection fraction Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας; n, αριθμός; RABI, right ankle brachial index Σφυροβραχιόνιος δείκτης δεξιά; SBP, Συστολική αρτηριακή πίεση; VAC, ventricular-arterial coupling

3.4. Συσχετίσεις

Στην ομάδα των ασθενών ΣΕΛ, ο δείκτης CAVI δείχνει σημαντική συσχέτιση με τη ηλικία ($p < 0.001$). Οι μεταβλητές αξιολογήθηκαν από το σύστημα ανάλυσης και μετά την σταθεροποίηση του παράγοντα ηλικία, ο βαθμός ενεργού νοσήματος κατά SLEDAI αποτελεί ανεξάρτητο προσδιοριστή του CAVI ($p < 0.001$) (Πίνακας 3)

Πίνακας 3. Συσχέτιση μεταξύ του δείκτη CAVI (εξαρτημένη μεταβλητή) με άλλες ανεξάρτητες μεταβλητές σε ασθενείς με ΣΕΛ.

Χαρακτηριστικά	Ανάλυση μίας μεταβλητής		Ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών	
	β (SE)	p	β (SE)	p
Ηλικία	0.677 (0.434)	<0.001	0.543 (0.337)	<0.001
SLEDAI	0.547 (0.321)	<0.001	0.210 (0.198)	0.012

SLEDAI = Systematic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Δείκτης ενεργότητας νόσου ΣΕΛ

Αντίθετα και αναφορικά με τις άλλες δύο παραμέτρους (GLS και VAC) δεν διαπιστώθηκε ανεξάρτητη σχέση με τις κλινικές παραμέτρους.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ΣΕΛ αποτελεί συστηματικό, αυτοάνοσο νόσημα, με μεγάλο εύρος κλινικών συμπτωμάτων αλλά και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών, σε σύγκριση με άτομα αντίστοιχης ηλικίας και φύλου που ανήκουν στον υγιή πληθυσμό (Semalulu, Tago, Zhao, & Tselios, 2023). Η επιβάρυνση του κυκλοφορικού συστήματος αποτελεί την κύρια αιτία αύξησης της θνησιμότητας σε ασθενείς με ΣΕΛ. Η μεγαλύτερη επίπτωση της αθηρωμάτωσης σε αυτούς τους ασθενείς, προκαλεί επιβάρυνση της λειτουργίας των αγγείων και μάλιστα σε πολύ πρώιμα, ακόμη και προκλινικά, στάδια (Hedar, Stradner, Roessler, & Goswami, 2021). Για τον λόγο αυτό είναι σημαντική η αναζήτηση και αξιολόγηση διαγνωστικών εργαλείων που μπορούν να διαπιστώσουν τις αλλοιώσεις αυτές πρώιμα και έγκυρα. Επιπλέον επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό η μυοκαρδιακή λειτουργία. Η πρώιμη διάγνωση και θεραπεία μπορεί να είναι σωτήρια, αφού βελτιώνει το προσδόκιμο επιβίωσης στην ομάδα αυτή ασθενών.

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε η αρτηριακή σκληρία και η μυοκαρδιακή παραμόρφωση, μέσω των παραμέτρων GLS και CAVI, σε ασθενείς με ΣΕΛ συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. Όπως αναφέρθηκε αναλυτικά στα αποτελέσματα οι δείκτες CAVI και GLS παρουσίασαν παθολογική και σημαντική αύξηση και ο δείκτης VAC μετρήθηκε σε χαμηλότερα επίπεδα, σε ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Η διαφορά αυτή παρέμεινε ακόμη και μετά την εξαίρεση από την ανάλυση, ατόμων με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακό νόσημα, δηλαδή ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, υπέρταση ή υπερλιπιδαιμία. Επίσης, στα αποτελέσματα αυτά φαίνεται ότι συμβάλλει και η ενεργότητα του νοσήματος, όπως αυτή εκτιμάται από την κλίμακα SELENA-SLEDAI. Πιο συγκεκριμένα οι δείκτες που μετρήθηκαν κατέδειξαν μεγαλύτερη αύξηση σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ενεργότητα της νόσου σε σχέση με την αύξηση των αντίστοιχων δεικτών σε ασθενείς με ανενεργό ή μικρή ενεργότητα της νόσου. Επομένως σε ασθενείς με δείκτη τουλάχιστον μέτριας ενεργότητας του ΣΕΛ, αυτή είχε άμεση επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα και τους αντίστοιχους δείκτες.

4.1. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και μυοκαρδιακή παραμόρφωση

Υπάρχουν δύο κύριες υποκείμενες αιτίες που σχετίζονται με τη συστολική δυσλειτουργία σε ΣΕΛ. Πρώτον η πρόωμη στεφανιαία νόσος μέσω της πρόκλησης αθηρωσκλήρωσης, της βλάβης ενδοθηλίου, της φλεγμονής, της συχνής νεφρικής ανεπάρκειας, της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας και της χορήγησης κορτικοστεροειδών. Δεύτερη αιτία είναι η μυοκαρδίτιδα, που προκαλείται από φλεγμονώδεις κρίσεις και εμπλέκουν, ανοσολογικούς μηχανισμούς. Προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει πολύ χαμηλή επίπτωση της HFrEF (χαμηλή κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας) στους ασθενείς με ΣΕΛ (de Godoy et al., 2013), ενώ η διαστολική δυσλειτουργία φαίνεται να είναι πιο συχνή (Wisłowska, Dereń, Kochmański, Syruła, & Rozbicka, 2009). Στη μελέτη μας, εξαιρέσαμε ασθενείς με επιδείνωση της συστολικής λειτουργίας, όπως η HFrEF. Αξιοσημείωτο είναι ότι η ευαισθησία των κλασικών ηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων για την ανίχνευση ήπιας συστολικής δυσλειτουργίας είναι πολύ χαμηλή, ιδιαίτερα στις πρώιμες φάσεις της στεφανιαίας νόσου ή σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα που περιορίζεται σε μια μυοκαρδιακή περιοχή. Σχετικά με την επίδραση του ΣΕΛ στη μυοκαρδιακή λειτουργία, υπάρχει αυξανόμενος όγκος στοιχείων που υποδεικνύουν ότι η υποκλινική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LV) στους ασθενείς με ΣΕΛ είναι ένα κοινό εύρημα (He et al., 2023; Vazquez-Montes et al., 2020). Αυτή η δυσλειτουργία συνήθως ανιχνεύεται μέσω μετρήσεων GLS παρά την διατηρημένο LVEF (Azpiri-Lopez et al., 2022; Nikdoust et al., 2018). Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση εννέα μελετών (Di Minno et al., 2020), επιβεβαιώθηκαν χαμηλότερες απόλυτες τιμές GLS στους ασθενείς με ΣΕΛ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες της ίδιας ηλικίας και φύλου. Αξιοσημείωτο είναι ότι η ομάδα των ασθενών με ΣΕΛ είχε χαμηλό προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου, χωρίς καταγεγραμμένη προηγούμενη αθηροθρομβωτική καρδιαγγειακή νόσο ή μυοκαρδίτιδα. Επιπλέον, ένα μικρό ποσοστό ασθενών είχε νεφρίτιδα ή περικαρδίτιδα στο παρελθόν, χωρίς όμως να υπάρχει εγκατεστημένη δυσλειτουργία των αντίστοιχων οργάνων. Αυτό που προσδίδει σημαντική αξία στα ευρήματά μας είναι η ανίχνευση μειωμένου GLS σε ασθενείς με ΣΕΛ που δεν είχαν άλλες καρδιαγγειακές επιπλοκές. Αυτό το εύρημα υποδεικνύει την πρόωμη εμπλοκή του ΣΕΛ στη μυοκαρδιακή δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να επηρεάσει τη διαχείριση αυτών των ασθενών. Χαμηλότερες απόλυτες τιμές GLS υποδεικνύουν υποκλινική βλάβη του μυοκαρδίου και έχουν συσχετιστεί με υψηλότερη συχνότητα καρδιαγγειακών αρνητικών γεγονότων, όπως παρατηρήθηκε τόσο σε πληθυσμούς με HFpEF (Minamisawa et al., 2024), όσο και σε πληθυσμούς με ΣΕΛ (Zhang et al., 2022).

Στην παρούσα μελέτη και σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση του δείκτη GLS ή της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης. Είναι γνωστή η συσχέτιση της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης με τον ΣΕΛ ακόμη και όταν δεν υπάρχουν εμφανή ευρήματα καρδιακής δυσλειτουργίας. (Elosua-Bayés et al., 2018). Η παρατήρηση αυτή μάλιστα οδήγησε κάποιους να προτείνουν την χρήση της τεχνικής εκτίμησης της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης, σε όλους τους ασθενείς με ΣΕΛ, ανεξάρτητα από το στάδιο και τον ενεργό χαρακτήρα του

νοσήματος σύμφωνα με την Κλίμακα SELENA-SLEDAI, ακόμη και σε πρώιμο στάδιο της νόσου (Limpijankit et al., 2023). Επίσης και παρά τον πολύπλοκο μηχανισμό της αλληλεπίδρασης μεταξύ αγγειακής και καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με ΣΕΛ, υποθέτουμε ότι ο δείκτης VAC υπερτερεί της μεμονωμένης μέτρησης του δείκτη GLS ή της αρτηριακής σκληρίας (N. Kadoglou et al., 2023). Πολλές μελέτες αξιολογούν τη διαγνωστική όσο και προγνωστική αξία του VAC σε υπερτασικούς ασθενείς (Miyoshi et al., 2021) συμπληρώνοντας τη σημασία του δείκτη στη διαγνωστική αξιολόγηση και τη θεραπευτική αγωγή (τόσο της αντι-υπερτασικής όσο και της αντιδιαβητικής) (J. Li et al., 2011). Αντίστοιχα στην παρούσα μελέτη, ο υπολογισμός του λόγου CAVI/GLS ως τρόπος αξιολόγησης του δείκτη VAC, ανευρέθηκε σημαντικά χαμηλότερος στους ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, κυρίως εξαιτίας της αύξησης των επιπέδων των μετρήσεων του CAVI. Η έστω και μέτρια δραστηριότητα του νοσήματος του Λύκου, όπως αυτή αξιολογείται από την Κλίμακα SELENA-SLEDAI) σχετίζεται με επιπλέον μείωση του VAC.

Στην ερμηνεία των πιο πάνω πρέπει να αξιολογηθεί και το γεγονός ότι από την έως τώρα έρευνα, δεν υπάρχουν ξεκάθαρα δεδομένα για την συσχέτιση των αυτό-άνοσων νοσημάτων με τον δείκτη VAC και την επίδραση των νοσημάτων αυτών στις τιμές του δείκτη αυτού. (Di Minno et al., 2020). Από μελέτη που περιλαμβάνει μικρό αριθμό γυναικών, με ΣΕΛ, φαίνεται αυξημένη αναλογία PWV/GLS σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Tabata et al., 2022). Η παρούσα μελέτη αποτελεί τη δεύτερη δημοσιευμένη εργασία σε ασθενείς με ΣΕΛ που αναφέρει μείωση των τιμών του VAC αποτέλεσμα που θα μπορούσε να έχει κλινική σημασία, καθώς οι τιμές του δείκτη μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως πρώιμη ένδειξη βλάβης οργάνων εξαιτίας του ΣΕΛ. Επίσης ο λόγος αυτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Είναι γεγονός ότι η χρησιμότητα του λόγου CAVI/GLS για την εκτίμηση του δείκτη VAC, απαιτεί περισσότερη στάθμιση, ενώ η συσχέτιση των τιμών του δείκτη και με ανεξάρτητα μεγέθη όπως είναι η τιμή της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας (hsTn) μπορεί να αυξήσει την αξιοπιστία της μεθόδου.

4.2. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και αρτηριακή σκληρία

Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί μέγεθος ενδεικτικό της ποιότητας των αγγείων και επηρεάζεται σημαντικά από την παρουσία νοσημάτων όπως ο ΣΕΛ (Pieroli, Hoes, Agewall, Albus, Brotons, Catarano, Cooney, Corrà, et al., 2016), καθώς οδηγεί σε μη αναστρέψιμες βλάβες της καρδιαγγειακής λειτουργίας. Η μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας μπορεί να αποτελέσει δείκτη της βλάβης αυτής και να βοηθήσει στην εκτίμηση του κινδύνου καρδιαγγειακού νοσήματος σε ασθενείς με ΣΕΛ. Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) μπορεί να προκαλέσει υποκλινικές αλλαγές στη λειτουργία της καρδιάς, ενώ η έγκαιρη διάγνωσή τους θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά τις ανεπανόρθωτες βλάβες στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας στον πληθυσμό με ΣΕΛ σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι περισσότερες, αλλά όχι όλες, μελέτες παρατήρησης

έχουν αναφέρει υψηλότερη αρτηριακή σκληρία από τους μάρτυρες υγιούς ομάδας, χρησιμοποιώντας τις κλασικές τεχνικές για τον υπολογισμό της ταχύτητας του παλμού (PWV), με τους εγγενείς περιορισμούς τους. Ιδιαίτερα, η κλασική εκτίμηση του PWV με ταυτόχρονη τοποθέτηση των αισθητήρων στις καρωτίδες και τις μηριαίες αρτηρίες εξαρτάται από την αρτηριακή πίεση και επηρεάζεται από λάθη στον υπολογισμό της απόστασης και τη σταθερότητα των αισθητήρων κατά τις μετρήσεις. Με βάση τα έως τώρα δεδομένα, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αξιολογεί την αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς με ΣΕΛ χρησιμοποιώντας την τεχνική CAVI. Η μελέτη μας έδειξε ότι οι ασθενείς με ΣΕΛ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα CAVI σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αποδεικνύοντας την χρησιμότητα του CAVI στην εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας χωρίς την επίδραση της αρτηριακής πίεσης στις μετρήσεις αυτές. Προηγούμενη έρευνα έχει αναδείξει τον ρόλο της ηλικίας, της μέσης αρτηριακής πίεσης, της νεφρικής λειτουργίας και διάφορων συννοσηροτήτων στην ταχύτητα του παλμού (PWV) στους ασθενείς με ΣΕΛ (Ikonomidis et al., 2014; Wang et al., 2018). Ο ΣΕΛ συνήθως συνοδεύεται από καρδιαγγειακή νόσο και, επομένως, η αυξημένη αρτηριακή σκληρία μπορεί να αποτελεί το τελικό αποτέλεσμα προηγούμενων επιπλοκών και/ή συνυπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου. Στη μελέτη μας, οι ασθενείς με ΣΕΛ δεν είχαν εγκατεστημένη ή έστω γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, πχ στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια ή περιφερική αρτηριακή νόσο. Προηγούμενη νεφρίτιδα ή περικαρδίτιδα δεν συνοδεύονταν με εμφανείς αλλαγές στη νεφρική και καρδιακή λειτουργία, αντίστοιχα. Παρά την απουσία προφανών καρδιαγγειακών επιπλοκών, τα ευρήματά μας τονίζουν περαιτέρω ότι η ενεργός νόσος του ΣΕΛ οδήγησε σε περαιτέρω αύξηση του CAVI, και η αλληλεπίδρασή τους φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την ύπαρξη ή όχι καρδιαγγειακών επιπλοκών. Αυτό έχει κλινική σημασία, υπογραμμίζοντας ότι ο υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος παραμένει ακόμα και στον πληθυσμό των ασθενών με ΣΕΛ χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, κάτι που έχει αναφερθεί και σε προηγούμενες μελέτες (Elosua-Bayés et al., 2018; Mendoza-Pinto et al., 2020).

Οι περισσότερες αλλά όχι όλες, οι μελέτες παρατήρησης που αναζητήθηκαν δείχνουν συμφωνία προς τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης σχετικά με τις παθολογικές τιμές της αρτηριακής σκληρίας σε ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Οι μελέτες αναφέρονται σε μετρήσεις με την κλασική μέθοδο μέτρησης του PWV με τη χρήση κεφαλών/ανιχνευτών σφυγμικής ροής σε καρωτίδες και μηριαίες αρτηρίες για τον υπολογισμό της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (Cakaroglu & Kaya, 2020; Januzzi et al., 2019; N. P. E. Kadoglou et al., 2024). Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει την δυνατότητα αξιολόγησης της αρτηριακής σκληρίας με την χρήση του CAVI αποφεύγοντας την επίδραση των τιμών της αρτηριακής πίεσης στις τελικές μετρήσεις. Προηγούμενες μελέτες έχουν τονίσει επίσης τον ρόλο που παίζει, η ηλικία, η μέση αρτηριακή πίεση, η νεφρική λειτουργία ή άλλες συννοσηρότητες στον υπολογισμό της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος σε ασθενείς με ΣΕΛ (Piepoli, Hoes, Agewall, Albus, Brotons, Catapano, Cooney, Corrà, et al., 2016; Shah et al., 2015). Ο ΣΕΛ επιπλέκεται πολλές φορές με καρδιαγγειακές βλάβες και για τον λόγο αυτό φαίνεται ότι η αυξημένη αρτηριακή σκληρία αποτελεί όψιμη επίπτωση προηγούμενων επιπλοκών ή προυπάρχουσας αρτηριακής βλάβης. Θεωρητικά το δείγμα που επιλέχθηκε στην

μελέτη είναι το ιδανικό ώστε να καταδειχθεί η επίδραση που μπορεί να έχει το συστηματικό νόσημα (ο ΣΕΛ) στο καρδιαγγειακό σύστημα πριν καν υπάρξει οποιαδήποτε ένδειξη ακόμη και υποκλινική. Επομένως τα ευρήματα συνηγορούν με τη διαπίστωση ότι ο ΣΕΛ προκαλεί αύξηση στις μετρήσεις του CAVI, αρκετά νωρίτερα από την εγκατάσταση καρδιαγγειακών επιπλοκών. Η διαπίστωση αυτή αποτελεί εξαιρετική πληροφορία που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αξιολογηθεί ως πρώιμος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος σε ασθενείς με ΣΕΛ ακόμη από τη φάση που αυτοί είναι ελεύθεροι καρδιαγγειακών συμπτωμάτων ή σημείων. Η προγνωστική χρησιμότητα του δείκτη είναι αυτή που αποκτά μεγάλη σημασία ως κύριο αποτέλεσμα της παρούσας μελέτης. Κατόπιν τούτου μπορεί να λεχθεί ότι η προγνωστική αξία του δείκτη CAVI σε ασθενείς με ΣΕΛ θα μπορούσε να λειτουργήσει προτρεπτικά ακόμη και για την ενδεχόμενη τροποποίηση της θεραπείας που ακολουθείται στους ασθενείς αυτούς, ώστε αυτή να γίνει πιο επιθετική ακόμη και σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη συστηματική νόσο. Αντίθετα υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες που συσχετίζουν την αύξηση των τιμών του δείκτη CAVI σε παθολογικά επίπεδα με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με αυτό-άνοσα νοσήματα και τεκμηριωμένη αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο (Sacre et al., 2014; Stortz, Triantafyllias, Schwarting, & Weinmann-Menke, 2020) ή σε αυτούς που βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου (Ikonomidis et al., 2014). Η ερευνητική αυτή υπόθεση θα πρέπει να διερευνηθεί, παράλληλα με την προγνωστική του αξία.

4.3. Περιορισμοί μελέτης

Υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στην παρούσα μελέτη. Το σχετικά μικρό δείγμα ασθενών με ΣΕΛ, χωρίς προσβολή του κυκλοφορικού συστήματος, με μικρή ή μέτρια δραστηριότητα της νόσου σύμφωνα με την ταξινόμηση SLEDAI και ο περιορισμένος αριθμός παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, μπορεί να επηρεάσει τη δυνατότητα αναζήτησης και διαπίστωσης διαφορών στον δείκτη GLS ή την αναζήτηση ανεξάρτητης συσχέτισης με δημογραφικές ή κλινικές μεταβλητές, σε ασθενείς με υψηλότερο επίπεδο δραστηριότητας της νόσου. Επιπλέον ο διασταυρούμενος σχεδιασμός (cross-sectional design) της μελέτης, χωρίς προοπτικά στοιχεία δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την προγνωστική αξία του CAVI, ως δείκτη εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ΣΕΛ, όπως επίσης και ο πιθανός ρόλος της θεραπείας στην τροποποίηση των μετρήσεων του CAVI. Επιπρόσθετα, η εξέταση CMR στην παρούσα μελέτη, θα μπορούσε να παρέχει περισσότερο αξιόπιστες πληροφορίες για την καρδιακή συμμετοχή, αφού για παράδειγμα η πιθανότητα ήπιας, χρόνιας μυοκαρδίτιδας, δεν μπορεί να αποκλειστεί με ασφάλεια.

Τέλος και καθώς η μελέτη προέρχεται από ένα κέντρο, άλλος ένας περιοριστικός παράγοντας προέρχεται από την πληθυσμιακή σύνθεση της περιοχής, στην οποία περιλαμβάνονται ασθενείς γυναίκες Καυκάσιες. Η αναγωγή των αποτελεσμάτων και η γενίκευση και σε άλλους πληθυσμούς δεν είναι ασφαλής.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, ασθενείς με ΣΕΛ, παρά την απουσία προσβολής του καρδιαγγειακού συστήματος και των νεφρών εμφανίζουν παθολογικά ευρήματα στις μετρήσεις των δεικτών CAVI, GLS και VAC, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.

Η ταξινόμηση των ασθενών με ΣΕΛ με βάση τη ενεργότητα/δραστηριότητα της νόσου με την κλίμακα SEIDAI μπορεί να συνδυαστεί με τους παραπάνω δείκτες υποκλινικής καρδιαγγειακής βλάβης λόγω της συσχέτισης που παρουσιάζουν. Το γεγονός αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό για την ανάπτυξη προληπτικών μηχανισμών και εντατικής θεραπείας για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών αυτών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ajeganova, S., Hafström, I., & Frostegård, J. Patients with SLE have higher risk of cardiovascular events and mortality in comparison with controls with the same levels of traditional risk factors and intima-media measures, which is related to accumulated disease damage and antiphospholipid syndrome: a case-control study over 10 years. *Lupus Sci Med*, 8(1) (2021). doi:10.1136/lupus-2020-000454
2. Álvarez Troncoso, J., Soto Abanades, C., Robles Marhuenda, Á., Martínez Robles, E., Noblejas Mozo, A., Florez Gómez, R., . . . Ríos Blanco, J. J. Cardiac involvement in a Spanish unicentric prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 32(1) (2023), 111-118. doi:10.1177/09612033221141264
3. Azpiri-Lopez, J. R., Galarza-Delgado, D. A., Garza-Cisneros, A. N., Guajardo-Jauregui, N., Balderas-Palacios, M. A., Garcia-Heredia, A., . . . Colunga-Pedraza, I. J. Subclinical systolic dysfunction by speckle tracking echocardiography in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 31(9) (2022), 1127-1131. doi:10.1177/09612033221106581
4. Benetos, A., Rudnichi, A., Safar, M., & Guize, L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension*, 32(3) (1998), 560-564. doi:10.1161/01.hyp.32.3.560
5. Benetos, A., Safar, M., Rudnichi, A., Smulyan, H., Richard, J. L., Ducimetiere, P., & Guize, L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*, 30(6) (1997), 1410-1415. doi:10.1161/01.hyp.30.6.1410
6. Bjornadal, L., Yin, L., Granath, F., Klareskog, L., & Ekbom, A. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *J Rheumatol*, 31(4) (2004), 713-719.
7. Boutouyrie, P., Tropeano, A. I., Asmar, R., Gautier, I., Benetos, A., Lacolley, P., & Laurent, S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*, 39(1) (2002), 10-15. doi:10.1161/hy0102.099031
8. Buleu, F., Sirbu, E., Caraba, A., & Dragan, S. Heart Involvement in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review. *Medicina (Kaunas)*, 55(6) (2019). doi:10.3390/medicina55060249
9. Cakaroglu, D., & Kaya, M. O. J. P. N. Comparison of Creatine Kinase Myocardial Band (CK-MB) and high sensitive Troponin I (hsTnI) values between athletes and sedentary people. 22 (2020), 182-188.
10. Chang, J. C., White, B. R., Elias, M. D., Xiao, R., Knight, A. M., Weiss, P. F., & Mercer-Rosa, L. Echocardiographic Assessment of Diastolic Function in Children with Incident Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatr Cardiol*, 40(5) (2019), 1017-1025. doi:10.1007/s00246-019-02107-1
11. Covic, A., Gusbeth-Tatomir, P., & Goldsmith, D. J. Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis*, 45(6) (2005), 965-977. doi:10.1053/j.ajkd.2005.02.026
12. Darne, B., Girerd, X., Safar, M., Cambien, F., & Guize, L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension*, 13(4) (1989), 392-400. doi:10.1161/01.hyp.13.4.392

13. de Godoy, M. F., de Oliveira, C. M., Fabri, V. A., de Abreu, L. C., Valenti, V. E., Pires, A. C., . . . Bertazzi, G. R. Long-term cardiac changes in patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Res Notes*, 6 (2013), 171. doi:10.1186/1756-0500-6-171
14. Di Minno, M. N. D., Forte, F., Tufano, A., Buonauro, A., Rossi, F. W., De Paulis, A., & Galderisi, M. Speckle tracking echocardiography in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Eur J Intern Med*, 73 (2020), 16-22. doi:10.1016/j.ejim.2019.12.033
15. Divard, G., Abbas, R., Chenevier-Gobeaux, C., Chanson, N., Escoubet, B., Chauveheid, M. P., . . . Sacre, K. High-sensitivity cardiac troponin T is a biomarker for atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients: a cross-sectional controlled study. *Arthritis Res Ther*, 19(1) (2017), 132. doi:10.1186/s13075-017-1352-7
16. Duc, H. T., Thu, H. P. V., Truong, V. T., Ngo, T. N. M., Mazur, W., Chung, E. S., . . . Cong, T. L. Ventriculo-arterial coupling in patients with stable ischemic heart disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging*, 38(3) (2022), 571-577. doi:10.1007/s10554-021-02437-3
17. Elosua-Bayés, M., Martí-Lluch, R., García-Gil, M. D. M., Camós, L., Comas-Cufí, M., Blanch, J., . . . Ramos, R. Association of Classic Cardiovascular Risk Factors and Lifestyles With the Cardio-ankle Vascular Index in a General Mediterranean Population. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 71(6) (2018), 458-465. doi:10.1016/j.rec.2017.09.011
18. Esdaile, J. M., Abrahamowicz, M., Grodzicky, T., Li, Y., Panaritis, C., du Berger, R., . . . Senecal, J. L. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 44(10) (2001), 2331-2337. doi:10.1002/1529-0131(200110)44:10<2331::aid-art395>3.0.co;2-i
19. Frieri, M., & Stampfl, H. Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: Review of the literature. *Autoimmun Rev*, 15(1) (2016), 16-21. doi:10.1016/j.autrev.2015.08.007
20. Fujimoto, S., Kagoshima, T., Nakajima, T., & Dohi, K. Doppler echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in patients with systemic lupus erythematosus. *Cardiology*, 85(3-4) (1994), 267-272. doi:10.1159/000176685
21. Galindo, M., Chung, L., Crockett, S. D., & Chakravarty, E. F. Coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 1(1) (2005), 55-59; quiz 60. doi:10.1038/ncprheum0037
22. Gegenava, T., Gegenava, M., Steup-Beekman, G. M., Huizinga, T. W. J., Bax, J. J., Delgado, V., & Marsan, N. A. Left Ventricular Systolic Function in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Its Association with Cardiovascular Events. *J Am Soc Echocardiogr*, 33(9) (2020), 1116-1122. doi:10.1016/j.echo.2020.04.018
23. Goldberg, R. J., Urowitz, M. B., Ibanez, D., Nikpour, M., & Gladman, D. D. Risk factors for development of coronary artery disease in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 36(11) (2009), 2454-2461. doi:10.3899/jrheum.090011
24. Haque, S., & Bruce, I. N. Therapy insight: systemic lupus erythematosus as a risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2(8) (2005), 423-430. doi:10.1038/ncpcardio0270
25. He, W., Li, J., Zhang, P., Wan, M., Xie, P., Liang, L., & Liu, D. Non-invasive left ventricular myocardial work identifies subclinical myocardial involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Cardiol*, 381 (2023), 145-152. doi:10.1016/j.ijcard.2023.04.004
26. Hedar, A. M., Stradner, M. H., Roessler, A., & Goswami, N. Autoimmune Rheumatic Diseases and Vascular Function: The Concept of Autoimmune Atherosclerosis. *J Clin Med*, 10(19) (2021). doi:10.3390/jcm10194427

27. Heffernan, K. S., Stoner, L., London, A. S., Augustine, J. A., & Lefferts, W. K. Estimated pulse wave velocity as a measure of vascular aging. *PLoS One*, *18*(1) (2023), e0280896. doi:10.1371/journal.pone.0280896
28. Ikonomidis, I., Aboyans, V., Blacher, J., Brodmann, M., Brutsaert, D. L., Chirinos, J. A., . . . Metra, M. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*, *21*(4) (2019), 402-424. doi:10.1002/ejhf.1436
29. Ikonomidis, I., Kadoglou, N. N., Tritakis, V., Paraskevaidis, I., Dimas, K., Trivilou, P., . . . Lekakis, J. Association of Lp-PLA2 with digital reactive hyperemia, coronary flow reserve, carotid atherosclerosis and arterial stiffness in coronary artery disease. *Atherosclerosis*, *234*(1) (2014), 34-41. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.004
30. Ikonomidis, I., Ntai, K., Kadoglou, N. P., Papadakis, I., Kornelakis, M., Tritakis, V., . . . Lekakis, J. The evaluation of pulse wave velocity using Arteriograph and Complior apparatus across multiple cohorts of cardiovascular-related diseases. *Int J Cardiol*, *168*(5) (2013), 4890-4892. doi:10.1016/j.ijcard.2013.07.025
31. Januzzi, J. L., Jr., Suchindran, S., Hoffmann, U., Patel, M. R., Ferencik, M., Coles, A., . . . Douglas, P. S. Single-Molecule hsTnI and Short-Term Risk in Stable Patients With Chest Pain. *J Am Coll Cardiol*, *73*(3) (2019), 251-260. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.065
32. Kadoglou, N., Moulakakis, K. G., Mantas, G., Spathis, A., Gkougkoudi, E., Mylonas, S. N., . . . Liapis, C. Novel Biomarkers and Imaging Indices for the "Vulnerable Patient" with Carotid Stenosis: A Single-Center Study. *Biomolecules*, *13*(9) (2023). doi:10.3390/biom13091427
33. Kadoglou, N. P. E., Bouwmeester, S., de Lepper, A. G. W., de Kleijn, M. C., Herold, I. H. F., Bouwman, A. R. A., . . . Houthuizen, P. The Prognostic Role of Global Longitudinal Strain and NT-proBNP in Heart Failure Patients Receiving Cardiac Resynchronization Therapy. *J Pers Med*, *14*(2) (2024). doi:10.3390/jpm14020188
34. Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., . . . European Network for Non-invasive Investigation of Large, A. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, *27*(21) (2006), 2588-2605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254
35. Levy, B. I., Duriez, M., Phillippe, M., Poitevin, P., & Michel, J. B. Effect of chronic dihydropyridine (isradipine) on the large arterial walls of spontaneously hypertensive rats. *Circulation*, *90*(6) (1994), 3024-3033. doi:10.1161/01.cir.90.6.3024
36. Li, J., Fu, Q., Cui, H., Qu, B., Pan, W., Shen, N., & Bao, C. Interferon- α priming promotes lipid uptake and macrophage-derived foam cell formation: a novel link between interferon- α and atherosclerosis in lupus. *Arthritis Rheum*, *63*(2) (2011), 492-502. doi:10.1002/art.30165
37. Li, X., Chen, H., Han, M., Luo, Y., Liu, F., Chen, L., . . . Zhang, C. Quantitative assessment of left ventricular systolic function in patients with systemic lupus erythematosus: a non-invasive pressure-strain loop technique. *Quant Imaging Med Surg*, *12*(6) (2022), 3170-3183. doi:10.21037/qims-21-951
38. Limpijankit, T., Jongjirasiri, S., Meemook, K., Unwanatham, N., Thakkinstian, A., & Laothamatas, J. Predictive values of coronary artery calcium and arterial stiffness for long-term cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. *Clin Cardiol*, *46*(2) (2023), 171-183. doi:10.1002/clc.23955

39. Madhavan, S., Ooi, W. L., Cohen, H., & Alderman, M. H. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension*, 23(3) (1994), 395-401. doi:10.1161/01.hyp.23.3.395
40. Mak, A., Cheung, M. W., Chiew, H. J., Liu, Y., & Ho, R. C. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum*, 41(6) (2012), 830-839. doi:10.1016/j.semarthrit.2011.11.002
41. Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., . . . European Society of, C. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 25(6) (2007), 1105-1187. doi:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a
42. Manzi, S., Meilahn, E. N., Rairie, J. E., Conte, C. G., Medsger, T. A., Jr., Jansen-McWilliams, L., . . . Kuller, L. H. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*, 145(5) (1997), 408-415. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009122
43. Mariette, X., Forger, F., Abraham, B., Flynn, A. D., Molto, A., Flipo, R. M., . . . Chakravarty, E. F. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*, 77(2) (2018), 228-233. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212196
44. Mendoza-Pinto, C., Rojas-Villarraga, A., Molano-González, N., García-Carrasco, M., Munguía-Realpozo, P., Etchegaray-Morales, I., . . . Cervera, R. Endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 297 (2020), 55-63. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.028
45. Minamisawa, M., Inciardi, R. M., Claggett, B., Cikes, M., Liu, L., Prasad, N., . . . Shah, A. M. Clinical implications of subclinical left ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: The PARAGON-HF study. *Eur J Heart Fail*, 26(4) (2024), 871-881. doi:10.1002/ejhf.3167
46. Miyoshi, T., Ito, H., Shirai, K., Horinaka, S., Higaki, J., Yamamura, S., . . . Orimo, H. Predictive Value of the Cardio-Ankle Vascular Index for Cardiovascular Events in Patients at Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc*, 10(16) (2021), e020103. doi:10.1161/jaha.120.020103
47. Nichols, W. W., & Singh, B. M. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol*, 17(5) (2002), 543-551. doi:10.1097/00001573-200209000-00016
48. Nikdoust, F., Bolouri, E., Tabatabaei, S. A., Goudarzvand, M., & Faezi, S. T. Early diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus via global longitudinal strain (GLS) by speckle tracking echocardiography. *J Cardiovasc Thorac Res*, 10(4) (2018), 231-235. doi:10.15171/jcvtr.2018.40
49. Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., . . . Binno, S. [2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice]. *Kardiol Pol*, 74(9) (2016), 821-936. doi:10.5603/KP.2016.0120
50. Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., . . . Monique Verschuren, W. M. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 69(10) (2016), 939. doi:10.1016/j.rec.2016.09.009
51. Quevedo-Abeledo, J. C., Rua-Figueroa, I., Sanchez-Perez, H., Tejera-Segura, B., de Vera-Gonzalez, A., Gonzalez-Delgado, A., . . . Ferraz-Amaro, I. Disease Damage Influences

- Cardiovascular Risk Reclassification Based on Carotid Ultrasound in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*, 46(5) (2019), 483-491. doi:10.3899/jrheum.180881
52. Rajzer, M. W., Wojciechowska, W., Klocek, M., Palka, I., Brzozowska-Kiszka, M., & Kawecka-Jaszcz, K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens*, 26(10) (2008), 2001-2007. doi:10.1097/HJH.0b013e32830a4a25
53. Sacre, K., Escoubet, B., Pasquet, B., Chauveheid, M. P., Zennaro, M. C., Tubach, F., & Papo, T. Increased arterial stiffness in systemic lupus erythematosus (SLE) patients at low risk for cardiovascular disease: a cross-sectional controlled study. *PLoS One*, 9(4) (2014), e94511. doi:10.1371/journal.pone.0094511
54. Sciatti, E., Cavazzana, I., Vizzardì, E., Bonadei, I., Fredi, M., Taraborelli, M., . . . Franceschini, F. Systemic Lupus Erythematosus and Endothelial Dysfunction: A Close Relationship. *Curr Rheumatol Rev*, 15(3) (2019), 177-188. doi:10.2174/1573397115666181126105318
55. Semalulu, T., Tago, A., Zhao, K., & Tselios, K. Managing Cardiovascular Risk in Systemic Lupus Erythematosus: Considerations for the Clinician. *Immunotargets Ther*, 12 (2023), 175-186. doi:10.2147/itt.S377076
56. Shah, A. S., McAllister, D. A., Mills, R., Lee, K. K., Churchhouse, A. M., Fleming, K. M., . . . Mills, N. L. Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *Am J Med*, 128(5) (2015), 493-501.e493. doi:10.1016/j.amjmed.2014.10.056
57. Stortz, M., Triantafyllias, K., Schwarting, A., & Weinmann-Menke, J. Vascular stiffness: influencing factors on carotid-femoral pulse wave velocity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, 38(1) (2020), 74-81.
58. Symmons, D. P., & Gabriel, S. E. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*, 7(7) (2011), 399-408. doi:10.1038/nrrheum.2011.75
59. Tabata, T., Sato, S., Ohno, R., Iwakawa, M., Kiyokawa, H., Morinaga, Y., . . . Shimizu, K. Cardio-Vascular Interaction Evaluated by Speckle-Tracking Echocardiography and Cardio-Ankle Vascular Index in Hypertensive Patients. *Int J Mol Sci*, 23(22) (2022). doi:10.3390/ijms232214469
60. Triantafyllias, K., Thiele, L. E., Mandel, A., Cavagna, L., Baraliakos, X., Bertias, G., . . . Schwarting, A. Arterial Stiffness as a Surrogate Marker of Cardiovascular Disease and Atherosclerosis in Patients with Vasculitides: A Literature Review. *Diagnostics (Basel)*, 13(24) (2023). doi:10.3390/diagnostics13243603
61. Tsang, A. S. M. W. P., & Bultink, I. E. M. New developments in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 60(Suppl 6) (2021), vi21-vi28. doi:10.1093/rheumatology/keab498
62. Tsokos, G. C. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*, 21(6) (2020), 605-614. doi:10.1038/s41590-020-0677-6
63. Unger, E. D., Dubin, R. F., Deo, R., Daruwalla, V., Friedman, J. L., Medina, C., . . . Shah, S. J. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 18(1) (2016), 103-112. doi:10.1002/ejhf.445
64. Vazquez-Montes, M., Debray, T. P. A., Taylor, K. S., Speich, B., Jones, N., Collins, G. S., . . . Trivella, M. UMBRELLA protocol: systematic reviews of multivariable biomarker prognostic models developed to predict clinical outcomes in patients with heart failure. *Diagn Progn Res*, 4 (2020), 13. doi:10.1186/s41512-020-00081-4

65. Wang, P., Mao, Y. M., Zhao, C. N., Liu, L. N., Li, X. M., Li, X. P., & Pan, H. F. Increased Pulse Wave Velocity in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Angiology*, 69(3) (2018), 228-235. doi:10.1177/0003319717715964
66. Wislowska, M., Deren, D., Kochmanski, M., Sypula, S., & Rozbicka, J. Systolic and diastolic heart function in SLE patients. *Rheumatol Int*, 29(12) (2009), 1469-1476. doi:10.1007/s00296-009-0889-4
67. Wislowska, M., Dereń, D., Kochmański, M., Sypuła, S., & Rozbicka, J. Systolic and diastolic heart function in SLE patients. *Rheumatol Int*, 29(12) (2009), 1469-1476. doi:10.1007/s00296-009-0889-4
68. Zeller, C. B., & Appenzeller, S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: the role of traditional and lupus related risk factors. *Curr Cardiol Rev*, 4(2) (2008), 116-122. doi:10.2174/157340308784245775
69. Zhang, H., Yang, C., Gao, F., Hu, S., & Ma, H. Evaluation of left ventricular systolic function in patients with systemic lupus erythematosus using ultrasonic layer-specific strain technology and its association with cardiovascular events: a long-term follow-up study. *Cardiovasc Ultrasound*, 20(1) (2022), 25. doi:10.1186/s12947-022-00295-0
70. Zoungas, S., & Asmar, R. P. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 34(7) (2007), 647-651. doi:10.1111/j.1440-1681.2007.04654.x
71. Καρασαββίδου, Δ., Σπανός, Γ., & Καλαϊτζίδης, Π. Αρτηριακή σκληρία και υπέρταση. *Ελληνική Νεφρολογία - Hell Nephrol*, 24(1) (2012), 37-45.
72. Κατριβέσης, Α. Ν. Μεταβολή του μυοκαρδιακού έργου κατά τη δοκιμασία φόρτισης με δοβουταμίνη σε μη ισχαιμικό μυοκάρδιο. (2020).