



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Β' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΕΦΕΔΡΕΙΑ ΡΟΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΑΠΟΔΟΣΗ ΤΗΣ
ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ**

**ΛΑΚΚΑΣ ΛΑΜΠΡΟΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Β' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΕΦΕΔΡΕΙΑ ΡΟΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΑΠΟΔΟΣΗ ΤΗΣ
ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ**

**ΛΑΚΚΑΣ ΛΑΜΠΡΟΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020**

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»

Ημερομηνία αίτησης του κ. Λάκκα Λάμπρου: 30-1-2014

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 759^ο/14-2-2014

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Κατσούρας Χρήστος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Μιχάλης Λάμπρος, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Νάκα Αικατερίνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 20-3-2014

«Στεφανιαία εφεδρεία ροής και διαστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 904^ο/1-10-2019

Μιχάλης Λάμπρος	Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Βλάχος Αντώνιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδοκαρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κατσούρας Χρήστος	Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Νάκα Αικατερίνη	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσιμιχόδημος Βασίλειος	Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ντουνούση Ευαγγελία	Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας με έμφαση στις Μεταμοσχεύσεις του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τίγκας Στυλιανός	Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 13-1-2020

Ιωάννινα 4-2-2020

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Αφιερώνεται στην αδερφή μου, Βάλια

Ευχαριστίες

Μέσα από αυτές τις σελίδες νιώθω την ανάγκη και θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνετέλεσαν στην ολοκλήρωση αυτής της μελέτης.

Πιο συγκεκριμένα, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας κα. Νάκα Αικατερίνη, μέλος της τριμελούς επιτροπής μου, η οποία συμμετείχε ενέργα σε όλα τα στάδια της παρούσας μελέτης, καθώς επίσης για την ώθηση να εργαστώ στο συγκεκριμένο αντικείμενο και να έχω την ευκαιρία να διευρύνω τις γνώσεις και τους ορίζοντες μου στην υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, με τη βοήθεια των νεότερων απεικονιστικών τεχνικών εκτίμησης της παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και την εποικοδομητική κριτική σε όλες τις φάσεις εκπόνησης της διατριβής.

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή κο. Κατσούρα Χρήστο, επιβλέποντα της παρούσας διατριβής για την πολύτιμη βοήθεια του στην αξιολόγηση των ευρημάτων, την αμέριστη υποστήριξη, συμπαράσταση, εποικοδομητική κριτική και επιστημονική καθοδήγηση, όπως και την καθοριστική συμβολή του στην συγγραφή και περαίωση της μελέτης.

Τον Καθηγητή Καρδιολογίας και Διευθυντή της Β' Καρδιολογικής Κλινικής κο. Λάμπρο Κ. Μιχάλη, για την επιστημονική καθοδήγηση, την υποστήριξη, συμπαράσταση, τις πολύτιμες συμβουλές και την αδιάκοπη διαθεσιμότητα του για την εξεύρεση λύσεων και την επίλυση προβλημάτων σχετικά με την μελέτη.

Τον Επικουρικό Επιμελητή Β' Καρδιολογίας κο. Μπεχλιούλη Άρη για την επιστημονική καθοδήγηση και πολύτιμη βοήθεια που παρείχε, όσον αφορά στην στατιστική ανάλυση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Το νοσηλευτικό προσωπικό του Εξωτερικού Ιατρείου Υπερήχων Καρδιάς του ΠΓΝΙ και κυρίως την κα. Μουστακλή Μαρία, για την αμέριστη βοήθεια όποτε αυτή της ζητήθηκε, καθώς χωρίς τη συνδρομή της, σε όλα τα στάδια της εκτέλεσης του υπερηχοκαρδιογραφικού πρωτοκόλλου, η παρούσα διατριβή δεν θα ήταν εφικτή.

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα ιδιαίτερα να ευχαριστήσω το ιατρικό προσωπικό της Νεφρολογικής Κλινικής του ΠΓΝΙ και ιδίως την Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας και Διευθύντρια του τμήματος Νεφρολογίας του ΠΓΝΙ κ. Ντουνούση Ευαγγελία, για την άμεση ανταπόκρισή της στην πρόσκληση για επιστημονική συνεργασία, την διάθεση της για βοήθεια σχετικά με την εύρεση κατάλληλων περιστατικών για μελέτη και την επιστημονική καθοδήγηση όσον αφορά στην ερμηνεία, αξιολόγηση και παρουσίαση των αποτελεσμάτων της μελέτης μας, συμβολή η οποία ήταν καθοριστική για την πρόοδο και ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους νοσηλευτές του τμήματος μεταμοσχεύσεων του ΠΓΝΙ, κ. Κούτλα Βασίλειο και κα. Τζαλαβρά Ειρήνη, για τη βοήθεια που παρείχαν σε όλα τα επίπεδα οργάνωσης της εκτίμησης των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος, του αντίστοιχου ιατρείου και τμήματος του ΠΓΝΙ.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	Σελ 1
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	Σελ 9
1. Χρόνια Νεφρική νόσος	Σελ 10
1.1. Εισαγωγή	Σελ 10
1.2. Μέθοδοι μέτρησης της νεφρικής λειτουργίας-προσδιορισμός του GFR	Σελ 12
1.2.1. Μέθοδος Cockroft-Gault	Σελ 12
1.2.2. Μέθοδος MDRD (Modification of diet in renal disease)	Σελ 13
1.2.3. Μέθοδος CKD-EPI (Chronic kidney disease epidemiology collaboration)	Σελ 13
2. Τελικού σταδίου ΧΝΝ και μεταμόσχευση νεφρού	Σελ 15
3. Παράγοντες κινδύνου για την έναρξη και την εξέλιξη της ΧΝΝ	Σελ 17
3.1. Εισαγωγή	Σελ 17
3.2. Ηλικία	Σελ 20
3.3. Γενετικοί παράγοντες	Σελ 22
3.4. Γυναικείο φύλο	Σελ 23
3.5. Αλβουμινουρία	Σελ 25
3.6. Αρτηριακή Υπέρταση	Σελ 29
3.7. Σακχαρώδης Διαβήτης	Σελ 32
3.8. Μεταβολική οξέωση	Σελ 33
3.9. Διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των μεταλλικών τους στοιχείων	Σελ 34

3.10. Καρδιαγγειακή νόσος	Σελ 35
3.11. Νεότεροι βιοδείκτες	Σελ 36
3.11.1. FGF-23	Σελ 39
3.11.2. NGAL	Σελ 39
3.11.3. KIM-1	Σελ 40
3.11.4. suPAR	Σελ 40
3.11.5. UMOD (Uromodulin ή πρωτεΐνη Tamm-Horsfall)	Σελ 41
4. Λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας	Σελ 41
4.1. Εισαγωγή	Σελ 41
4.2. Η γεωμετρία της αριστερής κοιλίας	Σελ 41
4.3. Εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας	Σελ 42
4.3.1. Κλασικοί ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες συστολικής δυσλειτουργίας	Σελ 45
4.3.1.1. Κλασματική βράχυνση	Σελ 45
4.3.1.2. Simpson's biplane	Σελ 46
4.3.1.3. Τριδιάστατη υπερηχογραφία	Σελ 47
4.3.1.4. Αιμοδυναμικές μέθοδοι υπολογισμού της συστολικής λειτουργίας	Σελ 50
4.3.2. Νεότεροι ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες συστολικής δυσλειτουργίας	Σελ 52
4.3.2.1. Εφαρμογές των νεότερων ηχοκαρδιογραφικών δεικτών συστολικής δυσλειτουργίας σε διάφορες παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος	Σελ 59
4.4. Εκτίμηση και μορφολογικά χαρακτηριστικά της	Σελ 62

διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας	
4.4.1 Κλασικοί ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας	Σελ 65
4.4.1.1. Διαμιτροειδική ροή	Σελ 65
4.4.1.2. E/e'	Σελ 66
4.4.1.3. Όγκος αριστερού κόλπου	Σελ 68
4.4.1.4. Υπολογισμός της ΣΠΠΑ	Σελ 69
4.4.1.5. E/Vp (propagation velocity)	Σελ 70
4.4.1.6. Ροή δια των πνευμονικών φλεβών του αριστερού κόλπου	Σελ 71
4.4.2. Εκτίμηση ασθενών με διαστολική δυσλειτουργία με βάση κλασικούς ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες	Σελ 72
4.4.3. Εφαρμογές των κλασικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας σε διάφορες παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος	Σελ 75
4.4.3.1. Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	Σελ 75
4.4.3.2. Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια	Σελ 76
4.4.3.3. Στένωση μιτροειδούς βαλβίδας	Σελ 77
4.4.3.4. Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας	Σελ 78
4.4.3.5. Λήπτες καρδιακού μοσχεύματος	Σελ 78
4.4.3.6. Κολπική μαρμαρυγή	Σελ 79
4.4.3.7. Αρτηριακή υπέρταση	Σελ 79
4.4.3.8. Σακχαρώδης διαβήτης	Σελ 80
4.4.4. Νεότεροι ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας	Σελ 81

4.4.4.1. Εφαρμογές των νεότερων ηχοκαρδιογραφικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας σε διάφορες παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος	Σελ 83
5. Στεφανιαία εφεδρεία ροής και εφαρμογές της σε διάφορες παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος	Σελ 85
6. Η ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των ασθενών με ΧΝΝ	Σελ 87
6.1. Η ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των ασθενών με ΧΝΝ με βάση κλασικούς ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες	Σελ 87
6.2. Η ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των ασθενών με ΧΝΝ με βάση νεότερους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες	Σελ 89
6.3. ΧΝΝ και στεφανιαία εφεδρεία ροής	Σελ 90
7. Σύνοψη - Σκοπός της μελέτης	Σελ 91
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	Σελ 94
1. Πληθυσμός της μελέτης	Σελ 95
2. Πρωτόκολλο της μελέτης	Σελ 98
3. Εκτίμηση παραγόντων κινδύνου	Σελ 99
4. Εργαστηριακές παράμετροι	Σελ 100
5. Υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση	Σελ 101
5.1. Αναλυτικό διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα	Σελ 102
5.1.1. Αριστερή επιμήκης παραστερνική λήψη	Σελ 103
5.1.2. Αριστερή εγκάρσια παραστερνική λήψη	Σελ 104
5.1.3. Κορυφαίες λήψεις	Σελ 105
5.1.4. Υποξίφοειδική λήψη	Σελ 108

5.1.5. Υπερστερνική λήψη	Σελ 108
5.1.6. Κλασικοί δείκτες συστολικής λειτουργίας	Σελ 108
5.1.7. Κλασικοί δείκτες διαστολικής λειτουργίας	Σελ 111
5.1.8. Νεότεροι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες	Σελ 116
6. Πρωτόκολλο χορήγησης διπυριδαμόλης και αδρό διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης	Σελ 122
7. Έλεγχος επαναληψιμότητας μετρήσεων	Σελ 126
8. Στατιστική ανάλυση	Σελ 127
9. Αποτελέσματα μελέτης	Σελ 128
10. Αποτελέσματα δεδομένων υποπληθυσμού ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού	Σελ 181
11. Συζήτηση αποτελεσμάτων μελέτης	Σελ 197
11.1. Περιγραφή χαρακτηριστικών πληθυσμού	Σελ 197
11.2. Σύγκριση μεταξύ υποομάδων ασθενών με XNN	Σελ 205
11.3. Σύγκριση μεταξύ ασθενών με XNN και υγιούς πληθυσμού	Σελ 209
11.4. Επίδραση της χορήγησης διπυριδαμόλης σε ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες, σε ασθενείς με XNN	Σελ 212
11.5. Επίδραση της χορήγησης διπυριδαμόλης σε ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες, μεταξύ ασθενών με XNN και υγιούς πληθυσμού	Σελ 216
11.6. Σύγκριση μεταξύ ασθενών με XNN και ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρικού μοσχεύματος	Σελ 218
12. Συζήτηση αποτελεσμάτων υποπληθυσμού ασθενών με	Σελ 220

μεταμόσχευση νεφρού

13. Συμπεράσματα **Σελ 224**

14. Δημοσιεύσεις σχετικές με τη διδακτορική διατριβή **Σελ 228**

15. Ελεύθερες και προφορικές ανακοινώσεις σε συνέδρια **Σελ 229**

σχετικές με τη διδακτορική διατριβή

16. Περίληψη στην Ελληνική **Σελ 232**

17. Περίληψη στην Αγγλική **Σελ 234**

18. Βιβλιογραφία **Σελ 237**

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Χρόνια Νεφρική Νόσος

1.1. Εισαγωγή

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN), αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, που αφορά στο 10-15% του γενικού πληθυσμού. Σχετίζεται με μειωμένη ποιότητα ζωής, αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών και ευρέα χρήση οικονομικών πόρων της υγείας για την αντιμετώπισή της(1, 2). Οι βασικές αιτίες αύξησης της επίπτωσης της XNN τις τελευταίες δεκαετίες, είναι η γήρανση του πληθυσμού και η ταυτόχρονη αύξηση άλλων νοσηρών καταστάσεων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η υπέρταση και η παχυσαρκία.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (Πίνακας 1), ως XNN ορίζεται α) νεφρική βλάβη για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο ή ίσο των 3 μηνών, ασχέτως της μείωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR), με ταυτόχρονη εμφάνιση παθολογοανατομικών αλλοιώσεων ή δεικτών νεφρικής βλάβης, όπως αυτοί είναι δυνατόν να ανιχνευτούν στον εργαστηριακό ή στον απεικονιστικό έλεγχο ή β) $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ για διάστημα μεγαλύτερο ή ίσο των 3 μηνών, ανεξάρτητα με την ύπαρξη ή όχι οποιασδήποτε νεφρικής βλάβης(3).

Η αλβουμινουρία αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα εξέλιξης της XNN σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου και είναι αποτέλεσμα σπειραματικής βλάβης λόγω της ίδιας της φυσικής πορείας της νόσου αλλά και ως αποτέλεσμα των θεραπευτικών παρεμβάσεων, που έχουν ως συνεπακόλουθο, αρχικά την υπερτροφία των σπειραμάτων και στη συνέχεια την υπερδιήθηση και την καταστροφή τους. Έχει συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με XNN. Επίσης, έχει συσχετιστεί με την εξέλιξη της νόσου στο τελικό της στάδιο. Η συσχέτιση της αλβουμινουρίας με τις νόσους του καρδιαγγειακού συστήματος, είναι σε γενικές

γραμμές σύμπλοκη. Η εμμένουσα αλβουμινουρία αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της ΧΝΝ (Πίνακας 2).

Πίνακας 1 - Στάδια ΧΝΝ - Πηγή: Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία

Στάδιο	Περιγραφή	GFR (ml/min/1.73m ²)
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή αυξημένο GFR	≥90
2	Νεφρική βλάβη με ήπια μείωση του GFR	60-89
3	Με μέτρια μείωση του GFR	30-59
4	Με σοβαρή μείωση του GFR	15-29
5	Νεφρική ανεπάρκεια	<15(ή εξωνεφρική κάθαρση)

Πίνακας 2 - Στάδια αλβουμινουρίας κατα KDIGO

Category	AER (mg/24 hours)	ACR (approximate equivalent)		Terms
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal to mildly increased
A2	30-300	3-30	30-300	Moderately increased*
A3	> 300	> 30	> 300	Severely increased**

Abbreviations: AER, albumin excretion rate; ACR, albumin-to-creatinine ratio; CKD, chronic kidney disease.

*Relative to young adult level.

**Including nephrotic syndrome (albumin excretion usually > 2200mg/24 hours [ACR > 2220 mg/g; > 220 mg/mmol]).

Ο πρώιμος έλεγχος του γενικού πληθυσμού ή των ομάδων υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΧΝΝ και η πρώιμη διάγνωση της, μπορούν να μειώσουν την επίπτωση της νόσου στο γενικό πληθυσμό καθώς και την εξέλιξη της στο τελικό στάδιο, με αποτέλεσμα αφενός μεν τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αφετέρου δε τον περιορισμό των δαπανών υγείας για τη νόσο. Αυτό προϋποθέτει τη γνώση και τον έλεγχο από τους επαγγελματίες υγείας όλων των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση της ΧΝΝ.

1.2. Μέθοδοι μέτρησης της νεφρικής λειτουργίας - προσδιορισμός του GFR

Ο δείκτης που χρησιμοποιείται για τη βαθμονόμηση και κατάταξη της νεφρικής νόσου, είναι ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR). Είναι πολύ δύσκολο να μετρηθεί άμεσα και γι' αυτό το λόγο μετράται η κάθαρση κάποιας «ιδανικής» ουσίας που διηθείται στο σπείραμα. Η ιουλίνη και η κάθαρσή της θεωρείται ο «χρυσός κανόνας» για τη μέτρηση του GFR. Παρόλα αυτά, λόγω της τεχνικής δυσκολίας της μεθόδου, σπάνια χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πράξη. Συνήθως χρησιμοποιείται η μέτρηση της κρεατινίνης ορού και η κάθαρση της κρεατινίνης στα ούρα, η οποία δεν είναι ιδανικός δείκτης υπολογισμού της σπειραματικής διήθησης και στη σοβαρή έκπτωση νεφρικής λειτουργίας μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση του GFR, εξαιτίας της σωληναριακής έκκρισης της κρεατινίνης.

Τρεις είναι οι κύριες και ευρέως χρησιμοποιούμενες εξισώσεις υπολογισμού του εκτιμώμενου GFR: 1. Cockroft - Gault 2. MDRD και 3. CKD-EPI. Καθεμία από αυτές λαμβάνει υπόψη της διάφορες παραμέτρους και μεταξύ τους υπάρχουν διαφορές.

1.2.1. Μέθοδος Cockroft - Gault

Η μέθοδος Cockroft - Gault(4), εκτιμά την κάθαρση κρεατινίνης από την ηλικία, το φύλο και το σωματικό βάρος. Σε αυτές τις μεταβλητές προστίθεται και η υπολογιζόμενη κρεατινίνη ορού (Εικόνα 1).

$$eCrCl = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Weight (kg)}}{72 \times \text{Creatinine}_{\text{serum}} \text{ (mg/dL)}} \times 0.85 \text{ if female}$$

Εικόνα 1- Υπολογισμός του GFR με βάση τη μέθοδο του Cockroft - Gault

Όσον αφορά στις γυναίκες, οι οποίες έχουν θεωρητικά μικρότερη μυϊκή μάζα από τους άντρες και κατά συνέπεια παράγουν περίπου 15% λιγότερη κρεατινίνη, χρειάζεται μια επιπέδον τροποποίηση στην προηγούμενη εξίσωση. Η μέθοδος αυτή, έχοντας ως μεταβλητή το βάρος, δεν πρέπει να προτιμάται σε παχύσαρκους ή οίδηματώδεις ασθενείς, λόγω υπερεκτίμησης του αποτελέσματος. Υπάρχουν τρεις βασικοί περιορισμοί της μεθόδου: 1. Δεν είναι ακριβής σε εκτιμώμενο GFR >60ml/min, 2. Εκτιμά την κάθαρση κρεατινίνης και όχι το GFR, 3. Η συγκεκριμένη φόρμουλα προέκυψε από παλαιότερες μεθόδους υπολογισμού της κρεατινίνης ορού, οι οποίες δεν χρησιμοποιούνται πλέον σήμερα.

1.2.2. Μέθοδος MDRD (Modification of diet in renal disease)

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί ως μεταβλητές στην εξίσωσή της την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και την κρεατινίνη ορού (Εικόνα 2). Μελετήθηκε εκτεταμένα σε Καυκάσιους και Αφροαμερικανούς, με ηλικίες 18-70έτη με GFR <60 ml/min/1.73m², γι' αυτό υποεκτιμά τον GFR στους ασθενείς που αναμένεται να είναι υψηλός. Δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εγκύους(5).

$$\text{GFR} = 186 \times (\text{P}_{\text{cr}})^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.203}$$

(×0.742 if female)
(×1.210 if African-American ethnicity)

Εικόνα 2 - MDRD, Q J Med. 2006; 99:595-599.

1.2.3. Μέθοδος CKD-EPI (Chronic kidney disease epidemiology collaboration)

Η μέθοδος αυτή αναπτύχθηκε το 2009 και συμπεριέλαβε ασθενείς με ετερογενή χαρακτηριστικά, ακριβώς για να ξεπεραστούν οι περιορισμοί της μεθόδου MDRD, ειδικά σε ασθενείς με υψηλότερο GFR. Τέτοιοι ασθενείς μπορεί να είναι δωρητές

νεφρού ή νέοι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, χωρίς αλβουμινουρία. Χρησιμοποιεί την ηλικία, το φύλο και τη φυλή σαν παράγοντες που σχετίζονται με την κρεατινίνη, εκτός του ρυθμού κάθαρσής της (Εικόνα 3). Αυτές οι μεταβλητές, σχετίζονται με τη μυϊκή μάζα, τον πιο καθοριστικό παράγοντα παραγωγής της κρεατινίνης(6).

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018[\text{if female}] \times 1.159 [\text{if black}]$$

$$\begin{aligned} \kappa &= 0.7 \text{ if female} \\ \kappa &= 0.9 \text{ if male} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \alpha &= -0.329 \text{ if female} \\ \alpha &= -0.411 \text{ if male} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \min &= \text{The minimum of Scr}/\kappa \text{ or } 1 \\ \max &= \text{The maximum of Scr}/\kappa \text{ or } 1 \end{aligned}$$

$$\text{Scr} = \text{serum creatinine (mg/dL)}$$

Εικόνα 3 - Ann Intern Med. 2009; 150(9): 604-612.

Γενικά, οι μέθοδοι υπολογισμού της νεφρικής λειτουργίας με βάση την κρεατινίνη, δεν είναι κατάλληλες για όλους τους πληθυσμούς. Είναι χρήσιμες μόνο, όταν πρόκειται για ασθενείς με σταθερή νεφρική λειτουργία, οποιουδήποτε επιπέδου. Τιμές κρεατινίνης που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια μεταβολής της νεφρικής λειτουργίας ενός ασθενούς, είναι λάθος να χρησιμοποιούνται.

Οι μέθοδοι υπολογισμού της νεφρικής λειτουργίας που προαναφέραμε, δεν συστήνονται 1. σε άτομα με ασταθή νεφρική λειτουργία και 2. σε άτομα με πολύ μεγάλη ή πολύ μικρή μυϊκή μάζα και σε άτομα που βρίσκονται υπό ειδικές δίαιτες. Τέτοια άτομα/ασθενείς, είναι οι παραπληγικοί, τα παιδιά, οι ακρωτηριασμένοι, άτομα που ασχολούνται με το body building, άτομα με μεγάλη ή/και νοσογόνο παχυσαρκία.

Επίσης, περιλαμβάνονται και άτομα με νευρομυϊκές διαταραχές και νοσήματα που οδηγούν σε απώλεια μυϊκού ιστού. Ασθενείς σε παρατεταμένη νηστεία, είναι επίσης ακατάλληλος πληθυσμός για τη χρήση αυτών των μεθόδων υπολογισμού της νεφρικής λειτουργίας. Στην τελευταία αυτή κατηγορία, ανήκουν και οι χορτοφάγοι ή τα άτομα που κάνουν δίαιτες με χαμηλή περιεκτικότητα σε κρέας, όπως επίσης και άτομα που λαμβάνουν συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν κρεατίνη.

Ο υπολογισμός της νεφρικής λειτουργίας με τη βοήθεια εξισώσεων, υπερέχει της συλλογής ούρων 24ώρου, μία μέθοδος η οποία δεν φαίνεται να παρέχει πιο αξιόπιστα αποτελέσματα σχετικά με τη νεφρική κάθαρση ενός ασθενούς, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας. Η συλλογή ούρων, θα πρέπει να χρησιμοποιείται στις υπόλοιπες περιπτώσεις ασθενών, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα. Επιπλέον, θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην εκτίμηση της διαίτας και της θρεπτικής κατάστασης των ασθενών με ΧΝΝ, όπως επίσης στην εκτίμηση της ανάγκης για έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης.

2. Τελικού σταδίου ΧΝΝ και μεταμόσχευση νεφρού

Σύμφωνα με την Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία, για κάθε ασθενή με ΧΝΝ, θα πρέπει να υπάρχει ένα κλινικό σχέδιο παρακολούθησης και δράσης, το οποίο θα βασίζεται αφενός στο στάδιο της νόσου και στον GFR και αφετέρου στη Ευρωπαϊκές Νεφρολογικές Κατευθυντήριες οδηγίες (Πίνακας 3).

Πίνακας 3 - Στάδια ΧΝΝ και κλινικό σχέδιο παρακολούθησης. Ελληνική

Νεφρολογική Εταιρεία.

Στάδια	Περιγραφή -	GFR	Ενέργειες
1	NB με GFR	>90	Διάγνωση και θεραπεία, μείωση της επιδείνωσης
2	NB με ήπια GFR	60-89	Υπολογισμός της επιδείνωσης
3	NB με μέτρια GFR	30-59	Εκτίμηση και θεραπεία των επιπλοκών
4	NB με σοβαρή GFR	15-29	Προετοιμασία για υποκατάσταση
5	Νεφρ.ανεπάρκεια	<15	Υποκατάσταση

NB = νεφρική βλάβη

Η αντιμετώπιση της ΧΝΝ, καθορίζεται από την ύπαρξη ή όχι νεφρικής βλάβης, τον GFR και φυσικά τις δυνατότητες υποκατάστασης της βλάβης. Νομοτελειακά, η ΧΝΝ εξελίσσεται άλλοτε με βραδύ και άλλοτε με ταχύ ρυθμό προς το τελικό της στάδιο. Εκείνο είναι και το πιο απαιτητικό στάδιο της νόσου, καθώς οι ασθενείς επιβάλλεται να έχουν πολύ στενή παρακολούθηση είτε έχουν ενταχθεί σε συστηματική αιμοκάθαρση είτε σε περιτοναϊκή κάθαρση. Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί την θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου. Παρόλα αυτά, οι πιο πολλοί ασθενείς σ' αυτό το στάδιο, δεν παραπέμπονται ποτέ για προμεταμοσχευτικό έλεγχο, παραμένοντας σε θεραπεία υποκατάστασης για πολλά χρόνια. Πριν την εμφάνιση και την ανάπτυξη της ανοσοθεραπείας, η μεταμόσχευση νεφρού, περιοριζόταν μόνο σε μονοζυγωτικά δίδυμα αδέρφια.

Τα τελευταία 20 τουλάχιστον χρόνια, η νεφρική μεταμόσχευση πραγματοποιείται ως επέμβαση ρουτίνας σε εξειδικευμένα κέντρα, Παρόλο που οι συνθήκες έχουν βελτιωθεί αισθητά σχετικά με τις χειρουργικές τεχνικές και τον έλεγχο των μετεγχειρητικών λοιμώξεων, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού, ανεξαρτήτως του δότη, φαίνεται ότι επιζούν λιγότερο από τον

υγιή πληθυσμό. Αυτό πιθανώς να είναι αιτία τόσο της χρόνιας απόρριψης του νεφρικού μοσχεύματος, όσο και των πολλών συννοσηροτήτων των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου, η οποία τελικά καταλήγει σε μεταμόσχευση(7).

Τα πράγματα όμως δεν είναι τόσο απλά σχετικά με τη διαδικασία της μεταμόσχευσης, και τα τελευταία χρόνια, έχει δυστυχώς μειωθεί ο αριθμός τους στην Ελλάδα. Η πραγματοποίηση μιας τέτοιας επέμβασης, γίνεται με μόσχευμα είτε από ζωντανό είτε από πτωματικό δότη. Πρέπει να πληρούνται συγκεκριμένες προϋποθέσεις ώστε να κριθεί κάποιος κατάλληλος για δότης και κάποιος κατάλληλος για δέκτης. Η Ευρωπαϊκή Νεφρολογική Εταιρεία, εξέδωσε οδηγίες για τη μεταμόσχευση νεφρού, που αφορούν τόσο το τεχνικό κομμάτι, όσο και το κομμάτι της επιλογής ατόμων για να γίνουν δότες και καταλλήλων ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου, για να γίνουν λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων (Πίνακες 4,5,6).

3. Παράγοντες κινδύνου για την έναρξη και την εξέλιξη της ΧΝΝ

3.1. Εισαγωγή

Υπάρχουν κλασικοί και μη κλασικοί - σχετιζόμενοι με την ουραιμία παράγοντες κινδύνου, που σχετίζονται με την εμφάνιση, αλλά κυρίως με την εξέλιξη της ΧΝΝ ως το τελικό της στάδιο, τους οποίους επιβάλλεται να εξετάσουμε ξεχωριστά, καθώς ο καθένας έχει τη δική του μοναδική σημασία για την πορεία της νόσου (Πίνακας 7). Επιπλέον, αρκετοί από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, συμμετέχουν με παρόμοιο τρόπο στην εμφάνιση και την πρόγνωση της καρδιαγγειακής νόσου (στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακή εγκεφαλική νόσος, περιφερική αγγειακή νόσος), γεγονός που καθιστά ακόμα πιο σημαντική τη διερεύνησή τους, εάν ληφθεί υπόψη ότι η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε

αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Οι παράγοντες κινδύνου εξέλιξης της ΧΝΝ διακρίνονται σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους και ισχύουν για ασθενείς σε όλα τα στάδια της νόσου, ως και την μεταμόσχευση νεφρού.

Πίνακας 4 – Κριτήρια αποκλεισμού ζωντανού δότη

Ηλικία < 18 ετών

Ηλικία > 65-70 ετών

Σακχαρώδης Διαβήτης

Λευκωματουρία > 250mg/24ωρο

Ιστορικό νεφρολιθίασης

Μικροσκοπική αιματουρία

GFR < 8ml/min/1.73m²

Διάφορες ουρολογικές ανωμαλίες

Παχυσαρκία

Συννοσηρότητες

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Νεοπλάσματα

Ψυχιατρικά νοσήματα

Ιστορικό θρόμβωσης ή θρομβοεμβολικών επεισοδίων

Πίνακας 5 - Κριτήρια αποκλεισμού πρωματικού δότη

Απόλυτα κριτήρια

Ηλικία>75 ετών

XNN

Νεοπλάσματα

Σηψαιμία

Περιτονίτιδα

HIV

Ηπατίτιδα Β

Παρατεταμένη θερμή ισχαιμία

Σχετικά κριτήρια

Αρτηριακή Υπέρταση

Ηλικία<5 ετών

Ηλικία>60 ετών

Συστηματική νόσος (όπως ρευματολογικά νοσήματα)

Οξεία σωληναριακή νέκρωση

Ηπατίτιδα C

Παρατεταμένη ψυχρή ισχαιμία

Πίνακας 6 - Κριτήρια επιλογής ασθενών προς μεταμόσχευση νεφρού

Ιστοσυμβατότητα δότη-λήπτη

Παιδική-εφηβική ηλικία

Χρόνος αναμονής μέχρι τη μεταμόσχευση

Υπεραισθητοποίηση

Επείγουσα κατάσταση του ασθενούς

Πρέπει να τονιστεί ότι η ίδια η χρόνια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και σημαντικός αριθμός των παραγόντων κινδύνου της ΧΝΝ συμμετέχουν στην εμφάνιση και εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς αυτούς, με συνέπεια την παράλληλη εξέλιξη των δυο παθολογικών οντοτήτων, η οποία ορίζεται και περιγράφεται ως «καρδιονεφρικό σύνδρομο». Η επιδημιολογία και παθογένεια του συνδρόμου, θα συζητηθεί εκτενώς σε άλλο κεφάλαιο του παρόντος συγγράμματος.

3.2. Ηλικία

Ο τρόπος με τον οποίο η ηλικία αλληλεπιδρά με τη ΧΝΝ, σχετίζεται κυρίως με τον υπολογισμό της νεφρικής κάθαρσης [ένας παράγοντας της μεθόδου υπολογισμού του GFR είναι η ηλικία]. Αυτό σημαίνει ότι ασθενείς με σταθερό σωματικό βάρος και νεφρική λειτουργία, επιδεινώνουν τον GFR τους μόνο από την ηλικία. Οι ασθενείς αυτοί αν και φαινομενικά μπορεί να μην έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου, έχουν χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με ασθενείς που διατηρούν το ίδιο προφίλ, αλλά έχουν μικρότερη ηλικία.

Πίνακας 7 - Παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη της ΧΝΝ

Μη τροποποιήσιμοι

Ηλικία

Φύλο

Πρωτοπαθής νόσος

Εθνικότητα

Γενετικοί παράγοντες

Τροποποιήσιμοι

Αλβουμινουρία

Αρτηριακή υπέρταση

Σακχαρώδης διαβήτης

Δυσλιπιδαιμία

Καρδιαγγειακή νόσος

Αυξημένη λήψη πρωτεΐνης, άλατος

Κάπνισμα

Παχυσαρκία

Μεταβολική οξέωση

Διαταραχές του μεταβολισμού των οστών

Οξεία νεφρική βλάβη

Η μετα-ανάλυση του Hallan et al., η οποία είναι σχετική με το θέμα, επιβεβαιώνει τα προαναφερθέντα και επιπλέον δείχνει ότι υψηλότερες τιμές GFR σε ασθενείς >55 ετών, αποτελούν δυσμενή προγνωστικό παράγοντα. Το φαινόμενο αυτό, συνδέεται με την πιθανώς μειωμένη μυϊκή μάζα των ασθενών αυτών, εξαιτίας άλλων συννοσηροτήτων, όπως π.χ. είναι ο καρκίνος.

Προσθέτει επιπλέον, την ανάγκη για αλλαγή των μεθόδων υπολογισμού της νεφρικής λειτουργίας, ώστε να μην υπάρχουν αμφιλεγόμενα συμπεράσματα και σύγχυση εξαιτίας της ηλικίας. Επίσης, τονίζεται ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν επιπλέον συννοσηρότητες και μ' αυτόν τον τρόπο, αυξάνεται η θνητότητα έναντι της επιδείνωσης της ΧΝΝ και της εξέλιξής της σε νόσο τελικού σταδίου(8).

3.3. Γενετικοί παράγοντες

Οι διαφορές στα γονίδια που σχετίζονται με τη δομή και τη λειτουργία των νεφρών είναι ένα ερευνητικό ερώτημα μη επαρκώς μελετημένο στην ευρύτερη βιβλιογραφία. Υπάρχουν φυλές στις οποίες η ΧΝΝ έχει μεγαλύτερο επιπολασμό, όπως είναι οι Αφροαμερικανοί και οι Λατίνοι, αν και δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς η γενετική προδιάθεση για εμφάνιση ΧΝΝ σ' αυτούς τους πληθυσμούς ή υπάρχουν διάφοροι συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση ή ο σακχαρώδης διαβήτης, που προκαλούν αυτό το φαινόμενο. Εκτός από αυτή την εμφανή γενετική προδιάθεση, υπάρχουν και συγκεκριμένα γονίδια που ευθύνονται για τον αυξημένο επιπολασμό της ΧΝΝ ειδικά σ' αυτούς τους πληθυσμούς. Ένα από αυτά είναι το γονίδιο που κωδικοποιεί την απολιποπρωτεΐνη L1, η εμφάνιση του οποίου προκαλεί

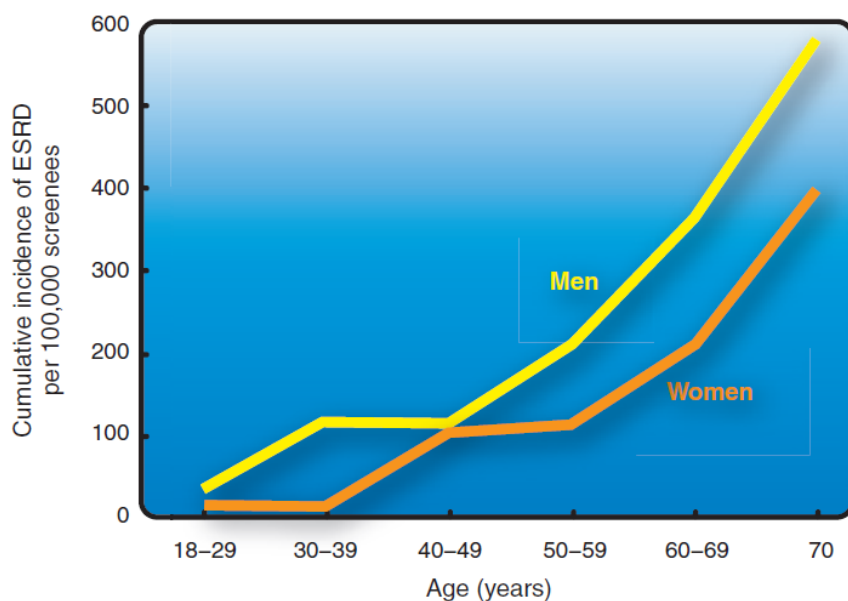
εκτεταμένη υπερτασική νεφροσκλήρυνση, αλβουμινουρία και πρωτοπαθή εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση(9).

3.4. Γυναικείο φύλο

Το φύλο παίζει σαφή ρόλο στον υπολογισμό της νεφρικής λειτουργίας με τη μέθοδο του εκτιμώμενου GFR, κάτι που αντανακλάται στο ότι οι μέθοδοι για να γίνει αυτό, χρησιμοποιούν το φύλο στις μεταβλητές τους. Αυτό όμως που είναι διαφορετικό σε σχέση με τα δύο φύλα, είναι η γενικά χαμηλή συμμετοχή των γυναικών σε μελέτες τόσο σχετικές με τη ΧΝΝ, όσο και με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Υπάρχουν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΧΝΝ, με τις γυναίκες να πλεονεκτούν έναντι των ανδρών στην εξέλιξη της ΧΝΝ στο τελικό στάδιο(10). Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι γυναίκες με ΧΝΝ έχουν την τάση να εμφανίζουν το τελικό στάδιο τουλάχιστον 10 χρόνια αργότερα σε σχέση με τους άντρες. Επίσης, το γυναικείο φύλο φαίνεται να είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας σχετικά με την ένταξη του ασθενούς σε εξωνεφρική κάθαρση (Πίνακας 8).

Ο τρόπος ζωής των γυναικών, φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη διαφορά στην εμφάνιση της ΧΝΝ μεταξύ των δύο φύλων. Πράγματι, οι γυναίκες φαίνεται να προσέχουν περισσότερο τη διατροφή τους από τους άντρες, να πάσχουν λιγότερο συχνά από υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη, να ασκούνται πιο συχνά και πιο ποιοτικά από τους άντρες, ενώ οι φυλετικές ορμόνες ασκούν κι εδώ ευεργετική δράση.

Πίνακας 8 - Ο κίνδυνος εμφάνισης ΧΝΝ τελικού σταδίου, σε σχέση με την ηλικία και το φύλο. *Kidney International* (2008) 74, 415-417



Υπάρχει βέβαια τις τελευταίες δεκαετίες εξομάλυνση μεταξύ των δύο φύλων στον τομέα του καπνίσματος, μιας και έχει αυξηθεί δραματικά το ποσοστό των γυναικών που κάνουν καθημερινή χρήση προϊόντων καπνού, γεγονός που λειτουργεί επιβαρυντικά. Σημαντικό ρόλο παίζει επίσης η μειωμένη μυϊκή μάζα, ως φυλογενετικό χαρακτηριστικό του γυναικείου φύλου. Πολλοί επιπλέον μηχανισμοί έχουν προταθεί και εξηγούν την καλύτερη πιθανώς πρόγνωση της ΧΝΝ στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες. Ανατομικά, ο νεφρός είναι μεγαλύτερος σε μέγεθος στο αντρικό φύλο εξαιτίας κυρίως της αντίστοιχα μεγαλύτερης επιφάνειας σώματος. Κάποιες μελέτες δε, έδειξαν ότι ο γυναικείος νεφρός, αποτελείται από λιγότερους νεφρώνες σε σχέση με τον αντρικό νεφρό(11). Η αιμοδυναμική επιβάρυνση είναι επίσης διαφορετική μεταξύ των

δύο φύλων. Φαίνεται ότι οι άντρες εμφανίζουν σαφώς μεγαλύτερο κλάσμα διήθησης σε σχέση με τις γυναίκες, κατά την έγχυση αγγειοτενσίνης II(12).

Τέλος, σχετικά με τις ορμόνες και τη δράση τους στη ΧΝΝ, φαίνεται ότι η τεστοστερόνη σχετίζεται με επιδείνωση της νόσου, γεγονός που εξηγεί την ταχύτερη επιδείνωση της ΧΝΝ στο αντρικό φύλο. Πράγματι, έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου, εμφανίζουν λιγότερα ανδρογόνα. Η τεστοστερόνη, όχι μόνο έχει θετική επίδραση στην νεφρική αρτηριακή ροή, αλλά επίσης οδηγεί και σε ρύθμιση του μονοξειδίου του αζώτου, συμβάλλοντας ακόμα περισσότερο στην αγγειοδιαστολή των νεφρικών αγγείων. Τα χαμηλότερα ανδρογόνα σε ασθενείς με ΧΝΝ, δεν συνδέονται μονοσήμαντα με την επιδείνωση της νόσου, αλλά και αμφιμονοσήμαντα, καθώς σχετίζονται και με άλλους μεταβολικούς παράγοντες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η παχυσαρκία και η αθηροσκλήρωση. Αντίθετα, αν και οι γυναικείες ορμόνες φαίνεται να προστατεύουν από την επιδείνωση της νόσου, γεγονός που αντανακλάται στο ποσοστό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ΧΝΝ, η επί του θέματος βιβλιογραφία φαίνεται να δίνει αντιφατικά συμπεράσματα, τόσο σχετικά με την εξέλιξη της αλβουμινουρίας, όσο και με την εν γένει νεφροπροστατευτική δράση των ορμονικών θεραπειών υποκατάστασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες(13, 14).

3.5. Αλβουμινουρία

Η αλβουμινουρία αποτελεί ίσως τον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου εξέλιξης της ΧΝΝ σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Συνήθως εμφανίζεται ως αποτέλεσμα σπειραματικής βλάβης είτε λόγω της ίδιας της φυσικής πορείας της νόσου είτε ως αποτέλεσμα των θεραπευτικών παρεμβάσεων, που έχουν ως συνεπακόλουθο

αρχικά την υπερτροφία των σπειραμάτων και στη συνέχεια την υπερδιήθηση και την καταστροφή τους. Η εκτίμηση της αλβουμινουρίας συνήθως γίνεται με δύο τρόπους: 1) Με τον καθορισμό του λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνης σε πρωινό ή τυχαίο δείγμα ούρων και 2) με τον καθορισμό της αποβαλλόμενης ποσότητας αλβουμίνης στα ούρα 24ώρου(15). Η αλβουμινουρία έχει συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και αυξημένη θνητότητα σε μια πλειάδα ασθενών(15-17).

Παρόλα αυτά, η αλβουμινουρία είναι ένας παράγοντας κινδύνου, που μπορεί να είναι τροποποιήσιμος (Πίνακας 9). Ο βασικός μηχανισμός ελέγχου της αλβουμινουρίας είναι η αλλαγή στις ενδοσπειραματικές αιμοδυναμικές συνθήκες, μέσω της αναστολής του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΑΡΑΑ). Ο ΑΡΑΑ παίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση της αλβουμινουρίας κυρίως μέσω της αγγειοτενσίνης II, η οποία προωθεί τη συστηματική αρτηριακή αγγειοσύσπαση, την αγγειοσύσπαση του νεφρικού αρτηριολίου και τη διέγερση της νεφροσωληναριακής επαναρρόφησης νατρίου και ύδατος(18). Με αυτόν τον τρόπο καθυστερείται η εξέλιξη της νεφρικής νόσου και κατά συνέπεια αυξάνεται το προσδόκιμο νεφρικής επιβίωσης των ασθενών. Να σημειωθεί εδώ, ότι η ευεργετική επίδραση της αναστολής του ΑΡΑΑ, δεν σχετίζεται απαραίτητα με την αντιπερτασική δράση των συγκεκριμένων φαρμάκων [αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) και αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΤII)](19) και έχει αποδειχτεί η προστατευτική δράση που ασκεί στο νεφρό, ακόμα κι όταν αυτό γίνεται με κόστος την υπερκαλιαιμία που προκαλούν οι φαρμακευτικές ουσίες αυτής της κατηγορίας(20). Άλλες στρατηγικές αντιμετώπισης της αλβουμινουρίας, είναι η χορήγηση αναστολέων αντλίας ασβεστίου, κυρίως μη διυδροπυρηνών, αναστολέων ρενίνης και ανταγωνιστών αλδοστερόνης, χωρίς όμως να έχουν τα ίδια αποτελέσματα στην εξέλιξη της ΧΝΝ.

Πίνακας 9 - Κίνδυνος ανάπτυξης ΧΝΝ, σε σχέση με τον GFR και την αλβουμινουρία. *Kidney.int.Suppl.*[online],http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf (2013)

			Persistent albuminuria categories			US population (%)	
			A1	A2	A3		
			Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased		
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol		
GFR categories (ml/min/1.73 m ²)	G1	Normal or high	≥90	Low risk, if no other markers of CKD	Moderately increased risk	High risk	57.9
	G2	Mildly decreased	60–89	Low risk, if no other markers of CKD	Moderately increased risk	High risk	35.4
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	Moderately increased risk	High risk	Very high risk	4.6
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	High risk	Very high risk	Very high risk	1.6
	G4	Severely decreased	15–29	Very high risk	Very high risk	Very high risk	0.4
	G5	Kidney failure	<15	Very high risk	Very high risk	Very high risk	0.1
US population (%)			93.2	5.4	1.3	100	

Οι στατίνες, είναι μια ακόμα κατηγορία φαρμάκων που φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση στην αλβουμινουρία σε ασθενείς με ΧΝΝ. Από φαρμακολογικής άποψης, αυτό επιτυγχάνεται με διάφορους τρόπους, όπως η πρόληψη της νεφροσκληρωτικής βλάβης, η προστασία των ποδοκυττάρων και η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας(21, 22). Παρόλα αυτά, η χρήση μεγάλων δόσεων στατίνης στους ασθενείς με ΧΝΝ, αν και φαίνεται να μειώνει σαφώς την υπερλιπιδαιμία, μπορεί να οδηγήσει σε συνεπακόλουθη αύξηση της μικροαλβουμινουρίας, μέσω της μειωμένης διακίνησης πρωτεϊνών στο εγγύς νεφροσκληρωτικό κύτταρο(23). Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών, σχετικά με την επίδραση των στατινών στην αλβουμινουρία, είναι

ενδιαφέροντα και αντιφατικά. Για παράδειγμα, η μελέτη PLANET-1, ανέδειξε την ωφέλιμη δράση της ατορβαστατίνης στη μείωση της αλβουμινουρίας, κάτι που δεν επιτεύχθηκε εξίσου με τη ροσουβαστατίνη(24). Εξίσου αντιφατικά ήταν και τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών, σχετικά με την επίδραση των στατινών στην εξέλιξη της ΧΝΝ. Πράγματι, η μελέτη ALLHAT και η μελέτη SHARP, έδειξαν ότι οι στατίνες δεν έχουν σχεδόν καθόλου επίδραση στην εξελικτική πορεία και πρόγνωση της ΧΝΝ, σε αντίθεση με τη μελέτη 4S, η οποία έδειξε το ακριβώς αντίθετο(25-27).

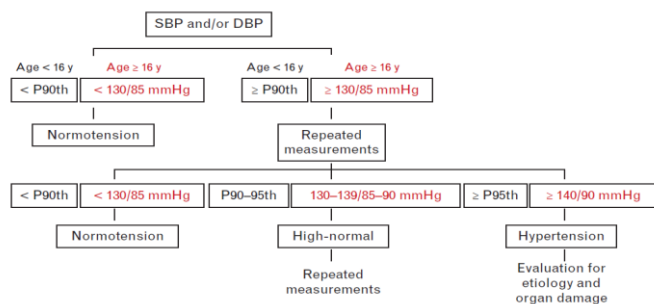
Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση του Zhang et al., σχετική με τη δράση των στατινών στη ΧΝΝ, έδειξε ότι οι στατίνες, αν και εμφανώς οδηγούν σε μείωση της αλβουμινουρίας σ' αυτόν τον πληθυσμό, εντούτοις δεν επιδρούν καθόλου στην εξέλιξη της ΧΝΝ προς το τελικό της στάδιο(28). Να σημειωθεί εδώ, ότι η ευεργετική δράση των στατινών, αφορά ασθενείς που δεν βρίσκονται σε τελικό στάδιο. Τα ευρήματα αυτά, επιβεβαιώνουν την ήδη γνωστή νεφροπροστατευτική δράση των στατινών, με συνεπακόλουθο τη βελτίωση της πρόγνωσης αυτού του πληθυσμού, γεγονός απόλυτα σημαντικό, καθώς όπως έχει αναφερθεί και νωρίτερα, η μείωση της αλβουμινουρίας είναι σημαντικός θετικός προγνωστικός παράγοντας, σχετικά με τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών με ΧΝΝ. Οι στατίνες φαίνεται να επιτυγχάνουν το στόχο τους, κατά βάση μέσω των πλειοτροπικών δράσεών τους και όχι μέσω της αυτονόητης υπολιπιδαιμικής τους δράσης(28). Μια άλλη μετα-ανάλυση από τον Strippoli et al., προσπάθησε να αναλύσει την αποτελεσματικότητα των στατινών σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ (εκτός του τελικού σταδίου), τόσο σε επίπεδο κλινικό (π.χ. μείωση αλβουμινουρίας), όσο και σε επίπεδο προγνωστικό. Η μετα-ανάλυση αυτή δεν κατάφερε να βρει συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης στατινών στη ΧΝΝ και της βελτίωσης της κάθαρσης κρεατινίνης (GFR)(29).

3.6. Αρτηριακή Υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) (Πίνακας 10) είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με ΧΝΝ. Αποτελεί συχνά τόσο το αίτιο της ΧΝΝ όσο και το αιτιατό της. Η υπέρταση είναι ίσως μετά την αλβουμινουρία ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη της ΧΝΝ και είναι επίσης βασικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα στον ίδιο πληθυσμό ασθενών. Η πρόοδος της ΧΝΝ με το πέρασμα του χρόνου, οδηγεί σε αύξηση της εμφάνισης της ΑΥ. Η κατακράτηση υγρών και νατρίου και η ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος, αποτελούν κοινό παθογενετικό μηχανισμό για εμφάνιση ΑΥ τόσο σε ασθενείς με ΧΝΝ, όσο και σε ασθενείς με νοσήματα του καρδιαγγειακού.

Η θεραπεία ή/και η ρύθμιση της υπέρτασης στους ασθενείς με ΧΝΝ, είναι πολυπαραγοντική και για να επιτευχθεί χρειάζεται αφενός μεν αλλαγή στον τρόπο ζωής (διακοπή καπνίσματος, άσκηση, αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες και κυρίως αποφυγή ή τουλάχιστον περιορισμό της πρόσληψης άλατος, αποφυγή stress) αφετέρου δε χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών με αντιυπερτασικές ιδιότητες. Παρόλα αυτά, η ρύθμιση της υπέρτασης στους ασθενείς με ΧΝΝ δεν είναι σίγουρο ότι βοηθάει στην καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου.

Πίνακας 10 - Η κατάταξη της αρτηριακής υπέρτασης - J Hypertens 34:000-000



Η θεραπεία της υπέρτασης στη ΧΝΝ, περιλαμβάνει ως πρώτη επιλογή κυρίως φαρμακευτικές ουσίες που αναστέλλουν τον ΑΡΑΑ(30), ενώ τα υπόλοιπα αντιυπερτασικά σκευάσματα, χρησιμοποιούνται κατά βάση σε συνδυασμό με τα φάρμακα του ΑΡΑΑ προκειμένου να επιτευχθεί η ρύθμιση της ΑΠ ανάλογα με τις όποιες συννοσηρότητες των ασθενών, συνυπολογίζοντας το όφελος για το καρδιαγγειακό σύστημα και τις όποιες ανεπιθύμητες ενέργειές τους.

Η επίδραση των αναστολέων αντλίας ασβεστίου (ΑΑΑ) στη νεφρική νόσο δεν είναι επαρκώς εξακριβωμένη στη βιβλιογραφία. Φαίνεται όμως ότι οι πλειοτροπικές δράσεις των ΑΑΑ είναι αυτές που καθορίζουν το αποτέλεσμα και όχι η σαφής αντιυπερτασική δράση τους. Μερικές από αυτές τις δράσεις, είναι η διακοπή παγίδευσης μακρομοριακών ουσιών στα μεσαγγειακά κύτταρα, η ρύθμιση της μιτογενετικής ιδιότητας αιμοπεταλιακών παραγόντων ανάπτυξης και ενεργοποίησης και η ελάττωση της καταστροφής των μεσαγγειακών κυττάρων. Από τις φαρμακευτικές ουσίες της κατηγορίας αυτής, οι νεότεροι ΑΑΑ (εφονιδιπίνη, λερκανιδιπίνη), φαίνεται να παίζουν τον πιο σημαντικό ρόλο στη ΧΝΝ, καθώς ασκούν επίδραση τόσο προσπειραματικά όσο και μεταπειραματικά, με αποτέλεσμα να μειώνεται το κλάσμα διήθησης και έτσι να επιτυγχάνεται νεφροπροστασία(31).

Η δράση των αντιυπερτασικών σκευασμάτων στη ΧΝΝ, είναι αδύνατον να θεωρηθεί επιτυχημένη, αν δεν συνδυαστεί με ταυτόχρονο περιορισμό στη λήψη άλατος. Η συστηματική ανασκόπηση του McMahon et al., έδειξε ότι ο περιορισμός στη λήψη νατρίου [κάτω από 2.3g ημερησίως], όχι μόνο βοηθά στην καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, αλλά οδηγεί και σε μείωση των αντιυπερτασικών σκευασμάτων. Βέβαια, είναι σαφές ότι και σ' αυτή την περίπτωση, δεν υπάρχει καμία επίδραση αυτής της παρέμβασης στη βελτίωση της ΧΝΝ, όπως αυτό θα φαινόταν από τη βελτίωση της κάθαρσης της κρεατινίνης(32).

Οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, θεωρούν επιθυμητή τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα <140mmHg για τη συστολική πίεση και <90mmHg για τη διαστολική πίεση. Ο στόχος αυτός, θεωρείται ανεκτός στους ασθενείς με ΧΝΝ, αποφεύγοντας τη νεφρική υποάρδευση(33, 34). Η μελέτη SPRINT έδειξε όμως ότι υπερτασικοί ασθενείς με παράγοντες κινδύνου του καρδιαγγειακού (με εξαίρεση τους διαβητικούς, οι οποίοι δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη), οφείλουν να κάνουν ακόμα πιο αυστηρή τη ρύθμιση της συστολικής τους αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα <120mmHg, μιας και αυτό μείωσε στους ασθενείς αυτούς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τη θνητότητα τουλάχιστον 25% πιο πολύ σε σχέση με όσους έκαναν λιγότερο αυστηρή ρύθμιση της αρτηριακής τους πίεσης. Μάλιστα, ειδικά για τη ΧΝΝ, ο αριθμός των ασθενών που παρουσίασε επιδείνωση κατά τη διάρκεια της μελέτης μέχρι το τελικό στάδιο της νόσου, δεν ήταν διαφορετικός για τους δύο διαφορετικούς πληθυσμούς (στόχος <120mmHg και στόχος <140mmHg). Επίσης, μεταξύ των συμμετεχόντων που δεν είχαν νεφρική νόσο στην αρχή της μελέτης, όσοι είχαν στόχο <120mmHg, εμφάνισαν πιο συχνά επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (μείωση του GFR), σε

σχέση με τους συμμετέχοντες χωρίς νεφρική νόσο στην αρχή της μελέτης, οι οποίοι είχαν ως στόχο τη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης <140mmHg.

Παρόλα αυτά, φαίνεται ότι αυτή η νεφρική βλάβη είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή των φαρμακευτικών σκευασμάτων και αυτός δεν είναι λόγος να μην γίνεται πιο επιθετική ρύθμιση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σ'αυτούς τους ασθενείς(35).

Οι οδηγίες της KDIGO σχετικά με το θέμα αυτό, συστήνουν ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς με ΧΝΝ, με στόχους <140mmHg για συστολική πίεση και <90mmHg για διαστολική αρτηριακή πίεση. Όμως τα όρια αυτά γίνονται πιο αυστηρά [<130mmHg και <80mmHg], στους ασθενείς με αλβουμινουρία(36)

3.7. Σακχαρώδης Διαβήτης

Η ρύθμιση του σακχάρου είναι απαιτητική σε ασθενείς με ΧΝΝ. Πολύ συχνά η παρακολούθηση των ασθενών είναι ανεπαρκής, ενώ ο εργαστηριακός έλεγχος των ασθενών αυτών συχνά μπορεί να είναι ελλιπής, λόγω κυρίως μη καλής συμμόρφωσης τους εξαιτίας της χρονιότητας και των δύο νόσων. Παράλληλα, η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική διαφόρων αντιδιαβητικών σκευασμάτων είναι διαφορετική στους ασθενείς με ΧΝΝ, ενώ κάποια από αυτά αντενδείκνυνται σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Φαίνεται ότι στους ασθενείς αυτούς, η παρακολούθηση του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ), πρέπει να γίνεται με βάση τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Σταθερές τιμές <7%, έχουν συσχετιστεί με λιγότερες μικροαγγειακές επιπλοκές. Σε ασθενείς με ΣΔ, η αλβουμινουρία και ο GFR, έχουν φανεί να είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες για καρδιαγγειακή νόσο. Παρόλα αυτά, οι πιο πολλές σχετικές κλινικές μελέτες, δεν συμπεριέλαβαν ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ, γεγονός που οφείλεται αφενός μεν στο μικρότερο χρόνο ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων στους ασθενείς αυτούς,

κυρίως λόγω της ουραιμίας αφετέρου δε λόγω της μειωμένης παραγωγής ερυθροποιητίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχουν τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη κάθε 3 μήνες τουλάχιστον, ειδικά όταν προχωράνε σε οποιαδήποτε τροποποίηση της αγωγής τους ή δεν έχουν επαρκή ρύθμιση του ΣΔ.

Αρκετές μελέτες προτείνουν τη γλυκοζυλιωμένη αλβουμίνη σαν δείκτη γλυκαιμικού ελέγχου στους ασθενείς με ΧΝΝ. Αν και προσφέρει καλύτερη παρακολούθηση στους ασθενείς αυτούς, οι ακρίβειά της επηρεάζεται από διάφορες παθολογικές καταστάσεις που ελαττώνουν την αλβουμίνη ορού, όπως το νεφρωσικό σύνδρομο, η θυρεοειδική δυσλειτουργία, η χρόνια ηπατική ανεπάρκεια, η απώλεια αίματος για οποιονδήποτε λόγο, τα εγκαύματα, το σύνδρομο Cushing και η παχυσαρκία.

Οι ασθενείς με ΧΝΝ και ΣΔ, ειδικά όταν πρόκειται για τύπου II, θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί στη ρύθμιση της γλυκόζης όταν αυτό επιτυγχάνεται με χορήγηση ινσουλίνης καθώς έχουν παρατηρηθεί με αρκετά μεγάλη συχνότητα επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας. Η τακτική ιατρική παρακολούθηση επιβάλλεται και οποιοδήποτε σύμπτωμα θα πρέπει άμεσα να αναφέρεται στον θεράποντα με σκοπό την αποφυγή δυσάρεστων ανεπιθυμητών ενεργειών, οι οποίες μπορούν να αποβούν μοιραίες για τη ζωή του ασθενούς(37-41).

3.8. Μεταβολική οξέωση

Η μεταβολική οξέωση είναι συχνό εύρημα στην προχωρημένη ΧΝΝ και σχετίζεται με την προοδευτική καταστροφή της νεφρικής μάζας, εξαιτίας της εξέλιξης της νόσου. Προκαλεί μια σειρά από ανεπιθύμητες ενέργειες στον οργανισμό, όπως συσσώρευση αμμωνίας, ενεργοποίηση του APAA, φλεγμονή, ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και τραύμα στο σωληναριοδιάμεσο ιστό του νεφρού. Το τελικό αποτέλεσμα

είναι η επιδείνωση του GFR και οι διαταραχές των ανόργανων ουσιών των οστών. Η χορήγηση αλκαλικών συμπληρωμάτων (φαρμακευτικά σκευάσματα, φρούτα και λαχανικά) βελτιώνει αυτονόητα την οξέωση, αλλά έχει επίσης επίδραση στην καθυστέρηση της εξέλιξης της ΧΝΝ και στην εμφάνιση και ρύθμιση της υπέρτασης στον πλυθισμό που μελετάμε(42, 43).

3.9. Διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των μεταλλικών τους στοιχείων

Με τον όρο αυτό, εννοούμε διαταραχές στο ασβέστιο, στο φώσφορο, στην παραθορμόνη, στην βιταμίνη D, στον παράγοντα ανάπτυξης των ινοβλαστών 23 [FGF-23], με τελικό αποτέλεσμα την οστεοπόρωση και τη νεφρική οστική νόσο. Μέχρι τώρα, μόνο οι διαταραχές του φωσφόρου φαίνεται να σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση στους ασθενείς με ΧΝΝ, αν και η χορήγηση υποκατάστασης δεν έχει αποδειχτεί από τυχαιοποιημένες μελέτες, ότι βελτιώνει την πρόγνωση της ΧΝΝ, ενώ η υποκατάσταση των υπολοίπων ανόργανων ουσιών, γίνεται κυρίως για τη συμπτωματική αντιμετώπιση της έλλειψής τους(44, 45).

Η μελέτη HOST καθώς και οι υπομελέτες της, έδειξαν τη στένη σχέση της αναστολής του APAA και του μεταβολισμού των ανόργανων ουσιών των οστών. Πιο αναλυτικά, η χορήγηση αναστολέων του APAA [με εξαίρεση τους ασθενείς τελικού σταδίου ΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση, οι οποίοι δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη], οδηγεί σαφώς σε μικρότερη θνητότητα και το ωφέλιμο αυτό αποτέλεσμα δεν επηρεάζεται από διαταραχές του μεταβολισμού των ανόργανων ουσιών των οστών. Αντίθετα, η συσχέτιση της λήψης αναστολέων APAA και του κινδύνου επιδείνωσης της ΧΝΝ στο τελικό της στάδιο, επηρεάζεται από διαταραχές του μεταβολισμού των ανόργανων ουσιών των οστών. Το φαινόμενο αυτό, συνδέεται κυρίως με τις διαταραχές

του μεταβολισμού του φωσφόρου και επί υψηλών επιπέδων του στο αίμα των ασθενών αυτών, η νεφροπροστατευτική δράση των αναστολέων του APAA φαίνεται να ελαττώνεται(46). Ο πιο πιθανός μηχανισμός που εξηγεί αυτό το φαινόμενο παθοφυσιολογικά, είναι ότι η αγγειοτενσίνη II οδηγεί σε αντίσταση του FGF-23, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε μειωμένη απέκκριση του φωσφόρου από τους νεφρούς και έτσι τελικά επιδεινώνεται η έλλειψη της βιταμίνης D. Το τελικό επακόλουθο, είναι επιδείνωση της ίνωσης του νεφρικού παρεγχύματος, εξέλιξη της ΧΝΝ και συνδυασμένος καρδιαγγειακός κίνδυνος και αυξημένη θνητότητα(47).

3.10. Καρδιαγγειακή νόσος

Η καρδιά και οι νεφροί, είναι όργανα στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους λειτουργικά, με τη ΧΝΝ να αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή αν είναι προϋπάρχουσα, επιδείνωσής της. Το λεγόμενο καρδιονεφρικό σύνδρομο (ΚΝΣ), ορίζεται από την οξεία ή τη χρόνια δυσλειτουργία του ενός οργάνου, που οδηγεί σε δυσλειτουργία (οξεία ή χρόνια) και του άλλου οργάνου. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ ΚΝΣ και ενδογενούς νεφρικής βλάβης, είναι πολλές φορές δύσκολο να επιτευχθεί(48, 49). Οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν τρία σημαντικά χαρακτηριστικά που προδιαθέτουν σε εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Αυτά είναι η φόρτιση πίεσης (σχετιζόμενη κυρίως με την εμφάνιση υπέρτασης), η φόρτιση όγκου και η καρδιομυοπάθεια. Η πρόγνωση των ασθενών με ΚΝΣ, επηρεάζεται κυρίως από την λειτουργική κατάσταση του καρδιαγγειακού συστήματος (συστολική και διαστολική καρδιακή λειτουργία, χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων με πιθανή ή βέβαιη νεφροτοξική δράση), γι' αυτό είναι πολύ σημαντική η εντατική παρακολούθηση αυτών

των ασθενών, τόσο από νεφρολογικής άποψης, όσο και από καρδιολογικής άποψης (βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και πιθανή ανάγκη συσκευών, όπως ο αμφικοιλιακός απινιδιστής). έχει φανεί σε διάφορες κλινικές μελέτες, ότι περίπου το 20% των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών νοσεί από προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια. Υπάρχουν 5 είδη ΚΝΣ (Πίνακας 11), εξαιτίας των διαφόρων κλινικών σεναρίων και της κατά χρονική σειρά εμφάνισης βλάβης σε όργανο στόχο. Δεν είναι σαφές παρόλα αυτά, αν τα ευρήματα καρδιακής ανεπάρκειας σ'αυτούς τους ασθενείς, οφείλονται στην υπερφόρτιση όγκου σαν συνέπεια της ΧΝΝ ή στη συστολική/διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (ενδογενής βλάβη). Πολλαπλές μελέτες έδειξαν ότι προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση ΚΝΣ είναι ο GFR (Πίνακας 12), η ηλικία, το γυναικείο φύλο, η αυξημένη αρτηριακή πίεση, τα υψηλότερα επίπεδα νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) και η αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση(50-55).

3.11. Νεότεροι βιοδείκτες

Οι βιοδείκτες γενικά, είναι μετρήσιμες παράμετροι και εκτιμώνται ως ενδείξεις φυσιολογικών βιολογικών ή παθολογικών διαδικασιών. Επίσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες φαρμακευτικής απόκρισης σε διάφορων ειδών θεραπείες. Σχετικά με τη ΧΝΝ, ένας βιοδείκτης είναι δυνατόν να εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου ως ένας δείκτης νεφρικής βλάβης ή ως ένας παράγοντας κινδύνου εξέλιξης της βλάβης.

Πίνακας 11 - Ορισμοί του ΚΝΣ. Προσαρμογή από Ronco C, Haapio M, House AA, et al: Cardiorenal Syndrome. J Am Coll Cardiol 52:1527, 2008.

Τύπου I (Οξύ ΚΝΣ)

Οξεία επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, π.χ. οξύ καρδιογενές σοκ, δυσρύθμιστη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Τύπου II (Χρόνιο ΚΝΣ)

Χρόνιες ανωμαλίες της καρδιακής λειτουργίας π.χ. χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίες προκαλούν προοδευτική και μόνιμη ΧΝΝ

Τύπου III (Οξύ νεφροκαρδιακό σύνδρομο)

Απότομη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας π.χ. οξεία νεφρική ισχαιμία ή σπειραματονεφρίτιδα, η οποία είναι δυνατόν να προκαλέσει οξεία καρδιακή δυσλειτουργία

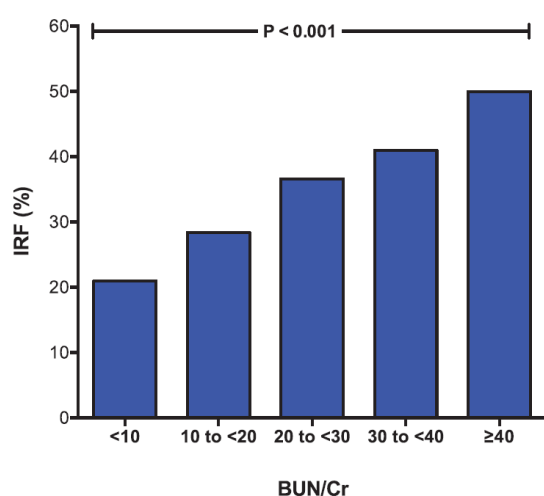
Τύπου IV (Χρόνιο νεφροκαρδιακό σύνδρομο)

ΧΝΝ η οποία συνεισφέρει παθοφυσιολογικά σε καρδιακή βλάβη

Τύπου V (Δευτεροπαθές ΚΝΣ)

Συστηματική νόσος π.χ. ΣΔ, σήψη, που προκαλεί ταυτόχρονα νεφρική και καρδιακή βλάβη

**Πίνακας 12 - Βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας (IRF) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, ανάλογα με τον λόγο ουρίας/κρεατινίνης. Όταν εννοούμε βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, αναφερόμαστε σε βελτίωση του GFR, τουλάχιστον 20%.
Circ Heart Fail. 2013;6:233-239.**



Οι βιοδείκτες στη ΧΝΝ (Πίνακας 13) βοηθούν στην κατανόηση της εξελικτικής πορείας και στον προσδιορισμό θεραπευτικών στόχων. Παρά το γεγονός ότι οι βιοδείκτες είναι χρήσιμα εργαλεία στη διερεύνηση της ΧΝΝ θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο σχεδιασμός, η ανάλυση και τα αποτελέσματα που προκύπτουν από αρκετές σχετικές μελέτες βιοδεικτών είναι αμφιλεγόμενα(56).

Υπάρχουν παραδοσιακοί και νεότεροι βιοδείκτες σχετικοί με τη ΧΝΝ, όπως φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί.

Πίνακας 13 - Παραδοσιακοί και νεότεροι βιοδείκτες στη ΧΝΝ

Παραδοσιακοί βιοδείκτες ΧΝΝ	Νεότεροι βιοδείκτες ΧΝΝ
Κρεατινίνη	FGF-23
Κυστατίνη C	NGAL
Πρωτεϊνουρία	KIM-1 suPAR UMOD (πρωτεΐνη Tamm-Horsfall)

Οι νεότεροι βιοδείκτες είναι χημικές ουσίες των ούρων ή του ορού του αίματος, οι οποίοι παίζουν ρόλο, όχι μόνο στη βελτιστοποίηση της ακρίβειας της πρόβλεψης του κινδύνου στη ΧΝΝ, αλλά επίσης και στην ανακάλυψη νέων παθοφυσιολογικών μηχανισμών μέσα από τις οποίες αναπτύσσεται και εξελίσσεται η ΧΝΝ. Σ'αυτούς συμπεριλαμβάνονται η φλεγμονή και η ίνωση(2). Πιο αναλυτικά:

3.11.1. FGF-23

Πρόκειται για μια ορμόνη που παράγεται από τα οστεοκύτταρα και τους οστεοβλάστες και συμμετέχει στο ισοζύγιο ασβεστίου-φωσφόρου. Υψηλότερα επίπεδα FGF-23, σχετίζονται με πιο δυσμενή πρόγνωση στους ασθενείς με ΧΝΝ. Προς το παρόν δεν είναι απόλυτα καθορισμένος ο ρόλος του στην κλινική εκτίμηση και εξέλιξη της νόσου(57).

3.11.2. NGAL

Αυτός ο βιοδείκτης έχει μελετηθεί κυρίως για το ρόλο του στην οξεία νεφρική βλάβη. Πρόκειται για μία πρωτεΐνη, η οποία μεταφέρει σίδηρο και εκφράζεται έντονα στο επιθήλιο του άπω εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου, με σκοπό την τιτλοποίηση του, αναλόγως της ύπαρξης ή όχι οξείας βλάβης. Η μελέτη ARIC συσχέτισε το NGAL με την ύπαρξη και την πρόοδο της ΧΝΝ(58), ενώ η μελέτη MESA δεν απέδειξε κάποια συσχέτιση μεταξύ NGAL και ΧΝΝ(59).

3.11.3. KIM-1

Πρόκειται για μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη με μη σαφώς καθορισμένη λειτουργία, η οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες, δεν ανιχνεύεται σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και φυσιολογικούς δομικά νεφρούς. Μελέτες έχουν δείξει ότι μειωμένη KIM-1 στα ούρα, σχετίζεται με μειωμένο GFR σε ασθενείς με ΧΝΝ. Επίσης, οι Sabbisetti et al. έδειξαν ότι με την πρόοδο της ΧΝΝ, ανιχνεύεται συνεχώς αυξανόμενη KIM-1 στο αίμα των ασθενών(60).

3.11.4. suPAR

Πρόκειται για μία πρωτεΐνη, η οποία εκφράζεται στα ποδοκύτταρα, στο ενδοθήλιο των αγγείων και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυξημένα επίπεδα αυτού του βιοδείκτη, αντιστοιχούν αφενός μεν σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, χωρίς απαραίτητα καθορισμένο μηχανισμό αφετέρου δε σε παθολογία των σπειραμάτων, με κυριότερη την εμφάνιση πρωτοπαθούς εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης. Αυξημένα επίπεδα suPAR, σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΧΝΝ και επί προϋπάρχουσας, με χειρότερη πρόγνωση και περισσότερα συμβάματα. Φαίνεται επίσης, ότι το ένα τρίτο των ασθενών με GFR

>90ml/min/1.73m², έχουν αυξημένα επίπεδα suPAR, γεγονός που συνδέει το βιοδείκτη αυτό, όχι μόνο με νεφρική δυσλειτουργία, αλλά και με τη φλεγμονή ως συστηματικό φαινόμενο(61).

3.11.5. UMOD (Uromodulin ή πρωτεΐνη Tamm-Horsfall)

Πρόκειται για μια νεφρική γλυκοπρωτεΐνη, η οποία παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα που βρίσκονται στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Ο ρόλος της δεν είναι σαφώς διευκρινισμένος, ενώ δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που να εξηγούν τη σχέση της με την εμφάνιση, την εξέλιξη αλλά και την πρόγνωση της ΧΝΝ.

4.Λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας

4.1. Εισαγωγή

Η φυσιολογική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, απαιτεί συνδυασμένη ηλεκτρική διέγερση και σύσπαση, η οποία ακολουθείται από χάλαση. Λαμβάνοντας υπόψη την τριδιάστατη δομή της καρδιάς, η εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πίσω από αυτή, αποτελούν μια διαδικασία αρκετά πολύπλοκη. Παρόλο που η ηλεκτρική εκπόλωση των μυοκαρδιακών κυττάρων οδηγεί στη συστολή και η αναπόλωση στη διαστολική φάση της καρδιακής λειτουργίας, η φυσιολογική μηχανική δραστηριότητα, χαρακτηρίζεται από μεγάλο βαθμό ανομοιογένειας(62).

4.2. Η γεωμετρία της αριστερής κοιλίας

Η καρδιά θεωρείται σαν ένα ελλειπτικού σχήματος όργανο, του οποίου ο επιμήκης άξονας έχει κατεύθυνση από την κορυφή προς τη βάση(63). Θεωρητικά, θα

έπρεπε οι εγκάρσιες τομές της καρδιάς να εμφανίζουν κυκλική γεωμετρία. Όμως, εξαιτίας του καμπυλωτού σχήματος του οπισθοπλαγίου μυοκαρδιακού τοιχώματος και του επίπεδου σχήματος του προσθίου τοιχώματος(64), οι εγκάρσιες λήψεις του μυοκαρδίου, που λαμβάνονται με τη βοήθεια των σύγχρονων τεχνικών απεικόνισης, δεν είναι ακριβώς κυκλικές. Επιπλέον, η εσωτερική επιφάνεια του μυοκαρδίου, δεν είναι λεία και επίπεδη, εξαιτίας αφενός μεν των δοκιδώσεων αφετέρου δε των θηλοειδών μυών(63).

Επίσης, υπάρχουν διαφόρων ειδών ανομοιογένειες στο μυοκαρδιακό τοίχωμα και ανάλογα σε ποιά τμήμα του αναφερόμαστε. Για παράδειγμα, το μεσοκοιλιακό διάφραγμα είναι λεπτότερο του οπισθοπλαγίου τοιχώματος, ενώ παρατηρείται και σχετική λέπτυνση του μυοκαρδίου, όσο πλησιάζουμε προς την κορυφή της αριστερής κοιλίας(64).

4.3. Εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας

Κριτήριο της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, είναι ο όγκος παλμού (η ποσότητα του αίματος που εξωθείται σε κάθε συστολή) και η καρδιακή παροχή (όγκος παλμού επί τη συχνότητα). Η καρδιακή παροχή, μπορεί να μεταβληθεί ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού σε οξυγόνο, όπως συμβαίνει για παράδειγμα κατά τη διάρκεια της άσκησης. Οι αλλαγές στην καρδιακή παροχή είναι αποτέλεσμα είτε αλλαγών της καρδιακής συχνότητας είτε του όγκου παλμού είτε και των δύο.

Αυτό σημαίνει, ότι παράγοντες που επηρεάζουν την ένταση της συστολής, καθορίζουν και την καρδιακή παροχή. Η επίδραση του προφορτίου στη λειτουργική απόδοση της αριστερής κοιλίας καθορίζεται από την καμπύλη Frank-Starling. Επειδή η επίδραση της αλλαγής του μήκους μιας μυοκαρδιακής ίνας κατά τη διάρκεια της

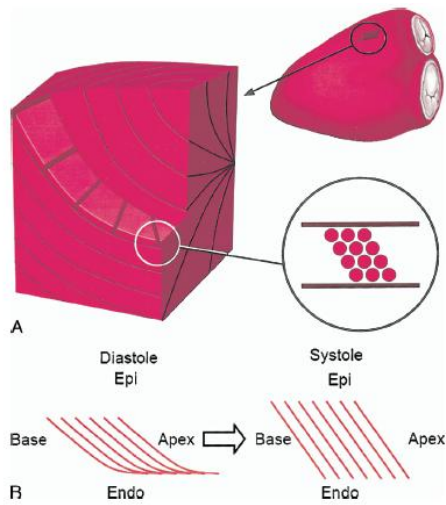
συστολής είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, χρησιμοποιείται αντίστοιχα ο τελοδιαστολικός όγκος ή η τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας.

Η συσπαστικότητα της αριστερής κοιλίας εκτιμάται συνήθως με τον υπολογισμό του κλάσματος εξώθησης (ΚΕ). Παρόλα αυτά, η μέθοδος αυτή είναι πολύ ευαίσθητη σε αλλαγές του προφορτίου αλλά και του μεταφορτίου. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο γίνεται προσπάθεια εύρεσης άλλων μεθόδων υπολογισμού έστω και κατά προσέγγιση της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας, οι οποίες να είναι ανεξάρτητες από της συνθήκες φόρτισής της. Επιπλέον, είναι ανάγκη να υπάρχει δυνατότητα εκτίμησης της συστολικής λειτουργίας και των επιμέρους μυοκαρδιακών τμημάτων, τα οποία είναι 17 μετά από συμφωνία τριών επιστημονικών κοινοτήτων (υπερηχοκαρδιογραφική, πυρηνικής ιατρικής, μαγνητικής τομογραφίας).

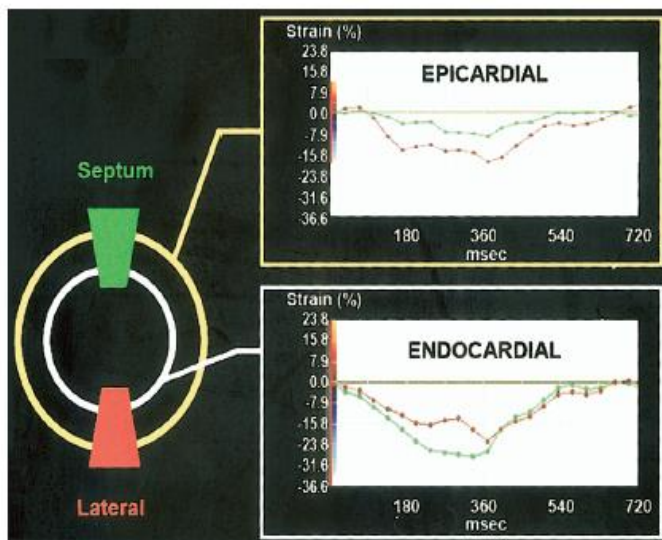
Τα μυοκαρδιακά κύτταρα βρίσκονται τοποθετημένα σε επίπεδα, παράλληλα τοποθετημένα με τον επιμήκη άξονα της καρδιάς. Εντός των επιπέδων αυτών, η διάταξη των μυοκαρδιακών κυττάρων ποικίλει. Αποτελείται από τρεις στιβάδες, μια ενδοκαρδιακή, μια επικαρδιακή και μια στη μέση, ανάμεσα από τις προηγούμενες δύο (Εικόνα 4). Είναι κυκλοτερής η φορά τους στη μέση στιβάδα, αλλά περιστρέφονται με ωρολογιακή φορά, δημιουργώντας μια αριστερόστροφη έλικα -60° επικαρδιακά και μία δεξιόστροφη έλικα $+60^\circ$ στο ενδοκάριο(65). Γενικά, τα μυοκαρδιακά κύτταρα είναι οργανωμένα σε στιβάδες με σύνδεση ανά 4 κύτταρα, γεγονός που προσφέρει περίπου 14% μείωση στο μήκος της μυοκαρδιακής ίνας και τελικά σε 40% αύξηση του πάχους των μυοκαρδιακών τοιχωμάτων, όταν οι γωνίες μεταξύ των διαφόρων στιβάδων, αλλάζουν(66).

Τα μυοκαρδιακά κύτταρα, έχουν τη δυνατότητα να συσπώνται και παθητικά, εξαιτίας της σύσπασης γειτονικών σε αυτά κυττάρων, με αποτέλεσμα, το

υπενδοκαρδιακό στρώμα μυοκαρδιακών κυττάρων, να συσπάται και άρα να βραχύνεται περισσότερο από το αντίστοιχο επικαρδιακό (Εικόνα 5) (67).



Εικόνα 4 - Α. Διάταξη μυοκαρδιακών κυττάρων εντός του μυοκαρδιακού μύος. Β. Κίνηση των μυοκαρδιακών στιβάδων κατά τη διάρκεια της συστολής. JACC 2006;48;2012-2025.



Εικόνα 5 - Διαφορά στη συσπαστική ικανότητα, μεταξύ υπενδοκαρδιακού και επικαρδιακού μυοκαρδίου. JACC 2006;48;2012-2025.

Έχοντας όλα αυτά υπόψη, αντιλαμβανόμαστε ότι οι διάφορες νεότερες μέθοδοι υπολογισμού ή/και εκτίμησης της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας,

πρέπει να έχουν σαν στόχο την προσέγγιση της συσπαστικότητας των επιμέρους μυοκαρδιακών τμημάτων σύμφωνα με την μικροανατομία που περιγράψαμε και όχι με βάση την προσέγγιση της καρδιάς στην ολότητά της ως όργανο. Επίσης, θα πρέπει όλες αυτές οι μέθοδοι, να έχουν συσχέτιση με τους κλασικούς δείκτες συστολικής λειτουργίας, κυριότερος των οποίων είναι το κλάσμα εξώθησης, καθώς τις προηγούμενες δεκαετίες αποτέλεσαν και αποτελούν έως σήμερα, την κορωνίδα της εκτίμησης της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

Η πιο συνηθισμένη μέθοδος υπολογισμού της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας όπως αναφέραμε προηγουμένως, είναι το ΚΕ. Είναι πολύ σημαντικός δείκτης της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και έχει συσχέτιση με τα συμπτώματα, την πρόγνωση, τα διάφορα συμβάματα και τις διάφορες επιπλοκές στις περισσότερες νόσους της καρδιάς. Με τον όρο ΚΕ, εννοούμε το ποσοστό επί τις εκατό του αίματος που εξωθείται από την αριστερή κοιλία κατά τη διάρκεια εκάστης συστολής, σε σχέση με τον ολικό τελοδιαστολικό όγκο της κοιλίας. Στην ούσια κρίνουμε το ΚΕ από το πόσο μικρός γίνεται ο τελοσυστολικός όγκος της κοιλίας. Στην πραγματικότητα, μπορεί να εκτιμηθεί ακόμα και οπτικά. Αλλά ας δούμε πιο αναλυτικά τις διάφορες μεθόδους με τις οποίες είναι δυνατόν να υπολογιστεί το ΚΕ.

4.3.1. Κλασικοί ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες συστολικής δυσλειτουργίας

4.3.1.1. Κλασματική βράχυνση

Η κλασματική βράχυνση, προκύπτει από τον υπολογισμό των διαμέτρων της αριστερής κοιλίας και οι φυσιολογικές τιμές είναι χαμηλότερες των αντιστοίχων που προκύπτουν με υπολογισμό των όγκων της αριστερής κοιλίας. Παρόλα αυτά, υπάρχει

απόλυτη συσχέτιση μεταξύ των τιμών αυτών. Μπορεί να υπολογιστεί και με άμεση διδιάστατη μέτρηση, αλλά συνήθως χρησιμοποιείται η μέθοδος του M-MODE, (68).

Δεν πρέπει να χρησιμοποιούμε την κλασματική βράχυνση, όταν οι διάμετροι δεν είναι ενδεικτικές της αριστερής κοιλίας, όπως για παράδειγμα συμβαίνει σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και τμηματικές διαταραχές κινητικότητας.

4.3.1.2. Simpson's biplane

Η μέθοδος αυτή μας επιτρέπει με σχετική ευκολία και ταχύτητα να υπολογίσουμε το ΚΕ ενός ασθενούς, με βάση τα δεδομένα που λαμβάνουμε από τον υπολογισμό των όγκων της αριστερής κοιλίας, τόσο στη συστολή όσο και στη διαστολή. Τα δεδομένα αυτά εξάγονται από δύο υπερηχογραφικές συνήθως λήψεις και γίνεται ενοποίησή τους, ώστε να προκύψει μία ενδιάμεση τιμή. Ουσιαστικά όμως όταν αναφερόμαστε στον ποσοτικό υπολογισμό της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, σε όλο το φάσμα των καρδιαγγειακών παθήσεων και σε απόλυτη συσχέτιση με όλες τις συννοσηρότητες, εννοούμε αυτή τη μέθοδο, γεγονός που έχει πιστοποιηθεί με κατευθυντήριες οδηγίες(69, 70).

ΚΕ=[Τελοδιαστολικός όγκος-Τελοσυστολικός όγκος/Τελοδιαστολικός όγκος]x%

Αν και η μέθοδος αυτή είναι η πιο συχνή μέθοδος υπολογισμού του ΚΕ, εντούτοις συχνά συναντά κανείς τεχνικές δυσκολίες που την καθιστούν πρακτικά ανεφάρμοστη. Η πιο συχνή τεχνική δυσκολία, είναι το κακό ακουστικό παράθυρο είτε λόγω σωματοδομής (π.χ. πυθοειδής ή τροπιδοειδής θώρακας ή άλλες συγγενείς διαμαρτίες) είτε λόγω άλλων συννοσηροτήτων, όπως είναι το εμφύσημα ή άλλα πνευμονολογικά νοσήματα. Το κακό ακουστικό παράθυρο δεν επιτρέπει την άριστη

ανίχνευση των ορίων του ενδοκαρδίου, με αποτέλεσμα να είναι αδύνατος ο υπολογισμός των όγκων της αριστερής κοιλίας.

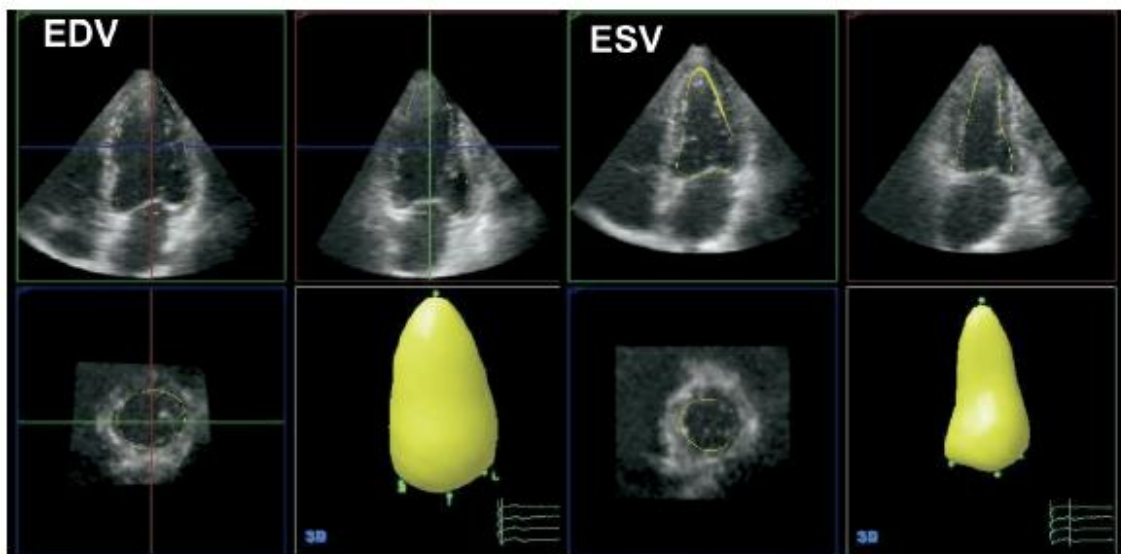
Άλλη τεχνική δυσκολία είναι οι διαταραχές κινητικότητας των μυοκαρδιακών τοιχωμάτων, κυρίως σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, είναι συχνά προτιμότερο να χρησιμοποιεί κανείς την οπτική εκτίμηση του ΚΕ. Τέλος, ο δυσυγχρονισμός των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας, καθιστά τον υπολογισμό του ΚΕ δυσχερή, κυρίως σε ασθενείς είτε με αποκλεισμό σκέλους είτε με κολπική μαρμαρυγή (κΜ). Στην πρώτη περίπτωση, οι υπολογιζόμενοι όγκοι με βάση τον ορισμό της τελοδιαστολής και της τελοσυστολής ηλεκτροκαρδιογραφικά, δεν αντιστοιχούν στον μικρότερο και στον μεγαλύτερο όγκο της αριστερής κοιλίας. Αυτό το τεχνικό ζήτημα, επιλύεται με τον υπολογισμό των όγκων με βάση την οπτική εκτίμηση του ποιός είναι ο μεγαλύτερος και ποιός ο μικρότερος, ανεξαρτήτως της συσχέτισης με το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Στην περίπτωση της κΜ, όπου υπάρχουν ανάλογα με το ρυθμό, διαφορετικοί όγκοι από συστολή σε συστολή, το πρόβλημα επιλύεται με τον υπολογισμό πολλών όγκων και την εξαγωγή των μέσων όρων τους(71).

4.3.1.3. Τριδιάστατη υπερηχογραφία

Η ανάπτυξη τα τελευταία χρόνια της τριδιάστατης υπερηχογραφίας, έχει βοηθήσει όχι μόνο στον πιο ακριβή υπολογισμό της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, αλλά και στην ταχύτερη εξαγωγή των δεδομένων. Η αυτοματοποίηση που προσφέρουν τα νεότερα λειτουργικά συστήματα, οδήγησαν σε βελτίωση των αποτελεσμάτων. Η προσθήκη στη μέθοδο αυτή ενδοφλεβίου υλικού ηχοαντίθεσης, έχει βελτιώσει ακόμα πιο πολύ την ποιότητα της εικόνας, αλλά και τα αποτελέσματα. Η τριδιάστατη υπερηχογραφία, δεν έχει το μειονέκτημα της

γεωμετρικής ασάφειας κι έτσι επιτυγχάνεται ουσιαστικά η ακρίβεια, ειδικά σε ασθενείς με ασύμμετρες καρδιακές ανωμαλίες, όπως μετεμφραγματικό ανεύρυσμα ή συγγενείς καρδιοπάθειες (Εικόνα 6 και 7).

Η τριδιάστατη υπερηχογραφία, έχει στην πραγματικότητα δύο πολύ βασικά μειονεκτήματα: α) το γεγονός ότι εξαρτάται απόλυτα από την ποιότητα των διδιάστατων εικόνων των οποίων άλλωστε αποτελεί ανασύσταση και β) το γεγονός ότι δεν είναι πάντοτε διαθέσιμη. Το τελικό ΚΕ είναι συνήθως μικρότερο από το αντίστοιχο όπως αυτό προκύπτει από το διδιάστατο υπερηχογράφημα, εξαιτίας όλων των λόγων που αναφέραμε πιο πάνω. Παρόλα αυτά, φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των δύο τιμών.

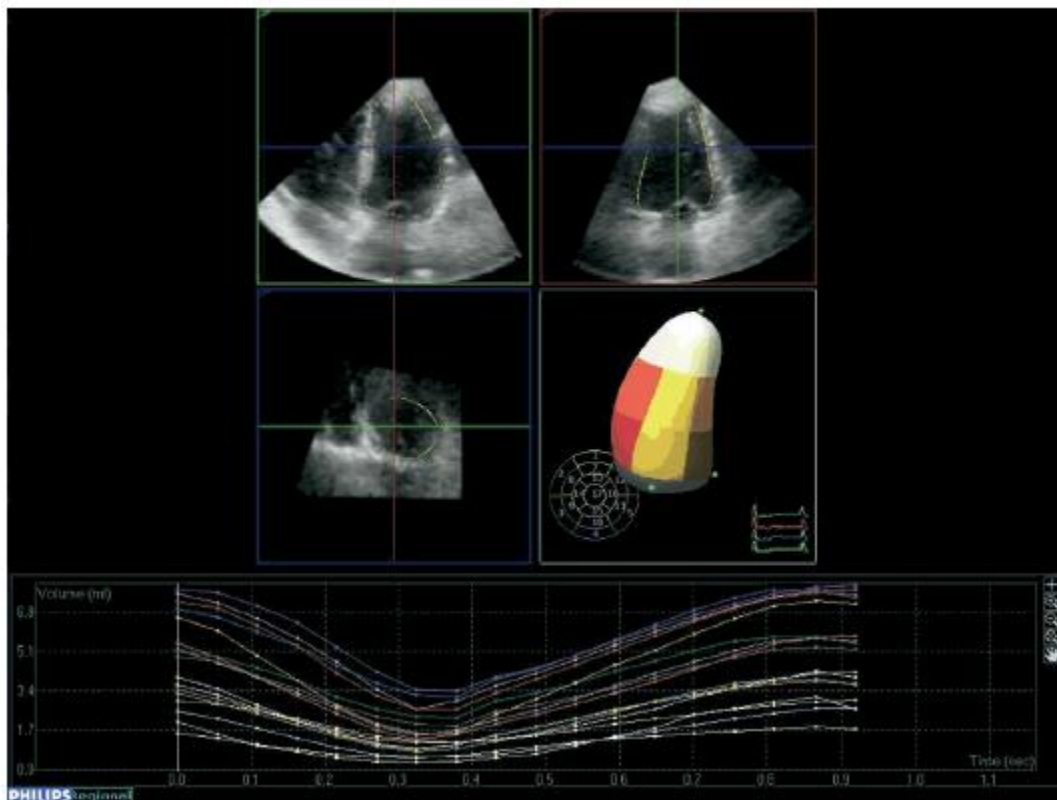


EDV=end-diastolic volume; ESV=end-systolic volume

Εικόνα 6 - Υπολογισμός του ΚΕ, με τη βοήθεια της τριδιάστατης υπερηχογραφίας.

J Am Soc Echocardiogr 2007;20:213-233.

Ο υπολογισμός της συστολικής ικανότητας των επιμέρους μυοκαρδιακών τμημάτων, είναι ένα ακόμα προσόν της τριδιάστατης υπερηχογραφίας. Τα μυοκαρδιακά τμήματα μπορούν να διατηρούν το καθένα τη δική του συστολική λειτουργία, ανεξάρτητα της συνολικής συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Αυτό είναι πολύ σημαντική γνώση, γιατί αν συνδυαστεί με τη μελέτη παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, προκύπτουν πληροφορίες σχετικά με την αγγειακή κατανομή των διαταραχών κινητικότητας, πολύ πιο αντικειμενικά υπολογισμένες σε σχέση με την παραδοσιακή οπτική εκτίμηση(72).



Εικόνα 7 - Εκτίμηση των τμηματικών διαταραχών κινητικότητας με τη βοήθεια της τριδιάστατης υπερηχογραφίας. J Am Soc Echocardiogr 2007;20:2113-233.

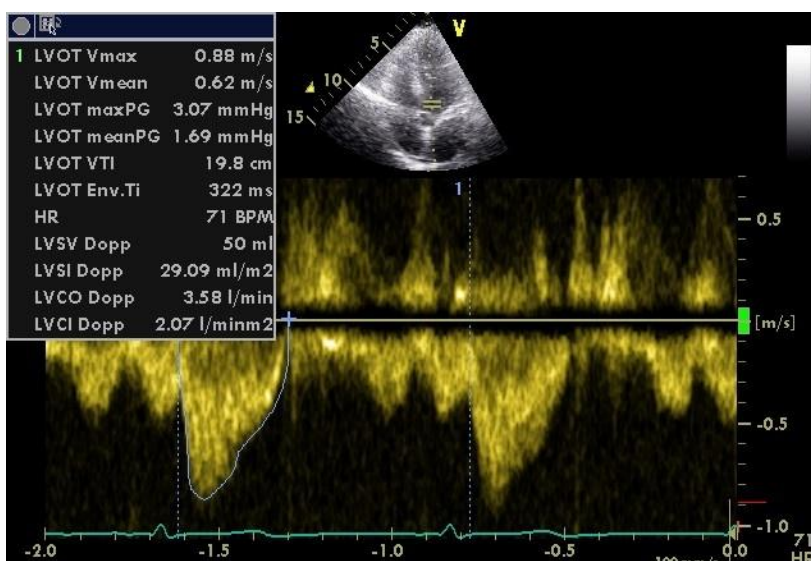
4.3.1.4. Αιμοδυναμικές μέθοδοι υπολογισμού της συστολικής λειτουργίας

Η υπερηχογραφική προσέγγιση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, με τη βοήθεια του Doppler, δίνει κι αυτή με τη σειρά της, πολύ σημαντικές πληροφορίες. Χρειάζονται οι εξής παράμετροι: Όγκος παλμού, καρδιακή παροχή, καρδιακός δείκτης. Στην πραγματικότητα, το μόνο που είναι απαραίτητο είναι ο υπολογισμός του ολοκληρώματος των ταχυτήτων στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, η διάμετρος του χώρου εξόδου και οι σφύξεις του ασθενούς τη στιγμή της εξέτασης.

Η μέθοδος αυτή είναι απλή και γρήγορη, αλλά έχει ως πολύ βασικό μειονέκτημα το γεγονός ότι στηρίζεται στη διάμετρο του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας, ο υπολογισμός της οποίας προκύπτει μετά από πολλές παραδοχές σχετικές με το φυσικό και ανατομικό σχήμα του (Εικόνα 8). Το πιο ιδανικό θα ήταν να γίνεται υπολογισμός της διαμέτρου με αξονική τομογραφία, μέθοδος η οποία δεν είναι πάντοτε άμεσα διαθέσιμη και επίσης έχει πολύ περισσότερη ακτινοβολία για τον ασθενή σε αντίθεση με το ηχοκαρδιογράφημα, το οποίο δεν έχει ακτινοβολία.

Η μέθοδος αυτή έχει κλινική χρησιμότητα τόσο σε παθήσεις με διατηρημένη μυοκαρδιακή συστολική λειτουργία, όσο και με μειωμένη. Συνήθως συμπληρώνει τις πληροφορίες που λαμβάνουμε με τη μέθοδο του Simpson προσθέτοντας και την αιμοδυναμική διάσταση και άρα έχει άμεση συσχέτιση με την κλινική εικόνα του ασθενούς(70, 73-76). Επειδή συνήθως χρησιμοποιούμε το διδιάστατο υπερηχογράφημα για τον υπολογισμό του, κάνουμε συνήθως την παραδοχή ότι ο χώρος εξόδου έχει κυλινδρικό σχήμα, κάτι που γενικά δεν ισχύει, καθώς τις πιο πολλές φορές έχει σχήμα οβάλ. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να γίνεται λάθος στη μέτρησή του. Το σφάλμα αυτό

οδηγεί σε ακόμα πιο λάθος αποτελέσματα, καθώς στον υπολογισμό του όγκου παλμού ηχοκαρδιογραφικά, η διάμετρος του χώρου εξόδου είναι υψωμένη στο τετράγωνο.

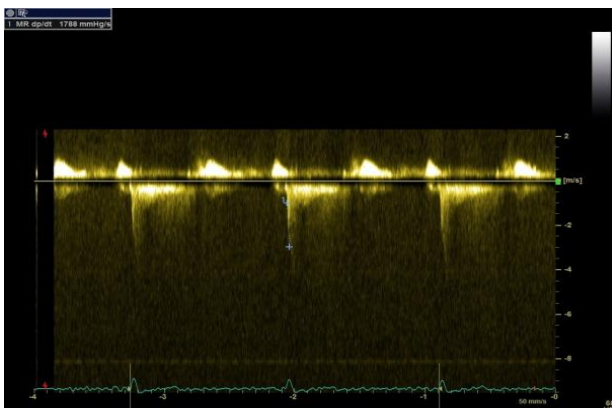


Εικόνα 8 - Υπολογισμός του όγκου παλμού μέσω του ολοκληρώματος ταχυτήτων στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας. Εικόνα αρχείου.

Μία ακόμα αιμοδυναμική μέθοδος υπολογισμού της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, είναι ο ρυθμός αύξησης της πίεσης εντός της κοιλίας, κατά τη διάρκεια κάθε συστολής (dP/dt) (Εικόνα 9). Με πιο απλά λόγια, αυτό σημαίνει ότι όσο πιο γρήγορα καταφέρνει η κοιλία να αποκτήσει και να αυξήσει την πίεσή της, τόσο πιο καλή είναι η συστολική της λειτουργία. Αν λάβει κανείς υπόψη του το νόμο του Bernoulli και πιο συγκεκριμένα την τροποποιημένη μορφή του, είναι δυνατόν να υπολογίσει το dP/dt .

Υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στη χρήση της μεθόδου αυτής: α) Είναι πάντοτε αναγκαία η παρουσία έστω και μικρής μιτροειδικής ανεπάρκειας για να είναι εφαρμόσιμη η μέθοδος, β) δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε περιπτώσεις οξείας μιτροειδικής ανεπάρκειας, γ) η μέθοδος αυτή δεν είναι εντελώς ανεξάρτητη από τις

όποιες μεταβολές στο προφόρτιο και δ) ακόμα και μικρές διαφορές ή μικρά λάθη στον υπολογισμό της κλίσης πίεσης, είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε σοβαρά και μεγάλα λάθη στον υπολογισμό του dP/dt . Γι' αυτό το λόγο η μέθοδος αυτή δεν αποτελεί μέρος της καθημερινής κλινικής πράξης.



Εικόνα 9- Υπολογισμός του dP/dt . Εικόνα αρχείου.

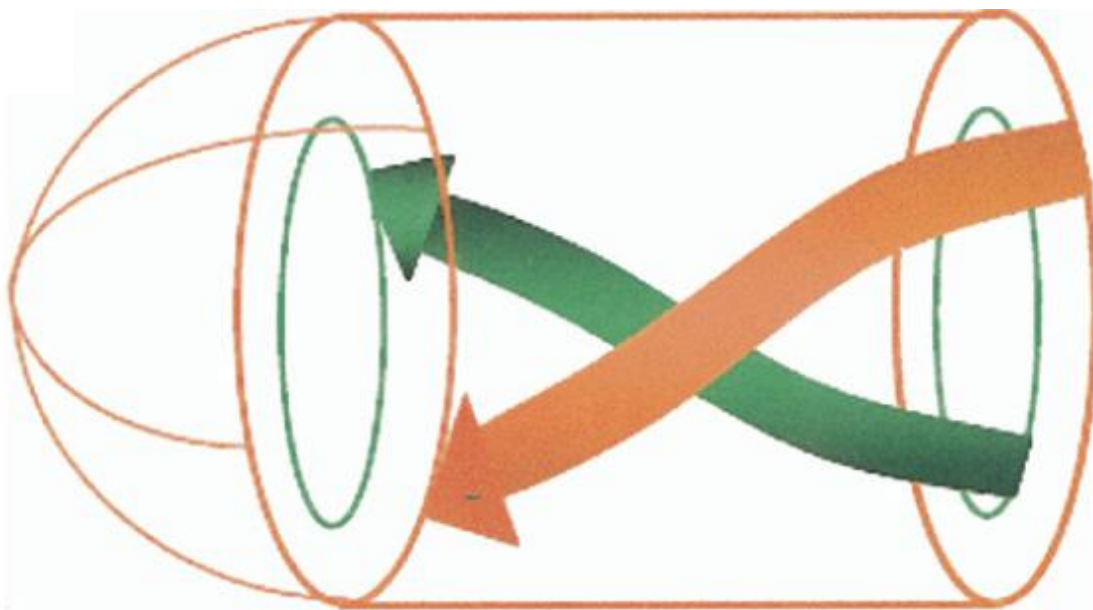
4.3.2. Νεότεροι ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες συστολικής δυσλειτουργίας

Όπως έχει προαναφερθεί, η συνολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, είναι αποτέλεσμα τόσο της σύσπασης όσο και της χάλασής της. Ουσιαστικά, πρόκειται για έναν εξειδικευμένο αρχιτεκτονικό μηχανισμό που προκαλεί και τα δύο σε διαφορετικές φάσεις του καρδιακού κύκλου. Ο μηχανισμός αυτός αποτελείται από δύο σειρές μυοκαρδιακών ινών με ελικοειδή-σπιροειδή διαμόρφωση και αντίθετη φορά. Μια δεξιόστροφη μυοκαρδιακή έλικα που ξεκινάει από το ενδοκάρδιο και καταλήγει σε μια αριστερόστροφη έλικα στο επικάρδιο. Η σύσπαση των μυοκαρδιακών ινών καθορίζει αλλαγές στο σχήμα και στο μέγεθος της αριστερής κοιλίας με τελικό αποτέλεσμα την επιμήκη, την κυκλοτερή και την ακτινική πάχυνση του μυοκαρδίου.

Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, όπως αυτό έχει έως τώρα δειχτεί ότι μπορεί να υπολογιστεί με αρκετές παραδοχές με βάση τις μεθόδους που έχουν αναφερθεί πιο πάνω στο κείμενο, δεν λαμβάνει υπόψη του τον παθοφυσιολογικό ρόλο των διαφόρων παραμέτρων της σύσπασης της αριστερής κοιλίας (επιμήκης ή γραμμική, κυκλωτερής ή στροφική και ακτινική ή διατμητική παραμόρφωση). Η τεχνική της διδιάστατης μελέτης παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας με τη μέθοδο του speckle tracking echocardiography (2D-STE), είναι μια νέα μέθοδος που αναγνωρίζει όλες αυτές τις παραμέτρους. Δεν λαμβάνει υπόψη της ιδιαίτερα το προφόρτιο καθώς και άλλες δομικές ανωμαλίες της αριστερής κοιλίας και μεθοδολογικά έχει συγκριθεί με τη μέθοδο sonomicrometry και τη σημασμένη μαγνητική καρδιάς. Το όφελος από τη χρήση αυτής της τεχνικής είναι ότι χρησιμοποιείται όλη η κίνηση του μυοκαρδίου στην πραγματικότητα και όχι μια διδιάστατη μονοαξονική εκτίμησή της(69, 77, 78). Η πραγματική ουσιαστικά αξία αυτής της τεχνικής είναι ότι μπορεί να δώσει πληροφορίες για όλα τα επίπεδα κίνησης της αριστερής κοιλίας στον ίδιο χρόνο εξέτασης.

Άλλη μια σημαντική δυνατότητα που προκύπτει με τη χρήση αυτής της τεχνικής, είναι η μελέτη της πραγματικής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και όχι μόνο η μελέτη της πάχυνσής της. Αυτό εξηγείται παθοφυσιολογικά με βάση την ανατομική περιγραφή των μυοκαρδιακών ινών που δόθηκε πιο πριν. Κατά τη διάρκεια ενός καρδιακού κύκλου, ο μυοκαρδιακός μυς στο σύνολό του πραγματοποιεί μια κίνηση που μοιάζει με "στύψιμο". Δεν υπάρχει δυστυχώς ακριβής όρος στα ελληνικά για να περιγράψει αυτό το φαινόμενο, αλλά στη διεθνή βιβλιογραφία, αυτό αναφέρεται ως συστολικό "TWIST" (ο πιο κοντινός στην ελληνική όρος, θα μπορούσε να είναι στρέψη) της αριστερής κοιλίας και διαστολικό "UNTWIST" (Εικόνα 10). Πιο συγκεκριμένα, αν μπορούσαμε να παρατηρήσουμε την καρδιά από την κορυφή της, θα

λέγαμε ότι κατά τη διάρκεια της συστολής η κορυφή κάνει TWIST με φορά αντιωρολογιακή σε σχέση με τη βάση(69, 79, 80).



Εικόνα 10 - Μοντέλο που επεξηγεί την παραμόρφωση του μυοκαρδίου σε σχέση με την κίνηση της βάσης και της κορυφής της καρδιάς. J Am Coll Cardiol. 2006 Nov 21;48(10):2012-25

Η χαρακτηριστική αυτή διάταξη των μυοκαρδιακών ινών, μπορεί να εξηγήσει τη σύνθετη κίνηση της καρδιάς ως σύνολο. Η κίνηση αυτή του μυοκαρδίου, μπορεί να αποδοθεί μηχανιστικά με δύο τρόπους. Ο πρώτος είναι ως μετακίνηση (cm) και ο δεύτερος είναι ως ιστική ταχύτητα (cm/sec). Κάθε ένα από τα τρία είδη παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (επιμήκης ή γραμμική, κυκλοτερής ή στροφική και ακτινική ή διατμητική), έχει τη δική του μέθοδο ανάλυσης. Έτσι, η παραμόρφωση που από εδώ και στο εξής θα ονομάζεται strain με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, μπορεί να αποδοθεί σαν επιμήκες strain ($\epsilon\%$), όταν αυτό αφορά την επιμήκη κίνηση των μυοκαρδιακών ινών (Εικόνα 11). Αντίστοιχα και ο ρυθμός παραμόρφωσης του μυοκαρδίου στον επιμήκη

άξονα, αποδίδεται σαν strain rate (ϵ'/sec) σύμφωνα με την ονοματολογία που προκύπτει από τη διεθνή βιβλιογραφία(81, 82).

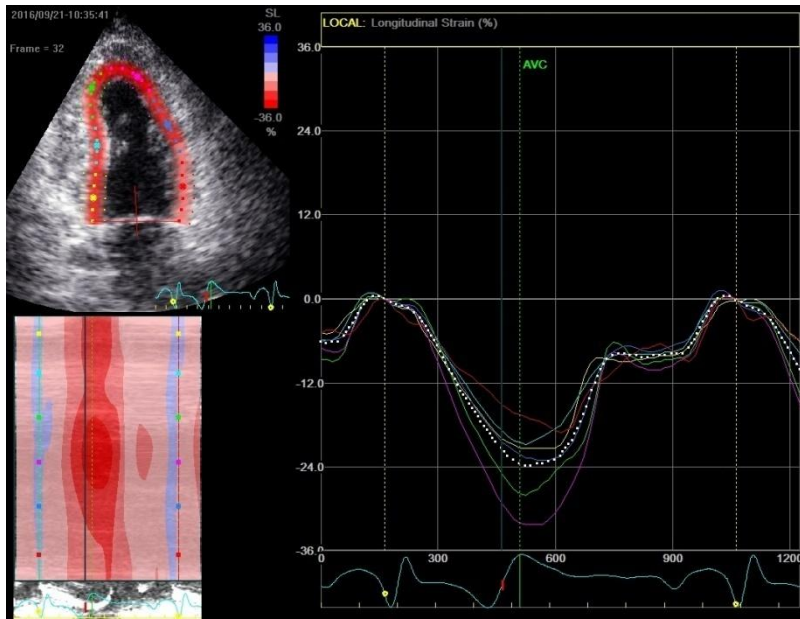
Αντίστοιχα με τη γραμμική παραμόρφωση, η στροφική παραμόρφωση μπορεί να αποδοθεί ως περιστροφή (rotation - θ°), τόσο της κορυφής όσο και της βάσης. Επίσης, μπορεί όπως έχει αναφερθεί και πριν, να αποδοθεί κι ως στρέψη (TWIST - φ°) της αριστερής κοιλίας και με ακόμα μεγαλύτερη ακρίβεια ως συστροφή (torsion - φ°/cm) κατά τη συστολική φάση του καρδιακού κύκλου.

Το strain της αριστερής κοιλίας, δηλαδή η παραμόρφωσή της σε οποιοδήποτε άξονα, εξηγείται με το βαθμό παραμόρφωσης ενός υλικού σε σχέση με το αρχικό του μήκος. Αυτό συμβαίνει λόγω της επίδρασης κάποιου stress πάνω στο υλικό. Με αυτόν τον τρόπο προκαλείται βράχυνση ή συμπίεση και διάταση ή επιμήκυνση στο υλικό, οπότε και το strain χαρακτηρίζεται αντίστοιχα θετικό ή αρνητικό. Αντίστοιχα με αυτό, ως strain rate χαρακτηρίζεται τελικά ο ρυθμός με τον οποίο πραγματοποιείται αυτή η παραμόρφωση (sec^{-1}). Έξ' αυτών εξάγεται το συμπέρασμα ότι η αριστερή κοιλία δεν κινείται μονοδιάστατα και συνεπώς έχει τρία γραμμικά strain. Το επίμηκες, το κυκλοτερές και το ακτινικό. Πιο συγκεκριμένα, κατά τη συστολή παρατηρείται επιμήκης βράχυνση του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας, γι' αυτό και το επίμηκες strain έχει αρνητικό πρόσημο. Αντίστοιχα, το κυκλοτερές strain έχει κι αυτό αρνητικό πρόσημο (Εικόνα 12). Αντίθετα, το ακτινικό strain (Εικόνα 13), έχει κατεύθυνση προς το κέντρο της αριστερής κοιλίας και άρα έχει θετικό πρόσημο(83). Το TWIST έχει θετική τιμή (Εικόνα 14).

Υπήρξαν διάφοροι τρόποι υπολογισμού της παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας ηχοκαρδιογραφικά. Η πιο εξελιγμένη όμως μέθοδος είναι το "speckle tracking", τόσο σε διδιάστατο όσο και σε τριδιάστατο επίπεδο. Γίνεται ουσιαστικά

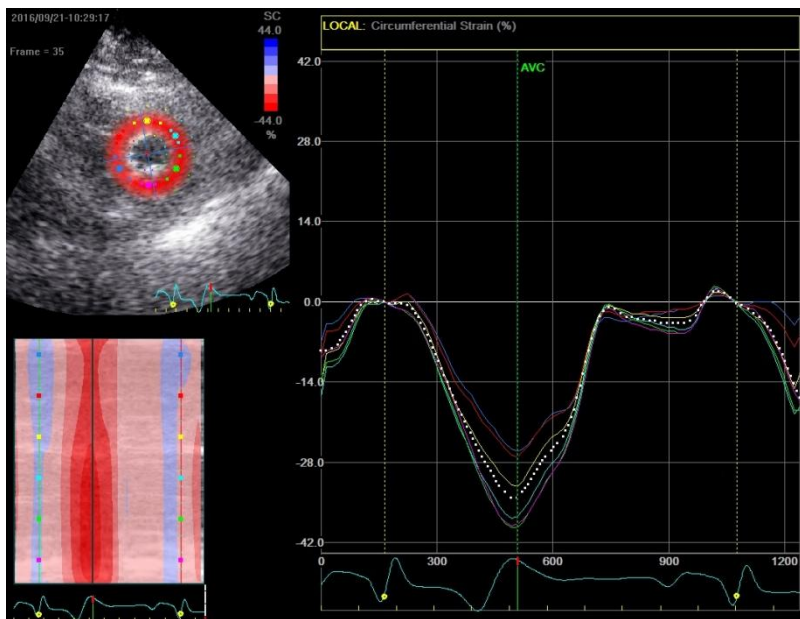
παρακολούθηση μικρών ηχητικών σημείων εντός της αριστερής κοιλίας. Η δέσμη του υπερήχου, ταξιδεύοντας εντός του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας, το οποίο είναι ένα ανομοιογενές υλικό, συναντά ουσιαστικά δύο ειδών δομές. Αυτές που είναι μεγαλύτερες σε μέγεθος από το μήκος κύματος κι αυτές που είναι μικρότερες σε μέγεθος από το μήκος κύματος. Όταν συναντά μία από τις πρώτες, τότε ανακλάται και δίνει την κλασική ηχοκαρδιογραφική εικόνα είτε διδιάστατη είτε τριδιάστατη. Στην άλλη περίπτωση, το ηχητικό κύμα σκεδάζεται προς διάφορες κατευθύνσεις. Έτσι δημιουργούνται δευτερογενή ηχητικά κύματα. Τα υλικά αυτά ονομάζονται Rayleigh's scatterers. Ανάλογα με τη φάση που βρίσκονται τα κύματα αυτά, άλλοτε ενισχύονται και άλλοτε μειώνονται και δημιουργείται ένα τελικό προϊόν, ένα απεικονιστικό πεδίο, που παρουσιάζει ανώμαλο διάστικτο μοτίβο εκ παρεμβολής. Αυτά τα σημεία λέγονται "κουκκίδες" (speckles)(84, 85). Αυτά τα speckles αποτελούν ουσιαστικά ακουστικούς δείκτες μικρού μεγέθους, οι οποίοι βρίσκονται εντός του μυοκαρδίου. Με βάση το διαφορετικό αλγόριθμο κάθε κατασκευαστή είναι δυνατή η παρακολούθηση στο χώρο και το χρόνο ομάδων από speckles. Αυτό είναι εφικτό να γίνει σε πολλαπλές περιοχές του μυοκαρδίου ταυτόχρονα(86, 87).

Με την παρακολούθηση των speckles χωροχρονικά, προκύπτει η καμπύλη μετακίνησης του αντίστοιχου μυοκαρδιακού τμήματος στη διάρκεια του καρδιακού κύκλου (displacement-cm). Από τη μετακίνηση, μπορεί να προκύψει και η καμπύλη της ιστικής ταχύτητας (χρονική παράγωγος, velocity-cm/sec). Από την παρακολούθηση της σχετικής μετακίνησης δύο ή περισσότερων περιοχών με speckles, αντίστοιχα προκύπτει η χωρική παράγωγος, η οποία είναι η καμπύλη του strain ($\epsilon\%$) και από τη χρονική παράγωγο του strain, η καμπύλη του strain rate (ρυθμός παραμόρφωσης, ϵ'/sec)(88, 89).



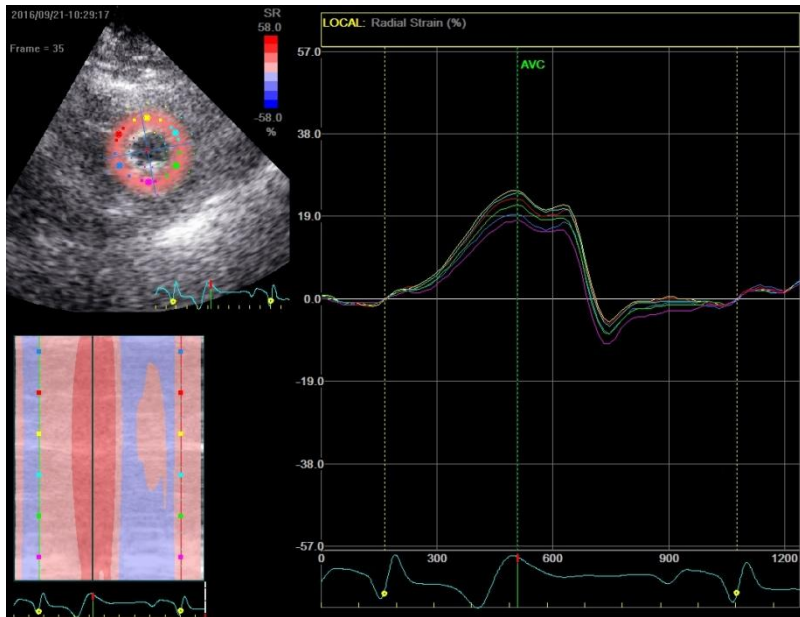
Εικόνα 11 - Υπολογισμός επιμήκους παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας.

Εικόνα αρχείου.

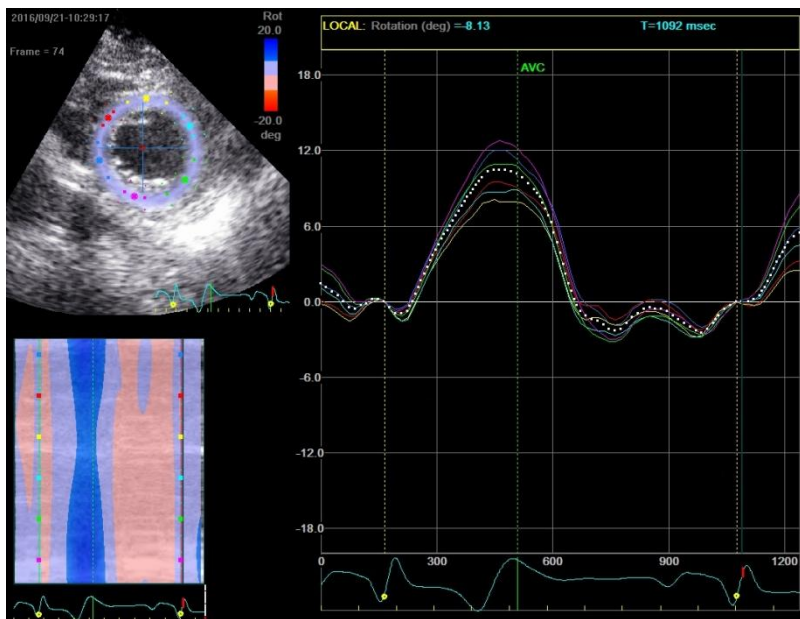


Εικόνα 12 - Υπολογισμός στρωφικής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας.

Εικόνα αρχείου.



Εικόνα 13 - Υπολογισμός ακτινικής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Εικόνα αρχείου.



Εικόνα 14 - Υπολογισμός TWIST αριστερής κοιλίας. Εικόνα αρχείου.

4.3.2.1. Εφαρμογές των νεότερων ηχοκαρδιογραφικών δεικτών συστολικής δυσλειτουργίας σε διάφορες παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος

Οι παράμετροι της παραμόρφωσης που εξηγήθηκαν στο ανωτέρω κείμενο, μπορούν να βοηθήσουν όχι μόνο στη διάγνωση, αλλά να συμβάλλουν και στην πρόγνωση των ασθενών με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Στους ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια γνωρίζουμε ότι η συστολική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας είναι επηρεασμένη σε όλους τους άξονές της (γραμμική, στροφική, ακτινική παραμόρφωση). Πολύ συχνά δε, παρατηρείται χαρακτηριστική αναστροφή στην κατεύθυνση περιστροφής της αριστερής κοιλίας και πιο συγκεκριμένα έχουμε αντιωρολογιακή περιστροφή της βάσης και ωρολογιακή στροφή της κορυφής(90).

Αρκετά συχνά επίσης, σε ασθενείς με πολύ μεγάλη έκπτωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, παρατηρείται περιστροφική κίνηση τόσο της βάσης όσο και της κορυφής της καρδιάς, προς την ίδια κατεύθυνση (rigid body rotation). Φαίνεται επίσης να υπάρχουν τιμές κατωφλίου για το επίμηκες strain, που καθορίζουν και την πραγματική κακή πρόγνωση των ασθενών με σοβαρή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, με προγνωστική αξία μεγαλύτερη από αυτής του κλάσματος εξώθησης. Η χρήση της μελέτης παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας προσφέρει εξαιρετικά αποτελέσματα και στους ασθενείς με υποκλινική στεφανιαία νόσο είτε από μόνη της είτε σαν ένα επιπλέον διαγνωστικό εργαλείο κατά τη διάρκεια μιας αναίμακτης δοκιμασίας ισχαιμίας, όπως είναι το διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα με χορήγηση θετικών ινότροπων ουσιών, όπως είναι η δοβουταμίνη ή με χορήγηση αγγειοδιασταλτικών κατά βάση ουσιών, όπως είναι η διπυριδαμόλη. Στην περίπτωση αυτή, υπάρχει η δυνατότητα αναγνώρισης του ισχαιμικού υποστρώματος και η

ποσοτικοποίηση του ισχαιμικού φορτίου. Οι νεότερες ηχοκαρδιογραφικές τεχνικές δίνουν τη δυνατότητα για περιοχική εντόπιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Παρατηρείται παράταση της διάρκειας της πρώιμης συστολικής επιμήκυνσης κατά την ισοογκωτική συστολή. Αντίστοιχα, παρατηρούμε επιδείνωση του συνολικού strain και strain rate(91-94).

Οι νεότερες αυτές τεχνικές κατά βάση χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση υποκλινικής συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Οι ασθενείς με οξεία μυοκαρδίτιδα ειδικά όταν αυτή προκαλείται από κάποιον ιό, παρουσιάζουν μείωση τόσο στο γραμμικό όσο και στο κυκλοτερές strain της αριστερής κοιλίας. Αυτό είναι δυνατόν να συμβεί ακόμα και σε ασθενείς, οι οποίοι παρά τη νόσο δεν έχουν διαταραχές της κινητικότητας στο βασικό ηχοκαρδιογράφημα. Το εύρημα αυτό έχει άμεση παθοφυσιολογική συσχέτιση με τα ευρήματα τέτοιου τύπου ασθενών σε μαγνητική τομογραφία καρδιάς, στην οποία στην περίπτωση αυτή θα χορηγηθεί και επιπλέον γαδολίνιο και αναμένεται ενίσχυση σήματος στις εμφραγματικές περιοχές. Η κορυφαία υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια χαρακτηρίζεται από παθολογική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας στον επιμήκη άξονα, στα κορυφαία τμήματα σε σχέση με τα βασικά τμήματα κι αυτό το εύρημα είναι παθογνωμονικό για τη νόσο(95).

Σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση που φαίνεται να διατηρούν τη συστολική λειτουργία της αριστερής τους κοιλίας, όπως αυτή υπολογίζεται με την τεχνική του κλάσματος εξώθησης, παρατηρείται μείωση του συνολικού επιμήκους strain, γιατί προκαλείται λόγω της συγκεντρικής υπερτροφίας ίνωση των υπενδοκάρδιων κατά βάση μυοκαρδιακών ινών. Στις περιπτώσεις αυτές προκαλείται αντιρροπιστικά αύξηση του κυκλοτερούς και του ακτινικού strain, αν και η αντιρρόπηση αυτή συνήθως δεν έχει μεγάλη διάρκεια. Στους ασθενείς αυτούς παρατηρείται και μείωση του TWIST της

αριστερής κοιλίας, σαν αποτέλεσμα της μυοκαρδιακής ίνωσης. Με παρόμοιο μηχανισμό προκαλείται διαταραχή στη συστολική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Εδώ ο μηχανισμός είναι οι διαταραχές του μεταβολισμού, η μικροαγγειοπάθεια, η υπερτροφία του μυοκαρδίου και η ίνωσή του. Επηρεάζεται κυρίως η επιμήκης ή γραμμική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Σε αντίθεση με τους υπερτασικούς ασθενείς, η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και εδώ πιο συγκεκριμένα ο γλυκαιμικός έλεγχος, έχουν δείξει βελτίωση στο συνολικό επίμηκες strain των ασθενών αυτών(96-98).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι ασθενείς με στένωση αορτικής βαλβίδας, καθώς με τη βοήθεια της μελέτης παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας που έχει αναφερθεί πιο πάνω στο κείμενο, είναι δυνατόν να γίνει υποκλινική διάγνωση της συστολικής δυσλειτουργίας και έτσι να καθοριστεί ποιοί ασθενείς έχουν πραγματικά σοβαρή συμπτωματική νόσο, χωρίς να χρειάζεται άλλη μέθοδος διερεύνησής τους (π.χ. δοκιμασία κόπωσης). Επιπλέον, στην υποομάδα ασθενών της κατηγορίας αυτής με σοβαρή αορτική στένωση χαμηλής παροχής, ο υπολογισμός του συνολικού επιμήκους strain, παίζει επιπλέον ρόλο και στον καθορισμό της πρόγνωσης τους(99, 100). Αντίστοιχα, ασθενείς με οργανική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, έχουν μειωμένο τόσο το επίμηκες όσο και το κυκλοτερές strain. Στην περίπτωση αυτή, ο αντιρροπιστικός μηχανισμός είναι ξανά η διατήρηση της έντονης στροφικής κίνησης της κορυφής της αριστερής κοιλίας. Η χρήση των νεότερων ηχοκαρδιογραφικών τεχνικών στους ασθενείς αυτούς είναι πολύ σημαντική και κατά τη διάρκεια μιας ηχοκαρδιογραφικά υποβοηθούμενης δοκιμασίας κόπωσης, καθώς έχει φανεί ότι αποτυχία του ασθενούς να βελτιώσει στην περίπτωση αυτή το συνολικό επίμηκες strain του κατά 2%, θεωρείται κακό προγνωστικό σημείο για την μετεγχειρητική του κλινική

πορεία. Αντίστοιχα, σε ασθενείς με δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, λόγω στεφανιαίας νόσου, η μελέτη της παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, μπορεί να μας δώσει πληροφορίες για την ποιότητα των ισχαιμικών μυοκαρδιακών τοιχωμάτων και τη σχέση τους με την χωροταξία της ανεπάρκειας(101, 102).

4.4. Εκτίμηση και μορφολογικά χαρακτηριστικά της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας

Η διαστολή αποτελεί τη φάση του καρδιακού κύκλου στην οποία η κοιλία επιστρέφει στη φυσιολογική της μορφολογία μετά το στάδιο της συστολής και πληρούται με αίμα, προερχόμενο από τον κόλπο. Αυτό επιτυγχάνεται με την επιστροφή των καρδιακών μυϊκών ινών στο φυσιολογικό τους μήκος, με αποτέλεσμα την συνολική χάλαση της κοιλίας, γεγονός που την καθιστά έτοιμη να δεχτεί όγκο αίματος χωρίς υπό φυσιολογικές συνθήκες να αυξηθούν οι πιέσεις πλήρωσης(103, 104).

Για να συμβεί αυτό, θα πρέπει τα επίπεδα του ασβεστίου στο κυτοσόλιο να μειωθούν. Η διαδικασία αυτή απαιτεί ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη, adenosine triphosphate) και φωσφορυλίωση της φωσφολαμπάνης, ώστε το ασβέστιο να εισέλθει στο σαρκοπλασματικό δίκτυο κι έτσι σε συνδυασμό με τη φωσφορυλίωση της τροπονίνης I, να ξεκινήσει η διαδικασία της χάλασης(105, 106).

Η διαστολική περίοδος, αποτελείται από 4 στάδια: α) την ισοογκωτική χάλαση, κατά τη διάρκεια της οποίας η πίεση στην κοιλία ελαττώνεται απότομα καθώς κλείνει η αορτική βαλβίδα και ξεκινά η χάλαση, β) την ταχεία πλήρωση, στην οποία η μιτροειδής βαλβίδα ανοίγει και το αίμα ρέει ταχέως από τον αριστερό κόλπο, στην αριστερή κοιλία, γ) τη διάσταση και δ) τη βραδεία πλήρωση, κατά την οποία η κολπική συστολή αυξάνει τη ροή του αίματος προς την αριστερή κοιλία(107).

Η διαστολική δυσλειτουργία είναι αποτέλεσμα διαφόρων παραγόντων, όπως η χρόνια αύξηση του μεταφορτίου, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η ισχαιμία. Τελικό αποτέλεσμα είναι η επίδραση στους κυτταρικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με το δίπολο ακτίνης-μυοσίνης και το ενδοκυττάριο ασβέστιο(108). Η αριστερή κοιλία αυξάνει αρχικά τη μάζα και τις εσωτερικές της διαστάσεις ως απάντηση στην αύξηση του τοιχωματικού stress, με συνεπακόλουθο την αύξηση των πιέσεων πλήρωσης και τη μείωση της ευενδοτότητάς της.

Από την καμπύλη του Frank-Starling γνωρίζουμε ότι η ικανοποιητική πλήρωση της κοιλίας με όγκο και η συνεπακόλουθη μυοκαρδιακή διάταση, οδηγούν σε πιο ποιοτική σύσπαση κατά τη διάρκεια της συστολικής φάσης του καρδιακού κύκλου. Η πρόωμη διαστολική πλήρωση της κοιλίας, σχετίζεται με άμεσο τρόπο με την ικανότητα χάλασης της κοιλίας, δημιουργώντας με αυτόν τον τρόπο έναν μηχανισμό εισρόφησης αίματος από τον αριστερό κόλπο προς την κοιλία. Για να συμβεί αυτό, θα πρέπει να υπάρχει αναγκαστικά κλίση πίεσης κολποκοιλιακά.

Έχουμε αναφέρει στο κεφάλαιο της συστολής την αρχιτεκτονική των μυοκαρδιακών ινών. Η φορά με την οποία είναι διατεταγμένες οι μυοκαρδιακές ίνες, παίζουν καθοριστικό ρόλο τόσο για τη δύναμη της συστολής όσο και για την ικανότητα χάλασης της αριστερής κοιλίας στη φάση της διαστολής. Η εισρόφηση όγκου αίματος με κατεύθυνση από τον κόλπο στην κοιλία, φαίνεται να είναι ένας μηχανισμός που επηρεάζεται από την ταχεία αντίστροφη κίνηση του μυοκαρδίου της κορυφής της κοιλίας στην πρώτη φάση της διαστολικής περιόδου(109-111).

Επί του παρόντος, στην καθημερινή κλινική πράξη η διαστολική λειτουργία υπολογίζεται και εκτιμάται με τη βοήθεια του υπερήχου και αποτελεί κυρίως μία

αιμοδυναμική μελέτη. Το στάδιο της διαστολικής δυσλειτουργίας, καθορίζεται αρχικά από το αν υπάρχουν ή όχι αυξημένες πιέσεις πλήρωσης.

Σε αντίθεση με τη συστολή, όπου η παθολογία της χαρακτηρίζεται από τμηματικές διαταραχές της κινητικότητας, η διαστολική δυσλειτουργία έχει συγκεκριμένα μορφολογικά χαρακτηριστικά τα οποία πρέπει να λάβουμε υπόψη μας, γιατί αυτά καθορίζουν την εξέλιξη της νόσου και επίσης μπορούν να αποτελούν κοινά λειτουργικά χαρακτηριστικά πολλών παθήσεων, όπως η ΧΝΝ(112).

Το πρώτο είναι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Αν και είναι δυνατή η ύπαρξη διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή μάζα, εντούτοις είναι συνηθέστερο φαινόμενο σε υπόστρωμα υπερτροφίας. Ο ηχοκαρδιογραφικός χαρακτηρισμός του υπερτροφικού μυοκαρδίου περιλαμβάνει διδιάστατες μετρήσεις του πάχους των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας και τον υπολογισμό της μάζας του. Στο υπερτροφικό μυοκάρδιο επιβραδύνεται η χάλαση και με την πάροδο του χρόνου αυξάνονται οι πιέσεις πλήρωσης.

Το δεύτερο μορφολογικό χαρακτηριστικό της διαστολικής δυσλειτουργίας είναι ο όγκος του αριστερού κόλπου. Είναι δυνατόν να υπολογιστεί από τις κορυφαίες λήψεις κατά τη διάρκεια μιας ηχοκαρδιογραφικής μελέτης (λήψη τεσσάρων και δύο κοιλοτήτων). Υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ της αναδιαμόρφωσης του αριστερού κόλπου και των ηχοκαρδιογραφικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας(113).

Άρρηκτα συνδεδεμένη με τον όγκο του αριστερού κόλπου είναι η λειτουργικότητά του. Θα πρέπει να θυμόμαστε ότι ο αριστερός κόλπος επιτελεί τρεις διαφορετικές λειτουργίες (αποθήκη αίματος, παροχή δικτύου μεταφοράς αίματος προς την κοιλία και ενεργό συστολική λειτουργία), οι οποίες με την πρόοδο της διαστολικής

δυσλειτουργίας φθίνουν, με αποτέλεσμα ο αριστερός κόλπος να μην έχει τόση ενεργό συμμετοχή στο σχηματισμό πιέσεων πλήρωσης.

Τέλος, καθοριστικής σημασίας για την κατανόηση της διαστολικής λειτουργίας και δυσλειτουργίας, είναι ο υπολογισμός της συστολικής και της διαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας. Έχει φανεί σε μελέτες, ότι σε απουσία νόσου της πνευμονικής αρτηρίας, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της συστολικής πίεσης και των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Με τη βοήθεια του συνεχούς Doppler και της μέτρησης της διαμέτρου της κάτω κοίλης φλέβας, προκύπτουν τιμές που συνδυάζονται στην εξίσωση του Bernoulli, ώστε να προκύψει η υπολογιζόμενη συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία (ΣΠΠΑ). Κάτι αντίστοιχο ισχύει και για τον υπολογισμό της διαστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας(114).

4.4.1. Κλασικοί ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας

4.4.1.1. Διαμιτροειδική ροή

Η διαμιτροειδική ροή αποτελεί την πιο κλασική μέθοδο υπολογισμού της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Είναι σε γενικές γραμμές απλή τεχνικά μέθοδος και εύκολα αναπαραγώγιμη. Αποτελεί ουσιαστικά το λόγο της μέγιστης ταχύτητας (κύμα E) στη φάση της ταχείας πλήρωσης της κοιλίας διά τη μέγιστη ταχύτητα (κύμα A) κατά τη φάση της κολπικής συστολής. Το κύμα E αντανακλά την κλίση πίεσης μεταξύ αριστερού κόλπου και κοιλίας στην αρχή της διαστολής. Επηρεάζεται από αλλαγές στο ρυθμό χάλασης της κοιλίας και από την πίεση στον αριστερό κόλπο. Το κύμα A αντανακλά την ίδια κλίση πίεσης, αλλά στο τέλος της διαστολής. Επηρεάζεται από την ευενδοτότητα της αριστερής κοιλίας και την ικανότητα σύσπασης του αριστερού κόλπου στη φάση της συστολής του.

Από το λόγο αυτό (E/A) προκύπτει η βασική εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας με βάση το αν το πρότυπο πλήρωσης είναι περιοριστικό ή όχι. Δυστυχώς, αυτός ο δείκτης δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμό (έλλειψη κολπικής συστολής) και επίσης επηρεάζεται από την ηλικία του ασθενούς. Άλλος ένας δείκτης που προκύπτει από τη διαμυροειδική ροή, είναι ο χρόνος επιβράδυνσης της ροής μετά τη φάση της ταχείας πλήρωσης της κοιλίας. Είναι εύκολος και αναπαραγωγίμος τρόπος υπολογισμού της διαστολικής λειτουργίας. Επηρεάζεται από τη χάλαση της κοιλίας, τη διαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας μετά το άνοιγμα της μιτροειδούς βαλβίδας και από το βαθμό σκληρότητας και ακαμψίας της κοιλίας. Ισχύουν οι ίδιοι περιορισμοί με τους προηγούμενους δείκτες.

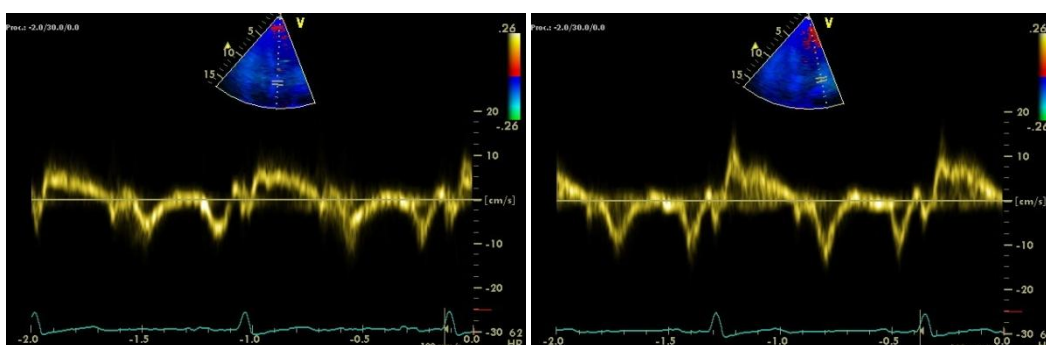
Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να τονιστεί και η επιπρόσθετη χρησιμότητα της δοκιμασίας Valsalva στον υπολογισμό των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και κατά συνέπεια της διαστολικής λειτουργίας της. Μοναδικό μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι απαιτεί τη συνεργασία του ασθενούς.

Ο υπολογισμός του χρόνου ισοογκωτικής χάλασης (IVRT) κάθε ασθενούς είναι άλλη μια παράμετρος με την οποία μπορεί να εκτιμηθεί η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Σε αντίθεση βέβαια με τους κλασικούς δείκτες της διαμυροειδικής ροής, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αυτόνομα. Αντίθετα είναι προτιμητέος δείκτης, όταν ο υπολογισμός των άλλων παραμέτρων δεν είναι εφικτός. Επηρεάζεται από τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση.

4.4.1.2. E/e'

Πρόκειται για έναν αρκετά εύχρηστο δείκτη εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας, καθώς οι δύο παράμετροι από τους οποίους αποτελείται είναι ο χρόνος της

μέγιστης ταχύτητας (κύμα E) στη φάση της ταχείας πλήρωσης της κοιλίας που αντανακλά την κλίση πίεσης μεταξύ αριστερού κόλπου και κοιλίας στην πρωτοδιαστολή και ο χρόνος της μέγιστης ταχύτητας κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου (e') στην ίδια φάση του καρδιακού κύκλου και μπορεί να έχει εφαρμογή και στα δύο άκρα του (Εικόνα 15). Παρόλη την ευκολία στον υπολογισμό του έχει συνήθως επικουρικό ρόλο και δεν μπορεί να αποτελεί τη μοναδική μέθοδο εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας ενός ασθενούς καθώς α) έχει μικρή διαγνωστική αξία σε υγιή πληθυσμό, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, σε ασθενείς με έντονη επασβέσωση του μιτροειδικού δακτυλίου και νόσων του περικαρδίου, β) η ακρίβειά του μειώνεται αισθητά σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και τμηματικές διαταραχές κινητικότητας, ειδικά όταν αυτές αφορούν τα βασικά μυοκαρδιακά τμήματα, γ) έχει μεγάλη γκρίζα ζώνη τιμών, γεγονός που φέρνει μεγάλες δυσκολίες στη διάγνωση της διαστολικής δυσλειτουργίας και κατά συνέπεια στον υπολογισμό των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και δ) παρουσιάζει ετερογένεια στις φυσιολογικές τιμές του αλλά πολύ περισσότερο στο κατώφλι των παθολογικών τιμών του ανάλογα με την μελέτη που τον χρησιμοποίησε(112, 115, 116).



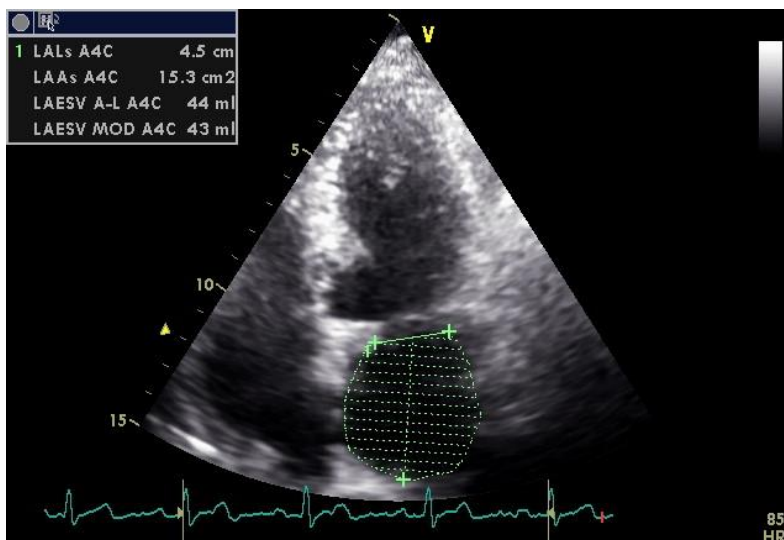
Εικόνα 15 - Ιστικό Doppler και στις δύο άκρες του μιτροειδικού δακτυλίου.

Εικόνα αρχείου.

4.4.1.3. Όγκος αριστερού κόλπου

Ο υπολογισμός του όγκου του αριστερού κόλπου (Εικόνα 16) αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο σε μια πλήρη μελέτη της διαστολικής λειτουργίας ενός ασθενούς, ειδικά όταν πρόκειται και για τιτλοποιημένο όγκο με βάση το δείκτη μάζας σώματός του. Ο όγκος του αριστερού κόλπου σε περίπτωση διαστολικής δυσλειτουργίας, αντανακλά το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα των αυξημένων πιέσεων πλήρωσης στο πέρας του χρόνου. Από διάφορες κλινικές μελέτες, έχει φανεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θανάτου, καρδιακής ανεπάρκειας, κολπικής μαρμαρυγής και ισχαιμικής αιτιολογίας αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Βέβαια, έχει ασφαλώς κι αυτή η μέθοδος διάφορα μειονεκτήματα, που την καθιστούν πολύ συχνά δύσχρηστη στην καθημερινή κλινική πράξη.

Ο δείκτης αυτός δεν μπορεί να εφαρμοστεί με ακρίβεια λόγω υπερεκτίμησης, σε αθλητές, σε ασθενείς με βραδυκαρδία, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, σε λήπτες καρδιακού μοσχεύματος, σε ασθενείς με νόσο στη μιτροειδή βαλβίδα και σε καταστάσεις υπερφόρτωσης υγρών, ακόμα κι αν στην πραγματικότητα οι πιέσεις πλήρωσης δεν είναι αυξημένες. Επίσης, πολύ συχνά γίνεται λάθος εκτίμηση του όγκου του αριστερού κόλπου, αφενός μεν λόγω κακού ακουστικού παραθύρου αφετέρου δε λόγω κακής εκτίμησης της ανατομίας του (πνευμονικές φλέβες, ωτίο, θωρακική αορτή, ευκίνητο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοικτό ωοειδές τρήμα)(116-119).



Εικόνα 16 - Όγκος αριστερού κόλπου. Εικόνα αρχείου.

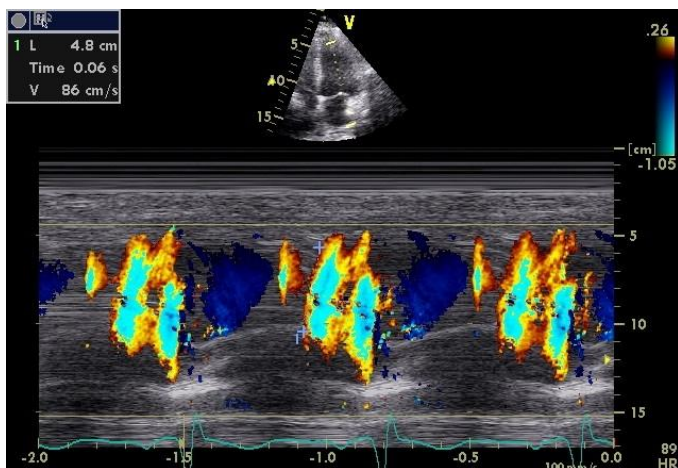
4.4.1.4. Υπολογισμός της ΣΠΠΑ

Αν και δεν αφορά άμεσα τη διαστολική λειτουργία, ο υπολογισμός της ΣΠΠΑ ηχοκαρδιογραφικά είναι πολύ σημαντικός, καθώς υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ τους. Πιο συγκεκριμένα, έχει φανεί σε κλινικές μελέτες ότι όταν δεν υπάρχει πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση ούτε κάποια άλλη νόσος στον πνεύμονα, η αυξημένη ΣΠΠΑ αλλά και η αυξημένη διαστολική ΠΠΑ (ΔΠΠΑ), υποδεικνύουν με έμμεσο τρόπο αυξημένη πίεση στον αριστερό κόλπο και κατά συνέπεια αυξημένη τελοδιαστολική πίεση στην αριστερή κοιλία. Το ίδιο ισχύει όταν δεν υπάρχει νόσος της τριγλώχινας ή/και της πνευμονικής βαλβίδας. Αν εξαιρέσει κανείς αυτούς τους περιορισμούς, τότε η ηχοκαρδιογραφική προσέγγιση της ΣΠΠΑ είναι εμφανώς προσιτή για την καθημερινή κλινική πράξη. Άλλωστε, ο υπολογισμός της μέγιστης ταχύτητας δια της τριγλώχινας βαλβίδας με τη βοήθεια του συνεχούς Doppler, αποτελεί και από μόνος του έναν έμμεσο δείκτη της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, ικανό και ισχυρό όχι μόνο για συσχέτιση με τη

διαστολική λειτουργία αλλά πολύ περισσότερο και με την ίδια την παθοφυσιολογία της πνευμονικής υπέρτασης(115, 116, 120, 121).

4.4.1.5. E/Vp (propagation velocity)

Η φυσιολογική χάλαση της αριστερής κοιλίας προκαλεί ενεργή κίνηση του αίματος προς την κορυφή της αριστερής κοιλίας, προκαλώντας με τον τρόπο αυτό ενδοκοιλιακή κλίση πίεσης κατά τη φάση της διαστολής του καρδιακού κύκλου. Έχει αποδειχτεί ότι οι πιέσεις στην κορυφή είναι χαμηλότερες από αυτές στην βάση της καρδιάς και το φυσιολογικό αυτό φαινόμενο αμβλύνεται ή εξαφανίζεται όταν προκύπτει διαστολική δυσλειτουργία και κατά συνέπεια διαταραχή της μυοκαρδιακής χάλασης. Η ενδοκοιλιακή κλίση πίεσης (propagation velocity) (Εικόνα 17), υποδηλώνει ότι υπάρχουν περιοχικές διαφορές στην μυοκαρδιακή χάλαση. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η κορυφή της καρδιάς παρουσιάζει την πρωιμότερη χάλαση σε σχέση με όλα τα υπόλοιπα μυοκαρδιακά τμήματα. Αν και αρχικά είχε υποτεθεί ότι ο δείκτης αυτός είναι ανεξάρτητος από το προφόρτιο της αριστερής κοιλίας, διαδοχικές μελέτες έδειξαν ότι όχι μόνο εξαρτάται από το προφόρτιο αλλά πολύ περισσότερο και από το μέγεθος της αριστερής κοιλίας. Το βασικό μειονέκτημα της μεθόδου, είναι ότι σε ασθενείς με διατηρημένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, φυσιολογικούς ενδοκοιλοτικούς όγκους, αλλά αυξημένες πιέσεις πλήρωσης, υπάρχει πιθανότητα η μετρήσιμη τιμή να είναι φυσιολογική(115, 122-125).



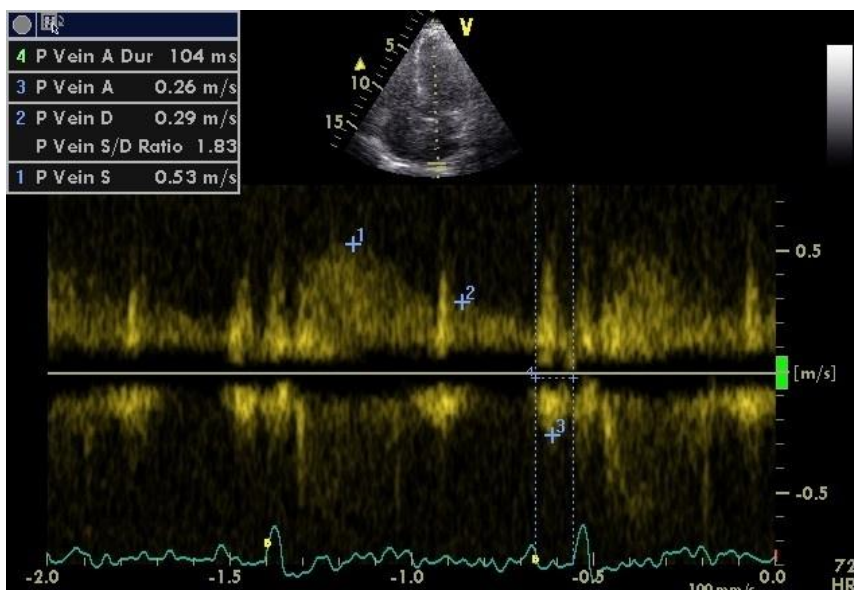
Εικόνα 17 - Υπολογισμός του propagation velocity. Εικόνα αρχείου.

4.4.1.6. Ροή δια των πνευμονικών φλεβών του αριστερού κόλπου

Η εκτίμηση της ροής από τις πνευμονικές φλέβες προς τον αριστερό κόλπο, γίνεται με τη χρήση του παλμικού Doppler. Με αυτόν τον τρόπο λαμβάνουμε ακουστικό σήμα σε τρεις φάσεις: α) συστολή (κύμα S), β) διαστολή (κύμα D) και γ) κοιλιακή συστολή (κύμα A). Σε φυσιολογικούς ασθενείς το S είναι συνήθως μεγαλύτερο του D κι αυτό γιατί ο αριστερός κόλπος γεμίζει κυρίως κατά τη διάρκεια της συστολής (Εικόνα 18). Καθώς οι πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας αυξάνονται κατά τη διαστολική δυσλειτουργία, όλο και περισσότερο η κοιλία πληρούται με αίμα κατά τη διάρκεια της πρωτοδιαστολής και κατά συνέπεια το κύμα D μεγαλώνει και το S ελαττώνεται. Όσο η διαστολική δυσλειτουργία προχωράει, μειώνεται η ευενδοτότητα της αριστερής κοιλίας και η κοιλιακή συστολή πλέον οδηγεί σε παλινδρόμηση, έναν συνεχώς αυξανόμενο όγκο αίματος προς τις πνευμονικές φλέβες. Στην περίπτωση αυτή και με γνώμονα την εξέλιξη της νόσου, η παλινδρομούσα ροή του αίματος προς τις πνευμονικές φλέβες είναι σαφώς μεγαλύτερη σε σχέση με την προς τα πρόσω ροή.

Το βασικό πρόβλημα της μεθόδου είναι τεχνικό και αφορά τη συχνή δυσκολία στον εντοπισμό και καταγραφή της ροής στις πνευμονικές φλέβες είτε γιατί ανατομικά

είναι μακριά από την κύρια ηχοκαρδιογραφική δέσμη είτε λόγω σωματοδομής του ασθενούς που δεν επιτρέπει επιπλέον χειρισμούς στην περιοχή εμφάνισής τους. Επίσης, δεν είναι εφαρμόσιμη μέθοδος σε ασθενείς με κοιλιακές αρρυθμίες όπως κοιλιακή μαρμαρυγή, φλεβοκομβική ταχυκαρδία και κολλοκοιλιακό αποκλεισμό (115, 121, 126-128).

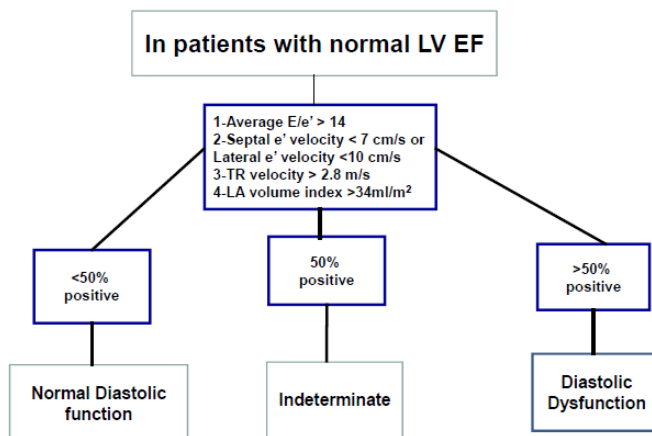


Εικόνα 18 - Ροή στην δεξιά κάτω πνευμονική φλέβα. Εικόνα αρχείου.

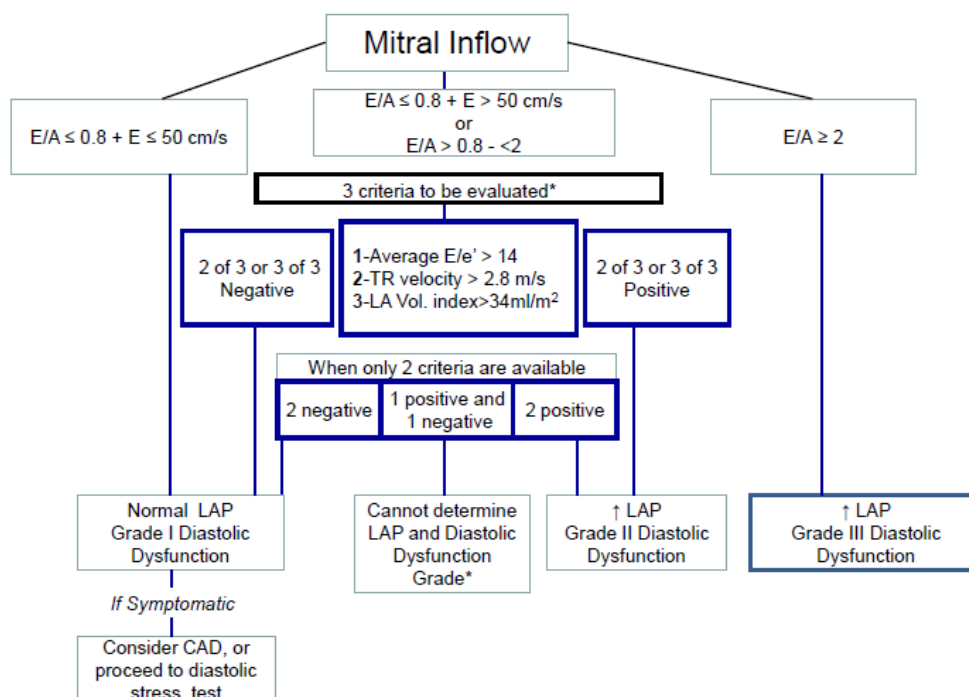
4.4.2. Εκτίμηση ασθενών με διαστολική δυσλειτουργία με βάση κλασικούς ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες

Με βάση τα όσα αναφέρθηκαν πιο πάνω, προκύπτει και η κατάταξη των ασθενών με διαστολική δυσλειτουργία. Αυτό αφορά τόσο τους ασθενείς με διατηρημένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας όσο και τους ασθενείς με μειωμένη συστολική λειτουργία. Η κατάταξη αυτή πραγματοποιείται με τη χρήση κάποιων από τους δείκτες που αναφέρθηκαν στο κείμενο ανωτέρω. Είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν αρκετοί δείκτες καθώς όσο περισσότεροι χρησιμοποιηθούν τόσο μικρότερο το σφάλμα και λιγότερα τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Οι σχετικές

παρατηρήσεις που προκύπτουν σχετικά με το θέμα αυτό, τόσο από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, όσο και από την αντίστοιχη Αμερικάνικη, είναι ότι α) οι μετρήσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται με απόλυτη ακρίβεια ώστε να ελαχιστοποιείται ή να εκμηδενίζεται η πιθανότητα σφάλματος, β) ο δείκτης E/e' θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως ένας αρχικός επαληθευτικός μηχανισμός διάγνωσης και αυτοαξιολόγησης, αλλά όχι ως η μόνη μέθοδος, γ) αν υπάρχουν τιμές για τους δείκτες αυτούς που κατατάσσουν τους εκάστοτε ασθενείς με βάση την ηλικία τους, τότε αυτό θα πρέπει να αναφέρεται, δ) σχετικά με τον αριστερό κόλπο, θα πρέπει να χρησιμοποιείται ο όγκος του σε σχέση με το δείκτη μάζας σώματος του εκάστοτε ασθενούς, για να αποφεύγονται σφάλματα συγκερασμού των τιμών και ε) θα πρέπει να γίνει αποδεκτό το γεγονός ότι καθώς πρόκειται για έμμεσους και μη αιμοδυναμικούς δείκτες τελικού υπολογισμού της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας, θα πρέπει να χρησιμοποιείται όσο το δυνατόν μεγαλύτερος αριθμός τους γιατί το ερώτημα που πρέπει ουσιαστικά να απαντηθεί είναι αν οι πιέσεις πλήρωσης είναι αυξημένες ή όχι. Διαφορετικά υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να μην υπάρξει τελικό αποτέλεσμα και ο ασθενής να έχει αδιευκρίνιστες ηχοκαρδιογραφικά πιέσεις πλήρωσης (Εικόνα 19 και 20).



Εικόνα 19- Κατάταξη διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με διατηρημένη συστολική λειτουργία. J Am Soc Echocardiogr 2016;29:277-314



Εικόνα 20 - Κατάταξη της διαστολικής δυσλειτουργίας με βάση τη διαμυτροειδική ροή. J Am Soc Echocardiogr 2016;29:277-314

4.4.3. Εφαρμογές των κλασικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας σε διάφορες παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος

Στο κεφάλαιο αυτό θα συζητηθεί η παθοφυσιολογία διαφόρων παθήσεων του καρδιαγγειακού συστήματος, όπως οι διάφορες μυοκαρδιοπάθειες, οι βαλβιδικές νόσοι και η κολπική μαρμαρυγή. Επίσης θα αναφερθεί και η συσχέτιση των δεικτών της διαστολικής δυσλειτουργίας σε σχέση με την αρτηριακή υπέρταση και τον σακχαρώδη διαβήτη, νοσήματα που έχουν άμεση βλαπτική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα. Αυτό έχει σημασία για τέσσερις λόγους. α) Στις περιπτώσεις αυτές οι διάφοροι δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας έχουν ειδική συσχέτιση με τις πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, β) πολύ συχνά υπάρχει μεγάλος περιορισμός στη χρήση όλων των δεικτών, ανάλογα φυσικά με το νόσημα, γ) η ΧΝΝ αποτελεί από μόνη της έναν δείκτη με θετική προγνωστική αξία για την εμφάνιση νόσων του καρδιαγγειακού συστήματος, τόσο σε επίπεδο χρόνιας αγγειακής νόσου (στεφανιαία νόσος, περιφερική αγγειακή νόσος), όσο και μέσω των διαφόρων εναποθέσεων που προκαλεί όπως έχει ήδη αναφερθεί, σε επίπεδο βαλβιδικής νόσου, μια συσχέτιση που θα συζητηθεί πιο αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο και δ) οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν συνήθως διατηρημένη συστολική λειτουργία, τουλάχιστον σε επίπεδο κλασικών δεικτών συστολικής δυσλειτουργίας.

4.4.3.1. Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Γενικά, οι διάφορες μεταβλητές όταν χρησιμοποιηθούν ξεχωριστά, εμφανίζουν πολύ ήπια συσχέτιση με τις πιέσεις πλήρωσης σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια γιατί υπάρχουν διαφορές από ασθενή σε ασθενή σε σχέση με το φαινότυπο της νόσου, τη μυϊκή μάζα, το μέγεθος της αποδιοργάνωσης των

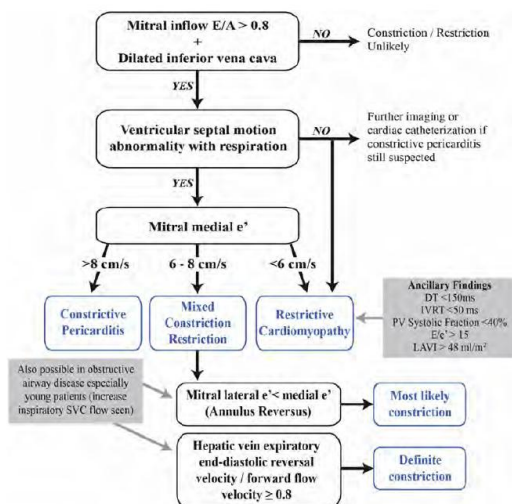
μυοκαρδιακών ινιδίων και την αποφρακτική ή μη φυσιολογία. Αυτό οδηγεί σε διαφορετικούς συνδυασμούς παθολογικής χάλασης και ευενδοτότητας της αριστερής κοιλίας και κατά συνέπεια σε διαφορετικά διαμυτροειδικά διαστολικά πρότυπα.

Εκτός όμως από την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας αυτών των ασθενών, οι δείκτες αυτοί παρέχουν πάρα πολύ σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση των ασθενών με τη νόσο. Για παράδειγμα, σε παιδιά με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ο δείκτης E/e' έχει αρνητική προγνωστική αξία σχετικά με το θάνατο, την καρδιακή ανακοπή και την εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας.(129, 130). Υπάρχουν παρόμοια αποτελέσματα σε ενήλικες ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, που δείχνουν χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς με διάταση αριστερού κόλπου και αυξημένο το δείκτη E/e' (131, 132).

4.4.3.2. Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια

Οι περιοριστικές μυοκαρδιοπάθειες αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νοσημάτων, όπως η ιδιοπαθής περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, η καρδιακή αμυλοείδωση και η σαρκοείδωση. Η διαστολική δυσλειτουργία σε ασθενείς με περιοριστικά νοσήματα κυμαίνεται από διαταραχή χάλασης στα αρχικά στάδια έως περιοριστικό πρότυπο στα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου. Η μελέτη της παθοφυσιολογίας της διαστολής με βάση το ηχοκαρδιογράφημα στους ασθενείς αυτούς, πραγματοποιήθηκε σταδιακά με την πάροδο των χρόνων αρχίζοντας από τη χρήση μόνο των δεικτών που προκύπτουν από τη διαμυτροειδική ροή και συνεχίζοντας με δείκτες που προκύπτουν από το ιστικό Doppler. Αυτό επετεύχθη μάλιστα σε τέτοιο βαθμό, που υπάρχει πλέον η δυνατότητα με σχετική ακρίβεια στον υπολογισμό, να γίνει διαφορική διάγνωση με βάση κλασικούς ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες μεταξύ περιοριστικής μυοκαρδιοπάθειας και συμπιεστικής

περικαρδίτιδας που παθοφυσιολογικά και κυρίως κλινικά, έχουν αρκετά κοινά σημεία (Εικόνα 21) (113, 133-135).



Εικόνα 21 - Διαφορική διάγνωση μεταξύ περιοριστικής μυοκαρδιοπάθειας και συμπιεστικής περικαρδίτιδας με βάση κλασικούς ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες. J Am Soc Echocardiogr 2016;29:277-314.

4.4.3.3. Στένωση μιτροειδούς βαλβίδας

Στους ασθενείς αυτούς, η μελέτη της διαμιτροειδικής ροής και του ιστικού Doppler, όπως αυτά έχουν συζητηθεί στο κείμενο ανωτέρω, δεν μπορούν να αποτελέσουν ασφαλείς δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας, καθώς εξαρτώνται πάρα πολύ από το βαθμό της βαλβιδικής νόσου. Τυπικά, οι ασθενείς αυτοί έχουν φυσιολογική ή ελαττωμένη διαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας εκτός και αν συνυπάρχει στεφανιαία νόσος. Παρόλα αυτά, μπορεί να πραγματοποιηθεί μια ημιποσοτική ανάλυση της στιγμιαίας πίεσης στον αριστερό κόλπο, τόσο στην αρχή όσο και στο τέλος της διαστολής. Όσο πιο μικρός είναι ο χρόνος ισοογκωτικής χάλασης της αριστερής κοιλίας, σε συνδυασμό με αυξημένο το κύμα E (που καταγράφεται

διαμυτροειδικά κατά την πρωτοδιαστολή), τόσο πιο αυξημένη είναι και η πρωτοδιαστολική πίεση στον αριστερό κόλπο(136).

4.4.3.4. Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας

Η πρωτοπαθής ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας είναι γνωστό ότι προκαλεί διάταση τόσο στον αριστερό κόλπο όσο και στην αριστερή κοιλία, προκαλώντας αντίστοιχη αύξηση στην ευενδοτότητα και των δύο κοιλοτήτων. Αυτό έχει ως παθοφυσιολογικό αποτέλεσμα την καθυστέρηση της αύξησης της πίεσης του αριστερού κόλπου. Αν στην πορεία της νόσου εμφανιστεί και διαστολική δυσλειτουργία, τότε αυξάνονται οι πιέσεις πλήρωσης, κυρίως όμως με συμμετοχή του μυοκαρδίου. Έχειδειχθεί ότι ο λόγος E/e' που έχει αναφερθεί στο ανωτέρω κείμενο, είναι αρκετά ειδικός για να περιγράψει αλλά και να προβλέψει αυξημένες πιέσεις πλήρωσης, όπως επίσης να προβλέψει νοσηλείες και θνητότητα. Αυτό ισχύει όμως μόνο για τους ασθενείς με σοβαρή πρωτοπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας και μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Πολύ ειδικό επίσης εύρημα στους ασθενείς αυτούς, είναι και ο μειωμένος χρόνος ισοογκωτικής χάλασης(137).

4.4.3.5. Λήπτες καρδιακού μοσχεύματος

Το πιο συνηθισμένο εύρημα στους ασθενείς αυτούς, είναι η παρουσία περιοριστικού διαστολικού προτύπου χωρίς αυξημένες πιέσεις πλήρωσης αμέσως μετά τη μεταμόσχευση, ακόμα και με φυσιολογική πλέον συστολική λειτουργία. Αυτό σημαίνει επηρεασμένους δείκτες διαμυτροειδικής ροής και φυσιολογικό τον δείκτη E/e' . Η παθοφυσιολογική εξήγηση αυτού του γεγονότος, είναι το γεγονός ότι συνήθως οι δότες καρδιακού μοσχεύματος είναι άτομα νεαρής ηλικίας(138).

4.4.3.6. Κολπική μαρμαρυγή

Η διαστολική δυσλειτουργία προκαλεί διάταση του αριστερού κόλπου και κατά συνέπεια κολπική μαρμαρυγή. Δυστυχώς, στους ασθενείς αυτούς λόγω μεγάλης διακύμανσης του καρδιακού κύκλου λόγω της αρρυθμίας, δεν είναι εύκολη η προσέγγιση της διαστολικής λειτουργίας μέσω των κλασικών ηχοκαρδιογραφικών δεικτών, με εξαίρεση τον χρόνο επιβράδυνσης της πρωτοδιαστολικής διαμιτροειδικής ροής κι αυτός σε ασθενείς με μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή ορίζεται με τον υπολογισμό του κλάσματος εξώθησης. Επειδή θα πρέπει να λαμβάνεται μέσος όρος μετρήσεων από αρκετούς καρδιακούς κύκλους, η μελέτη της διαστολής δεν είναι εύκολη στους ασθενείς αυτούς, ειδικά όταν πρόκειται για εκτίμηση στο πλαίσιο της καθημερινής κλινικής πράξης(139).

4.4.3.7. Αρτηριακή υπέρταση

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, θα πρέπει να γίνεται χρήση όλων των κλασικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας, αλλά με φυσιολογικές τιμές προσαρμοσμένες στο γεγονός ότι αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο πάχος μυοκαρδιακών τοιχωμάτων και συγκεντρική υπερτροφία. Οι δείκτες αυτοί έχουν προγνωστική αξία στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, κυρίως όταν συνοδεύονται και με δείκτες συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Έχει φανεί ότι παρόλο που η αντιυπερτασική αγωγή οδηγεί σε μείωση της υπερτροφίας και βελτίωση των κλασικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας, δεν οδηγεί εντούτοις σε βελτίωση των συμπτωμάτων, της πρόγνωσης και του κινδύνου νοσηλείας αυτών των ασθενών. Στους ασθενείς με διατηρημένη συστολική λειτουργία δεν φαίνεται να ισχύει το ίδιο, καθώς υπάρχει μεγάλος

επιπολασμός σε ΧΝΝ και εναπόθεση μεταβολιτών ασβεστίου κυρίως στον μιτροειδικό δακτύλιο, γεγονός που καθιστά τον υπολογισμό της διαμιτροειδικής ροής και του E/e' πρακτικά δύσχρηστο. Στους ασθενείς αυτούς, έχειδειχτεί ότι ακόμα και ο χρόνος ισοογκωτικής χάλασης δεν μπορεί να υπολογίσει με ακρίβεια τις πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς αυτούς, γιατί το φυσιολογικό διαστολικό πρότυπο γι'αυτούς μπορεί να είναι και η αρχόμενη διαταραχή χάλασης της αριστερής κοιλίας(140).

4.4.3.8. Σακχαρώδης διαβήτης

Η συγκεντρική υπερτροφία των μυοκαρδιακών τοιχωμάτων και η διαστολική δυσλειτουργία, είναι τα δύο βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη. Είναι πολύ σημαντική η ηχοκαρδιογραφική μελέτη στους ασθενείς αυτούς, καθώς η σωστή και έγκαιρη θεραπεία των ασθενών αυτών, οδηγεί σε καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου, όπως αυτό εκτιμάται με βάση τη διαστολική τους ηχοκαρδιογραφική κατάταξη. Τα δύο κύρια παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και διαστολική δυσλειτουργία, είναι η διαταραχή χάλασης των μυοκαρδιακών ινών και η μειωμένη ευενδοτότητα του αριστερού κόλπου και της αριστερής κοιλίας, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένες πιέσεις πλήρωσης. Ενώ η μυοκαρδιακή χάλαση είναι μια ενεργητική διαδικασία που απαιτεί κατανάλωση ενέργειας από το μυοκαρδιακό κύτταρο, η παθολογική ευενδοτότητα της κοιλίας είναι μια παθητική κατάσταση που αντανakλά την σκληρότητα της κοιλίας με την πάροδο του χρόνου και την εξέλιξη της νόσου. Στους ασθενείς αυτούς, φαίνεται ότι η ίνωση του διάμεσου κυτταρικού ιστού, είναι το αίτιο διαταραχής χάλασης. Είναι απόλυτα δόκιμη η χρήση όλων των κλασικών ηχοκαρδιογραφικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας

στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, με τη λογική του συγκερασμού των αποτελεσμάτων και τη συνεκτίμησή τους. Βέβαια, οι πιο ειδικοί κλασικοί ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας στους ασθενείς αυτούς είναι ο E/e' που είναι σχετικά απλός στον υπολογισμό του και ο δείκτης Vp, που κι αυτός με τη σειρά του είναι σχετικά εύκολος στον υπολογισμό και αντανακλά τη σκληρότητα της αριστερής κοιλίας και άρα τη μειωμένη ευενδοτότητά της(141).

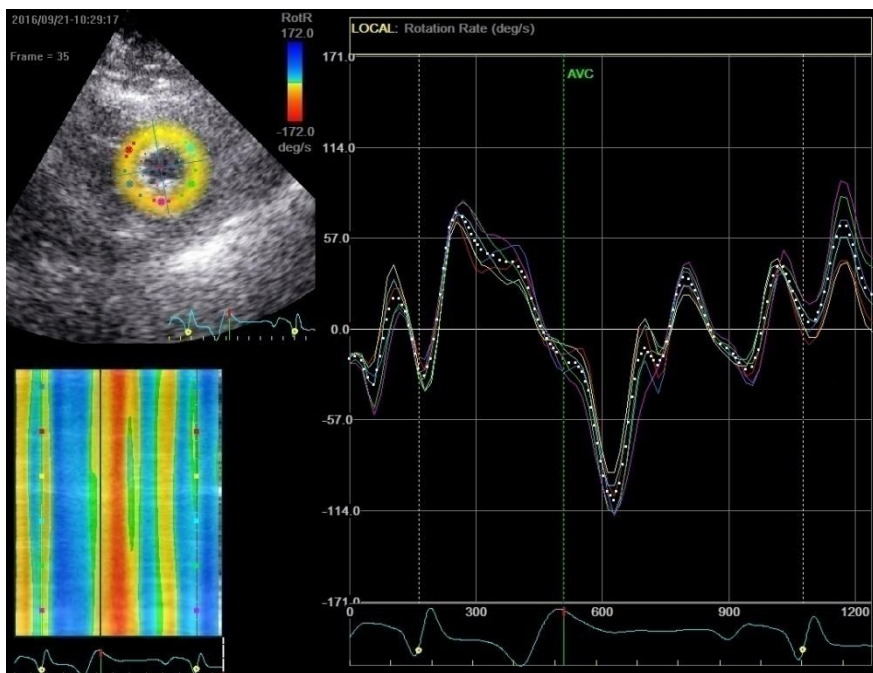
4.4.4. Νεότεροι ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μετά τη συστολή της αριστερής κοιλίας με την επακόλουθη στρέψη (TWIST), ακολουθεί η διαστολή με την επαναφορά της κοιλίας στην κατάσταση προ της στρέψης (UNTWIST). Η διαδικασία αυτή, οδηγεί στη δημιουργία ενδοκοιλιακής κλίσης πίεσης κατά τη διάρκεια της ισοογκωτικής χάλασης. Το φαινόμενο αυτό είναι κατ'εξοχή υπεύθυνο για την πρόιμη διαστολική πλήρωση της κοιλίας. Όταν οι πιέσεις πλήρωσης είναι αυξημένες, η δυναμική του φαινομένου αυτού αλλάζει με τρόπο που η αριστερή κοιλία δεν είναι ο κύριος υπεύθυνος για τη δημιουργία ενδοκοιλιακής κλίσης πίεσης.

Μέχρι τώρα γνωρίζουμε ότι η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι δυνατόν να εκτιμηθεί με τους κλασικούς ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες, των οποίων η παθοφυσιολογία έχει αναφερθεί αναλυτικά σε προηγούμενο κεφάλαιο. Το βασικό πρόβλημα των δεικτών αυτών είναι παραδόξως παθοφυσιολογικό και όχι μεθοδολογικό. Στην πραγματικότητα, με όλες αυτές τις μεθόδους εκτιμάται έμμεσα η διαστολή από τη διαμετροειδική ροή. Οι μετρήσεις σε αυτή την περίπτωση,

επηρεάζονται από το προφόρτιο και τις αιμοδυναμικές συνθήκες της αριστερής κοιλίας, γι' αυτό δεν πρόκειται ποτέ να είναι με ακρίβεια επαναλήψιμες.

Αντίθετα, η μελέτη της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας με βάση τους δείκτες παραμόρφωσής της (UNTWIST) (Εικόνα 22), λαμβάνει υπόψη της δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρόνου ισοογκωτικής χάλασης της αριστερής κοιλίας. Το χρονικό αυτό διάστημα είναι ακριβώς πριν το άνοιγμα της μιτροειδούς βαλβίδας και άρα οι μετρήσεις δεν επηρεάζονται από τον όγκο και άρα το προφόρτιο της αριστερής κοιλίας. Οι σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές υπολογισμού της παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, τόσο στη συστολή όσο και στη διαστολή (speckle tracking), δίνουν πλέον τη δυνατότητα υπολογισμού στροφικών και κυκλοτερών αλλαγών της κοιλίας στη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Με αυτό τον τρόπο, είναι δυνατός ο υπολογισμός με ακρίβεια του UNTWIST της αριστερής κοιλίας. Οποιαδήποτε διαταραχή στους νεότερους αυτούς δείκτες παραμόρφωσης, σημαίνει πρώτον επικείμενη διαστολική δυσλειτουργία αιμοδυναμικά και δεύτερον χωροταξική παθοφυσιολογικά διάκριση της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα(111, 142-144).



Εικόνα 22 - Υπολογισμός UNTWIST της αριστερής κοιλίας, με βάση το ρυθμό κυκλωτερούς παραμόρφωσής της. Εικόνα αρχείου.

4.4.4.1. Εφαρμογές των νεότερων ηχοκαρδιογραφικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας σε διάφορες παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος

Οι παράμετροι της παραμόρφωσης που εξηγήθηκαν προηγουμένως, μπορούν να βοηθήσουν όχι μόνο στη διάγνωση, αλλά να συμβάλλουν και στην πρόγνωση των ασθενών με διαστολική δυσλειτουργία αντίστοιχα με τη χρήση των δεικτών συστολικής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Στους ασθενείς με υπέρταση και συνυπάρχουσα υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, έχει παρατηρηθεί μειωμένο και καθυστερημένο UNTWIST της αριστερής κοιλίας. Το φαινόμενο αυτό σχετίζεται με την παράταση της χάλασης που συνήθως ανευρίσκεται σε αυτή την ομάδα πληθυσμού και έχει δειχθεί ότι παρουσιάζεται μεγαλύτερη επιδείνωση όσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας, αποδεικνύοντας ότι αν και η υπερτροφία αποτελεί έναν προσαρμοστικό μηχανισμό της αριστερής κοιλίας στις συνθήκες υψηλών πιέσεων

πλήρωσης, αυτό οδηγεί τελικά σε παράταση χάλασης και διαστολική δυσλειτουργία(145).

Η κολπική μαρμαρυγή φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά το UNTWIST της αριστερής κοιλίας. Αυτό φαίνεται να βελτιώνεται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε καυτηριασμό στις πνευμονικές φλέβες, αν και ποτέ δεν υπάρχει πλήρης επαναφορά στο φυσιολογικό. Επίσης, έχει φανεί ότι η μελέτη της διαστολικής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας μετά τον καυτηριασμό, έχει προγνωστική σημασία σχετικά με την επανεμφάνιση παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής(146).

Η παχυσαρκία, η οποία θεωρείται και παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο, φαίνεται ότι με όχι τόσο σαφή παθοφυσιολογικό μηχανισμό, προκαλεί αλλαγή στην διαστολική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Το πιο πιθανό σενάριο είναι όπως και στην υπέρταση, η παρατεταμένη χάλαση της κοιλίας. Παρόλα αυτά φαίνεται ότι η εν γένει διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή φαίνεται αιμοδυναμικά στο ηχοκαρδιογράφημα, δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα από την ύπαρξη της παχυσαρκίας, αν δεν υπάρχουν και άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως η υπέρταση, το κάπνισμα και ο σακχαρώδης διαβήτης(147).

Οι ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας, ακολουθούν το πρότυπο της αρτηριακής υπέρτασης, λόγω κοινού παθοφυσιολογικού μηχανισμού (αυξημένο μεταφόρτιο, αυξημένες πιέσεις πλήρωσης, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας). Έτσι, έχει αποδειχτεί ότι οι ασθενείς αυτοί, έχουν τόσο αυξημένο UNTWIST, όσο και ετεροχρονισμένα μέγιστη τιμή του. Το γεγονός αυτό δεν έχει μόνο ερευνητικό αλλά και κλινικό ενδιαφέρον, καθώς φαίνεται ότι αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση συμπτωμάτων, την γενικότερη επιβίωση του ασθενούς και την πρόοδο της νόσου. Έχει φανεί επίσης στον πληθυσμό αυτό, ότι οι αλλαγές στο UNTWIST αφορούν

αποκλειστικά και μόνο έναν μηχανισμό προσαρμογής στην αυξημένη στροφική κίνηση της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της συστολής και μάλιστα στην κορυφή της. Αυτό ισχύει για όλα τα είδη αορτικής στένωσης, αλλά και για όλους τους άλλους μηχανισμούς απόφραξης στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας(148).

Οι ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, με ή χωρίς απόφραξη στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, φαίνεται να παρουσιάζουν φυσιολογικό UNTWIST αν και συχνά οι μετρήσεις δεν μπορεί να είναι μεθοδολογικά ακριβείς, ειδικά αν η υπερτροφία είναι εκσεσημασμένη. Είναι πάντοτε παθολογικός ο χρονισμός της μέγιστης χάλασης και από όλους τους ασθενείς με οποιαδήποτε απόφραξη στο χώρο εξόδου, είναι οι μόνοι λόγω του δυναμικού χαρακτήρα της απόφραξης, που διατηρούν πάντοτε παθολογική χάλαση ακόμα και μετά από οποιαδήποτε θεραπεία(147, 149, 150).

5. Στεφανιαία εφεδρεία ροής και εφαρμογές της σε διάφορες παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος

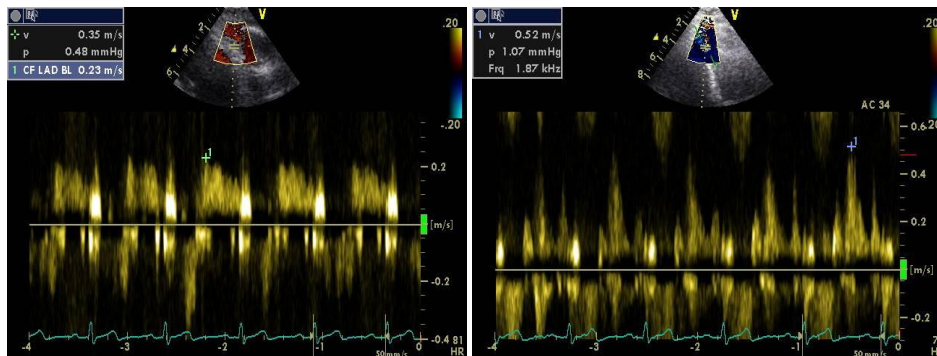
Η στεφανιαία εφεδρεία ροής, αντιπροσωπεύει την ικανότητα της στεφανιαίας κυκλοφορίας να επιτυγχάνει τη μέγιστη αγγειοδιαστολή σε συνθήκες αυξημένων μεταβολικών απαιτήσεων. Είναι δυνατόν να υπολογιστεί με ειδικό λογισμικό, με τη βοήθεια του διαθωρακικού ηχοκαρδιογραφήματος. Ο συνηθέστερος τρόπος υπολογισμού της είναι με χορήγηση ενός αγγειοδιασταλτικού φαρμάκου. Από τα διαθέσιμα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα, το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο είναι η διπυριδαμόλη. Λόγω τεχνικών δυσκολιών, είναι συνήθως πιο εύκολος ο υπολογισμός της στεφανιαίας εφεδρείας ροής στην κατανομή του προσθίου κατιόντα κλάδου. Μετράται η ροή σε ένα στεφανιαίο αγγείο πριν και μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης. Ο λόγος των τιμών που θα προκύψει, μας καθορίζει και την ύπαρξη της στεφανιαίας

εφεδρείας ροής στην περιοχή κατανομής του αγγείου και άρα την πιθανή ύπαρξη σημαντικής στένωσης στην περιοχή κατανομής αιμάτωσης του αγγείου αυτού (Εικόνα 23).

Συνήθως η μέθοδος αυτή έχει απόλυτη κλινική εφαρμογή στη διερεύνηση ύπαρξης στεφανιαίας νόσου σε έναν ασθενή. Η εξέταση αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο σαν μέθοδος φαρμακευτικής φόρτισης σε ασθενείς που έχουν συμπτώματα συμβατά με στεφανιαία νόσο και θέλουμε να θέσουμε την οριστική διάγνωση, όσο και σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο με ή χωρίς αγγειοπλαστική ή άλλη μέθοδο επαναιμάτωσης, των οποίων θέλουμε να ελέγξουμε τη βατότητα των στεφανιαίων αγγείων τους, έμμεσα με τον έλεγχο της μικροκυκλοφορίας στην περιοχή κατανομής της αιμάτωσης του στεφανιαίου αγγείου που μας ενδιαφέρει. Έχει φανεί ότι υπάρχει άμεση σύνδεση της μικροκυκλοφορίας και της εμφραγματικής περιοχής σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο. Η ίδια στενωτική βλάβη σε ένα στεφανιαίο αγγείο, προκαλεί άλλου μεγέθους μυοκαρδιακή βλάβη, όταν συνδυάζεται με συνυπάρχουσα προβληματική μικροκυκλοφορία στην αντίστοιχη περιοχή κατανομής του αγγείου αυτού.

Η μέθοδος αυτή όμως είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί και σε άλλες περιπτώσεις εκτός της στεφανιαίας νόσου. Στους ασθενείς αυτούς μας ενδιαφέρει η μικροκυκλοφορία, γιατί είναι δείκτης διαστρωμάτωσης κινδύνου και φυσικά και προγνωστικός δείκτης για επικείμενη στεφανιαία νόσο. Η στεφανιαία μικροκυκλοφορία επηρεάζει την αριστερή κοιλία τόσο συνολικά όσο και τοπικά. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και σε ασθενείς με υπέρταση, υπάρχουν δεδομένα που αποδεικνύουν τον προγνωστικό ρόλο της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας στην πρόγνωση τους. Δυστυχώς, αν και η μέθοδος είναι σχετικά απλή από

ηχοκαρδιογραφικής τεχνικής άποψης και μπορεί να συνδυαστεί με τη χορήγηση ατροπίνης, ώστε να πραγματοποιηθεί ένα πλήρες πρωτόκολλο φαρμακευτικής φόρτισης, δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για μια πληθώρα καρδιαγγειακών παθήσεων. Αυτό συμβαίνει για τρεις λόγους: α) είναι πιο διαδεδομένη η επεμβατική μέθοδος (στο αιμοδυναμικό εργαστήριο) υπολογισμού της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας, β) η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος ηχοκαρδιογραφικής φαρμακευτικής φόρτισης είναι με δοβουταμίνη και γ) συνήθως τα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα, όπως η διπυριδαμόλη στην συγκεκριμένη περίπτωση, έχουν κάποιους φαρμακολογικούς περιορισμούς στη χρήση τους, που τα καθιστούν ανεπιθύμητα από τους ασθενείς(151-162).



Εικόνα 23 - Ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της στεφανιαίας εφεδρείας ροής, στην περιοχή κατανομής του προσθίου κατιόντα. Εικόνες αρχείου.

6. Η ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των ασθενών με XNN

6.1. Η ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των ασθενών με XNN με βάση κλασικούς ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι ασθενείς με XNN έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου λόγω καρδιαγγειακών επιπλοκών. Αν και η πλειονότητα των ασθενών αυτών έχει ήδη κάποιου βαθμού προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, οι κλασικοί παράγοντες

κινδύνου δεν μπορούν με ακρίβεια να εξηγήσουν τον αυξημένο αυτό κίνδυνο, γιατί διαπλέκονται και με δευτερογενείς παράγοντες κινδύνου, όπως η φλεγμονή και το οξειδωτικό stress. Επίσης, υπάρχουν παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται απευθείας με τη ΧΝΝ (αναιμία, διαταραχές του μεταβολισμού των οστών). Ο συνδυασμός όλων αυτών των παραγόντων κινδύνου, επιταχύνει την πρόοδο της αρτηριακής νόσου και σχετίζεται με πιο αυξημένη εμφάνιση υπερτροφίας των μυοκαρδιακών τοιχωμάτων, μυοκαρδιακής ίνωσης, βαλβιδοπαθειών, αρρυθμιών και αιφνιδίου θανάτου(163).

Η ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση αυτών των ασθενών παίζει κυρίαρχο ρόλο αφενός μεν στη διάγνωση της μυοκαρδιοπάθειας στους ασθενείς με ΧΝΝ αφετέρου δε στη διαστρωμάτωση κινδύνου. Στο πλαίσιο της γενικότερης εκτίμησης των ασθενών αυτών, προτείνεται ο συχνός ηχοκαρδιογραφικός τους έλεγχος. Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ με έστω ήπια επηρεασμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας όπως αυτή υπολογίζεται από το κλάσμα εξώθησης, ακόμα και σε απουσία στεφανιαίας νόσου, έχουν μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με αυτούς που διατηρούν τη συστολική τους λειτουργία και φυσικά πολύ μεγαλύτερο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό που δεν πάσχει από ΧΝΝ(164).

Ο κίνδυνος αυξάνεται πιο πολύ όταν αυτοί οι ασθενείς έχουν οποιουδήποτε βαθμού διαστολική δυσλειτουργία, όπως αυτή εκτιμάται με βάση τους κλασικούς ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, ο όγκος του αριστερού κόλπου, αποτελεί έναν αρκετά ευαίσθητο δείκτη διαστολικής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με ΧΝΝ. Φαίνεται να σχετίζεται αφενός μεν με τη συγκεντρική υπερτροφία που αποτελεί ίδιο χαρακτηριστικό της νόσου αφετέρου δε είναι πιο πρώιμα επηρεασμένος σε σχέση με τους υπόλοιπους δείκτες(165).

Οι δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας που προκύπτουν από τη διαμιτροειδική ροή δεν είναι τόσο ειδικοί, γιατί έχουν σε μεγάλο βαθμό εξάρτηση από το προφόρτιο της αριστερής κοιλίας. Παρόλα αυτά, φαίνεται ότι οι ασθενείς με επηρεασμένο E/e', έχουν χειρότερη πρόγνωση. Το ίδιο ισχύει και για τους υπόλοιπους δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας, που προκύπτουν από τη διαμιτροειδική ροή, είτε είναι υπολογισμένοι με το ηχοκαρδιογραφικό Doppler είτε με το ιστικό Doppler. Αυτό δεν παύει να ισχύει ακόμα κι αν πρόκειται για δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας που προκύπτουν από την ίδια την κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου, σε όλες τις πλευρές του(166, 167).

6.2. Η ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των ασθενών με XNN με βάση νεότερους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες

Όταν πρόκειται να αναφερθούμε σε νεότερους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες σε ασθενείς με XNN, αναφερόμαστε κυρίως στη μελέτη της συστολικής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, καθώς δεν υπάρχουν ιδιαίτερες μελέτες για την αντίστοιχη διαστολική. Έτσι, γνωρίζουμε ότι υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ του GFR και της συστολικής επιμήκους παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Μάλιστα, φαίνεται ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αιμοκάθαρση, έχουν βελτιωμένη συστολική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας σε όλους τους άξονες, αλλά κυρίως στον επιμήκη. Αντίθετα, η διαστολική δυσλειτουργία που προχωράει παράλληλα με τη XNN στους ασθενείς αυτούς, δεν βελτιώνεται παρά μόνο με τη μεταμόσχευση νεφρού(168). Η συστολική επιμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας φαίνεται να σχετίζεται με την ουραιμία της XNN, την αρτηριακή σκληρία και την παχυσαρκία στην ομάδα αυτή του πληθυσμού (169-171). Η κυκλοτερής και η ακτινική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας έχουν μελετηθεί πολύ λιγότερο και φαίνεται να εξαρτώνται κι αυτές με τη σειρά

τους από τον GFR. Λίγα δεδομένα επίσης υπάρχουν για τη στρέψη της αριστερής κοιλίας (TWIST), στους ασθενείς με ΧΝΝ. Φαίνεται ότι στα αρχικά στάδια της νόσου είναι αυξημένη, μάλλον ως προσαρμοστικός μηχανισμός της κοιλίας στις αρχόμενα αυξημένες πιέσεις πλήρωσης. Στη συνέχεια και όσο η νόσος εξελίσσεται, φαίνεται ότι η στρέψη μειώνεται, σε συνδυασμό πάντα με την επηρεασμένη συνολική συστολική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, ώσπου η υποκλινική αυτή βλάβη να έχει πια και κλινικό αντίκτυπο(172-174).

6.3. ΧΝΝ και στεφανιαία εφεδρεία ροής

Η επαρκής μυοκαρδιακή και νεφρική λειτουργία, εξαρτάται στο μέγιστο βαθμό από την ακεραιότητα των μικροαγγειακών υποστρωμάτων και των δύο οργάνων. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η αυτορρύθμιση της διάχυσης της αιματικής ροής και στα δύο όργανα, ειδικά σε συνθήκες αυξημένων αναγκών. Όσον αφορά στο νεφρό, η εκτίμηση της μικροαγγειακής του κυκλοφορίας γίνεται με τον υπολογισμό του GFR, ενώ στην καρδιά γίνεται με τον υπολογισμό της στεφανιαίας εφεδρείας ροής (CFR). Σε ασθενείς χωρίς γνωστή στεφανιαία νόσο φαίνεται ότι η κακή μικροαγγειακή κυκλοφορία αποτελεί κάποιου είδους συστηματικό νόσημα. Με αυτόν τον τρόπο έχει μελετηθεί και στους ασθενείς με ΧΝΝ, αν και δεν υπάρχουν πολλές ούτε και τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Όπως έχει περιγραφεί στο αντίστοιχο κεφάλαιο, ο πιο εύκολος τρόπος υπολογισμού της CFR, είναι με διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα. Η μέθοδος αυτή είναι επαληθευμένη και επικυρωμένη με την αντίστοιχη επεμβατική, αλλά και με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται στα εργαστήρια πυρηνικής καρδιολογίας.

Οι μελέτες αυτές έχουν ένα κοινό συμπέρασμα. Η μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής με κατώφλι τιμών <2 (απόλυτη τιμή), έχει άμεση συσχέτιση τόσο με το

στάδιο της ΧΝΝ, όπως αυτό καθορίζεται από τον GFR, όσο και με τον αυξημένο κίνδυνο σε ασθενείς του ίδιου σταδίου για εμφάνιση νόσων του καρδιαγγειακού συστήματος (σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση) και κυρίως για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Φαίνεται επίσης ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ και χαμηλή CFR, έχουν και μεγαλύτερο ρυθμό επιδείνωσης του GFR(159, 175-178)

7. Σύνοψη - Σκοπός της μελέτης

Η ΧΝΝ αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, που αφορά στο 10-15% του πληθυσμού. Οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, για την εμφάνιση νοσημάτων του καρδιαγγειακού συστήματος και κυρίως στεφανιαία νόσο. Αυτό το γεγονός δεν μπορεί να εξηγηθεί απόλυτα με βάση τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου των ασθενών αυτών (αθηροσκλήρωση, υπέρταση των μυοκαρδιακών τοιχωμάτων), αλλά φαίνεται να παίζουν ρόλο και επιπλέον δείκτες μη κλασικοί, που αφορούν την ίδια τη ΧΝΝ (αναιμία, διαταραχές του μεταβολισμού των οστών, οξειδωτικό stress, συστηματική φλεγμονή).

Ο πιο συχνός και εύκολος τρόπος καρδιολογικής εκτίμησης των ασθενών αυτών, είναι με τη βοήθεια του διαθωρακικού ηχοκαρδιογραφήματος, το οποίο είναι ένα πολύ εύχρηστο και άμεσα προσβάσιμο εργαλείο. Η ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της αριστερής κοιλίας των ασθενών αυτών μπορεί να γίνει σε δύο στάδια. Στο πρώτο γίνεται υπολογισμός των κλασικών δεικτών συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας, κυρίως με τη βοήθεια του Doppler. Στο δεύτερο στάδιο, γίνεται υπολογισμός των νεότερων δεικτών συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας, που αφορούν την μηχανική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας σε τρεις άξονες (επιμήκη-κυκλοτερή-ακτινικό). Είναι λογικό, πως για να πραγματοποιηθεί μια πλήρης

ηχοκαρδιογραφική μελέτη σε οποιονδήποτε πληθυσμό, θα πρέπει να υπολογιστεί και να εκτιμηθεί τόσο η συστολική όσο και η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, μιας και αυτό αποτελεί ένα δίπολο και δεν είναι δυνατόν να μελετηθεί επαρκώς η μία γεωμετρική-παθοφυσιολογική οντότητα, χωρίς την αντίστοιχα αναλυτική μελέτη της άλλης.

Οι νεότεροι ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες μυοκαρδιακής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, βασίζονται σε πολύπλοκους αλγορίθμους, οι οποίοι ακολουθούν την κίνηση της στο χώρο, ανεξάρτητα από τις αιμοδυναμικές μεταβολές που αυτή η κίνηση προκαλεί. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι δείκτες αυτοί πλεονεκτούν σε δύο σημεία σε σχέση με τους κλασικούς. Πρώτον, δεν εξαρτώνται τόσο πολύ από την αιμοδυναμική κατάσταση της αριστερής κοιλίας (προφόρτιο) και δεύτερον επειδή η μυοκαρδιακή κίνηση οδηγεί στη ροή του αίματος εντός της κοιλίας, οποιαδήποτε μεταβολή στους νεότερους αυτούς δείκτες, θα εμφανιστεί πιο γρήγορα και υποκλινικά σε σχέση με τους κλασικούς δείκτες.

Επίσης, με τη βοήθεια του διαθωρακικού ηχοκαρδιογραφήματος και της μεθόδου Doppler, είναι ένας σχετικά απλός, εύχρηστος και χρήσιμος τρόπος με τον οποίο μπορούμε να υπολογίσουμε την ποιότητα της μικροκυκλοφορίας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Η στεφανιαία εφεδρεία ροής στην περιοχή κατανομής του προσθίου κατιόντα κλάδου, έχει προγνωστική αξία σε διάφορες κατηγορίες ασθενών όπως και στους ασθενείς με ΧΝΝ. Μάλιστα, υπάρχουν λίγες μελέτες που έχουν αποδείξει ότι παθολογική CFR, σχετίζεται τόσο με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νοσημάτων του καρδιαγγειακού συστήματος, όσο και με χαμηλότερο GFR.

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να εξετάσει τους κλασικούς και νεότερους (σχετικούς με την παραμόρφωση) δείκτες συστολικής αλλά κυρίως διαστολικής

δυσλειτουργίας, καθώς και την ηχοκαρδιογραφικά μετρούμενη στεφανιαία εφεδρεία ροής στους ασθενείς με ΧΝΝ. Επίσης, να χρησιμοποιηθούν τα δεδομένα από τον εκ νέου υπολογισμό όλων των δεικτών αυτών μετά το τέλος της χορήγησης διπυριδαμόλης (που είναι το φάρμακο που χρησιμοποιείται στο ηχοκαρδιογραφικό πρωτόκολλο υπολογισμού της CFR). Πιο συγκεκριμένα σκοπός της μελέτης ήταν:

α) να διερευνήσει την έκταση και τη σοβαρότητα της διαστολικής δυσλειτουργίας και της διαταραχής της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας σε ασθενείς με ΧΝΝ, σε διάφορα στάδια της νόσου,

β) να ελέγξει αν η CFR σχετίζεται με την συστολική και κυρίως διαστολική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς με ΧΝΝ,

γ) να εξετάσει τις αλλαγές των τιμών (Δ τιμής), μετά την διπυριδαμόλη σε όλους αυτούς τους δείκτες σε σχέση με τη CFR και το στάδιο της ΧΝΝ,

δ) να διερευνήσει την πιθανότητα συνολικής διαστρωμάτωσης κινδύνου για νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος στους ασθενείς αυτούς, τόσο σε γενικότερο επίπεδο ως ΧΝΝ, όσο και πιο ειδικό ανάλογα με το στάδιο της νόσου,

ε) να επεκτείνει τη διερεύνηση όλων των παραπάνω, συγκριτικά σε ασθενείς με ΧΝΝ σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, αλλά και σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε μεταμόσχευση νεφρού.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Πληθυσμός της μελέτης

Η μελέτη αυτή, συμπεριέλαβε ασθενείς με ΧΝΝ, οι οποίοι προέκυψαν από το εξωτερικό ιατρείο ΧΝΝ καθώς και από τη μονάδα παρακολούθησης ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ).

Πιο συγκεκριμένα, από τα 208 άτομα που βρίσκονταν υπό παρακολούθηση στο εξωτερικό ιατρείο ΧΝΝ του ΠΓΝΙ, 106 άτομα κρίθηκαν κατάλληλα για την υπάρχουσα μελέτη. Τα υπόλοιπα άτομα εξαιρέθηκαν της μελέτης, καθώς παρουσίαζαν κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού, τα οποία ήταν:

1. Κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας <50%
2. Μέτρια ή σοβαρή βαλβιδοπάθεια αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας
3. Γνωστή στεφανιαία νόσο είτε με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου ή νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη είτε διαπιστωμένη αγγειογραφικά
4. Στεφανιαία νόσο, η οποία προκύπτει με ηλεκτροκαρδιογραφικά ή υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα
5. Ηλικία >75 ετών ή <35 ετών
6. Μυοκαρδιοπάθεια (διατακτική, υπερτροφική, περιοριστική) και συμπιεστική περικαρδίτιδα
7. Κολπική μαρμαρυγή, κολπικός πτερυγισμός, αποκλεισμός σκέλους, συχνή εκτακτοσυστολική αρρυθμία
8. Βρογχικό άσθμα, σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
9. Γνωστή αλλεργία στη διπυριδαμόλη, λόγω αντένδειξης στη χορήγηση του εν λόγω φαρμάκου
10. Ιστορικό ή σημειολογία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας

Πιο συγκεκριμένα, η πλειονότητα των ασθενών που δεν κρίθηκαν κατάλληλοι να συμπεριληφθούν στη μελέτη εξαιτίας κριτηρίων αποκλεισμού, είχαν γνωστή στεφανιαία νόσο (54 ασθενείς) ή/και ήταν ακατάλληλοι λόγω ορίων ηλικίας (72 ασθενείς). Οι ασθενείς που τελικά συμπεριλήφθηκαν, μελετήθηκαν σε βάθος τεσσάρων ετών (2013-2017) και διχοτομήθηκαν με βάση τον GFR τους, όπως αυτός τους είχε κατατάξει στο αντίστοιχο στάδιο ΧΝΝ (KDIGO 2012), από τους νεφρολόγους του ομώνυμου εξωτερικού ιατρείου του ΠΓΝΙ. Οι ασθενείς αυτοί χωρίστηκαν σε δυο ομάδες πληθυσμού:

1. Ασθενείς με $GFR \geq 30 \text{ml/min}$ έως 60ml/min
2. Ασθενείς με $GFR < 30 \text{ml/min}$

Τελικά, στη μελέτη έμειναν συνολικά 60 άτομα, με ηλικίες 40-75 ετών. Οι λόγοι αποκλεισμού των επιπλέον 46 ατόμων ήταν:

1. Κακό ακουστικό παράθυρο, που έκανε τον ασθενή ακατάλληλο για υπερηχογραφική μελέτη με σαφή και αναπαραγώγιμα αποτελέσματα (16 άτομα)
2. Μη γνωστή βαλβιδοπάθεια σε προηγούμενο έλεγχο, που να εμπίπτει στα κριτήρια αποκλεισμού της μελέτης, όπως αυτά έχουν αναφερθεί πιο πάνω στο κείμενο (6 άτομα)
3. Αρρυθμίες που δεν ήταν γνωστές προ της εξέτασης, κατά βάση συχνή εκτακτοσυστολική αρρυθμία και κολπική μαρμαρυγή (10 άτομα)
4. Διαταραχές του αναπνευστικού (βρογχικό άσθμα), που δεν είχε διερευνηθεί στο παρελθόν και θα καθιστούσε αδύνατη τη χορήγηση διπυριδαμόλης, καθώς στους ασθενείς αυτούς αποτελεί αντένδειξη (2 άτομα)
5. Πρωτοδιαγνωσμένη στεφανιαία νόσος, ασυμπτωματική, με τμηματικές διαταραχές κινητικότητας (8 άτομα). Οι ασθενείς αυτοί παραπέμφθηκαν για

περαιτέρω διερεύνηση στεφανιαίας νόσου είτε με μη επεμβατική εξέταση εκτίμησης ισχαιμίας (υπερηχογραφική μελετή φόρτισης με δοβουταμίνη ή σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου), αν τα ευρήματα ήταν απλά ύποπτα είτε με στεφανιογραφία, αν τα ευρήματα της εξέτασης ήταν συμβατά με αυξημένη υποψία στεφανιαίας νόσου και μάλιστα σε κατανομή συγκεκριμένου στεφανιαίου αγγείου

6. Άρνηση για χορήγηση διπυριδαμόλης, αφού έγινε πλήρης και αναλυτική εξήγηση της δομής του υπερηχοκαρδιογραφικού πρωτοκόλλου (2 άτομα)
7. Εμφάνιση αλλεργικής αντίδρασης μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, η οποία αντιμετωπίστηκε αφενός μεν με άμεση διακοπή του φαρμακού αφετέρου δε με ενδομυϊκή χορήγηση υδροκορτιζόνης, με άμεση ύφεση των συμπτωμάτων (1 άτομο)
8. Ραγδαία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, λόγω χρήσης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών σκευασμάτων 4 ημέρες προ του προκαθορισμένου ραντεβού για την εξέταση και άμεση ένταξη στην αιμοκάθαρση (1 άτομο)

Εκτός από τους ασθενείς αυτούς, πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν και 30 άτομα χωρίς αναφερόμενα προβλήματα υγείας, με ηλικίες 35-70 έτη, με σκοπό να αποτελέσουν πληθυσμό σύγκρισης τόσο κατά φύλο, όσο και κατά ηλικία. Τέλος, πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν 50 άτομα, τα οποία είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε μεταμόσχευση νεφρού. Τα άτομα αυτά προέκυψαν από το ιατρείο παρακολούθησης ατόμων με μεταμόσχευση ή προς μεταμόσχευση νεφρού και μελετήθηκαν εξίσου σε βάθος τεσσάρων ετών (2013-2017). Τελικά, από τα 77 άτομα που αποτελούσαν τον πληθυσμό παρακολούθησης του εν λόγω ιατρείου, απορρίφθηκαν 27 άτομα, που εμφάνιζαν ένα ή περισσότερα κριτήρια αποκλεισμού και παρέμειναν 50 άτομα,

ταιριασμένα τόσο ως προς την ηλικία (30-70 έτη), όσο και ως προς το φύλο, ώστε να είναι άμεση και ικανή η σύγκρισή τους με τους ΧΝΝ ασθενείς. Αν και θα αναφερθεί πιο κάτω σε αντίστοιχο κεφάλαιο πιο αναλυτικά, αξίζει να σημειωθεί ότι ο λόγος που συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού στην παρούσα μελέτη, είναι ότι από τη φύση τους, αποτελούν μια πολύ εξειδικευμένη υπο-ομάδα ασθενών με ΧΝΝ και αποτελούν μια παθοφυσιολογική γέφυρα, μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ και του υγιούς πληθυσμού.

2. Πρωτόκολλο της μελέτης

Η πρώτη επαφή των ασθενών με ΧΝΝ, γινόταν στο αντίστοιχο εξωτερικό ιατρείο από τον θεράποντα νεφρολόγο. Από εκεί και εφόσον ο ασθενής κρινόταν κατάλληλος για ένταξη στη μελέτη, με βάση τα προαναφερθέντα κριτήρια αποκλεισμού, γινόταν παραπομπή στο εξωτερικό ιατρείο υπερήχων καρδιάς του ΠΓΝΙ, ώστε να δοθεί αντίστοιχο ραντεβού για να πραγματοποιηθεί η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη από το γράφοντα. Ταυτόχρονα, δίνονταν και οι οδηγίες προετοιμασίας πριν την εξέταση, η οποίες ήταν:

1. Οδηγίες σχετικές με τη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών το πρωί προ της εξέτασης. Οι ασθενείς θα μπορούσαν να λάβουν όλη την αγωγή τους, πλην νιτροδών και β-αποκλειστών. Αυτή η αγωγή θα επιδρούσε αρνητικά στο παθοφυσιολογικό αποτέλεσμα της διπυριδαμόλης και έπρεπε να αποκλειστεί προ της μελέτης
2. Οδηγίες σχετικά με τη λήψη φαγητού. Γινόταν σαφές με έγγραφες οδηγίες, ότι οι ασθενείς το πρωί προ της εξέτασης, θα μπορούσαν να καταναλώσουν τροφή, αν το επιθυμούσαν. Μόνη σαφής αντένδειξη ήταν η κατανάλωση καφεΐνης σε

οποιαδήποτε μορφή της. Πιο συγκεκριμένα, δινόταν έγγραφη οδηγία για αποφυγή κατανάλωσης προϊόντων με βάση τον καφέ, το τσάι και τη σοκολάτα. Επίσης, αν και γενικά θεωρείται σχετικά ασύνηθες για πρωινό φαγητό, δινόταν οδηγία, για αποφυγή ροφημάτων ή αναψυκτικών του τύπου "coca-cola".

3. Οδηγίες σχετικές με τον τρόπο πραγματοποίησης της εξέτασης. Στον ασθενή δίνονταν οι απαραίτητες εξηγήσεις αφενός μεν για την αναγκαιότητα της μελέτης αφετέρου δε για το πλήρες υπερηχοκαρδιογραφικό πρωτόκολλο, το οποίο θα εξηγηθεί αναλυτικότερα σε άλλο τμήμα του παρόντος συγγράμματος
4. Ενυπόγραφη συγκατάθεση του ασθενούς με βάση επίσημο έγγραφο του ΠΓΝΙ, σχετικό για τέτοιου τύπου περιπτώσεις. Στο έγγραφο αυτό εξηγούνταν όχι μόνο οι όποιοι κίνδυνοι από τη χορήγηση διπυριδαμόλης, αλλά και το ότι ο ασθενής θα έδινε την ενυπόγραφη συγκατάθεσή του, για χρήση των υπερηχοκαρδιογραφικών δεδομένων που θα προέκυπταν, για οποιαδήποτε επιστημονική χρήση ήταν απαραίτητο. Το κείμενο της συγκατάθεσης, όπως και το πρωτόκολλο της μελέτης, είχαν ήδη εκτιμηθεί και εγκριθεί από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του ΠΓΝΙ και πληρούσε τις προϋποθέσεις της διακήρυξης του Ελσίνκι.

3. Εκτίμηση παραγόντων κινδύνου

Την ημέρα της εξέτασης, αρχικά γινόταν πλήρης καρδιολογική κλινική εκτίμηση. Πλήρης κλινική εξέταση, που περιλάμβανε ακρόαση καρδιάς και πνευμόνων, ψηλάφηση περιφερικών σφύξεων και ακρόαση καρωτίδων στο πλαίσιο γενικότερης εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη συνέχεια, λαμβανόταν ιατρικό ιστορικό του ασθενούς και γινόταν λήψη δημογραφικών δεδομένων. Από τα στοιχεία αυτά,

προέκυπταν σημαντικές πληροφορίες για την αιτία της ΧΝΝ, τα έτη από την εμφάνιση της νόσου, καθώς επίσης και το είδος της θεραπείας που είχε λάβει μέχρι την ημέρα της εξέτασης. Επίσης, γινόταν καταγραφή της φαρμακευτικής αγωγής του ασθενούς. Στη συνέχεια, ακολουθούσε μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Ως υπέρταση, οριζόταν μετρημένη συστολική αρτηριακή πίεση $>140\text{mmHg}$ και διαστολική αρτηριακή πίεση $>90\text{mmHg}$, ή λήψη αντιυπερτασικών σκευασμάτων, όπως αυτό προκύπτει από το ιστορικό του ασθενούς. Για την καταγραφή των παραγόντων κινδύνου, ως υπερχοληστερολαιμία ορίζονταν τιμές χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) $>115\text{mg/dl}$ ή λήψη στατινών ή φιβρατών, όπως αυτή προκύπτει από το ιστορικό, που είχε ήδη ληφθεί. Ως ενεργοί καπνιστές ορίζονταν οι ασθενείς που κάπνιζαν έως και την ημέρα της εξέτασης ή είχαν διακόψει το κάπνισμα <1 έτος προ της ημέρας της εξέτασης. Τέλος, προ της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης, γινόταν ακριβής υπολογισμός του ύψους (επιτόχιο υψόμετρο) και του βάρους (ζυγός ακριβείας), με σκοπό τον υπολογισμό τόσο του δείκτη μάζας σώματος (BMI) όσο και της επιφάνειας σώματος (BSA).

4. Εργαστηριακές παράμετροι

Την ημέρα της εξέτασης, προ της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης, γινόταν αιμοληψία, από τη νοσηλεύτρια του ιατρείου. Σκοπός ήταν να ληφθεί ένας πλήρης για τα πρότυπα του ΠΓΝΙ εργαστηριακός έλεγχος, ώστε να γίνουν οι απαραίτητες συσχετίσεις με τα κλινικά ευρήματα και με τα αποτελέσματα της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης. Πιο συγκεκριμένα, ο εργαστηριακός έλεγχος περιελάμβανε:

1. Γενική αίματος

2. Όπου προέκυπτε ανάγκη με βάση το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, πηκτικό έλεγχο
3. Λιπιδαιμικό προφίλ
4. Έλεγχο ηπατικής βιολογίας
5. Έλεγχο νεφρικής λειτουργίας
6. Έλεγχο ηλεκτρολυτών
7. Θυρεοειδικό έλεγχο
8. Ανάλογα με το ιατρικό ιστορικό, γενικότερο έλεγχο αναιμίας
9. Εργαστηριακό έλεγχο σχετικό με τη ΧΝΝ, όπως αυτός προέκυπτε από τη λήψη τόσο τυχαίου δείγματος ούρων, όσο και κατά περίπτωση ούρων 24ώρου

Σε κάθε περίπτωση, τα αποτελέσματα αυτά συλλέγονταν σε δεύτερο χρόνο από το θεράποντα νεφρολόγο και γινόταν αρχειοθέτηση σε υπολογιστικά φύλλα, με σκοπό να διερευνηθεί δευτερογενώς, η οποιαδήποτε συσχέτιση των μεταβλητών, τόσο με την πορεία της ΧΝΝ του ασθενούς στο χρόνο, όσο και με τα ευρήματα του υπερηχοκαρδιογραφικού ελέγχου.

5. Υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση

Όλοι οι ασθενείς που παρέμειναν τελικά στη μελέτη, υποβλήθηκαν σε ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση σε τρία στάδια, τα οποία ήταν:

1. Αναλυτικό διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα, με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες(70, 80, 115)
2. Δοκιμασία φόρτισης με ενδοφλεβίως χορηγούμενη διπυριδαμόλη
3. Αδρό διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα, με στόχο την παρακολούθηση των διαφόρων μεταβλητών, μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης

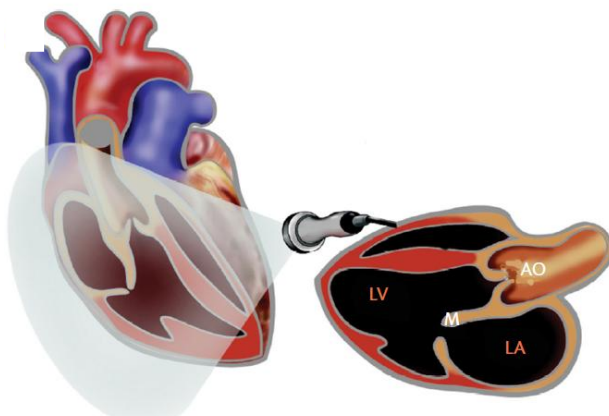
5.1. Αναλυτικό διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα

Το διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα, πραγματοποιήθηκε με μηχανήματα εμπορικά διαθέσιμα (Vivid 7; GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway). Ο ηχοβολέας που χρησιμοποιήθηκε ήταν ακριβώς κατάλληλος για το εν λόγω μηχανήματα και ουσιαστικά επρόκειτο για ηχοβολέα πλέγματος, με την εμπορική ονομασία GE M4S. Τα τεχνικά χαρακτηριστικά του ηχοβολέα, επέτρεπαν την πλήρη και ακριβή απεικόνιση των καρδιακών δομών, αλλά και την πλήρη εκτίμηση των διαφόρων αιμοδυναμικών και μη παραμέτρων, που θα περιγραφούν αναλυτικότερα στο παρακάτω κείμενο. Οι εικόνες λαμβάνονταν σε όλες τις κλασικές υπερηχοκαρδιογραφικές θέσεις, που σημαίνει:

1. Αριστερή επιμήκης παραστερνική λήψη
2. Αριστερή εγκάρσια παραστερνική λήψη
3. Κορυφαίες λήψεις
4. Υποξίφοειδική λήψη
5. Υπερστερνική λήψη

Κάθε εικόνα/μέτρηση, αποθηκευόταν σε υψηλή ανάλυση. Αν επρόκειτο να ληφθεί κινούμενη εικόνα, τότε η καταγραφή γινόταν στη διάρκεια τριών συνεχόμενων καρδιακών κύκλων. Στην περίπτωση αυτή, ζητούνταν από τον ασθενή να μην αναπνέει για λίγα δευτερόλεπτα, ώστε να μην υπάρχουν τελικά σφάλματα στους υπολογισμούς πολλών μεταβλητών, εξαιτίας των αναπνευστικών κινήσεων του ασθενούς. Η ανάλυση των υπερηχοκαρδιογραφικών δεδομένων γινόταν σε δεύτερο χρόνο από το γράφοντα, με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού, συμβατού με το ηχοκαρδιογραφικό σύστημα, που χρησιμοποιήθηκε για τη λήψη των δεδομένων και το οποίο ήταν της ίδιας εταιρείας (EchoPAC version 113, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway).

5.1.1. Αριστερή επιμήκης παραστερνική λήψη

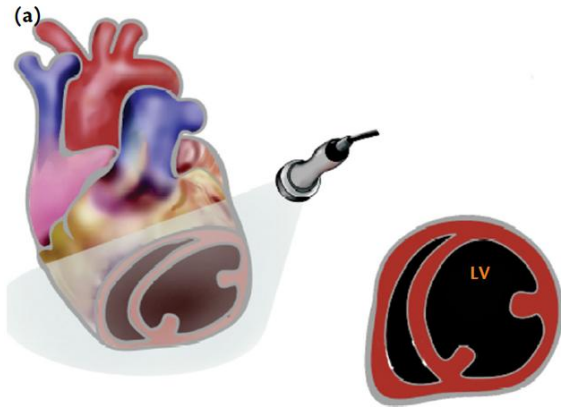


Εικόνα 24- Επιμήκης παραστερνική λήψη. The EACVI Textbook of Echocardiography 2nd Edition (2017)

Η λήψη αυτή, η οποία παραδοσιακά αποτελεί και την εναρκτήρια λήψη της διαθωρακικής υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης, λαμβάνεται με τον ασθενή σε αριστερή πλάγια θέση και ο ηχοβολέας τοποθετείται στο τρίτο ή τέταρτο μεσοπλεύριο διάστημα αριστερά, συνήθως κοντά στη στερνοπλευρική συμβολή (Εικόνα 24). Οι περισσότερες καρδιακές δομές, είναι κάθετες στη δέσμη των υπερήχων σε αυτή τη λήψη. Αυτό πρακτικά μεταφράζεται σε πολύ αυξημένη πλάγια χωρική διακριτική ικανότητα και έτσι η μέτρηση των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας είναι ακριβής. Επίσης, λαμβάνονται αδρές πληροφορίες για τη συνολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Η μιτροειδής και η αορτική βαλβίδα, όπως και η ανιούσα αορτή, μπορούν να εκτιμηθούν με σχετική ακρίβεια σε αυτή τη λήψη. Η χρήση του έγχρωμου Doppler, δίνει τις πρώτες πληροφορίες σχετικά με την ύπαρξη ή όχι βαλβιδοπαθειών. Με γωνίωση του ηχοβολέα, λαμβάνει κανείς τις αντίστοιχες πληροφορίες για την τριγλώχινα και την πνευμονική βαλβίδα. Τέλος, σε αυτή τη λήψη γίνεται η πρώτη αδρή υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση του μεγέθους του αριστερού κόλπου, αλλά και του

χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας, ο οποίος παίζει βασικό ρόλο σε διάφορες αιμοδυναμικές μετρήσεις, όπως θα δούμε πιο κάτω στο κείμενο.

5.1.2. Αριστερή εγκάρσια παραστερνική λήψη



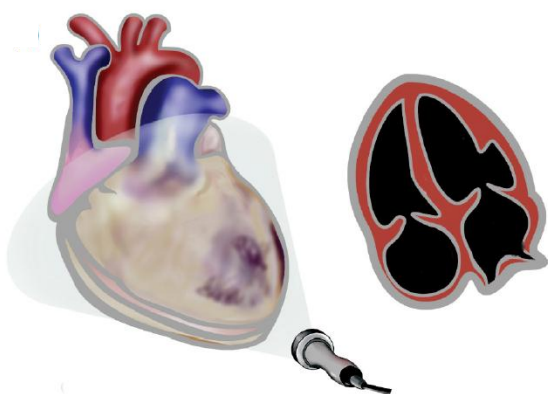
Εικόνα 25 - Εγκάρσια παραστερνική λήψη. The EACVI Textbook of Echocardiography 2nd Edition (2017)

Στην πραγματικότητα, στον εγκάρσιο άξονα λαμβάνονται 4 λήψεις (Εικόνα 25), ανάλογα με το επίπεδο τοποθέτησης του ηχοβολέα. Οι λήψεις αυτές προκύπτουν από την εγκάρσια παραστερνική που περιγράφηκε νωρίτερα στο κείμενο, με στροφή του ηχοβολέα κατά 90 μοίρες. Έτσι, είναι δυνατή η εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, αρχικά στην κορυφή, στη συνέχεια στο επίπεδο των θηλοειδών μυών και τέλος στο επίπεδο της βάσης της καρδιάς. Στα τρία αυτά επίπεδα, λαμβάνονται με ειδικό τρόπο που θα περιγραφεί στο αντίστοιχο κεφάλαιο του παρόντος συγγράμματος, οι πληροφορίες για την ακτινική και τη στροφική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας.

Επιπλέον, στον εγκάρσιο άξονα πραγματοποιείται και μια λήψη στο επίπεδο των μεγάλων αγγείων, με ακόμα μεγαλύτερη γωνίωση και επανατοποθέτηση του

ηχοβολέα. Λαμβάνονται πληροφορίες κυρίως για τη δομή της αορτικής βαλβίδας (τρίπτυχη ή δίπτυχη). Επίσης, λόγω της σχετικής παραλληλότητας της δέσμης υπερήχων τόσο με τον χώρο εισόδου όσο και με το χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας, είναι δυνατή η αιμοδυναμική της εκτίμηση και επίσης ο υπολογισμός της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία. Τέλος, με σχετική ευκολία γίνεται και η μέτρηση της διαμέτρου του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας, που χρησιμεύει σε διάφορες αιμοδυναμικές μετρήσεις της δεξιάς κοιλίας.

5.1.3. Κορυφαίες λήψεις



Εικόνα 26 - Κορυφαία τομή τεσσάρων κοιλοτήτων. The EACVI Textbook of Echocardiography 2nd Edition (2017)

Οι κορυφαίες λήψεις, λαμβάνονται με τον ασθενή στην ίδια θέση με τις παραστερνικές λήψεις, με τη διαφορά ότι υπάρχει ήπια κλίση του άνω μέρους του σώματος του ασθενούς προς τα δεξιά (Εικόνα 26). Ο ηχοβολέας συνήθως τοποθετείται στο πέμπτο μεσοπλευρικό διάστημα, στη μέση μασχαλιαία γραμμή. Αν και αυτές οι λήψεις αποτελούν την επιτομή της υπερηχοκαρδιογραφικής εκτίμησης, έχουν μια τεχνική δυσκολία, που είναι και ο πιο συχνός λόγος απόρριψης ασθενών από τη μελέτη.

Θα πρέπει να απεικονίζεται τέλεια η κορυφή της αριστερής κοιλίας, χωρίς το συχνό σφάλμα αποστρογγυλοποίησής της. Επειδή όπως θα δούμε πιο αναλυτικά στο παρακάτω κείμενο, οι λήψεις αυτές είναι απαραίτητες για τον υπολογισμό της επιμήκους παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, οποιοδήποτε τεχνικό λάθος θα εξάγει λάθος αποτελέσματα. Επίσης, πολύ συχνά η παρουσία των πλευρών δημιουργεί απεικονιστικό σφάλμα στη λήψη των κορυφαίων υπερηχοκαρδιογραφικών τομών. Αυτά τα δύο τεχνικά σφάλματα, αποτέλεσαν την αιτία απόρριψης λόγω τεχνικής ακαταλληλότητας ασθενών από τη μελέτη.

Η πρώτη κορυφαία τομή που λαμβάνουμε, είναι η επονομαζόμενη τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων. Η τομή αυτή περιλαμβάνει τις τέσσερις φυσικές κοιλότητες της καρδιάς (δύο κοιλίες, με τους αντίστοιχους κόλπους τους). Επίσης, γίνεται εκτίμηση των κολποκοιλιακών βαλβίδων, αλλά και των δύο διαφραγμάτων (μεσοκοιλιακό και μεσοκολπικό διάφραγμα). Το παράδοξο σε αυτή τη λήψη, είναι ότι οι αριστερές κοιλότητες απεικονίζονται δεξιά και το ανάποδο. Αν ο ηχοβολέας γωνιωθεί λίγο προς τα πάνω και ήπια δεξιά αρχικά και στη συνέχεια λίγο πρόσθια, λαμβάνουμε τη λήψη των πέντε κοιλοτήτων, η οποία στην πραγματικότητα είναι η προηγούμενη, αλλά με προσθήκη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας και της αορτικής βαλβίδας.

Στροφή του ηχοβολέα 60-90 μοίρες, οδηγεί στη λήψη των δύο κοιλοτήτων, στην οποία απεικονίζεται μόνο η αριστερή καρδιά. Ο συνδυασμός των τομών τεσσάρων και δύο κοιλοτήτων, επιτρέπει τη βέλτιστη τριδιάστατη απεικόνιση της αριστερής κοιλίας, καθώς είναι μεταξύ τους συμπληρωματικές και κάθετες. Επιπλέον στροφή του ηχοβολέα 60 μοίρες, επιτρέπει την απεικόνιση των καρδιακών κοιλοτήτων σε αντιστοιχία με την παραστερνική επιμήκη λήψη. Αυτή η τομή ονομάζεται τριών κοιλοτήτων σε αυτό το υπερηχοκαρδιογραφικό επίπεδο. Η ουσιαστική διαφορά μεταξύ

των δύο αυτών όμοιων κατά τα άλλα λήψεων, είναι ότι στην τομή των τριών κοιλοτήτων, είναι αναμενόμενο να υπάρχει και η κορυφή της καρδιάς εντός του οπτικού πεδίου, ενώ στην παραστερνική επιμήκη λήψη, όχι.

Οι κορυφαίες τομές, είναι ο χώρος που γίνεται η πλήρης και ουσιαστική εκτίμηση, τόσο της συστολικής, όσο και της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Σε αυτές τις τομές, ουσιαστικά γίνεται εκτίμηση:

1. Κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας
2. Όγκων αριστερής κοιλίας
3. Όγκου αριστερού κόλπου
4. Επιφάνειας δεξιού κόλπου
5. Κλίσης πίεσης μεταξύ δεξιού κόλπου και δεξιάς κοιλίας, ως μέρος του υπολογισμού της συστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας
6. Διαστάσεων δεξιάς κοιλίας
7. Πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, όπως προκύπτει από τη διαστολική διαμυοειδική ροή, τη χρήση του ιστικού Doppler, του Doppler στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας και της ροής στις πνευμονικές φλέβες
8. Της κινητικότητας του μυοειδικού δακτυλίου, ως ένα έμμεσο στοιχείο συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή γίνεται με την τεχνική του M-mode
9. Της επιμήκους παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, με ειδική τεχνική και υπολογιστικό πρόγραμμα, κατ' αντιστοιχία με τη στροφική και την ακτινική παραμόρφωση της, όπως αυτή έχει ήδη αναφερθεί. Η εκτίμηση της συνολικής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, θα αναφερθεί αναλυτικά σε αντίστοιχο και ομώνυμο κεφάλαιο αυτού του συγγράμματος

5.1.4.Υποξυφοειδική λήψη

Η υποξυφοειδική τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων, λαμβάνεται τοποθετώντας τον ηχοβολέα στο κέντρο του επιγαστρίου, με τον ασθενή γυρισμένο σε εντελώς ύπτια θέση, με τα κάτω άκρα σε ανάκλιση. Ήπια στροφή του ηχοβολέα, με φορά προς το δεξιό ώμο του ασθενούς, οδηγεί στην απεικόνιση της κάτω κοίλης φλέβας, από την οποία με κατάλληλους χειρισμούς γίνεται εφικτή τελικά η εκτίμηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης.

5.1.5. Υπερστερνική λήψη

Η υπερστερνική λήψη, η οποία κλείνει και την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη, λαμβάνεται με τον ασθενή στην ίδια θέση με την υποξυφοειδική λήψη, αλλά με τοποθέτηση του ηχοβολέα στο σημείο μεταξύ των δύο στερνοϋοειδών μυών. Ο επιμήκης άξονας του ηχοβολέα, ακολουθεί παράλληλα την τραχεία. Στην τομή αυτή, γίνεται εκτίμηση του μεγέθους του αορτικού τόξου και των αγγείων του, όπως επίσης εκτίμηση με τη χρήση Doppler, της ροής στην κατιούσα αορτή.

5.1.6. Κλασικοί δείκτες συστολικής λειτουργίας

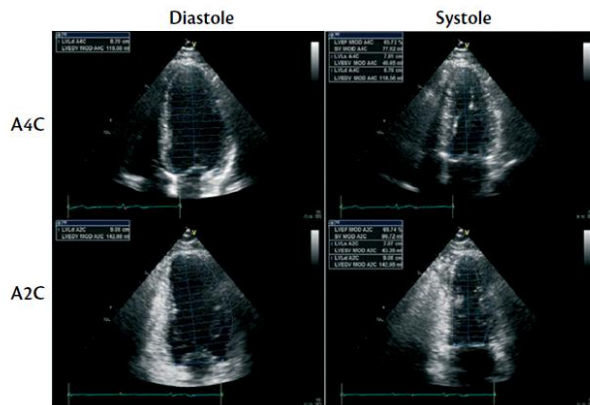
Αρχικά, η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας υπολογίζεται με τη μέθοδο της κλασματικής βράχυνσης. Γίνεται υπολογισμός των εσωτερικών διαστάσεων της αριστερής κοιλίας στην επιμήκη παραστερνική λήψη και στις δύο φάσεις του κύκλου, από το έσω χείλος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος έως το έσω χείλος του κατωτεροπλαγίου τοιχώματος, με φορά παράλληλη προς το μιτροειδικό δακτύλιο. Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, υπολογίζεται με τον τύπο:

[Τελοδιαστολική διάμετρος-Τελοσυστολική διάμετρος/Τελοδιαστολική διάμετρος]x%

Στη συνέχεια, η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας υπολογιζόταν με τη μέθοδο Simpson's biplane, η χρησιμότητα της οποίας, έχει ήδη αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο. Στην κορυφαία τομή τεσσάρων κοιλοτήτων και στη συνέχεια στην αντίστοιχη των δύο κοιλοτήτων, γινόταν αντίχτυπος του ενδοκαρδίου, με ειδικό λογισμικό της συσκευής υπερήχων και στις δύο φάσεις του κύκλου. Ο τελοδιαστολικός και ο τελοσυστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας, υπολογιζόταν ως το άθροισμα των επιμέρους δισκοειδών επιφανειών, στις οποίες χωριζόταν η κοιλία με το λογισμικό αυτό και το κλάσμα εξώθησης τελικά εξαγόταν από τον τύπο (Εικόνα 27):

[Τελοδιαστολικός όγκος-Τελοσυστολικός όγκος/Τελοδιαστολικός όγκος]x%

Η μέθοδος αυτή θεωρείται "ο χρυσός κανόνας", στον υπολογισμό της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Αν μία από τις δύο λήψεις κρινόταν ακατάλληλη για τη μέθοδο, τότε το κλάσμα εξώθησης υπολογιζόταν με βάση μόνο τη μία τομή. Οι δοκιδώσεις της κοιλίας και οι θηλοειδείς μύες, όπου υπήρχαν στο οπτικό πεδίο, θεωρούνταν μέρος της ενδοκαρδιακής κοιλότητας. Τέλος, η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του όγκου παλμού της αριστερής κοιλίας, αλλά τα αποτελέσματα δεν χρησιμοποιήθηκαν τελικά στη μελέτη. Αν και τα τελευταία χρόνια, ο υπολογισμός του κλάσματος εξώθησης με τη μέθοδο Simpson's, είναι δυνατόν να υπολογιστεί τριδιάστατα, αυτό δεν κατέστη δυνατό στην παρούσα μελέτη, λόγω μη διαθεσιμότητας κατάλληλου ηχοβολέα(70).



Εικόνα 27 - Μέθοδος υπολογισμού κλάσματος εξώθησης Simpson's biplane. The EACVI Textbook of Echocardiography 2nd Edition (2017)

Χρησιμοποιήθηκαν επίσης αιμοδυναμικοί δείκτες για την εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Στην τομή των πέντε κοιλοτήτων και με φορά παράλληλη προς το χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, έγινε τοποθέτηση του παλμικού Doppler, 0.5cm από τα άκρα των πτυχών της αορτικής βαλβίδας. Από την καταγραφή της ροής που προέκυπτε, υπολογιζόταν το ολοκλήρωμα της συστολικής ροής (LVOT VTI) και στη συνέχεια αφού είχε ήδη υπολογιστεί η διάμετρος του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας, προέκυπτε ο όγκος παλμού και κατά συνέπεια η συστολική σε όγκο απόδοση της αριστερής κοιλίας.

Ο λόγος dp/dt , αποτελεί εξίσου έναν αιμοδυναμικό δείκτη έμμεσου υπολογισμού της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας. Στην τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων, γινόταν τοποθέτηση του συνεχούς Doppler, στις άκρες της σύγκλισης των δύο γλωχίνων. Στη θέση αυτή, υπολογιζόταν ο λόγος dp/dt , από το ανιόν σκέλος του συστολικού κύματος το οποίο προέκυπτε. Το dp/dt φαίνεται να έχει άμεση συσχέτιση με τις διακαθετηριακές αιμοδυναμικές μετρήσεις, αλλά γενικά δεν χρησιμοποιείται συχνά λόγω τεχνικών δυσκολιών, ειδικά σε ασθενείς που δεν έχουν υπερηχογραφικά, έστω ελάχιστη ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας. Λόγω μικρού

αριθμού ασθενών στους οποίους ήταν εφικτός ο υπολογισμός της συγκεκριμένης μεταβλητής, δεν χρησιμοποιήθηκε τελικά στη μελέτη(70).

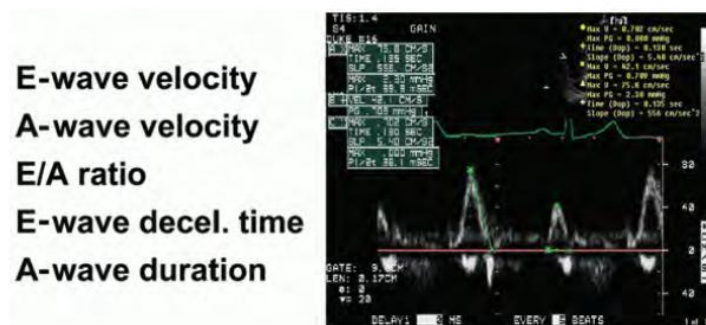
Τέλος, υπολογίστηκε ο δείκτης συνολικής μυοκαρδιακής απόδοσης (MPI), μέσω των επιμέρους μεταβλητών του. Στην τομή των πέντε κοιλοτήτων, γινόταν τοποθέτηση του παλμικού Doppler, στο ύψος της αορτομυτροειδικής συνέχειας, ώστε να οπτικοποιείται ταυτόχρονα ο χώρος εισόδου και εξόδου της αριστερής κοιλίας. Στη θέση αυτή, υπολογιζόταν ο χρόνος ισοογκωτικής σύσπασης (IVCT) και χάλασης (IVRT) της αριστερής κοιλίας, όπως και ο χρόνος εξώθησής (ET) της. Έτσι προέκυπτε ο λόγος $MPI=IVCT+IVRT/ET(70)$.

5.1.7. Κλασικοί δείκτες διαστολικής λειτουργίας

Στη μελέτη αυτή, έγινε εκτενής ανάλυση και εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, η οποία αποτελεί και όπως έχει προαναφερθεί, έναν από τους στόχους της. Πιο συγκεκριμένα:

1. Η διαμυτροειδική ροή υπολογίστηκε με τοποθέτηση του άκρου του δείκτη του παλμικού Doppler, στο σημείο πλήρους σύγκλισης των δύο γλωχίνων, στην υπερηχογραφική τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων. Με αυτόν τον τρόπο και αφού οι ασθενείς της μελέτης δεν είχαν αρρυθμία, λαμβανόταν το δικόρυφο σήμα της διαμυτροειδικής ροής (E/A). Το παλμικό Doppler ήταν πάντοτε παράλληλο με τη ροή και η καταγραφή γινόταν αποδεκτή, μόνο όταν ήταν καθαρή από υπερηχοκαρδιογραφικά παράσιτα και το φίλτρο χαμηλών ταχυτήτων ήταν ρυθμισμένο από το μηχάνημα σε τιμές 100 - 200Hz (Εικόνα 28). Αποθηκεύονταν πάντοτε τρεις συνεχόμενοι καρδιακοί κύκλοι, ενώ προηγουμένως είχε δοθεί

οδηγία στον ασθενή, να κάνει μια βαθιά εκπνοή και αμέσως μετά να μην προχωρήσει σε εισπνοή για λίγα δευτερόλεπτα, εξασφαλίζοντας την ελαχιστοποίηση οποιουδήποτε ακουστικού παρασίτου, σχετιζόμενου με την κίνηση του θώρακα. Οι τιμές της πρωτοδιαστολικής ροής (κύμα E) και της ροής μετά την κοιλική συστολή (κύμα A), καταγράφονται με τοποθέτηση του δείκτη στις δύο κορυφές. Στη συνέχεια, υπολογίζονται αυτόματα ο λόγος τους (E/A), αυτοματοποιημένα από το μηχάνημα των υπερήχων. Τέλος, υπολογίζονται ο χρόνος επιβράδυνσης της πρωτοδιαστολικής ροής (EdecT), με τοποθέτηση του δείκτη στην κορυφή του κύματος E και ακολουθώντας την κλίση του παραγόμενου ολοκληρώματος.

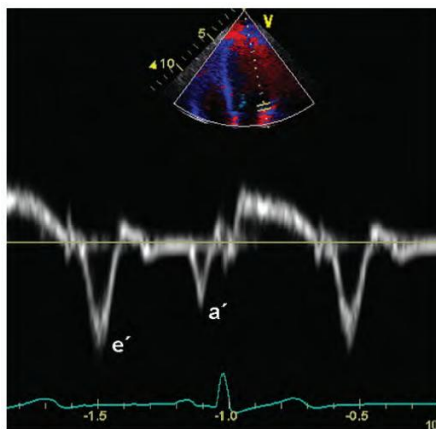


Εικόνα 28 - Υπολογισμός διαμυροειδικής ροής. Feigenbaum's Echocardiography 7th Edition

2. Από την ίδια τομή και θέση και με τον ασθενή να τηρεί τις ίδιες οδηγίες για την αναπνοή του, γινόταν τοποθέτηση του άκρου του δείκτη εντός του επιπέδου της σύγκλισης των γλωχίνων, στο ύψος του μυροειδικού δακτυλίου. Με αυτόν τον τρόπο, γινόταν εκ νέου καταγραφή του δικόρυφου σήματος της διαμυροειδικής ροής και υπολογισμός σε msec, της διάρκειας του κύματος A (Adur). Αποθηκεύονταν τρεις καρδιακοί

κύκλοι και η μέτρηση πραγματοποιούνταν σε όποιον κύκλο υπήρχαν τα λιγότερα υπερηχογραφικά παράσιτα.

3. Με τη βοήθεια του ιστικού Doppler και με τις ίδιες αρχές για καταγραφή και αποθήκευση, γινόταν καταγραφή και στις δύο φάσεις του καρδιακού κύκλου, της κινητικότητας του μιτροειδικού δακτυλίου και στις δύο πλευρές του, στην τομή των τεσσάρων κοιλιοτήτων (Εικόνα 29). Στη συνέχεια, γινόταν τοποθέτηση του δείκτη του παλμικού ιστικού Doppler, στην κορυφή του πρώτου κύματος κάτω από την γραμμή. Με αυτόν τον τρόπο, γινόταν υπολογισμός του κύματος e' και κατά συνέπεια του λόγου E/e' , που αποτελεί την κορωνίδα της υπερηχογραφικής εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και τον πιο συχνά χρησιμοποιούμενο δείκτη της.



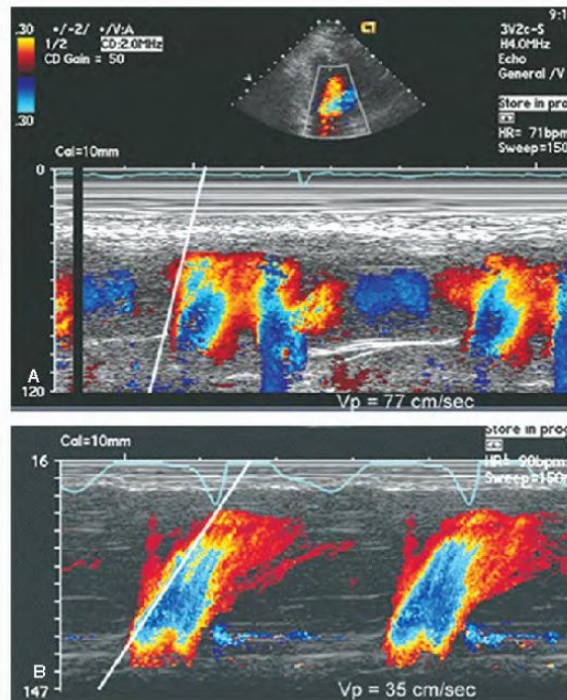
Εικόνα 29 - Χρήση ιστικού Doppler για τον υπολογισμό του δείκτη E/e' . Feigenbaum's Echocardiography. 7th Edition

4. Στην κορυφαία τομή των τεσσάρων και δύο κοιλιοτήτων και χρονικά στη μέγιστη συστολή της αριστερής κοιλίας, όταν ο αριστερός κόλπος έχει το μεγαλύτερο του μέγεθος, γινόταν αποθήκευση μη κινούμενης εικόνας του αριστερού κόλπου. Εκεί γινόταν καταγραφή του όγκου του κόλπου,

με ειδικό λογισμικό πλανιμέτρησης, της οπτικά αντιληπτής επιφάνειας του κόλπου. Στη συνέχεια, προέκυπτε ο μέσος όρος από τις δύο τιμές και στο τέλος γινόταν αναγωγή της υπολογιζόμενης τιμής στο δείκτη μάζας σώματος του ασθενούς. Η ποσοτική κατ' αυτόν τον τρόπο εκτίμηση του αριστερού κόλπου, αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

5. Στην τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων, γινόταν τοποθέτηση του άκρου του δείκτη του παλμικού Doppler, ακριβώς στο στόμιο της δεξιάς άνω πνευμονικής φλέβας. Προέκυπτε καταγραφή των ροών στο αρτηριακό αυτό σύστημα, στη συστολή, στη διαστολή και στη χρονική περίοδο της κολπικής σύσπασης. Με βάση τις προηγούμενες αρχές καταγραφής και αποθήκευσης, γινόταν τοποθέτηση του δείκτη του παλμικού Doppler στην κορυφή της συστολικής καταγραφής (κύμα S), της διαστολικής καταγραφής (κύμα D) και της καταγραφής κατά την κολπική συστολή (A'). Στη συνέχεια, γινόταν καταγραφή της χρονικής διάρκειας της κολπικής συστολής (A'dur). Το υπόλοιπο μεταξύ A'dur-Adur που προέκυπτε, υπολογιζόταν ως ένας επιπλέον δείκτης διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.
6. Στην τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων, γινόταν υπολογισμός της μέγιστης συστολικής ταχύτητας ροής διαμέσου της τριγλώχινας βαλβίδας (TR Vmax), η οποία όπως έχει εξηγηθεί, αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

7. Ο χρόνος ισογκωτικής σύσπασης της αριστερής κοιλίας υπολογίστηκε με τρόπο που έχει ήδη περιγραφεί στο κομμάτι της συστολικής εκτίμησης της αριστερής κοιλίας.
8. Συνεχής καταγραφή της ταχύτητας ροής του αίματος δια της μιτροειδούς βαλβίδας προς την αριστερή κοιλία, με τη βοήθεια του έγχρωμου Doppler και της τεχνικής M-mode. Στην τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων, ο δείκτης του M-mode τοποθετούνταν στο κέντρο της στήλης της διαμιτροειδικής ροής, όσο πιο παράλληλα ήταν εφικτό σε σχέση με τη φορά της. Αυτό το φαινόμενο συνέπιπτε χρονικά με την εμφάνιση του κύματος E, του οποίου γινόταν καταγραφή της κλίσης του, αφού προηγουμένως είχαν πραγματοποιηθεί ειδικές ρυθμίσεις στο υπερηχογραφικό μηχάνημα, τόσο σχετικά με την ποιότητα του έγχρωμου Doppler, όσο και με την ταχύτητα γραμμικής καταγραφής της ταχύτητας. Η κλίση της αιματικής ροής διαμιτροειδικά (V_p), αντιστοιχεί στην κλίση της ταχύτητας από τη βάση στην κορυφή της αριστερής κοιλίας (Εικόνα 30). Οι τιμές καταγράφονταν σε msec και μεγαλύτερη σημασία για τη μελέτη, είχε ο υπολογισμός του λόγου E/V_p , ο οποίος αποτελεί νεότερο σχετικά δείκτη διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας(112, 115, 116, 121).



**Εικόνα 30 - Υπολογισμός ταχύτητας διμαιοειδικής ροής (V_p).
Feigenbaum's Echocardiography 7th Edition**

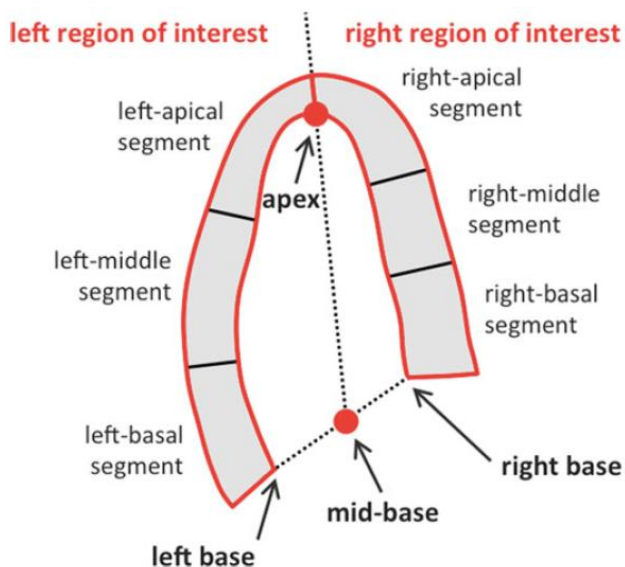
5.1.8. Νεότεροι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες

Για τον υπολογισμό των νεότερων δεικτών συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας με βάση τον υπολογισμό της παραμόρφωσης και χάλασης της κοιλίας, χρησιμοποιήθηκε η ίδια υπερηχογραφική κεφαλή με την προηγούμενη μελέτη (M4S, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway). Ο υπολογισμός των διαφόρων παραμέτρων της παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, γινόταν σε δεύτερο χρόνο μετά το τέλος της εξέτασης, με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού το οποίο παρέχεται με το πρόγραμμα ανάλυσης υπερηχογραφικών δεδομένων και οι εικόνες αποθηκεύονται σε μορφή αδρών δεδομένων (raw data - DICOM - EchoPAC version 113, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway).

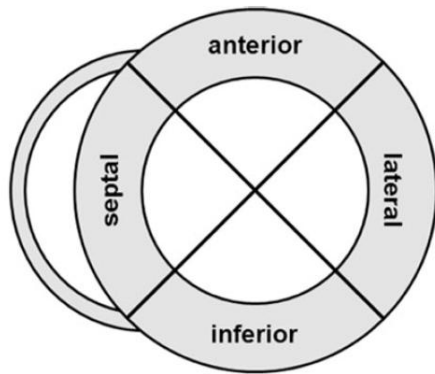
Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκαν οι κορυφαίες τομές των τεσσάρων, τριών και δύο κοιλοτήτων, καθώς και η κορυφαία τομή κατά το βραχύ άξονα. Ο ρυθμός

επαναφοράς της εικόνας, είχε ρυθμιστεί προηγουμένως στα 50-90Hz. Αν η εικόνα ήταν εφικτή σε χαμηλότερες τιμές συχνότητας, δεν θεωρούνταν αποδεκτή λόγω πιθανού σφάλματος απώλειας speckle (φαινόμενο που ήδη έχει εξηγηθεί στο γενικό μέρος του παρόντος συγγράματος). Αν η εικόνα ήταν εφικτή σε πολύ υψηλότερες τιμές συχνότητας, δεν ήταν αποδεκτή λόγω αυξημένης πιθανότητας σφάλματος ψευδούς ισομερούς κατανομής speckle. Για κάθε τομή, αποθηκεύονταν τρεις καρδιακοί κύκλοι, με τον ασθενή σε βαθιά εκπνοή και αναπνευστική παύση στη συνέχεια, όπως και για όλες τις προηγούμενες μετρήσεις.

Το φυσικό υπερηχοκαρδιογραφικό όριο του ενδοκαρδίου, εμφανιζόταν στο ειδικό προαναφερθέν λογισμικό και στη συνέχεια γινόταν στοχοθέτηση των ορίων του σε όλη την αριστερή κοιλία. Χειροκίνητα καθοριζόταν μια περιοχή ενδιαφέροντος (ROI), πάνω στη διδιάστατη εικόνα. Στη συνέχεια, το υπολογιστικό σύστημα καθόριζε από μόνο του το πάχος του μυοκαρδίου, χωρίζοντάς το σε υποτμήματα.

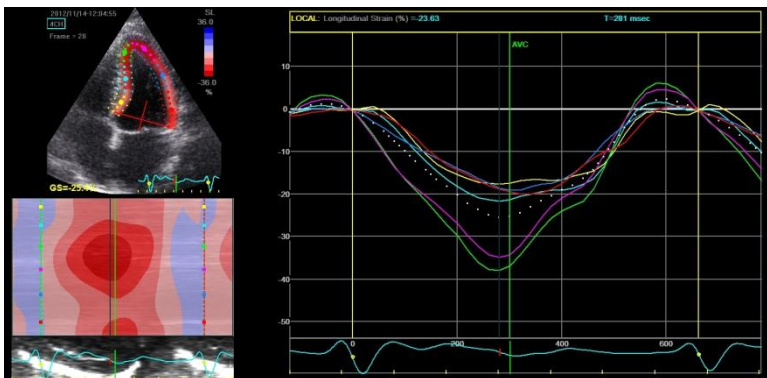


Εικόνα 31 - Χωρισμός των μυοκαρδιακών τμημάτων της αριστερής κοιλίας στον επιμήκη άξονα, με το ειδικό λογισμικό για υπολογισμό της παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Voigt et al, 2015, European Heart Journal - Cardiovascular Imaging



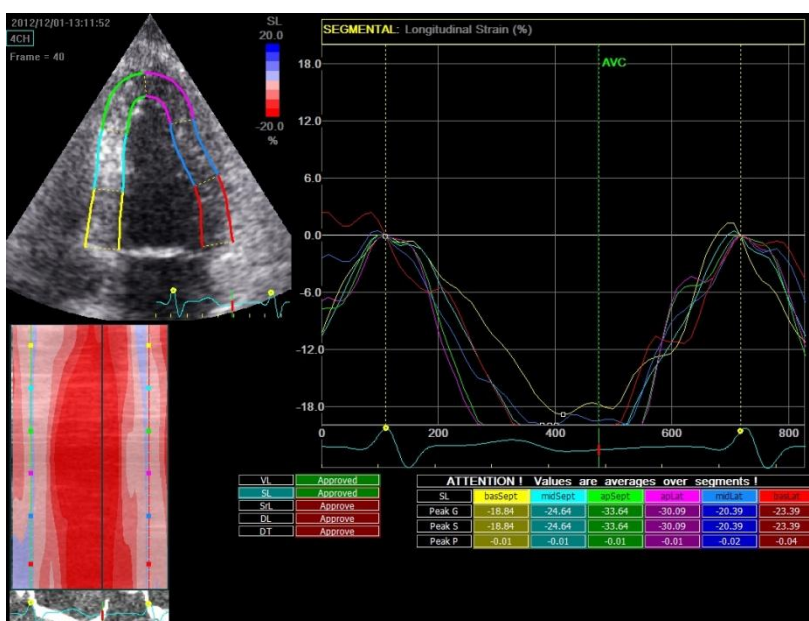
Εικόνα 32 - Χωρισμός των μυοκαρδιακών τμημάτων της αριστερής κοιλίας, στον εγκάρσιο άξονα, με το ειδικό λογισμικό για υπολογισμό της παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Voigt et al, 2015, European Heart Journal - Cardiovascular Imaging.

Το τελικό αποτέλεσμα, ήταν εικόνες στις οποίες περιλαμβάνονταν η γραφική παράσταση της κάθε τύπου παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, ενώ ακριβώς από κάτω της εμφανίζονταν οι επιμέρους τιμές της ίδιας μεταβλητής, για κάθε ξεχωριστό μυοκαρδιακό τμήμα, όπως αυτό ορίστηκε από το ειδικό λογισμικό. Η λογική χωρισμού των τμημάτων του μυοκαρδίου, απεικονίζεται στις εικόνες 31 και 32. Από τις τελικές τιμές της κάθε μεταβλητής, για κάθε ξεχωριστό μυοκαρδιακό τμήμα, προέκυπτε με τον υπολογισμό του μέσου όρου, η τελική τιμή της επιμέρους παραμόρφωσης.



Εικόνα 33 - Υπολογισμός επιμήκους παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, στην τομή των τεσσάρων κοιλιοτήτων. Εικόνα αρχείου.

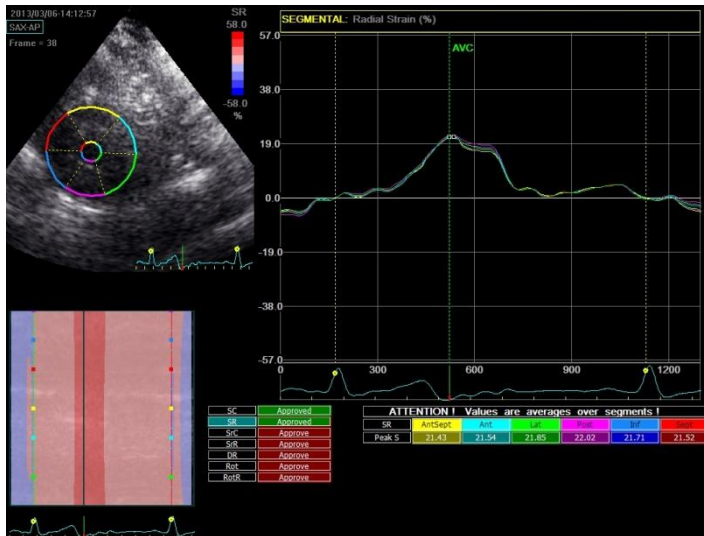
Στην εικόνα 33, βλέπουμε ότι η συνολική επιμήκης παραμόρφωση (GLS) ενός ασθενούς στην τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων, υπολογίζεται αυτόματα από το ειδικό λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε, ως η μέση τιμή της επιμήκους παραμόρφωσης κάθε τμήματος ξεχωριστά. Στη συνέχεια, ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία ακριβώς και στις τομές δύο και τριών κοιλοτήτων. Ο μέσος όρος των τιμών τις επιμήκους παραμόρφωσης από τις τρεις κορυφαίες τομές, αποτέλεσε και την τιμή του δείκτη GLS.



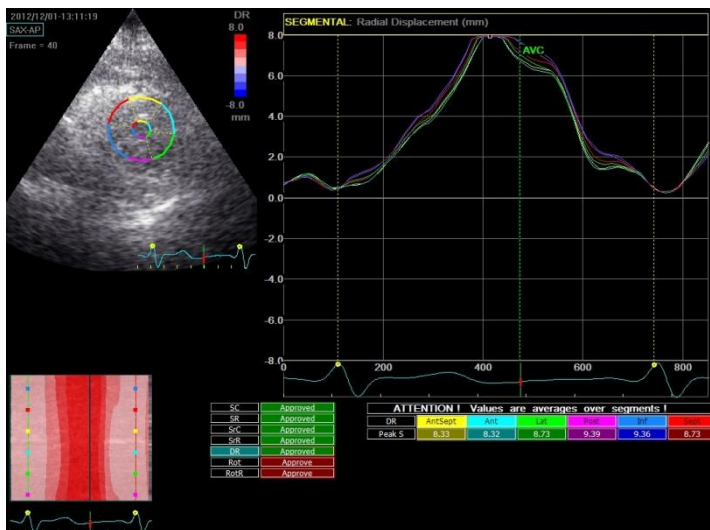
Εικόνα 34 - Υπολογισμός επιμήκους παραμόρφωσης για κάθε μυοκαρδιακό τμήμα ξεχωριστά. Τομή τεσσάρων κοιλοτήτων. Εικόνα αρχείου.

Στην εικόνα 34, βλέπουμε χαρακτηριστικά τον τρόπο προβολής των τιμών για κάθε μυοκαρδιακό τμήμα ξεχωριστά. Η ίδια ακριβώς μέθοδος χρησιμοποιήθηκε και στις υπόλοιπες μεταβλητές (Εικόνα 35), όπως και για το TWIST και UNTWIST της αριστερής κοιλίας (Εικόνες 36 και 37), η φυσιολογία των οποίων έχει ήδη αναφερθεί εκτενώς σε άλλο κεφάλαιο του παρόντος συγγράμματος. Αυτό εξασφάλισε απόλυτη ακρίβεια στις μετρήσεις και μείωσε πραγματικά τα περιθώρια λάθους, αν και η συνολική μέθοδος βασίζεται πολύ στις ρυθμίσεις προ της αποθήκευσης των εικόνων

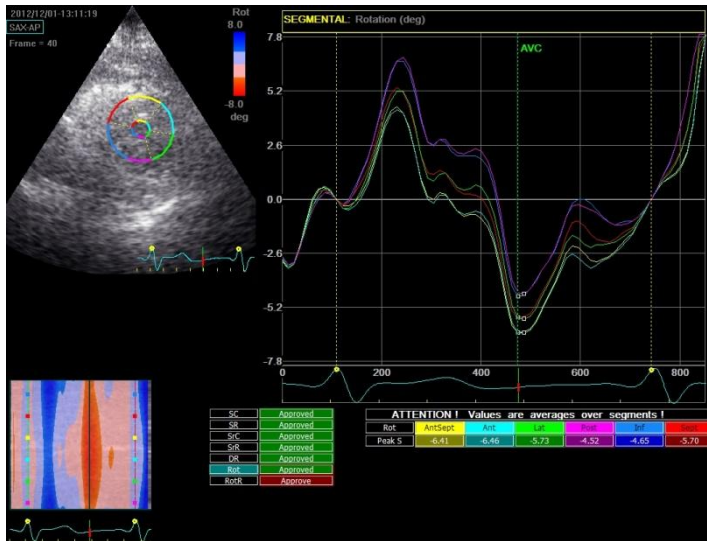
και στο κατά πόσο ο χειριστής λάμβανε τις εικόνες σύμφωνα με τα διεθνή ηχοκαρδιογραφικά πρωτόκολλα, σχετικά με το θέμα. Η ίδια λογική χρησιμοποιήθηκε και για τον υπολογισμό του ρυθμού ανανέωσης της παραμόρφωσης (strain rate). Σχετικά με την επιμήκη παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, το υπολογιστικό σύστημα που χρησιμοποιήθηκε παρείχε τη δυνατότητα εμφάνισης των αποτελεσμάτων σε μία ξεχωριστή εικόνα, με μορφή σαν στόχο σκοποβολής (Εικόνα 38), με διαβάθμιση αποχρώσεων στα επιμέρους τμήματα από σκούρο κόκκινο (καλύτερη παραμόρφωση) σε σκούρο μπλε (χειρότερη παραμόρφωση). Αυτή η απεικόνιση ήταν εξαιρετικά βοηθητική, καθώς ήταν οπτικά εύκολο να εντοπιστούν οι περιοχές με παθολογική παραμόρφωση στην ηρεμία και έτσι να αποκλειστούν ασθενείς από τη μελέτη και να προχωρήσουν πλέον σε διερεύνηση ισχαιμίας των μυοκαρδιακών τοιχωμάτων. Δυστυχώς, αυτή η δυνατότητα αφορούσε μόνο την επιμήκη παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, καθώς δεν υπάρχει αυτή τη στιγμή κάποιο διαθέσιμο υπολογιστικό σύστημα το οποίο να προσφέρει την αντίστοιχη ανάλυση για κυκλωτήρη και ακτινική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας.



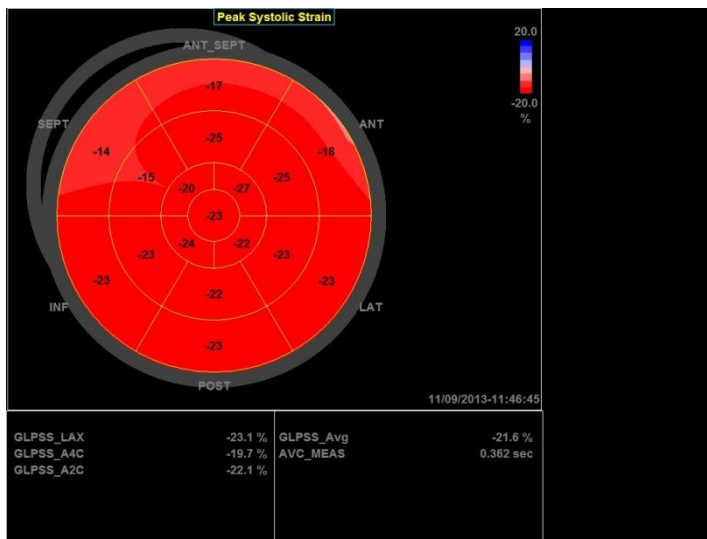
Εικόνα 35 - Υπολογισμός ακτινικής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Κορυφαία εγκάρσια τομή. Εικόνα αρχείου.



Εικόνα 36 - Υπολογισμός TWIST αριστερής κοιλίας. Κορυφαία εγκάρσια τομή. Εικόνα αρχείου.



Εικόνα 37 - Υπολογισμός UNTWIST της αριστερής κοιλίας. Κορυφαία εγκάρσια τομή. Εικόνα αρχείου.



Εικόνα 38 - Εμφάνιση της συνολικής επιμήκου παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, με μορφή στόχου. Εικόνα αρχείου.

6. Πρωτόκολλο χορήγησης διπυριδαμόλης και αδρό διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης

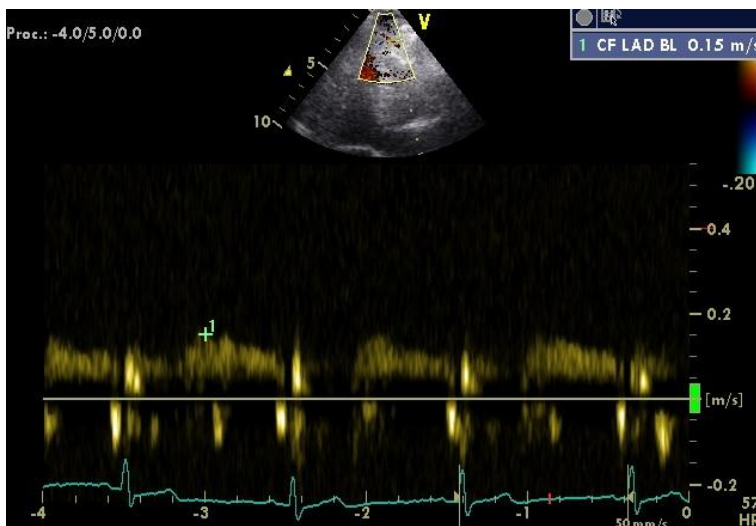
Ακριβώς μετά το τέλος της πλήρους υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης, που περιελάμβανε τόσο κλασικούς συστολικούς και διαστολικούς δείκτες λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, όσο και τους νεότερους δείκτες παραμόρφωσης, το πρωτόκολλο

προχωρούσε στον υπολογισμό της στεφανιαίας εφεδρείας ροής (CFR), στην περιοχή κατανομής του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Η σημασία της CFR έχει ήδη εξηγηθεί στο αντίστοιχο κεφάλαιο του γενικού μέρους.

Η διπυριδαμόλη χρησιμοποιήθηκε ως μέθοδος φόρτισης. Προ της εξέτασης, ο ασθενής ζυγιζόταν σε ζυγό του εργαστηρίου υπερήχων του νοσοκομείου. Η δόση του φαρμάκου καθοριζόταν σύμφωνα με τα κιλά του (0.84mg/kg) και η διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου ήταν 6 λεπτά. Η διαδικασία παρασκευής ήταν η εξής: Αρχικά γινόταν αναρρόφηση του διαλύματος από τις αμπούλες που περιείχε το κουτί του προϊόντος. Στη συνέχεια, ποσότητα αντίστοιχη με τα ml του διαλύματος, αφαιρούνταν από 100ml φυσιολογικού ορού και γινόταν αναπλήρωση με τη φαρμακευτική ουσία. Γινόταν ενδοφλέβια χορήγηση του τελικού διαλύματος για 6 λεπτά. Προ της εξέτασης, είχε εξηγηθεί στον ασθενή, όπως έχει προαναφερθεί, ότι θα έπρεπε από την προηγούμενη ημέρα να απέχει από προϊόντα που περιέχουν ξανθίνες, όπως καφές, τσάι, σοκολάτα. Λόγω των πιθανών παρενεργειών από τη χορήγηση της διπυριδαμόλης (ζάλη, έξαψη, κεφαλαλγία, βραδυκαρδία και άλλες διαταραχές του ρυθμού, βρογχόσπασμος), ο ασθενής έδινε ενυπόγραφη συγκατάθεση, ότι ήταν πλήρως ενημερωμένος και ότι συναινούσε στην τέλεση της εξέτασης.

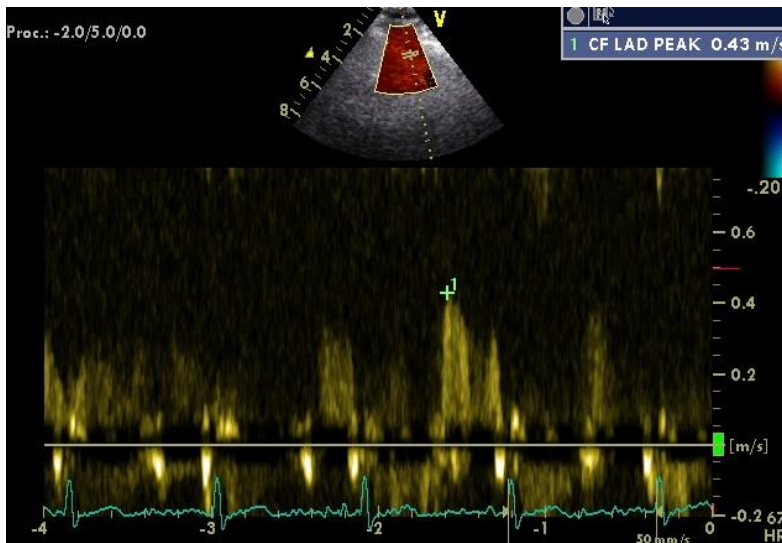
Ο ασθενής παρέμενε σε όλη τη διάρκεια της εξέτασης στην αριστερή πλάγια θέση στο εξεταστικό κρεβάτι, κατά τον ίδιο τρόπο που χρειάζεται για να ληφθούν οι κορυφαίες τομές. Εκεί, προ της χορήγησης της διπυριδαμόλης με τον τρόπο που περιγράφηκε, λαμβανόταν μία τροποποιημένη τομή μεταξύ δύο και τριών κοιλοτήτων με ειδικές ρυθμίσεις στο μηχάνημα των υπερήχων, ώστε να είναι εφικτή με τη χρήση του έγχρωμου Doppler η ανίχνευση, αρχικά στην περιοχή κατανομής του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Στη συνέχεια, γινόταν

καταγραφή με τη βοήθεια του παλμικού Doppler, της ροής. Το τμήμα του αγγείου, που ανιχνευόταν ως το περιφερικό τμήμα του πρόσθιου κατιόντα, θα έπρεπε να έχει λοξή φορά προς την κορυφή της αριστερής κοιλίας και όχι κάθετη, γιατί στην περίπτωση αυτή θα επρόκειτο για κάποιον διαπιτραίνοντα κλάδο του αγγείου και όχι για το πραγματικό περιφερικό του τμήμα. Η καταγραφή της ροής, εμφανιζόταν στη διαστολή και είχε τραπεζοειδές σχήμα (Εικόνα 32). Με αυτόν τον τρόπο, γινόταν καταγραφή της μέγιστης ταχύτητας ροής στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο (Εικόνα 39).



Εικόνα 39 - Υπολογισμός της CFR. Αρχικός υπολογισμός της μέγιστης ταχύτητας ροής στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο. Εικόνα αρχείου.

Μετά το τέλος του 6^{ου} λεπτού, γινόταν άμεση επανεκτίμηση της ροής και υπολογιζόταν εκ νέου η μέγιστη ταχύτητα ροής στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο (Εικόνα 33). Ως CFR, οριζόταν τότε το πηλίκο μεταξύ της τιμής μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, διά της τιμής προ της χορήγησης (Εικόνα 40).



Εικόνα 40 - Υπολογισμός της CFR. Τιμή μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης. Εικόνα αρχείου.

Κατώφλι τιμής θεωρήθηκε με βάση την υπάρχουσα σχετική με το θέμα βιβλιογραφία, το 2. Άρα, όσοι ασθενείς είχαν $CFR \geq 2$, θεωρούνταν ότι είχαν φυσιολογική CFR και το αντίθετο ίσχυε για όσους είχαν τιμές < 2 . Σε κάθε ασθενή, γίνονταν περισσότερες της μίας μετρήσεις, ώστε να αποφευχθούν τυχόντα σφάλματα μέτρησης, αν και η διαδικασία υπολογισμού της μέγιστης ταχύτητας ροής ήταν σχετικά απλή.

Οι λόγοι για τους οποίους στη βιβλιογραφία έχει γίνει συσχέτιση της CFR με τη στεφανιαία μικροκυκλοφορία, είναι οι εξής:

1. Ευκολία στον υπολογισμό
2. Έλλειψη εμπειρίας για CFR στην περισπωμένη στεφανιαία αρτηρία και πιο πολύ στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία
3. Αλληλοεπικάλυψη στην αιμάτωση σε μυοκαρδιακές περιοχές πέραν του πρόσθιου κατιόντα κλάδου
4. Ο πρόσθιος κατιών κλάδος είναι συνήθως το μεγαλύτερο στεφανιαίο αγγείο του ανθρώπινου σώματος

5. Πιθανή παθολογική CFR στον πρόσθιο κατιόντα θα οδηγήσει τον ασθενή σε διερεύνηση ισχαιμίας και πιθανώς σε στεφανιογραφικό έλεγχο. Πιθανή σοβαρή στεφανιαία νόσος με συμμετοχή του προσθίου κατιόντα, είναι πιθανόν να οδηγήσει τον ασθενή σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ενώ όσο σημαντική και να είναι η στεφανιαία νόσος, αν δεν υπάρχει και νόσος στον πρόσθιο κατιόντα ή το στέλεχος του, δεν είναι ιατρικώς αποδεκτή η χειρουργική θεραπεία του ασθενούς.

Μετά τον υπολογισμό της CFR και με χρονικό περιθώριο περίπου 4 λεπτών από το τέλος της χορήγησης διπυριδαμόλης (θεωρείται ότι μετά το τέταρτο λεπτό από τη χορήγησή της, αρχίζει και υποχωρεί η δράση της), επαναλαμβάνονταν η υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση, σε πιο αδρή μορφή. Πιο αναλυτικά, λαμβάνονταν όλες οι ηχοκαρδιογραφικές τομές, με το ίδιο πρωτόκολλο πριν τη χορήγηση διπυριδαμόλης. Επίσης, λαμβάνονταν και όλες οι μετρήσεις με Doppler. Γινόταν αποθήκευση των δεδομένων σε ψηφιακή μορφή, για ανάλυση σε δεύτερο χρόνο.

Μετά το τέλος και της δοκιμασίας φόρτισης με χορήγηση διπυριδαμόλης, ανάλογα με το βάρος του εκάστοτε ασθενούς, γινόταν ενδοφλέβια χορήγηση αμινοφυλλίνης 125-250mg, ως αντίδοτο της διπυριδαμόλης. Να τονιστεί σε αυτό το σημείο, ότι σε όλη τη διάρκεια της εξέτασης, οι ασθενείς ήταν σε συνεχή παρακολούθηση με συσκευή καταγραφής ρυθμού και μέτρησης αρτηριακής πίεσης, αλλά δεν καταγράφηκε κανένα σύμβαμα.

7. Έλεγχος επαναληψιμότητας μετρήσεων

Για τον έλεγχο της επαναληψιμότητας των μετρήσεων, ο ίδιος χειριστής επανέλαβε υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες, με χρονική απόσταση 8-10 ημερών, σε 10

άτομα. Ο συντελεστής μεταβλητότητας των μετρήσεων των υπό μελέτη ατόμων (coefficient of variation), ήταν για τις μεταβλητές E/e', GLS, TWIST και UNTWIST, 9.6%, 3.4%, 8.6% και 7.8% αντίστοιχα.

8. Στατιστική ανάλυση

Ο έλεγχος της κανονικής κατανομής των συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε με τη στατιστική δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov ενός δείγματος. Η παράθεση των τιμών των διακριτών μεταβλητών γίνεται ως «ποσότητα (ποσοστό)». Η παράθεση των περιγραφικών στατιστικών των συνεχών μεταβλητών γίνεται ως «μέση τιμή±1 σταθερή απόκλιση» για μεταβλητές με κανονική κατανομή και ως «διάμεση τιμή (τιμές 2-3^{ου} τεταρτημορίου-interquartile range)» για μεταβλητές με μη κανονική κατανομή.

Οι συγκρίσεις διακριτών μεταβλητών μεταξύ δυο ανεξάρτητων ομάδων έγινε με τη χρήση της στατιστικής δοκιμασίας χ^2 -test. Οι συγκρίσεις συνεχών μεταβλητών μεταξύ δυο ανεξάρτητων ομάδων έγιναν με τη στατιστική δοκιμασία unpaired t-test προκειμένου για μεταβλητές με κανονική κατανομή και με Mann-Whitney U test στην περίπτωση μεταβλητών με μη κανονική κατανομή. Οι συγκρίσεις των τιμών συνεχών μεταβλητών πριν και μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης στην ίδια ομάδα, πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση της στατιστικής δοκιμασίας paired t-test σε περίπτωση μεταβλητών με κανονική κατανομή και της δοκιμασίας Wilcoxon test για μεταβλητές με μη συνεχή κατανομή. Τέλος, οι συγκρίσεις των μεταβολών που επέφερε η διπυριδαμόλη μεταξύ διαφορετικών ομάδων του υπό μελέτη πληθυσμού, πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση της στατιστικής δοκιμασίας repeated measures ANOVA.

Στους ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού, η ανάλυση συσχέτισης (association analysis) των μεταβολών σε υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες κατά την επανεκτίμηση (follow-up), με τις μεταβολές που επέφερε η διπυριδαμόλη στην αρχική εκτίμηση των ασθενών, αλλά και η συσχέτιση διαφόρων παραμέτρων με την εμφάνιση κλινικών συμβαμάτων, πραγματοποιήθηκαν με τον υπολογισμό των συντελεστών συσχέτισης Spearman & Pearson.

Η μεταβλητότητα των υπερηχοκαρδιογραφικών μετρήσεων από τον ίδιο χειριστή εκτιμήθηκε με τον υπολογισμό του συντελεστή μεταβλητότητας (coefficient of variation), μετρήσεων που πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο χειριστή σε 10 άτομα σε 2 διαφορετικές ημέρες. Σε κάθε περίπτωση, στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα θεωρούνταν τα αποτελέσματα με τιμή $p < 0.05$ (two sided). Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο ανάλυσης IBM SPSS Statistics Version 21.

9. Αποτελέσματα μελέτης

Τα βασικά περιγραφικά στατιστικά/χαρακτηριστικά των ασθενών με ΧΝΝ περιγράφονται στον πίνακα 14. Αναλυτικότερα, οι ασθενείς με ΧΝΝ ήταν κυρίως άντρες (42 άτομα, 70% του πληθυσμού), υπέρβαροι (BMI μέση τιμή 27.1 kg/m^2), μέσης ηλικίας 63 έτη. Στον πίνακα φαίνεται χαρακτηριστικά ότι ήταν νορμοτασικοί κατά τη διάρκεια της μελέτης (διάμεση τιμή αρτηριακής πίεσης $135/80 \text{ mmHg}$). Αν και το πρωτόκολλο της μελέτης όριζε ότι θα μελετηθούν 60 άτομα, εκ των οποίων θα ήταν 30 άτομα με $\text{GFR } 30\text{-}60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ και 30 άτομα με $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, η διάμεση τιμή ήταν $30.5 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Αυτό σημαίνει ότι συμπεριλαμβανομένης και της πρωτεΐνης ούρων, ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από άτομα με σημαντική

XNN, αν και η διάμεση τιμή της κρεατινίνης ήταν 2mg/dl, κάτι που φαίνεται και από τη διάμεση τιμή πρωτεΐνης ούρων, η οποία ήταν 900mg/24H.

Πίνακας 14 - Περιγραφικά στατιστικά πληθυσμου XNN (n = 60)

Άρρεν φύλο, N%	42 (70)
Ηλικία, έτη	63 (53,69)
Βάρος, kg	78±16
BMI, kg/m ²	27.1±5.0
Καρδιακή συχνότητα, σφύξεις	67±9
Μάζα αριστερής κοιλίας/BSA, g/m ²	114±37
Κρεατινίνη, mg/dl	2.00 (1.60,3.68)
GFR, ml/min/1.73m ²	30.5 (17.0,46.3)
Πρωτεΐνη ούρων, mg/24H	900 (250,2389)
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	135 (125,150)
Διαστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	80 (70,84)

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). BMI=δείκτης μάζας σώματος, GFR=ρυθμός σπειραματικής διήθησης.

Στον πίνακα 15 παρουσιάζονται τα βασικά υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με XNN. Όπως θα παρατηρήσει κανείς, η μέση τιμή της CFR ήταν σε γενικές γραμμές φυσιολογική, ακόμα και για τους ασθενείς με χαμηλότερη τιμή (2.98±0.83). Το μέγεθος της αριστερής κοιλίας ήταν εντός φυσιολογικών ορίων είτε αυτά υπολογίζονταν με διάμετρο (τελοδιαστολική-

τελοσυστολική) είτε υπολογίζονταν με όγκους (τελοδιαστολικός-τελοσυστολικός). Αντίθετα, η μάζα της αριστερής κοιλίας ήταν ήπια αυξημένη ($114 \pm 37 \text{g/m}^2$) κάτι που σε συνδυασμό με τη διάμεση τιμή του RWT (0.47), σημαίνει ότι αυτοί οι ασθενείς είχαν ήπια συγκεντρική υπερτροφία κατά μέσο όρο. Το αποτέλεσμα αυτό έμμεσα επιβεβαιώνεται και από τη διάμεση τιμή του LAVi, ή οποία είναι 29ml/m^2 . Σχετικά με τους υπόλοιπους κλασικούς ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες, παρατηρούμε ότι η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι διατηρημένη, με μέση τιμή $\text{KE} = 67\%$ (± 7). Αντίστοιχα και η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας των ασθενών αυτών είναι φυσιολογική, το οποίο μεταφράζεται σε φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται με όλους τους υπολογιζόμενους δείκτες διαστολικής λειτουργίας, των οποίων οι τιμές ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Πιο αναλυτικά, η τιμή του E ήταν $0.76 \pm 0.18 \text{m/sec}$, του E/A 0.81 (0.67,1.1), του e' (μέσος όρος και από τις δύο πλευρές του μιτροειδικού δακτυλίου) 0.09 (0.08,0.11)m/sec και ως αποτέλεσμα αυτών, η μέση τιμή του πιο κλασικού ηχοκαρδιογραφικού δείκτη διαστολικής λειτουργίας E/e', ήταν 8.2 ± 2.6 . Το ίδιο όμως ίσχυε και για τους υπόλοιπους δείκτες διαστολικής λειτουργίας, δηλαδή IVRT $86 \pm 22 \text{msec}$, E/Vp 1.06 (0.89,1.43) και A dur - Ardur 22 (4,44)m/sec. Η χρησιμότητα των δεικτών αυτών στην ποιοτική εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης, έχει εξηγηθεί αναλυτικά σε προηγούμενο κεφάλαιο του παρόντος συγγράματος. Η όχι κακή διαστολική λειτουργία των ασθενών με ΧΝΝ, όπως αυτή αντανακλάται στις πιέσεις πλήρωσης, πιστοποιείται και από το γεγονός ότι η συστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, παραμένει φυσιολογική και οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν πνευμονική υπέρταση. Πιο συγκεκριμένα και οι δύο δείκτες συστολικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας ήταν φυσιολογικοί, TAPSE 2.4 (2.1,2.8)cm και TvSv 0.14 (0.12,0.17)m/sec. Η PASP των ασθενών αυτών έχει υπολογιστεί σε $24 \pm 10 \text{mmHg}$.

Πίνακας 15 - Κλασικοί υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες πληθυσμού ΧΝΝ (N = 60)

CFR	2.98±0.83
Asc Ao, cm	3.34±0.44
LAD, cm	3.6±0.6
LVISd, cm	3.02±0.52
Μάζα αριστερής κοιλίας/BSA, g/m²	114±37
LVEDV, ml	91.6±27.5
LVEF, %	67±7
LVOT VTI, cm	23.8±5.0
PASP, mmHg	24±10
E, m/sec	0.76±0.18
EdecT, msec	228±49
IVRT, msec	86±22
IVCT, msec	66±24
MPI	0.52±0.15
E/e'	8.2±2.6
LAVi, ml/m²	29.0 (24.3,35.6)
IVSd, cm	1.1 (1.0,1.3)
LPWDd, cm	1.1 (1.0,1.3)
LVIDd, cm	4.6 (4.2,4.9)
LVESV, ml	28.0 (23.1,40.0)

Πίνακας 15 - Κλασικοί υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες πληθυσμού ΧΝΝ (N = 60)

SV, ml	83.0 (70.0,97.0)
TAPSE, cm	2.4 (2.1,2.8)
MAPSEsep, cm	1.4 (1.2,1.6)
MAPSElat, cm	1.7 (1.6,1.9)
E/A	0.81 (0.67,1.1)
E/Vp	1.06 (0.89,1.43)
Adur-Ardur, msec	22 (4,44)
Sm, m/sec	0.08 (0.07,0.09)
Sl, m/sec	0.10 (0.08,0.12)
TvSv, m/sec	0.14 (0.12,0.17)
E', m/sec	0.09 (0.08,0.11)
RWT	0.47 (0.42,0.53)

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). Συντμήσεις: CFR=στεφανιαία εφεδρεία ροής, Asc AO=ανιούσα αορτή, LAD=διάμετρος αριστερού κόλπου, LVISd=τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, LVEDV=τελοδιαστολικός όγκος αριστερής κοιλίας, LVEF=κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, LVOT VTI=ολοκλήρωμα ταχυτήτων στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, PASP=συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία, E=πρωτοδιαστολική ταχύτητα διαμυροειδικής ροής, EdecT=χρόνος επιβράδυνσης της πρωτοδιαστολικής διαμυροειδικής ροής, IVRT=χρόνος ισοογκωτικής χάλασης, IVCT=χρόνος ισοογκωτικής σύσπασης, MPI=δείκτης μηχανικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, LAVi=όγκος αριστερού κόλπου ανά BSA, IVSd=τελοδιαστολική

διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος της αριστερής κοιλίας, LPWDd=τελοδιαστολική διάμετρος του οπισθίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, LVIDd=τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας, LVESV=τελοσυστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας, SV=όγκος παλμού της αριστερής κοιλίας, TAPSE=συστολική κίνηση του τριγωνικού δακτυλίου, MAPSEsep=συστολική κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, MAPSElat=συστολική κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, E/A=λόγος πρωτοδιαστολικής διαμιτροειδικής ροής με κολπική συστολή, E/Vp=λόγος πρωτοδιαστολικής διαμιτροειδικής ροής με ταχύτητα επιτάχυνσης της αιματικής ροής διαμιτροειδικά, Adur-Ardur=υπόλοιπο μεταξύ διάρκειας κολπικής συστολής διαμιτροειδικά και κολπικής συστολής στην πνευμονική φλέβα, Sm=συστολική ταχύτητα κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, Sl=συστολική ταχύτητα κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, TvSv=συστολική ταχύτητα του τριγωνικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler, e'=πρωτοδιαστολική ταχύτητα του μιτροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler, RWT=σχετικό πάχος μυοκαρδιακών τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας.

Στον πίνακα 16 παρουσιάζονται οι νεότεροι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες των ασθενών με ΧΝΝ. Όπως φαίνεται χαρακτηριστικά, η παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας σε όλες τις συνιστώσες της, διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα. Πιο συγκεκριμένα, η μέση τιμή της GLS είναι $-20.5 \pm 3.1^\circ$, που σε γενικές γραμμές είναι στο πλαίσιο του φυσιολογικού. Δηλαδή, παρόλο που η ΧΝΝ προκαλεί με τρόπο που έχει εξηγηθεί, επηρεασμένη επιμήκη παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, στον πληθυσμό

που έχει μελετηθεί στο παρόν σύγγραμμα, είναι οριακά φυσιολογική, το οποίο σχετίζεται με το φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης τους, αν και ο GFR είναι 30.5 (17.0,46.3)ml/min/1.73m².

Το ίδιο ισχύει και για τις άλλες παραμέτρους της συστολικής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, στις υπόλοιπες διαστάσεις της (GRS 26.2±16.0° και GCS -26.1±8.2°). Η συνολική στροφική παραμόρφωση της κορυφής της αριστερής κοιλίας σε μοίρες, όπως και ο ρυθμός αντιστροφής/αποστροφής της, παραμένουν κι αυτοί σε φυσιολογικά επίπεδα (TWIST 8.07±4.41° και UNTWIST -69.2±30.0°/sec). Αυτό σημαίνει, ότι η αριστερή κοιλία του πληθυσμού με ΧΝΝ που μελετάται, καταφέρνει και διατηρεί φυσιολογική παραμόρφωση, τόσο κατά τη διάρκεια της συστολής όσο και κατά τη διάρκεια της διαστολής, με όλους τους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες κλασικούς και νεότερους, που στο σύνολό τους αποτελούν τον τρόπο εκτίμησης τόσο "μακροσκοπικά" όσο και "μικροσκοπικά", της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας.

Το γεγονός αυτό, συνδυάζεται και με τα ευρήματα των δύο προηγούμενων πινάκων, καθώς όπως έχει ήδη εξηγηθεί, τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών (μάζα και διαστάσεις αριστερής κοιλίας, όγκος αριστερού κόλπου), είναι στα όρια του φυσιολογικού. Εντύπωση προκαλεί και το γεγονός, ότι ακόμα και ο δείκτης

Πίνακας 16 - Νεότεροι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες πληθυσμού XNN (n = 60)

GLS, %	-20.5±3.1
GRS, %	26.2±16.0
GCS, %	-26.1±8.2
SRivr, %/sec	0.47±0.25
TWIST, °	8.07±4.41
TIME TO PEAK SYSTOLE, msec	363±99
UNTWIST, °/sec	-69.2±30.0
TIME TO DIASTOLE, msec	479 (444,539)
Cpeak, %/sec	-0.88 (-1.68,0)
Ctime, msec	61 (0,89)

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). Συντμήσεις: GLS=επιμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GRS=ακτινική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GCS=κυκλοτερής παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, SRivr=ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας, κατά την ισοογκωτική της χάλαση, TWIST=μέγιστη στροφική παραμόρφωση της κορυφής της αριστερής κοιλίας κατά τη συστολή, UNTWIST=μέγιστος ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, TIME TO PEAK SYSTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη συστολική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, TIME TO PEAK DIASTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη αποσυστροφή της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, Cpeak=μέγιστη ταχύτητα αντίθετης στρέψης της κορυφής της αριστερής κοιλίας πριν την έναρξη της συστολής, Ctime=χρόνος που χρειάζεται για την επίτευξη της μέγιστης ταχύτητας αντίθετης στρέψης της κορυφής της αριστερής κοιλίας πριν την έναρξη της συστολής.

του ρυθμού προσυστολικής αντίστροφης παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας Creak, είναι υπαρκτός και υπολογίσιμος, με διάμεση τιμή $-0.88 (-1.68,0)\%/sec$.

Σημασία έχει επίσης η σύγκριση των μεταβλητών που αναλύθηκαν στους τρεις προηγούμενους πίνακες, όχι γενικά για τον πληθυσμό των ασθενών με ΧΝΝ που μελετήθηκαν στο παρόν σύγγραμμα, αλλά μεταξύ των δύο υποομάδων του πληθυσμού αυτού, με $GFR > 30ml/min/1.73m^2$ και $\leq 30ml/min/1.73m^2$. Αυτό έχει σημασία, γιατί μπορεί στο σύνολό τους αυτές οι μεταβλητές να υποδεικνύουν οριακά φυσιολογική συστολική και κυρίως διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, που είναι και το ζήτημα αυτού του συγγράμματος, όμως είναι σημαντικό να εξετάσει κανείς τη διαφορά μεταξύ των δύο πληθυσμών, προσπαθώντας να κατανοήσει στο τέλος την παθοφυσιολογία της εξέλιξης της ΧΝΝ και την επίδρασή της με το καρδιαγγειακό σύστημα και κυρίως με τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Στον πίνακα 17, παρουσιάζεται η σύγκριση των βασικών δημογραφικών και κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων, μεταξύ των δύο υποπληθυσμών των ασθενών με ΧΝΝ. Το ποσοστό και των δύο ομάδων σε άρρεν φύλο είναι περίπου το ίδιο (77% για $GFR < 30ml/min/1.73m^2$ και 63% για $GFR > 30ml/min/1.73m^2$). Η ηλικία των ασθενών είναι παραπλήσια, με τους ασθενείς με υψηλότερη τιμή GFR να είναι ελάχιστα πιο ηλικιωμένοι (διάμεση τιμή 65 έτη), σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλότερο GFR (διάμεση τιμή 62 έτη) ($p=0.900$). Οι ασθενείς με καλύτερο GFR, έχουν και μεγαλύτερο BMI ($28.4 \pm 4.7 kg/m^2$), έναντι των υπολοίπων ασθενών με BMI $25.7 \pm 5.0 kg/m^2$ ($p=0.037$). Το ίδιο ισχύει και για τη μάζα της αριστερής κοιλίας, καθώς οι ασθενείς με υψηλότερο GFR, έχουν μικρότερη μάζα ($104 \pm 32 g/m^2$ έναντι $124 \pm 39 g/m^2$ με $p=0.028$), αποτέλεσμα που είναι συμβατό με την εξέλιξη της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, στα πιο προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ. Αν και δεν είναι στατιστικά σημαντικό ($p=0.970$), όπως

αναμένεται με βάση την παθοφυσιολογία της ΧΝΝ, οι ασθενείς που βρίσκονται σε πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου, είναι υπερτασικοί σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς (διάμεση τιμή ΣΑΠ 140mmHg έναντι 130mmHg).

Όπως αναμένεται, ο εργαστηριακός έλεγχος των ασθενών σε πιο προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ, είναι συμβατός με το αντίστοιχο στάδιο νόσου. Πιο συγκεκριμένα, ο GFR είναι στους μεν 45.5 (36.0,52.5)ml/min/1.73m², ενώ στους δε είναι 17.0 (15.0,23,3)ml/min/1.73m² (p<0.001) και η κρεατινίνη αντίστοιχα είναι 1.60 (1.40,1.80)mg/dl έναντι 3.65 (2.8,4.13)mg/dl (p<0.001). Χαρακτηριστική και στατιστικά σημαντική με βάση την παθοφυσιολογία της ΧΝΝ, είναι και η διαφορά στην ολική πρωτεϊνουρία των δύο υποομάδων του πληθυσμού, καθώς οι ασθενείς σε πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου έχουν πρωτεΐνη ούρων 1425 (430,2850)mg/24H, έναντι 315 (147,1790)mg/24H (p0.041).

Στον πίνακα 18, βλέπουμε τη σύγκριση των βασικών υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων, αλλά αυτή τη φορά μεταξύ των δύο υποομάδων με ΧΝΝ, λαμβάνοντας έτσι επιπλέον πληροφορίες για την ίδια τη νόσο. Από τα χαρακτηριστικά αυτά, παρατηρούμε ότι οι ασθενείς με GFR<30ml/min/1.73m², έχουν μεγαλύτερο τελοδιαστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας (95±32ml), έναντι των υπολοίπων (88±22ml) (p0.387). Επίσης, παρατηρούμε ότι οι ασθενείς αυτοί, έχουν αντίστοιχα και μεγαλύτερους όγκους κόλπων ανά BSA [30.3 (24.8,40.8)ml/m² έναντι 27.0 (24.2,33.4)ml/m², p0.169]. Αν και το πάχος των μυοκαρδιακών τοιχωμάτων ήταν παρόμοιο και η ουσιαστική διαφορά τους μεταξύ των δύο υποομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p0.481 για το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και p0.162 για το κατωτεροπλάγιο τοίχωμα), παρατηρούμε ότι ο υπερηχογραφικός δείκτης σχετικής πάχυνσης του μυοκαρδιακού τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (RWT), ήταν

μεγαλύτερος στους ασθενείς με πιο προχωρημένη νόσο [0.48 (0.43,0.55) έναντι 0.44 (0.41,0.51) (p0.127)]. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς με $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, έχουν όχι μόνο μεγαλύτερη μάζα σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς, αλλά και ουσιαστική συγκεντρική υπερτροφία των μυοκαρδιακών τοιχωμάτων.

Το ίδιο ισχύει αναφορικά με τη συστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας στους ασθενείς με $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, καθώς φαίνεται ότι είναι χειρότερη σε σχέση με τους υπόλοιπους μισούς ασθενείς, αν και παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα [TAPSE 2.3 (2.1,2.6)cm έναντι 2.6 (2.2,3.1)cm (p0.033)]. Αυτή είναι και η μόνη ουσιαστική και στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο υποομάδων των ασθενών με ΧΝΝ, καθώς όλες οι προαναφερθείσες διαφορές, μπορεί να είναι υπαρκτές, αλλά όχι στατιστικά σημαντικές, δηλαδή κατά βάση, οι ασθενείς με χειρότερη νεφρική λειτουργία έχουν χειρότερη συστολική και διαστολική λειτουργία σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς, αλλά χωρίς μεγάλο κόστος σε αιμοδυναμική επιβάρυνση.

Τέλος, η στεφανιαία εφεδρεία ροής και στις δύο ομάδες ασθενών, δεν φαίνεται να έχει στατιστικά σημαντική διαφορά, αν και είναι ελάχιστα χειρότερη στους ασθενείς σε πιο προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ (2.96 ± 0.81 έναντι 3.00 ± 0.86 , p0.842). Να σημειωθεί, ότι έχει προαναφερθεί ότι αν και η διάμεση τιμή GFR και για τις δύο υποομάδες ΧΝΝ ήταν $30.5 (17.0,46.3) \text{ ml/min/1.73m}^2$, ο GFR, η κρεατινίνη και η πρωτεϊνουρία, ήταν μεταβλητές στατιστικά σημαντικές μεταξύ των δύο πληθυσμών, άρα μιλάμε για δύο πραγματικά διαφορετικούς κλινικά πληθυσμούς.

Πίνακας 17 - Σύγκριση βασικών παραμέτρων ομάδων XNN

	GFR>30ml/min/1.73m ² (N=30)	GFR≤30ml/min/1.73m ² (N=30)	P VALUE
Άρρεν φύλο, N%	23 (77)	19 (63)	0.399
Ηλικία, έτη	65 (54,69)	62 (52,70)	0.900
Βάρος, kg	82±15	74±15	0.06
BMI, kg/m ²	28.4±4.7	25.7±5.0	0.037
Καρδιακή συχνότητα, σφύξεις	69±11	65±7	0.169
Μάζα αριστερής κοιλίας/BSA, g/m ²	104±32	124±39	0.028
Κρεατινίνη, mg/dl	1.60 (1.40,1.80)	3.65 (2.8,4.13)	<0.001
GFR, ml/min/1.73m ²	45.5 (36.0,52.5)	17.0 (15.0,23,3)	<0.001
Πρωτεΐνη ούρων, mg/24H	315 (147,1790)	1425 (430,2850)	0.041
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	130 (118,160)	140 (128,145)	0.970
Διαστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	80 (70,81)	78 (69,86)	0.982

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). BMI=δείκτης μάζας σώματος, GFR=ρυθμός σπειραματικής διήθησης.

Να σημειωθεί εδώ, ότι όλες οι υπόλοιπες μεταβλητές που συγκρίθηκαν μεταξύ των δύο πληθυσμών, δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Αυτό σημαίνει ότι όσον αφορά τη διαστολική κυρίως λειτουργία της αριστερής κοιλίας, δεν φαίνεται να υπάρχει επιδείνωση με την εξέλιξη της νόσου στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Αυτό δεν είναι βέβαια ένα ασφαλές συμπέρασμα κατάλληλο για οποιαδήποτε γενίκευση, καθώς το δείγμα των δύο υποομάδων ήταν 60 άτομα, η διάμεση τιμή του GFR όπως έχει προαναφερθεί ήταν 30.5ml/min/1.73m², η σύγκριση θα γίνει με υγιή πληθυσμό και τέλος μη στατιστικές σημαντικές διαφορές για τις εκάστοτε μεταβλητές δεν σημαίνει ότι δεν υπάρχουν διαφορές, καθώς η διαφανόμενη τάση, που σχετίζεται και με το ευρύτερο κλινικό πλαίσιο, είναι να υπάρχει έστω και ήπια υπερηχογραφική επιδείνωση αντίστοιχη με την εξέλιξη της ΧΝΝ.

Στον πίνακα 19 βλέπουμε τη σύγκριση των νεότερων υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων μεταξύ των δύο υποομάδων ασθενών με ΧΝΝ. Όπως και στον προηγούμενο πίνακα, δεν παρατηρούνται ιδιαίτερα στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο υποομάδων πληθυσμού με ΧΝΝ.

Μετά τη βασική αυτή ανάλυση, πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ της μελέτης και υγιούς πληθυσμού. Η σύγκριση αυτή, επέβαλε την προσαρμογή των δύο αυτών πληθυσμών, τόσο σε σχέση με το φύλο, όσο και με την ηλικία. Το τελικό αποτέλεσμα ήταν να παραμείνουν κατάλληλα για σύγκριση 30 άτομα με ΧΝΝ και 20 υγιή άτομα. Παρατηρούμε ότι σχετικά με τα βασικά τους χαρακτηριστικά, και οι δύο συγκρινόμενες ομάδες πληθυσμού, είχαν περίπου ίδιο BMI [ΧΝΝ 26.3 (24.8,31.0)kg/m² έναντι 26.4 (24.5,27.4)kg/m² (p0.751)], ενώ οι ασθενείς με ΧΝΝ είχαν τάση να διατηρούν μεγαλύτερη μάζα αριστερής κοιλίας [98 (83,138)g/m² έναντι 89 (79,107)g/m² (p0.160)], χωρίς αυτό το εύρημα να είναι στατιστικά σημαντικό.

Επίσης, φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν σαφώς πιο υψηλή συστολική αρτηριακή πίεση σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, εύρημα με στατιστική σημαντικότητα [$134\pm 18\text{mmHg}$ έναντι $123\pm 18\text{mmHg}$ ($p0.032$)].

Στον πίνακα 21 βλέπουμε τη σύγκριση των βασικών υπερηχοκαρδιογραφικών μεταβλητών μεταξύ ασθενών με ΧΝΝ και υγιούς πληθυσμού. Και εδώ η σύγκριση πραγματοποιήθηκε μετά από προσαρμογή των δύο αυτών πληθυσμών, με βάση την ηλικία και το φύλο.

Εδώ παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές. Αρχικά επιβεβαιώνεται η τάση που περιγράφηκε στον πίνακα 20, ότι ο υγιής πληθυσμός είχε μικρότερη μάζα αριστερής κοιλίας, αλλά αυτή τη φορά φαίνεται ότι αυτό το εύρημα αντιστοιχεί σε συγκεντρική υπερτροφία της, με βάση το RWT [0.45 ($0.40,0.54$) έναντι 0.41 ($0.36,0.48$) ($p0.048$)]. Επίσης, φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν χειρότερη διαστολική λειτουργία σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, η οποία βέβαια παραμένει σε σχετικά φυσιολογικά επίπεδα. Πιο συγκεκριμένα, ο κλασικός δείκτης εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας E/e' φαίνεται να είναι χειρότερος στους ασθενείς με ΧΝΝ [7.77 ($6.72,9.11$) έναντι 6.5 ($5.84,7.61$) ($p0.009$)]. Το ίδιο ισχύει και για τον δείκτη e', αφού άλλωστε αποτελεί μέρος της προηγούμενης μεταβλητής [$0.10\pm 0.03\text{m/sec}$ έναντι $0.12\pm 0.03\text{m/sec}$ ($p0.024$)].

Οι υπόλοιποι κλασικοί υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες εκτίμησης συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, φαίνεται να έχουν τάση να είναι χειρότεροι στους ασθενείς με ΧΝΝ σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, χωρίς να μπορεί να αποδειχτεί στατιστική σημαντικότητα γι' αυτό. Πολύ σημαντικό εύρημα της σύγκρισης αυτής, είναι ότι ο πληθυσμός με ΧΝΝ έχει με στατιστικά σημαντικό τρόπο χειρότερη CFR σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, παραμένοντας βέβαια σε κάθε περίπτωση

μεγαλύτερη της απόλυτης τιμής 2, που είναι και η κατώτατη φυσιολογική τιμή [3.21±0.91 έναντι 3.94±1.22 (p0.020)].

Στον πίνακα 22, βλέπουμε το τελευταίο μέρος της προηγούμενης σύγκρισης πληθυσμών, μόνο που αυτή τη φορά ο στόχος ήταν οι νεότεροι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, που βοηθούν στην ποιοτική εκτίμηση της συστολικής και διαστολικής της λειτουργίας. Εδώ, θα παρατηρήσουμε ότι δεν υπάρχουν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των δύο πληθυσμών με εξαίρεση το UNTWIST, το οποίο έχει την τάση να είναι πιο αρνητικό (βελτιωμένο), στον υγιή πληθυσμό σε σχέση με τον πληθυσμό ΧΝΝ.

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε η σύγκριση σε όλο τον πληθυσμό ΧΝΝ, των διάφορων υπερηχοκαρδιογραφικών μεταβλητών μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, όπως το όριζε το πρωτόκολλο της μελέτης που έχει προαναφερθεί στο αντίστοιχο τμήμα του παρόντος συγγράματος. Αρχικά να σημειωθεί ότι η διπυριδαμόλη είχε επίδραση στη βασική συχνότητα των ασθενών κάτι που αποτελεί άλλωστε βασική φαρμακολογική της ιδιότητα [67 (62,72) έναντι 80 (75,90) μετά τη διπυριδαμόλη (p<0.001)], αν και δεν είχε ιδιαίτερη επίδραση στην αρτηριακή πίεση των ασθενών (τάση μείωσης της διαστολικής πίεσης). Στον πίνακα 23, διακρίνεται η επίδραση της χορήγησης διπυριδαμόλης στους κλασικούς υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες εκτίμησης συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, στους ασθενείς με ΧΝΝ.

Πίνακας 18 - Σύγκριση βασικών υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων ομάδων ΧΝΝ

	GFR >30ml/min/1.73m ²	GFR ≤30ml/min/1.73m ²	P VALUE
	(N=30)	(N=30)	
CFR	3.00±0.86	2.96±0.81	0.842
Asc Ao, cm	3.33±0.46	3.35±0.44	0.902
LAD, cm	3.6±0.5	3.5±0.6	0.714
LVISd, cm	2.9±0.5	3.1±0.5	0.105
LVEDV, ml	88±22	95±32	0.387
LVEF, %	66±7	68±7	0.313
LVOT VTI, cm	23.3±5.2	24.3±4.9	0.431
PASP, mmHg	24±10	25±11	0.722
E, m/sec	0.75±0.2	0.77±0.16	0.689
EdecT, msec	226±50	231±49	0.699
IVRT, msec	85±23	87±22	0.766
IVCT, msec	65±24	67±25	0.846
MPI	0.54±0.15	0.49±0.14	0.193
E/e'	8.1±2.6	8.3±2.7	0.846
LAVi, ml/m ²	27.0 (24.2,33.4)	30.3 (24.8,40.8)	0.169
IVSd, cm	1.1 (1.0,1.2)	1.1 (1.0,1.3)	0.481
LPWDd, cm	1.1 (0.9,1.2)	1.1 (1.0,1.3)	0.162
LVIDd, cm	4.5 (4.2,5.1)	4.7 (4.2,4.9)	0.994
LVESV, ml	28 (24,37)	27 (22,41)	0.796
SV, ml	83 (69,92)	86 (70,101)	0.478
TAPSE, cm	2.6 (2.2,3.1)	2.3 (2.1,2.6)	0.033

**Πίνακας 18 - Σύγκριση βασικών υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων ομάδων ΧΝΝ.
(Συνέχεια)**

	GFR>30ml/min/1.73m²	GFR≤30ml/min/1.73m²	P VALUE
	(N=30)	(N=30)	
MAPSEsep, cm	1.4 (1.2,1.6)	1.4 (1.3,1.6)	0.834
MAPSElat, cm	1.6 (1.5,1.9)	1.8 (1.6,1.9)	0.363
E/A	0.86 (0.70,1.09)	0.79 (0.64,1.12)	0.647
E/Vp	1.00 (0.74,1.27)	1.13 (0.93,1.50)	0.162
Adur-Ardur,	22 (3,44)	15 (2,41)	0.549
msec			
Sm, m/sec	0.08 (0.07,0.10)	0.08 (0.08,0.09)	0.149
Sl, m/sec	0.10 (0.09,0,13)	0.09 (0.08,0.11)	0.107
TvSv, m/sec	0.14 (0.11,0.17)	0.14 (0.12,0.16)	0.891
e', m/sec	0.10 (0.08,0.11)	0.09 (0.08,0,10)	0,626
RWT	0.44 (0.41,0.51)	0.48 (0.43,0.55)	0.127

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). Συντμήσεις: CFR=στεφανιαία εφεδρεία ροής, Asc Ao=ανιούσα αορτή, LAD=διάμετρος αριστερού κόλπου, LVISd=τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, LVEDV=τελοδιαστολικός όγκος αριστερής κοιλίας, LVEF=κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, LVOT VTI=ολοκλήρωμα ταχυτήτων στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, PASP=συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία, E=πρωτοδιαστολική ταχύτητα διαμυτροειδικής ροής, EdecT=χρόνος επιβράδυνσης της πρωτοδιαστολικής διαμυτροειδικής ροής, IVRT=χρόνος ισοογκωτικής χάλασης, IVCT=χρόνος ισοογκωτικής σύσπασης,

MPI=δείκτης μηχανικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, LAVi=όγκος αριστερού κόλπου ανά BSA, IVSd=τελοδιαστολική διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος της αριστερής κοιλίας, LPWDd=τελοδιαστολική διάμετρος του οπισθίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, LVIDd=τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας, LVESV=τελοσυστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας, SV=όγκος παλμού της αριστερής κοιλίας, TAPSE=συστολική κίνηση του τριγωνικού δακτυλίου, MAPSEsep=συστολική κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, MAPSElat=συστολική κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, E/A=λόγος πρωτοδιαστολικής διαμιτροειδικής ροής με κολπική συστολή, E/Vp=λόγος πρωτοδιαστολικής διαμιτροειδικής ροής με ταχύτητα επιτάχυνσης της αιματικής ροής διαμιτροειδικά, Adur-Ardur=υπόλοιπο μεταξύ διάρκειας κολπικής συστολής διαμιτροειδικά και κολπικής συστολής στην πνευμονική φλέβα, Sm=συστολική ταχύτητα κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, Sl=συστολική ταχύτητα κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, TvSv=συστολική ταχύτητα του τριγωνικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler, e'=πρωτοδιαστολική ταχύτητα του μιτροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler, RWT=σχετικό πάχος μυοκαρδιακών τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας.

Πίνακας 19 - Σύγκριση νεότερων υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων ομάδων XNN

	GFR>30ml/min/1.73m²	GFR≤30ml/min/1.73m²	P VALUE
	(N=30)	(N=30)	
GLS, %	-20.9±2.6	-20.1±3.5	0.350
GRS, %	27.8±15.9	24.8±16.3	0.482
GCS, %	-26.0±6.82	-26.2±9.4	0.935
SRivr, %/sec	0.47±0.21	0.47±0.29	0.943
TWIST, °	7.4±4.3	8.7±4.5	0.246
UNTWIST, °/sec	-68.1±27.5	-70.3±32.7	0.784
TIME TO DIASTOLE, msec	460 (434,517)	494 (449,545)	0.329
Cpeak, %/sec	-0.88 (-1.68,-0.08)	-0.91 (-1.81,0.00)	0.895
Ctime, msec	60 (36,107)	61 (0,80)	0.413

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). Συντμήσεις: GLS=επιμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GRS=ακτινική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GCS=κυκλοτερής παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, SRivr=ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας, κατά την ισοογκωτική της χάλαση, TWIST=μέγιστη στροφική παραμόρφωση της κορυφής της αριστερής κοιλίας κατά τη συστολή, UNTWIST=μέγιστος ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, TIME TO PEAK SYSTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη συστολική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, TIME TO PEAK DIASTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη αποσυστροφή της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, Cpeak=μέγιστη ταχύτητα

αντίθετης στρέψης της κορυφής της αριστερής κοιλίας πριν την έναρξη της συστολής,
**Ctime=χρόνος που χρειάζεται για την επίτευξη της μέγιστης ταχύτητας αντίθετης στρέψης
της κορυφής της αριστερής κοιλίας πριν την έναρξη της συστολής.**

Πίνακας 20 - Σύγκριση παραμέτρων μεταξύ ΧΝΝ και υγιούς πληθυσμού

	ΧΝΝ (N=30)	ΥΓΙΕΙΣ (N=20)	P VALUE
Άρρεν φύλο, N%	18 (60)	12 (60)	1
Ηλικία, έτη	53±8	50±6	0.215
BMI, kg/m ²	26.3 (24.8,31.0)	26.4 (24.5,27.4)	0.751
Καρδιακή συχνότητα, σφύξεις	67±8	69±10	0.465
Μάζα αριστερής κοιλίας/BSA, g/m ²	98 (83,138)	89 (79,107)	0.160
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	134±18	123±18	0.032
Διαστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	80 (70,86)	75 (70,80)	0.458

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). BMI=δείκτης μάζας σώματος.

Πίνακας 21 - Σύγκριση βασικών υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων ΧΝΝ και υγιούς πληθυσμού

	XNN (N=30)	ΥΓΙΕΙΣ (N=20)	P VALUE
CFR	3.21±0.91	3.94±1.22	0.020
LVEF, %	67±8	69±10	0.537
LVOT VTI, cm	23.9±5.0	22.3±3.2	0.166
EdecT, msec	224±42	204±35	0.095
IVRT, msec	84±24	94±23	0.166
E/e'	7.77 (6.72,9.11)	6.5 (5.84,7.61)	0.009
LAVi, ml/m²	29.2±6.5	26.6±5.4	0.135
SV, ml	84 (68,94)	77 (69,83)	0.223
TAPSE, cm	2.4±0.4	2.5±0.4	0.626
MAPSEsep, cm	1.4±0.2	1.4±0.2	0.404
MAPSElat, cm	1.8±0.2	1.7±0.2	0.155
E/A	0.97±0.31	1.07±0.30	0.265

Πίνακας 21 - Σύγκριση βασικών υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων XNN και υγιούς πληθυσμού. (Συνέχεια)

	XNN (N=30)	ΥΓΙΕΙΣ (N=20)	P VALUE
SI, m/sec	0.10±0.03	0.11±0.02	0.608
Sm, m/sec	0.08 (0.07,0.10)	0.09 (0.07,0.10)	0.482
TvSv, m/sec	0.14 (0.12,0.16)	0.14 (0.13,0.15)	0.888
e', m/sec	0.10±0.03	0.12±0.03	0.024
RWT	0.45 (0.40,0.54)	0.41 (0.36,0.48)	0.048

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). Συντμήσεις:CFR=στεφανιαία εφεδρεία ροής, LVEF=κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, LVOT VTI=ολοκλήρωμα ταχυτήτων στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, EdecT=χρόνος επιβράδυνσης της πρωτοδιαστολικής διαμυροειδικής ροής, IVRT=χρόνος ισοογκωτικής χάλασης, LAVi=όγκος αριστερού κόλπου ανά BSA, SV=όγκος παλμού της αριστερής κοιλίας, TAPSE=συστολική κίνηση του τριγλωχινικού δακτυλίου, MAPSEsep=συστολική κίνηση του μυροειδικού δακτυλίου στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, MAPSElat=συστολική κίνηση του μυροειδικού δακτυλίου στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, E/A=λόγος πρωτοδιαστολικής διαμυροειδικής ροής με κολπική συστολή, Sm=συστολική ταχύτητα κίνησης του μυροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, SI=συστολική ταχύτητα κίνησης του μυροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, TvSv=συστολική ταχύτητα του τριγλωχινικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler, e'=πρωτοδιαστολική ταχύτητα του μυροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler, RWT=σχετικό πάχος μυοκαρδιακών τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας

Προκαλείται στατιστικά σημαντική βελτίωση στο κλάσμα εξώθησης [$67\pm 7\%$ έναντι $80 (75,90)$ μετά τη διπυριδαμόλη ($p<0.008$)] και στον όγκο παλμού [LVOT VTI $23.8\pm 5.0\text{cm}$ έναντι $27.7\pm 5.6\text{cm}$ ($p<0.001$)]. Το ίδιο ισχύει και για τους δείκτες διαστολικής λειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται βελτίωση του EdecT [$228\pm 49\text{msec}$ έναντι $208\pm 38\text{msec}$ μετά τη διπυριδαμόλη ($p<0.014$)], του IVRT [$85 (70,100)\text{msec}$ έναντι $74 (63,91)\text{msec}$ μετά τη διπυριδαμόλη ($p<0.004$)], του δείκτη E/Vp [$1.06 (0.89,1.43)$ έναντι $0.82 (0.48,1.23)$ μετά τη διπυριδαμόλη ($p<0.001$)]. Πολύ χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι δεν προκαλείται καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή στον δείκτη E/e', που αποτελεί και τον πιο κλασικό υπερηχοκαρδιογραφικό δείκτη εκτίμησης τη διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας [$8.0 (6.8,9.5)$ έναντι $7.8 (6.3,10.4)$ μετά τη διπυριδαμόλη ($p<0.963$)]. Βέβαια, προκαλείται στατιστικά σημαντική, ταυτόχρονη βελτίωση του E και του e', που αποτελούν τις δύο παραμέτρους της προηγούμενης μεταβλητής [E $0.76\pm 0.18\text{m/sec}$ έναντι $0.87\pm 0.20\text{m/sec}$ μετά τη διπυριδαμόλη ($p<0.001$) και e' $0.09 (0.08,0.11)\text{m/sec}$ έναντι $0.11 (0.09,0.13)\text{m/sec}$ μετά τη διπυριδαμόλη ($p<0.001$)]. Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για τους δείκτες MAPSEsep και MAPSElat, που εκφράζουν την κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου κατά τη συστολή {MAPSEsep $1.4 (1.2,1.6)\text{cm}$ έναντι $1.5 (1.3,1.8)\text{cm}$ μετά τη διπυριδαμόλη ($p<0.001$) και MAPSElat $1.7 (1.6,1.9)\text{cm}$ έναντι $1.9 (1.6,2.1)\text{cm}$ μετά τη διπυριδαμόλη ($p<0.004$)].

Στον πίνακα 24, παρατηρούμε τις αλλαγές που προκάλεσε η χορήγηση διπυριδαμόλης κατά τη διάρκεια του ίδιου πρωτοκόλλου με τον προηγούμενο πίνακα, στους νεότερους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Όπως θα δούμε, προκαλείται στατιστικά σημαντική βελτίωση στο GLS [$-20.5\pm 3.1\%$ έναντι $-22.4\pm 3.4\%$ μετά τη διπυριδαμόλη ($p<0.001$)] και στο GCS [-

26.1±8.2% έναντι -30.1±8.3% (p0.002)]. Επίσης, φαίνεται να υπάρχει τάση βελτίωσης του TWIST [8.07±4.41° έναντι 8.9±5.7° μετά τη διπυριδαμόλη (p0.321)], ενώ βελτιώνεται σημαντικά το UNTWIST [-69.5 (-83.7,-46.1)°/sec έναντι -77.7 (-105.6,52.7)°/sec μετά τη διπυριδαμόλη (p0.006)].

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε σύγκριση των αλλαγών που προκαλεί η χορήγηση διπυριδαμόλης μεταξύ των δύο υποομάδων με ΧΝΝ, στους διάφορους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, κλασικούς και νεότερους. Όπως θα παρατηρήσουμε στους πίνακες 25 και 26, αν και η χορήγηση διπυριδαμόλης, προκαλεί στατιστικά σημαντικές αλλαγές σε αρκετούς υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες στον καθένα πληθυσμό ξεχωριστά, δεν φαίνεται αυτό να έχει στατιστική σημαντικότητα όταν η σύγκριση ανάγεται και στις δύο υποομάδες μεταξύ τους. Στους πίνακες 27 και 28, θα παρατηρήσουμε αντίστοιχα, ότι αν και η χορήγηση διπυριδαμόλης προκαλεί στατιστικά σημαντικές αλλαγές σε αρκετούς υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες, τόσο στους ασθενείς με ΧΝΝ, όπως προαναφέρθηκε, όσο και στον υγιή πληθυσμό που αποτέλεσε ομάδα ελέγχου στην μελέτη αυτή, όταν γίνει σύγκριση μεταξύ των δύο αυτών ομάδων μεταξύ τους (μετά από προσαρμογή τόσο για την ηλικία, όσο και για το φύλο), δεν προκύπτει κάποια στατιστικά σημαντική μεταβολή σε καμία μεταβλητή, εκτός από την καρδιακή συχνότητα, η οποία αυξάνεται σημαντικότερα στον υγιή πληθυσμό σε σχέση με τον πληθυσμό των ασθενών με ΧΝΝ [68 (62,72) έναντι 79 (74,85) μετά τη διπυριδαμόλη στη ΧΝΝ (p<0.001) και 69±10 έναντι 93±13 μετά τη διπυριδαμόλη στον υγιή πληθυσμό (p<0.001) (rm anova 0.005)].

Πίνακας 22 - Σύγκριση νεότερων υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων μεταξύ ΧΝΝ και υγιούς πληθυσμού

	XNN (N=30)	ΥΓΙΕΙΣ (N=20)	P VALUE
GLS, %	-20.9 (-22.7,-19.2)	-20.5 (-23.9,-18.6)	0.903
GRS, %	29.0±18.9	21.1±17.3	0.194
GCS, %	-24.7 (-29.6,-17,6)	-22.5 (-32.6,-19.4)	0.670
TWIST, °	8.0±4.9	8.9±3.8	0.493
TIME TO PEAK SYSTOLE, msec	353±110	357±80	0.886
UNTWIST, %/sec	-61.4±29.9	-72.9±30.9	0.195
TIME TO DIASTOLE, msec	501±82	466±94	0.172
Cpeak, %/sec	-0.94 (-1.6,0)	-0.44 (-1.2,0)	0.243
Ctime, msec	60 (0,92)	30 (0,60)	0.322

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). Συντμήσεις: GLS=επιμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GRS=ακτινική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GCS=κυκλοτερής παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, SR_{inv}=ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας, κατά την ισοογκωτική της χάλαση, TWIST=μέγιστη στροφική παραμόρφωση της κορυφής της αριστερής κοιλίας κατά τη συστολή, UNTWIST=μέγιστος ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, TIME TO PEAK SYSTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη συστολική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, TIME TO PEAK DIASTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη αποσυστροφή της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, C_{peak}=μέγιστη ταχύτητα αντίθετης στρέψης της κορυφής της αριστερής κοιλίας πριν την έναρξη της συστολής, C_{time}=χρόνος που χρειάζεται για την επίτευξη της μέγιστης ταχύτητας αντίθετης στρέψης της κορυφής της αριστερής κοιλίας πριν την έναρξη της συστολής.

Πίνακας 23 - Μεταβολές μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης σε όλο τον πληθυσμό (N=60). Κλασικοί υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες.

	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE
Καρδιακή συχνότητα, σφύξεις	67 (62,72)	80 (75,90)	<0.001
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	135 (125,150)	135 (120,145)	0.133
Διαστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	80 (70,84)	75 (70,80)	0.197
LVEF, %	67±7	70±7	0.008
LVOT VTI, cm	23.8±5.0	27.7±5.6	<0.001
E, m/sec	0.76±0.18	0.87±0.20	<0.001
EdecT, msec	228±49	208±38	0.014
MPI	0.52±0.15	0.44±0.14	0.001
LVEDV, ml	85 (75,106)	86 (74,107)	0.997
TAPSE, cm	2.4 (2.1,2.8)	2.5 (2.2,2.8)	0.502
MAPSEsep, cm	1.4 (1.2,1.6)	1.5 (1.3,1.8)	<0.001
MAPSElat, cm	1.7 (1.6,1.9)	1.9 (1.6,2.1)	0.004
E/A	0.81 (0.67,1.1)	0.80 (0.70,0.96)	0.051
IVRT, msec	85 (70,100)	74 (63,91)	0.004
IVCT, msec	63 (48,81)	61 (42,80)	0.355

Πίνακας 23 - Μεταβολές μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης σε όλο τον πληθυσμό (N=60). Κλασικοί υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες. (Συνέχεια)

	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE
E/Vp	1.06 (0.89,1.43)	0.82 (0.48,1.23)	<0.001
Sm, m/sec	0.08 (0.07,0.09)	0.09 (0.08,0.11)	<0.001
Sl, m/sec	0.10 (0.08,0.12)	0.11 (0.09,0.13)	<0.001
TvSv, m/sec	0.14 (0.12,0.17)	0.16 (0.13,0.18)	0.005
E', m/sec	0.09 (0.08,0.11)	0.11 (0.09, 0.13)	<0.001
E/e'	8.0 (6.8, 9.5)	7.8 (6.3,10.4)	0.963

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). Συντμήσεις: LVEF=κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, LVOT VTI=ολοκλήρωμα ταχυτήτων στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, E=πρωτοδιαστολική ταχύτητα διαμυροειδικής ροής, EdecT=χρόνος επιβράδυνσης της πρωτοδιαστολικής διαμυροειδικής ροής, MPI=δείκτης μηχανικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, LVEDV=τελοδιαστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας, TAPSE=συστολική κίνηση του τριγωνικού δακτυλίου, MAPSEsep=συστολική κίνηση του μυροειδικού δακτυλίου στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, MAPSElat=συστολική κίνηση του μυροειδικού δακτυλίου στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, E/A=λόγος πρωτοδιαστολικής διαμυροειδικής ροής με κοιλιακή συστολή, IVRT=χρόνος ισοογκωτικής χάλασης, IVCT=χρόνος ισοογκωτικής σύσπασης, Sm=συστολική ταχύτητα κίνησης του μυροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, Sl=συστολική ταχύτητα κίνησης του μυροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, TvSv=συστολική ταχύτητα του τριγωνικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler, e' = πρωτοδιαστολική ταχύτητα του μυροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler.

Πίνακας 24 - Μεταβολές μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης σε όλο τον πληθυσμό (N=60). Νεότεροι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες.

	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE
GLS, %	-20.5±3.1	-22.4±3.4	<0.001
SRivr, %/sec	0.47±0.25	0.46±0.22	0.845
GRS, %	26.2±16.0	30.4±18.4	0.122
GCS, %	-26.1±8.2	-30.1±8.3	0.002
TWIST, °	8.07±4.41	8.9±5.7	0.321
TIME TO PEAK SYSTOLE, msec	384 (321,419)	354 (290,388)	0.026
UNTWIST, %/sec	-69.5 (-83.7,-46.1)	-77.7 (-105.6,-52.7)	0.006
TIME TO DIASTOLE, msec	479 (444,539)	463 (419,513)	0.005
Cpeak, %/sec	-0.88 (-1.68,0)	-0.81 (-1.75,0.00)	0.778
Ctime, msec	61 (0,89)	48 (0,75)	0.334

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). Συντμήσεις: GLS=επιμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GRS=ακτινική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GCS=κυκλοτερής παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, SRivr=ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας, κατά την ισογκωτική της χάλαση, TWIST=μέγιστη στροφική παραμόρφωση της κορυφής της αριστερής κοιλίας κατά τη συστολή, UNTWIST=μέγιστος ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, TIME TO PEAK SYSTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη συστολική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, TIME TO PEAK DIASTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη αποσυστροφή της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, Cpeak=μέγιστη ταχύτητα αντίθετης στρέψης της κορυφής της αριστερής κοιλίας πριν την έναρξη της συστολής, Ctime =χρόνος

που χρειάζεται για την επίτευξη της μέγιστης ταχύτητας αντίθετης στρέψης της κορυφής της αριστερής κοιλίας πριν την έναρξη της συστολής.

Στο τελικό κομμάτι της ανάλυσης, πραγματοποιήθηκε σύγκριση βασικών και υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων (κλασικών και νεότερων), μεταξύ ασθενών με XNN και ασθενών που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε μεταμόσχευση νεφρού (όπως έχει αναφερθεί στο κεφάλαιο "πληθυσμός της μελέτης"). Η σύγκριση πραγματοποιήθηκε μετά από προσαρμογή των δύο πληθυσμών ως προς το φύλο, την ηλικία και τον GFR. Στον πίνακα 29, βλέπουμε τη σύγκριση των βασικών χαρακτηριστικών των δύο αυτών πληθυσμών. Τελικά, για να είναι εφικτή η σύγκριση, μετά την προσαρμογή παρέμειναν 20 άτομα στην ομάδα μελέτης με XNN και 30 άτομα λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Από τα βασικά χαρακτηριστικά, αυτό που έχει ενδιαφέρον, είναι αρχικά η διαστολική αρτηριακή πίεση, η οποία είναι σημαντικά υψηλότερη στους μεταμοσχευμένους ασθενείς [90 (80,90)mmHg έναντι 75 (66,80)mmHg ($p<0.001$)]. Η συστολική πίεση εμφανίζει σαφώς την τάση να είναι υψηλότερη στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, χωρίς όμως αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό [140 (130,150)mmHg έναντι 130 (110,150)mmHg ($p0.056$)]. Ο GFR είναι παρόμοιος στις δύο αυτές ομάδες πληθυσμού [$52.1\pm 10.2\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ στους μεταμοσχευμένους έναντι $49.4\pm 7.92\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ στους ασθενείς με XNN ($p0.319$)], με τους μεταμοσχευμένους ασθενείς να έχουν την τάση για χαμηλότερο GFR και ο BMI το ίδιο [$26.7\pm 4.4\text{kg}/\text{m}^2$ στους μεταμοσχευμένους έναντι $28.1\pm 5.1\text{kg}/\text{m}^2$ στους ασθενείς με XNN ($p0.305$)], με τους μεταμοσχευμένους να έχουν την τάση για μικρότερο BMI. Τέλος, οι δύο αυτές ομάδες πληθυσμού δεν διέφεραν ιδιαίτερα ούτε στη μάζα της αριστερής κοιλίας, με τους μεταμοσχευμένους να έχουν την τάση για μεγαλύτερη μάζα [$104\pm 32\text{g}/\text{m}^2$ έναντι $96\pm 26\text{g}/\text{m}^2$ ($p0.366$)].

Ο πίνακας 30 αναδεικνύει όχι μόνο τη σύγκριση των κλασικών υπερηχοκαρδιακών δεικτών εκτίμησης συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας μεταξύ ΧΝΝ και μεταμοσχευμένων ασθενών, αλλά και τη σύγκρισή τους μετά και τη χορήγηση της διπυριδαμόλης, όπως όριζε το πρωτόκολλο της μελέτης. Φαίνεται ότι οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς έχουν σημαντικά πιο ελαττωμένη CFR σε σχέση με τους ασθενείς με ΧΝΝ [2.48 ± 0.82 έναντι 3.19 ± 0.97 ($p0.007$)], σε βαθμό που κάποιοι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, έχουν τιμές $CFR < 2$, που είναι η φυσιολογική τιμή. Επίσης, οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς έχουν μάλλον καλύτερη συστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας από τους ασθενείς με ΧΝΝ, αν λάβουμε υπόψη τον δείκτη TvSV [0.15 ($0.14, 0.18$)m/sec έναντι 0.14 ($0.11, 0.17$)m/sec ($p0.017$)], αν και ο δεύτερος δείκτης που χρησιμοποιείται για τον ίδιο λόγο (TAPSE), δεν παρουσιάζει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά [2.3 ± 0.4 cm έναντι 2.5 ± 0.5 cm ($p0.153$)]. Τέλος, φαίνεται ότι οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς, έχουν σημαντικά μεγαλύτερο όγκο αριστερού κόλπου σε σχέση με τους ασθενείς με ΧΝΝ [33.6 ± 10.8 ml/m² έναντι 26.5 ± 7.3 ml/m² ($p0.014$)].

Παρόλα αυτά, μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, μόνο ο κλασικός υπερηχοκαρδιογραφικός δείκτης συνολικής λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας MPI, φαίνεται να επηρεάζεται, αν και προ του DIPSE, δεν εμφανίζει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο πληθυσμών [0.50 ± 0.12 για τους μεταμοσχευμένους ασθενείς, έναντι 0.54 ± 0.13 για τους ασθενείς με ΧΝΝ ($p0.289$)], αλλά μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης $p = 0.003$.

Μόνο το UNTWIST διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δύο πληθυσμών, προ της χορήγησης διπυριδαμόλης (πίνακας 31). Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς, έχουν πιο αρνητική τιμή (πιο φυσιολογική), σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς [-

80.8±34.3°/sec έναντι -61.9±22.5°/sec (p0.035)]. Κανένας άλλος δείκτης δεν διέφερε σημαντικά, μεταξύ των δύο υποομάδων μελέτης. Μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, κανένας νεότερος υπερηχοκαρδιογραφικός δείκτης παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας δεν φαίνεται να αλλάζει σημαντικά, συγκριτικά στις δύο κατηγορίες ασθενών.

Πίνακας 25 - Μεταβολές μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης - Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ΧΝΝ. Κλασικοί υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες.

	GFR>30ml/min/1.73m ² (n=30)			GFR≤30ml/min/1.73m ² (n=30)			RM ANOVA - P VALUE
	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	130 (118,160)	130 (120,150)	0.164	140 (128,145)	140 (120,141)	0.612	0.373
Διαστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	80 (70,81)	75 (65,80)	0.426	76±10	74±9	0.245	0.807
Καρδιακή συχνότητα, σφύξεις	69±11	83±13	<0.001	65±7	82±11	<0.001	0.465
LVEDV, ml	88±22	88±20	0.967	95±32	94±30	0.777	0.861
LVEF, %	66±7	70±8	0.022	68±7	70±7	0.148	0.543

Πίνακας 25 - Μεταβολές μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης - Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ΧΝΝ. Κλασικοί υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες. (Συνέχεια)

	GFR>30ml/min/1.73m ² (n=30)			GFR≤30ml/min/1.73m ² (n=30)			RM ANOVA - P VALUE
	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	
LVOT VTI, cm	23.3±5.2	27.4±6.4	<0.001	24.3±4.9	27.9±4.7	<0.001	0.633
TAPSE, cm	2.6±0.5	2.6±0.5	0.384	2.4±0.4	2.5±0.4	0.122	0.110
E, m/sec	0.75±0.2	0.88±0.22	<0.001	0.78±0.15	0.86±0.18	0.024	0.345
E/A	0.91±0.26	0.87±0.20	0.365	0.79 (0.64,1.12)	0.76 (0.68,0.92)	0.100	0.549
EdecT, msec	223±44	212±40	0.340	230±48	204±36	0.013	0.341
IVCT, msec	65±24	64±30	0.775	67±25	64±26	0.584	0.879

Πίνακας 25 - Μεταβολές μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης - Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ΧΝΝ. Κλασικοί υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες. (Συνέχεια)

	GFR>30ml/min/1.73m ² (n=30)			GFR≤30ml/min/1.73m ² (n=30)			RM ANOVA - P VALUE
	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	
MPI	0.54±0.15	0.44±0.14	0.001	0.49±0.14	0.45±0.14	0.198	0.145
TvSv, m/sec	0.15±0.04	0.16±0.03	0.005	0.14±0.03	0.15±0.03	0.224	0.305
e', m/sec	0.10±0.03	0.11±0.02	0.007	0.09±0.02	0.11±0.03	0.001	0.357
E/e'	8.3±2.6	8.4±2.6	0.817	8.2±2.8	8.6±3.7	0.622	0.709
MAPSEsep, cm	1.4 (1.2,1.6)	1.6 (1.4,1.8)	0.005	1.4 (1.3,1.6)	1.5 (1.3,1.8)	0.027	0.699
MAPSElat, cm	1.6 (1.5,1.9)	1.9 (1.7,2.1)	0.021	1.8±0.2	1.9±0.3	0.081	0.497

Πίνακας 25 - Μεταβολές μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης - Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ΧΝΝ. Κλασικοί υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες. (Συνέχεια)

	GFR>30ml/min/1.73m ² (n=30)			GFR≤30ml/min/1.73m ² (n=30)			RM ANOVA - P VALUE
	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	
IVRT, msec	85 (67,100)	73 (63,82)	0.053	87±22	77±23	0.029	0.889
E/Vp	1.00 (0.74,1.27)	0.68 (0.45,1.31)	0.069	1.22±0.43	0.88±0.41	<0.001	0.332
Sm, m/sec	0.08 (0.07,0.10)	0.10 (0.08,0.11)	0.003	0.08 (0.08,0.09)	0.09 (0.07,0.11)	0.001	0.693
Sl, m/sec	0.10 (0.09,0.13)	0.11 (0.10,0.13)	0.009	0.09 (0.08,0.11)	0.11 (0.09,0.13)	<0.001	0.269

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρταίο εύρος). Συντμήσεις: LVEDV=τελοδιαστολικός όγκος αριστερής κοιλίας, LVEF=κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, LVOT VTI=ολοκλήρωμα ταχυτήτων στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, E=πρωτοδιαστολική ταχύτητα διαμυροειδικής ροής, IVRT=χρόνος ισοογκωτικής χάλασης, IVCT=χρόνος ισοογκωτικής σύσπασης, MPI=δείκτης μηχανικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, TAPSE=συστολική κίνηση του τριγωνικού δακτυλίου, MAPSEsep=συστολική κίνηση του μυροειδικού δακτυλίου στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, MAPSElat=συστολική κίνηση του μυροειδικού δακτυλίου στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, E/A=λόγος πρωτοδιαστολικής διαμυροειδικής ροής με κολπική συστολή, E/Vp=λόγος πρωτοδιαστολικής διαμυροειδικής ροής με ταχύτητα επιτάχυνσης της αιματικής ροής διαμυροειδικά, Sm=συστολική ταχύτητα

κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, S_I =συστολική ταχύτητα κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, $TvSv$ =συστολική ταχύτητα του τριγωνικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler, e' =πρωτοδιαστολική ταχύτητα του μιτροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler.

Πίνακας 26 - Μεταβολές μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης - Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ΧΝΝ. Νεότεροι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες.

	GFR>30ml/min/1.73m ² (n=30)			GFR≤30ml/min/1.73m ² (n=30)			RM ANOVA - P VALUE
	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	
GLS, %	-20.9±2.6	-22.2±3.1	0.09	-20.1±3.5	-22.7±3.6	0.001	0.207
SRivr, %/sec	0.48±0.21	0.46±0.17	0.613	0.47 (0.24,0.57)	0.42 (0.29,0.65)	0.451	0.352
GRS, %	28.3±15.9	34.3±18.3	0.135	21.5 (11.4,33.3)	24.5 (12.9,36.3)	0.754	0.488
GCS, %	-26.0±6.8	-29.8±8.4	0.067	-26.2±9.4	-30.4±8.4	0.011	0.897
TWIST, °	7.4±4.3	9.1±6.7	0.196	8.7±4.5	8.7±4.7	0.931	0.264
UNTWIST, %/sec	-68.1±27.5	-99.8±57.0	0.003	-65.6(-93.3,-46.9)	-66.6 (-97.7,-52.7)	0.330	0.163

Πίνακας 26 - Μεταβολές μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης - Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ΧΝΝ. Νεότεροι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες

	GFR>30ml/min/1.73m ² (n=30)			GFR≤30ml/min/1.73m ² (n=30)			RM ANOVA - P VALUE
	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	
TIME TO PEAK SYSTOLE, msec	367 (317,417)	366 (318,388)	0.264	361±93	318±110	0.055	0.343
TIME TO DIASTOLE, msec	460 (434,517)	463 (421,516)	0.118	496±61	456±94	0.016	0.742
Cpeak, %/sec	-0.88 (-1.68,-0.08)	-0.81 (-2.56,0.0)	0.367	-0.91 (-1.81,0.00)	-0.81 (-1.40, 0.0)	0.132	0.085
Ctime, msec	60 (36,107)	61 (0,90)	0.886	61 (0,80)	36 (0,74)	0.211	0.836

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). Συντμήσεις: GLS=επιμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GRS=ακτινική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GCS=κυκλοτερής παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, SRinv=ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας, κατά την ισοογκωτική της χάλαση, TWIST=μέγιστη στροφική παραμόρφωση της

κορυφής της αριστερής κοιλίας κατά τη συστολή, UNTWIST=μέγιστος ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, TIME TO PEAK SYSTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη συστολική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, TIME TO PEAK DIASTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη αποσυστροφή της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, Cpeak=μέγιστη ταχύτητα αντίθετης στρέψης της κορυφής της αριστερής κοιλίας πριν την έναρξη της συστολής, Ctime=χρόνος που χρειάζεται για την επίτευξη της μέγιστης ταχύτητας αντίθετης στρέψης της κορυφής της αριστερής κοιλίας πριν την έναρξη της συστολής.

Πίνακας 27 - Μεταβολές μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης - Σύγκριση μεταξύ XNN και υγιούς πληθυσμού. Κλασικοί υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες.

	XNN (N=30)			ΥΓΙΕΙΣ (N=20)			RM ANOVA - P VALUE
	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	134±18	134±18	0.944	123±18	130±17	0.064	0.116
Διαστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	80 (70,86)	75 (70,80)	0.496	73±11	74±10	0.838	0.458
Καρδιακή συχνότητα, σφύξεις	68 (62,72)	79 (74,85)	<0.001	69±10	93±13	<0.001	0.005
LVEF, %	67±8	69±7	0.268	65±7	72±6	<0.001	0.069
LVOT VTI, cm	23.9±5.0	28.0±5.4	<0.001	22.3±3.2	25.3±4	0.007	0.444
TAPSE, cm	2.4±0.4	2.5±0.4	0.208	2.5±0.4	2.7±0.5	0.143	0.577

Πίνακας 27 - Μεταβολές μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης - Σύγκριση μεταξύ XNN και υγιούς πληθυσμού. Κλασικοί υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες.
(Συνέχεια)

	XNN (N=30)			ΥΓΙΕΙΣ (N=20)			RM ANOVA - P VALUE
	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	
E/A	0.90 (0.74,1.18)	0.79 (0.71,1.05)	0.018	1.05±0.29	0.97±0.18	0.280	0.762
EdecT, msec	225±43	209±37	0.097	201±33	202±32	0.944	0.257
TvSv, m/sec	0.14±0.03	0.15±0.03	0.004	0.14 (0.13,0.15)	0.15 (0.13,0.16)	0.039	0.493
e', m/sec	0.10±0.03	0.12±0.03	0.005	0.12±0.03	0.13±0.02	0.044	0.717
SI, m/sec	0.10 (0.08,0.12)	0.11 (0.09,0.12)	0.047	0.11±0.02	0.12±0.02	0.005	0.185

Πίνακας 27 - Μεταβολές μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης - Σύγκριση μεταξύ XNN και υγιούς πληθυσμού. Κλασικοί υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες.
(Συνέχεια)

	XNN (N=30)			ΥΓΙΕΙΣ (N=20)			RM ANOVA - P VALUE
	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	
E/e'	7.77 (6.72,9.11)	7.41 (5.55,9.73)	0.704	6.4±1.4	6.7±2.1	0.471	0.376
MAPSEsep , cm	1.4±0.2	1.6±0.3	0.003	1.4±0.2	1.7±0.3	<0.001	0.585
MAPSElat, cm	1.8 (1.6,1.9)	1.9 (1.7,2.2)	0.003	1.7±0.2	2.0±0.2	<0.001	0.165
IVRT, msec	84±24	77±20	0.083	94±23	78±15	0.001	0.150
Sm, m/sec	0.08 (0.07,0.10)	0.10 (0.08,0.11)	<0.001	0.09±0.02	0.10±0.03	0.001	0.584

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). Συντμήσεις: LVEF=κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, LVOT VTI=ολοκλήρωμα ταχυτήτων στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, IVRT=χρόνος ισοογκωτικής χάλασης, TAPSE=συστολική κίνηση του τριγωνικού δακτυλίου, MAPSEsep=συστολική κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, MAPSElat=συστολική κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, E/A=λόγος πρωτοδιαστολικής διαμιτροειδικής ροής με κολπική συστολή, Sm=συστολική ταχύτητα κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, Sl=συστολική ταχύτητα κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, TvSv=συστολική ταχύτητα του τριγωνικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler, e'=πρωτοδιαστολική ταχύτητα του μιτροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler.

Πίνακας 28 - Μεταβολές μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης - Σύγκριση μεταξύ XNN και υγιούς πληθυσμού. Νεότεροι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες.

	XNN (N=30)			ΥΓΙΕΙΣ (N=20)			RM ANOVA - P VALUE
	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	
GLS, %	-20.8±3.2	-22.3±3	0.031	-20.5 (-23.9,-18.6)	-24.7 (-27.3,-22.5)	0.001	0.105
GRS, %	28.9±19.3	31.2±17.5	0.537	21.3±18.8	32.2±18.8	0.145	0.243
GCS, %	-25.3±9.2	-29.3±8.7	0.025	-22.5 (-32.6,-19.4)	-29.9 (-34.5,-20.8)	0.077	0.009
TWIST, °	8.0±4.9	7.8±5.1	0.891	8.6±3.7	8.6±5.1	0.978	0.947
UNTWIST, %/sec	-57.8 (-75.8,-42.0)	-62 (-99.3,-46.7)	0.077	-66.5 (-91.1,-59.4)	-78.1 (-87.0,-62.3)	0.094	0.444
TIME TO PEAK SYSTOLE, msec	372 (291,320)	355 (288,388)	0.225	356 (311,400)	310 (290,373)	0.020	0.274

Πίνακας 28 - Μεταβολές μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης - Σύγκριση μεταξύ XNN και υγιούς πληθυσμού. Νεότεροι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες. (Συνέχεια)

	XNN (N=30)			ΥΓΙΕΙΣ (N=20)			RM ANOVA - P VALUE
	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE	
TIME TO DIASTOLE, msec							
Cpeak, %/sec	501±82	478±75	0.173	463±99	423±82	0.04	0.493
Ctime, msec	-0.94 (-1.6,0)	-0,81 (-1.48,0)	0.871	-0.70±0.82	-0.51±0.52	0.473	0.574
	60 (0,92)	39 (0.86)	0.274	30 (0,60)	60 (0,76)	0.875	0.739

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). Συντμήσεις: GLS=επιμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GRS=ακτινική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GCS=κυκλοτερής παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, SRiv=ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας, κατά την ισοογκωτική της χάλαση, TWIST=μέγιστη στροφική παραμόρφωση της κορυφής της αριστερής κοιλίας κατά τη συστολή, UNTWIST=μέγιστος ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, TIME TO PEAK SYSTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη συστολική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, TIME TO PEAK DIASTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη αποσυστροφή της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, Cpeak=μέγιστη ταχύτητα αντίθετης στρέψης της κορυφής της αριστερής κοιλίας πριν

την έναρξη της συστολής, Ctime=χρόνος που χρειάζεται για την επίτευξη της μέγιστης ταχύτητας αντίθετης στρέψης της κορυφής της αριστερής κοιλίας πριν την έναρξη της συστολής.

Πίνακας 29 - Σύγκριση βασικών παραμέτρων μεταξύ XNN και μεταμοσχευμένων (TX) πριν και μετά από χορήγηση διπυριδαμόλης

	XNN (N=20)	TX (N=30)	P VALUE	RM ANOVA ΓΙΑ ΑΛΛΑΓΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ
Άρρεν φύλο, N%	14 (70)	21 (70)	1	-
Ηλικία, έτη	55±11	52±8	0.219	-
BMI, kg/m ²	28.1±5.1	26.7±4.4	0.305	-
GFR, ml/min/1.73m ²	49.4±7.9	52.1±10.2	0.319	-
Καρδιακή συχνότητα, σφύξεις	67±10	71±12	0.229	0.496
Μάζα αριστερής κοιλίας/BSA, g/m ²	96±26	104±32	0.366	-
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	130 (110,150)	140 (130,150)	0.056	-
Διαστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	75 (66,80)	90 (80,90)	<0.001	-

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). BMI=δείκτης μάζας σώματος, GFR=ρυθμός σπειραματικής διήθησης.

Πίνακας 30 - Σύγκριση κλασικών υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων μεταξύ XNN και μεταμοσχευμένων (TX) πριν και μετά από χορήγηση διπυριδαμόλης

	XNN (N=20)	TX (N=30)	P VALUE	RM ANOVA ΓΙΑ ΑΛΛΑΓΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ
CFR	3.19±0.97	2.48±0.82	0.007	-
LVEF, %	66 (62,70)	71 (64,75)	0.095	0.402
LVOT VTI, cm	23.4±5.5	25.9±5.1	0.137	0.112
EdecT, msec	212 (175,254)	211 (176,242)	0.859	0.137
IVRT, msec	84±22	94±18	0.093	0.429
E/e'	8.0 (5.8,9.4)	7.4 (6.5,9.8)	0.943	0.915
LAVi, ml/m²	26.5±7.3	33.6±10.8	0.014	-
SV, ml	84±24	87±19	0.576	-

Πίνακας 30 - Σύγκριση κλασικών υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων μεταξύ ΧΝΝ και μεταμοσχευμένων (ΤΧ) πριν και μετά από χορήγηση διπυριδαμόλης. (Συνέχεια)

	XNN (N=20)	TX (N=30)	P VALUE	RM ANOVA ΓΙΑ ΑΛΛΑΓΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ
TAPSE, cm	2.5±0.5	2.3±0.4	0.153	0.907
MAPSEsep, cm	1.4±0.2	1.3±0.1	0.167	0.057
MAPSElat, cm	1.6 (1.5,1.9)	1.5 (1.3,1.7)	0.008	0.286
E/A	0.96±0.27	1.01±0.29	0.572	0.766
Sm, m/sec	0.09±0.02	0.09±0.02	0.736	0.449
Sl, m/sec	0.10 (0.09,0.12)	0.09 (0.09,0.10)	0.100	0.364
TvSv, m/sec	0.14 (0.11,0.17)	0.15 (0.14,0.18)	0.017	0.895

Πίνακας 30 - Σύγκριση κλασικών υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων μεταξύ XNN και μεταμοσχευμένων (TX) πριν και μετά από χορήγηση διπυριδαμόλης. (Συνέχεια)

	XNN (N=20)	TX (N=30)	P VALUE	RM ANOVA ΓΙΑ ΑΛΛΑΓΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ
e', m/sec	0.10 (0.09,0.11)	0.11 (0.09,0.12)	0.465	0.303
MPI	0.54±0.13	0.50±0.12	0.289	0.003

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). Συντμήσεις:CFR=στεφανιαία εφεδρεία ροής, LVEF=κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, LVOT VTI=ολοκλήρωμα ταχυτήτων στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, E=πρωτοδιαστολική ταχύτητα διαμυροειδικής ροής, EdecT=χρόνος επιβράδυνσης της πρωτοδιαστολικής διαμυροειδικής ροής, IVRT=χρόνος ισοογκωτικής χάλασης, MPI=δείκτης μηχανικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, LAVi=όγκος αριστερού κόλπου ανά BSA, TAPSE=συστολική κίνηση του τριγωνικού δακτυλίου, MAPSEsep=συστολική κίνηση του μυροειδικού δακτυλίου στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, MAPSElat=συστολική κίνηση του μυροειδικού δακτυλίου στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, E/A=λόγος πρωτοδιαστολικής διαμυροειδικής ροής με κοιλική συστολή, Sm=συστολική ταχύτητα κίνησης του μυροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, Sl=συστολική ταχύτητα κίνησης του μυροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, TvSv=συστολική ταχύτητα του τριγωνικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler, e'=πρωτοδιαστολική ταχύτητα του μυροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler.

Πίνακας 31 - Σύγκριση νεότερων υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων μεταξύ ΧΝΝ και μεταμοσχευμένων (ΤΧ) πριν/μετά από διπυριδαμόλη

	XNN (N=20)	TX (N=30)	P VALUE	RM ANOVA ΓΙΑ ΑΛΛΑΓΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ
GLS, %	-21.3±2.4	-21.3±3.2	0.952	0.357
GRS, %	29.5±17.7	26.8±15.3	0.571	0.545
GCS, %	-26.0±7.0	-27.8±7.3	0.392	0.460
TWIST, °	6.7 (3.8,10,7)	7.2 (5.9,12,9)	0.222	0.572
TIME TO PEAK SYSTOLE, msec	369±125	381±93	0.706	0.949
UNTWIST, %/sec	-61.9±22.5	-80.8±34.3	0.035	0.443
TIME TO DIASTOLE, msec	463 (434,567)	496 (459,537)	0.305	0.944
Cpeak, %/sec	1.13±0.95	1.2±1.03	0.817	0.734
Ctime, msec	61 (51,109)	75 (52,98)	0.850	0.517

Οι συνεχείς μεταβλητές στον πίνακα 31, παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). Συντμήσεις:

GLS=επιμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GRS=ακτινική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GCS=κυκλοτερής παραμόρφωση της

αριστερής κοιλίας, SR_{inv}=ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας, κατά την ισοογκωτική της χάλαση, TWIST=μέγιστη στροφική παραμόρφωση της κορυφής της αριστερής κοιλίας κατά τη συστολή, UNTWIST=μέγιστος ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, TIME TO PEAK SYSTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη συστολική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, TIME TO PEAK DIASTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη αποσυστροφή της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, C_{peak}=μέγιστη ταχύτητα αντίθετης στρέψης της κορυφής της αριστερής κοιλίας πριν την έναρξη της συστολής, C_{time}=χρόνος που χρειάζεται για την επίτευξη της μέγιστης ταχύτητας αντίθετης στρέψης της κορυφής της αριστερής κοιλίας πριν την έναρξη της συστολής.

10. Αποτελέσματα δεδομένων υποπληθυσμού ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού

Παράλληλα με τη βασική μελέτη, όπως προαναφέρθηκε, προέκυψε μια υπομελέτη με τους ασθενείς που είχαν υποστεί μεταμόσχευση νεφρού στο παρελθόν. Στην υποανάλυση αυτή, έγινε εκτίμηση 45 διαδοχικών ασθενών με ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού, οι οποίοι είχαν παρακολουθήσει στο ιατρείο μεταμόσχευσης νεφρού του ΠΓΝΙ. Η αρχική εκτίμηση είχε γίνει το 2012-2013. Οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν όπως και οι υπόλοιποι ασθενείς του πρωτοκόλλου σε πλήρη φυσική εξέταση και κλινική εκτίμηση, όπως επίσης και σε πλήρη υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο, τόσο αρχικά, όσο και στο πλαίσιο παρακολούθησης τρία χρόνια μετά. Κατά τη διάρκεια των τριών αυτών ετών, σημειώθηκαν οκτώ περιπτώσεις καρδιαγγειακών ή/και νεφρικών συμβαμάτων. Τα συμβάματα αυτά, ήταν τρεις ασθενείς που εμφάνισαν κλινική σημειολογία στεφανιαίας νόσου, δύο ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας, ένας με σοβαρή περιφερική αγγειακή νόσο που οδηγήθηκε σε ακρωτηριασμό και δύο ασθενείς για τους οποίους απαιτήθηκε εκ νέου αιμοκάθαρση και εκτιμήθηκαν σαν υποψήφιοι για νέα μεταμόσχευση νεφρού. Αυτοί οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τον επανέλεγχο τρία χρόνια μετά κι έτσι από τα 50 άτομα με νεφρικό μόσχευμα που είχαν αναφερθεί στο πρωτόκολλο της μελέτης, παρέμειναν 45 στην υπομελέτη.

Τα βασικά δημογραφικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών (N=45), φαίνονται στον πίνακα 32. Όπως θα παρατηρήσουμε, οι περισσότεροι ασθενείς ήταν μέσης ηλικίας (50 ± 9 έτη) και στο μεγαλύτερο ποσοστό τους ήταν άντρες [30 (67)%]. Οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη 59 μήνες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού (διάμεση τιμή) και είχαν προηγούμενο ιστορικό 41 μηνών (διάμεση τιμή), εξωνεφρικής κάθαρσης (69% από αυτούς ήταν σε αιμοκάθαρση).

Πίνακας 32 - Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού (N=45)

Ηλικία, έτη	50±9
Άρρεν φύλο, N%	30 (67)
Υπέρταση, N%	39 (87)
Διαβήτης, N%	7 (16)
Δυσλιπιδαιμία, N%	27 (60)
Χρόνος από τη μεταμόσχευση, μήνες	59 (23,161)
Ιστορικό αιμοκάθαρσης, N%	31 (69)
Διάρκεια αιμοκάθαρσης, μήνες	41 (18,68)
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	142±13
Διαστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	86±7
BMI, kg/m ²	25.6±4.4
GFR, ml/min/1.73 m ²	51.1±15.8

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). BMI=δείκτης μάζας σώματος, GFR=ρυθμός σπειραματικής διήθησης.

Στον πίνακα 33, φαίνεται η επίδραση της χορήγησης διπυριδαμόλης στους κλασικούς υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες εκτίμησης συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Η μέση τιμή της CFR, μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης ήταν 2.72±0.83, ενώ 24% του πληθυσμού είχε CFR<2. Η μείωση της CFR σχετιζόταν σημαντικά με αυξημένο χρόνο ισοογκωτικής χάλασης (IVRT) (r=0.356, p=0.012) και μειωμένο e' (r 0.307, p0.043). Η χορήγηση της διπυριδαμόλης προκάλεσε

μία μέση αύξηση στην καρδιακή συχνότητα κατά 19 σφύξεις (26% αύξηση, $p < 0.001$). Παρόλα αυτά, αυτές οι αλλαγές στην καρδιακή συχνότητα δεν συσχετίστηκαν με καμία άλλη αλλαγή προκαλούμενη από τη διπυριδαμόλη.

Σχετικά με τους νεότερους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες εκτίμησης της παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (πίνακας 34), η χορήγηση διπυριδαμόλης φαίνεται να σχετίζεται με τάση αύξησης στο TWIST [7.19 (6.16, 12.94)^ο έναντι 9.18 (5.49, 13.0)^ο ($p = 0.476$) και με στατιστικά σημαντική μείωση (βελτίωση) του UNTWIST [-70.3 (-96.0, -57.0)^ο/sec έναντι -121.2 (-145.9, -82.2)^ο/sec ($p = 0.010$)], του GLS [-21.1 ± 3.5% έναντι -23.2 ± 4.2% ($p < 0.001$)] και του GCS [-28.1 ± 7.5% έναντι -31.1 ± 7.8% ($p = 0.026$)].

Σε σύγκριση με τις βασικές μετρήσεις, δεν υπήρχαν σημαντικές μεταβολές σε μεταβολικές και βιοχημικές παραμέτρους στην επανεκτίμηση που πραγματοποιήθηκε μετά από τρία χρόνια, εκτός από μια αύξηση στην πρωτεΐνη ούρων 24ώρου ($p = 0.035$). Αύξηση στη μάζα της αριστερής κοιλίας, στο MAPSElat, στο E/e' και μείωση στο E/A, στο κλάσμα εξώθησης, στο LVOT VTI, στο E' και στο TnSv, επίσης παρατηρήθηκαν ($p < 0.05$ για όλα). Φάνηκε επίσης μια σημαντική μείωση στο TWIST και αύξηση στο UNTWIST, κατά την τριετή παρακολούθηση ($p < 0.05$ για όλα) (Πίνακες 35 και 36).

Πίνακας 33 - Επίδραση της διπυριδαμόλης στους κλασικούς υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες, σε όλο τον πληθυσμό μεταμοσχευμένων ασθενών. N=45

	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE
Καρδιακή συχνότητα, σφύξεις	72±12	89±15	<0.001
LVEF, %	71 (65,75)	75 (70,83)	<0.001
LVOT VTI, cm	25.6±5.5	26.8±5.1	0.185
MAPSE septal, cm	1.3 (1.2,1.4)	1.5 (1.3,1.6)	<0.001
MAPSE lateral, cm	1.5±0.3	1.6±0.2	0.04
Sm, cm/sec	8 (7,10)	10 (8,12)	<0.001
Sl, cm/sec	9 (8,11)	11 (9,13)	0.001
TAPSE, cm	2.4±0.4	2.4±0.5	0.901
TvSv, cm/sec	15 (13,17)	17 (14,20)	0.002
E/A	1.00 (0.84,1.15)	0.82 (0.73,1.01)	0.005
EdecT, msec	214±50	200±53	0.204
IVRT, msec	91 (72,104)	94 (74,105)	0.894
e', cm/sec	10±3	10±3	0.581
E/e'	7.6 (6.5,10.2)	7.8 (7.0,9.8)	0.789

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). Συντμήσεις: LVEF=κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, LVOT VTI=ολοκλήρωμα ταχυτήτων στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, E=πρωτοδιαστολική ταχύτητα διαμυροειδικής ροής, IVRT=χρόνος ισοογκωτικής χάλασης, MAPSEsep=συστολική κίνηση του μυροειδικού δακτυλίου στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, MAPSElat=συστολική κίνηση του μυροειδικού δακτυλίου στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, E/A=λόγος πρωτοδιαστολικής διαμυροειδικής ροής με κοιλιακή συστολή, Sm=συστολική ταχύτητα κίνησης

του μιτροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, SI=συστολική ταχύτητα κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, TvSv=συστολική ταχύτητα του τριγωνικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler, e'=πρωτοδιαστολική ταχύτητα του μιτροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler.

Οι συσχετίσεις των αλλαγών σε επιλεγμένους κλασικούς και νεότερους δείκτες παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και εκτίμησης της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της κατά την επανεκτίμηση, με τις αντίστοιχες αλλαγές που φαίνεται να προκάλεσε η χορήγηση της διπυριδαμόλης κατά τη βασική εκτίμηση, φαίνονται στον πίνακα 37. Βελτίωση στο GLS κατά την επανεκτίμηση στα τρία χρόνια σε σχέση με τη βασική μέτρηση, σχετιζόταν με ακόμα μεγαλύτερη βελτίωση του GLS μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης (p0.009). Όλοι οι ασθενείς που επιδείνωσαν το GLS μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, επίσης επιδείνωσαν το GLS κατά την επανεκτίμηση, ενώ βελτίωση στο GLS περίπου 3.5% μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, σχετίστηκε (σαν τιμή κατωφλίου) με βελτίωση του GLS κατά την επανεκτίμηση.

Πίνακας 34 - Επίδραση της διπυριδαμόλης στους νεότερους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες, σε όλο τον πληθυσμό μεταμοσχευμένων ασθενών. N=45

	ΒΑΣΙΚΗ	ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ	P VALUE
GLS, %	-21.1±3.5	-23.2±4.2	<0.001
GRS, %	19.3 (13.3,33.0)	20.6 (15.5,32.7)	0.251
GCS, %	-28.1±7.5	-31.1±7.8	0.026
TWIST, °	7.19 (6.16,12.94)	9.18 (5.49,13.0)	0.475
TIME TO SYSTOLE, msec	389±76	357±96	0.072
UNTWIST, %/sec	-70.3 (-96.0,-57.0)	-121.2 (-145.9,-82.2)	0.010
TIME TO DIASTOLE, msec	499 (458,537)	462 (418,506)	0.001
SRivt, %/sec	0.36±0.13	0.49±0.21	0.003

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). Συντμήσεις: GLS=επιμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GRS=ακτινική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GCS=κυκλοτερής παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, SRivt=ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας, κατά την ισοογκωτική της χάλαση, TWIST=μέγιστη στροφική παραμόρφωση της κορυφής της αριστερής κοιλίας κατά τη συστολή, UNTWIST=μέγιστος ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, TIME TO PEAK SYSTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη συστολική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, TIME TO PEAK DIASTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη αποσυστροφή της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή.

Πίνακας 35 - Σύγκριση βασικών υπερηχοκαρδιογραφικών μεταβλητών στη βασική εξέταση και κατά την τριετή επανεκτίμηση (N=37).

	ΒΑΣΙΚΗ	ΕΠΑΝΕΚΤΙΜΗΣΗ	P VALUE
Μάζα αριστερής κοιλίας/BS, g/m²	96.4 (72.9,118.2)	99.1 (86.2,141.2)	0.009
LAVI, ml/m²	30.9±10.5	31.9±10.1	0.605
LVEF, %	71 (65,75)	65 (60,70)	0.001
LVOT VTI, cm	25.5±5.5	23.1±4.5	0.013
MAPSE septal, cm	1.3 (1.2,1.4)	1.2 (1.1,1.5)	0.913
MAPSE lateral, cm	1.5±0.3	1.6±0.3	0.042
Sm, cm/sec	8 (7,10)	7 (7,10)	0.104
Sl, cm/sec	10 (8,11)	9 (8,10)	0.568
TAPSE, cm	2.4 (2.1,2.7)	2.2 (2.1,2.4)	0.374
TVSV, cm/sec	15 (14,16)	14 (12,16)	0.008
E/A	1.00 (0.84,1.15)	0.9 (0.73,1.07)	0.015
EdecT, msec	214±48	220±48	0.598
IVRT, msec	87±21	92±25	0.321
e', cm/sec	11±3	9±2	<0.001
E/e'	7.3 (6.5,9.5)	8.8 (7.9,9.9)	0.002

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). Συντμήσεις: LVEF=κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, LVOT VTI=ολοκλήρωμα ταχυτήτων στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, E=πρωτοδιαστολική ταχύτητα διαμυροειδικής ροής, IVRT=χρόνος ισοογκωτικής

χάλασης, $LAVi$ =όγκος αριστερού κόλπου ανά BSA, $TAPSE$ =συστολική κίνηση του τριγωνικού δακτυλίου, $MAPSE_{sep}$ =συστολική κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, $MAPSE_{lat}$ =συστολική κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, E/A =λόγος πρωτοδιαστολικής διαμιτροειδικής ροής με κολπική συστολή, S_m =συστολική ταχύτητα κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, S_l =συστολική ταχύτητα κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, $TvSv$ =συστολική ταχύτητα του τριγωνικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler, e' =πρωτοδιαστολική ταχύτητα του μιτροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler.

Πίνακας 36 - Σύγκριση νεότερων υπερηχοκαρδιογραφικών μεταβλητών στη βασική εξέταση και κατά την τριετή επανεκτίμηση (N=37).

	ΒΑΣΙΚΗ	ΕΠΑΝΕΚΤΙΜΗΣΗ	P VALUE
GLS, %	-20.9 (-24.0,-17.9)	-21.1 (-21.9,-18.2)	0.114
GRS, %	19.3 (13.3,33.0)	21.8 (14.5,36)	0.753
GCS, %	-28.1±7.4	-29.0±7.1	0.471
TWIST, °	7.19 (6.16,12.94)	5.72 (3.33,9.81)	0.002
TIME TO SYSTOLE, msec	387±77	385±115	0.927
UNTWIST, %/sec	-70.31 (-95.99,-57.03)	-55.08 (-92.38,-32.81)	0.035
TIME TO DIASTOLE, msec	499 (458,537)	494 (463,538)	0.987
SRivr, %/sec	0.36±0.14	0.37±0.19	0.813

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτιαίο εύρος). Συντμήσεις: GLS=επιμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GRS=ακτινική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GCS=κυκλοτερής παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, SRivr=ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας, κατά την ισοογκωτική της χάλαση, TWIST=μέγιστη στροφική παραμόρφωση της κορυφής της αριστερής κοιλίας κατά τη συστολή, UNTWIST=μέγιστος ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, TIME TO PEAK SYSTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη συστολική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, TIME TO PEAK DIASTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη αποσυστροφή της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή.

Αύξηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας κατά την επανεκτίμηση, σχετιζόταν με μεγαλύτερη ακόμα αύξηση του, μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, κατά τη βασική μέτρηση (p0.002). Όλοι οι ασθενείς που φαίνεται να

μειώνουν το κλάσμα εξώθησης μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, είχαν και μικρότερο κλάσμα εξώθησης κατά την επανεκτίμηση, ενώ βελτίωσή του μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, περίπου 10-15% σχετιζόταν με υψηλότερη πιθανότητα για αυξημένο κλάσμα εξώθησης κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Βελτίωση στο GRS κατά την επανεκτίμηση, σχετιζόταν θετικά με αλλαγές του μετά τη χορήγηση της διπυριδαμόλης ($p=0.002$). Η CFR στη βασική εκτίμηση είχε αντίστροφη συσχέτιση μόνο με αλλαγές στο TWIST κατά τη διάρκεια της επανεκτίμησης ($r=-0.374$, $p<0.05$).

Στον πίνακα 38, βλέπουμε την ανάλυση της συσχέτισης των κλινικών συμβαμάτων κατά την επανεκτίμηση. Οι παράμετροι που σχετίστηκαν με εμφάνιση κλινικών συμβαμάτων κατά την επανεκτίμηση, ήταν: α) ο μειωμένος GFR ($r=-0.421$, $p=0.004$), η αυξημένη πρωτεϊνουρία στο 24ωρο ($r=0.443$, $p=0.002$) και η αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση ($r=0.369$, $p=0.013$) στην βασική εκτίμηση, β) η αυξημένη μάζα της αριστερής κοιλίας ($r=0.467$, $p=0.007$), το μειωμένο MAPSEsep ($r=-0.319$, $p=0.042$), ο αυξημένος IVRT ($r=0.337$, $p=0.031$), το μειωμένο e' ($r=-0.354$, $p=0.018$) και το αυξημένο E/e' ($r=0.330$, $p=0.029$) και γ) η μειωμένη CFR ($r=-0.313$, $p=0.036$).

Πίνακας 37 - Συσχετίσεις προκαλούμενων από τη χορήγηση διπυριδαμόλης αλλαγών, σε υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες στη βασική εκτίμηση, με αλλαγές σε δείκτες συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας κατά την επανεκτίμηση

Αλλαγές σε συστολική/διαστολική καρδιακή λειτουργία στην τριετή επανεκτίμηση, σε σχέση με τη βασική εκτίμηση

	ΜΕΙΩΣΗ ΣΤΟ GLS (ΒΕΛΤΙΩΣΗ)	ΑΥΞΗΣΗ ΣΤΟ GRS (ΒΕΛΤΙΩΣΗ)	ΜΕΙΩΣΗ ΣΤΟ GCS (ΒΕΛΤΙΩΣΗ)	ΑΥΞΗΣΗ ΣΤΟ TWIST (ΒΕΛΤΙΩΣΗ)	ΜΕΙΩΣΗ ΣΤΟ UNTWIST (ΒΕΛΤΙΩΣΗ)	ΑΥΞΗΣΗ Η ΣΤΟ LVEF	ΜΕΙΩΣΗ ΣΤΟ E/e'
--	---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	-------------------------	--------------------

ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΕ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΛΟΓΩ ΤΗΣ ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗΣ

CFR	-0.187	0.100	0.066	-0.374*	-0.221	-0.111	0.149
ΔLVEF (%)	-0.145	0.065	0.145	-0.012	-0.167	0.492*	-0.257
ΔGLS (%)	0.431*	0.312	-0.226	-0.015	-0.042	-0.188	0.137
ΔGRS (%)	-0.155	0.497*	0.254	-0.213	-0.052	-0.139	-0.05

Πίνακας 37 - Συσχετίσεις προκαλούμενων από τη χορήγηση διπυριδαμόλης αλλαγών, σε υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες στη βασική εκτίμηση, με αλλαγές σε δείκτες συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας κατά την επανεκτίμηση. (Συνέχεια)

Αλλαγές στη συστολική και διαστολική καρδιακή λειτουργία στην τριετή επανεκτίμηση, σε σχέση με τη βασική εκτίμηση							
	ΜΕΙΩΣΗ ΣΤΟ GLS (ΒΕΛΤΙΩΣΗ)	ΑΥΞΗΣΗ ΣΤΟ GRS (ΒΕΛΤΙΩΣΗ)	ΜΕΙΩΣΗ ΣΤΟ GCS (ΒΕΛΤΙΩΣΗ)	ΑΥΞΗΣΗ ΣΤΟ TWIST (ΒΕΛΤΙΩΣΗ)	ΜΕΙΩΣΗ ΣΤΟ UNTWIST (ΒΕΛΤΙΩΣΗ)	ΑΥΞΗΣΗ Η ΣΤΟ LVEF	ΜΕΙΩΣΗ ΣΤΟ E/e'
<u>ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΕ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΛΟΓΩ ΤΗΣ ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗΣ</u>							
ΔGCS (%)	-0.280	0.173	-0.270	0.038	-0.019	-0.186	-0.238
ΔTWIST (°)	0.191	-0.092	-0.249	0.150	-0.136	0.159	-0.144
ΔUNTWIST (°/sec)	-0.262	0.370*	-0.035	-0.307	-0.233	-0.152	-0.163
ΔSRivr (%/sec)	0.048	-0.068	-0.013	0.105	0.143	0.348*	-0.173

Πίνακας 38 - Μονομεταβλητή συσχέτιση παραμέτρων στη βασική εκτίμηση και στην επανεκτίμηση, με συμβάματα στην επανεκτίμηση (N=45).

	R coefficient	P value
Ηλικία, έτη	0.121	0.429
Άρρεν φύλο	0.082	0.591
Υπέρταση	0.182	0.230
Διαβήτης	0.282	0.061
Χρόνος από τη μεταμόσχευση, μήνες	0.419	0.004
Αιμοκάθαρση προ της μεταμόσχευσης, μήνες	-0.246	0.103
Αιμοκάθαρση	0.061	0.689
GFR, ml/min/1.73m ²	-0.421	0.004
Hb, g/dl	-0.208	0.170
PTH, pg/ml	-0.018	0.907
Ολική χοληστερόλη, mg/dl	-0.051	0.737
HDL, mg/dl	0.099	0.520
LDL, mg/dl	-0.184	0.233
TGL, mg/dl	-0.027	0.861
Πρωτεΐνη ουρών 24H, mg	0.443	0.002
<u>Φαρμακευτική αγωγή</u>		
Διουρητικά	0.058	0.704
α-MEA	-0.044	0.772
Αναστολείς αντλίας ασβεστίου	0.106	0.489
B-Blocker	0.168	0.270
EPO	0.088	0.546
Βιταμίνη D	-0.127	0.407

Πίνακας 38 - Μονομεταβλητή συσχέτιση παραμέτρων στη βασική εκτίμηση και στην επανεκτίμηση, με συμβάματα στην επανεκτίμηση (N=45). (Συνέχεια)

	R coefficient	P value
BMI, kg/m ²	-0.206	0.175
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	0.369	0.013
Διαστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	0.084	0.583
<u>Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες</u>		
LAVI, ml/m ²	0.116	0.460
LVMI, gr/m ²	0.407	0.005
LVEF, %	-0.128	0.402
LVOT VTI, cm	0.161	0.290
TAPSE, cm	-0.122	0.459
TvSv, m/sec	0.010	0.948
MAPSEsep, cm	-0.319	0.042
MAPSElat, cm	-0.044	0.784
Sm, cm/sec	-0.159	0.308
Sl, cm/sec	-0.057	0.714
E/A	-0.262	0.082
EdecT, msec	0.119	0.438
IVRT, msec	0.337	0.031
E', m/sec	-0.354	0.018
E/e'	0.330	0.029
<u>Δείκτες μυοκαρδιακής παραμόρφωσης</u>		
GLS, %	0.065	0.672
GRS, %	0.040	0.793

Πίνακας 38 - Μονομεταβλητή συσχέτιση παραμέτρων στη βασική εκτίμηση και στην επανεκτίμηση, με συμβάματα στην επανεκτίμηση (N=45). (Συνέχεια)

	R coefficient	P value
GCS, %	0.139	0.363
TWIST, °	0.049	0.748
TIME TO SYSTOLE, msec	-0.076	0.619
UNTWIST, %/sec	-0.166	0.277
TIME TO DIASTOLE, msec	-0.092	0.549
SRivr, %/sec	-0.213	0.161
CFR	-0.313	0.036
<u>Αλλαγές μετά τη διπυριδαμόλη</u>		
ΔEF, %	-0.065	0.672
ΔTAPSE, cm	-0.079	0.642
ΔTVSv, cm/sec	-0.276	0.126
ΔMAPSEsep, cm	-0.261	0.099
ΔMAPSElat, cm	0.015	0.928
ΔSm, m/sec	-0.302	0.078
ΔSl, m/sec	-0.293	0.088
ΔE/A	0.094	0.549
Δe', cm/sec	-0.112	0.529
ΔE/e'	-0.016	0.931
ΔGLS, %	0.179	0.239
ΔGRS, %	-0.056	0.720

Πίνακας 38 - Μονομεταβλητή συσχέτιση παραμέτρων στη βασική εκτίμηση και στην επανεκτίμηση, με συμβάματα στην επανεκτίμηση (N=45). (Συνέχεια)

	R coefficient	P value
Δ GCS, %	-0.135	0.384
Δ TWIST, °	0.153	0.321
Δ UNTWIST, %/sec	0.032	0.834
Δ SRivr, %/sec	-0.177	0.245

Οι αριθμητικές τιμές στον πίνακα, αντιπροσωπεύουν τον R συντελεστή συσχέτισης. Συντμήσεις: GFR=ρυθμός σπειραματικής διήθησης, Hb=αιμοσφαιρίνη, PTH=παραθορμόνη, HDL=υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, LDL=χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, TGL τριγλυκερίδια, EPO=ερυθροποιητίνη, α -MEA=αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, BMI=δείκτης μάζας σώματος, GLS=επιμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GRS=ακτινική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, GCS=κυκλωτερής παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, SRivr=ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας, κατά την ισοογκωτική της χάλαση, TWIST=μέγιστη στροφική παραμόρφωση της κορυφής της αριστερής κοιλίας κατά τη συστολή, UNTWIST=μέγιστος ρυθμός αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, TIME TO PEAK SYSTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη συστολική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, TIME TO PEAK DIASTOLE=χρόνος από την έναρξη της συστολής ως τη μέγιστη αποσυστροφή της αριστερής κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, CFR=στεφανιαία εφεδρεία ροής, LAVi=όγκος αριστερού κόλπου ανά BSA, LVEF=κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, TAPSE=συστολική κίνηση του τριγωνοκινικού δακτυλίου, MAPSEsep=συστολική κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, MAPSElat=συστολική κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, E/A=λόγος πρωτοδιαστολικής

διαμυροειδικής ροής με κολπική συστολή, Sm=συστολική ταχύτητα κίνησης του μυροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, Sl=συστολική ταχύτητα κίνησης του μυροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, TnSn=συστολική ταχύτητα του τριγωνικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler, IVRT=χρόνος ισοοκωτικής χάλασης, e'=πρωτοδιαστολική ταχύτητα του μυροειδικού δακτυλίου στο ιστικό Doppler, LVOT VTI=ολοκλήρωμα ταχυτήτων στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, EdecT=χρόνος επιβράδυνσης της πρωτοδιαστολικής διαμυροειδικής ροής, LVMI=μάζα αριστερής κοιλίας ανά BSA.

11. Συζήτηση αποτελεσμάτων μελέτης

11.1. Περιγραφή χαρακτηριστικών πληθυσμού

Η μελέτη αυτή αφορούσε ασθενείς με ΧΝΝ, σε σύγκριση με υγιή πληθυσμο. Πιο συγκεκριμένα, αφορούσε δύο ομάδες ασθενών με ΧΝΝ με όριο την τιμή του GFR 30ml/min/1.73m². Σύμφωνα με τον πίνακα 14, κατά βάση ο πληθυσμός των ασθενών με ΧΝΝ της μελέτης, ήταν άντρες (70%), μέσης ηλικίας 63 ετών. Οι ασθενείς αυτοί είχαν μέση τιμή BMI 27.1kg/m² και είχαν καλά ρυθμισμένη σε γενικές γραμμές την αρτηριακή τους πίεση (συστολική αρτηριακή πίεση 135mmHg διάμεση τιμή και διαστολική αρτηριακή πίεση 80mmHg διάμεση τιμή). Η ΧΝΝ των ασθενών αυτών, επιβεβαιώνεται με την τιμή της κρεατινίνης (2mg/dl διάμεση τιμή) και από τον GFR (30.5ml/min/1.73m² διάμεση τιμή). Οι ασθενείς αυτοί έχουν ήπια υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, εύρημα που εξηγείται από την υπέρταση και την πρόοδο της ΧΝΝ, καθώς όπως προαναφέρθηκε, σε γενικές γραμμές τα χαρακτηριστικά τους πλην της παρουσίας ΧΝΝ, είναι πολύ κοντά σε αυτά του γενικού πληθυσμού.

Σε σύγκριση με άλλες μελέτες που χρησιμοποίησαν ασθενείς με ΧΝΝ, παρατηρούμε ότι οι ασθενείς της παρούσας μελέτης, με βάση τα σωματομετρικά και τα

κλινικά τους χαρακτηριστικά, είναι πιο κοντά στον υγιή πληθυσμό, παρά σε παρόμοιους ασθενείς άλλων μελετών. Αυτό πιθανά οφείλεται στο ότι οι ασθενείς της μελέτης αυτής είχαν εντατικότερη και συχνότερη παρακολούθηση από τα αντίστοιχα εξειδικευμένα για τη νόσο, ιατρεία του νοσοκομείου στο οποίο πραγματοποιήθηκε η παρούσα μελέτη(164, 166, 179).

Όπως παρατηρούμε στον πίνακα 15, οι ασθενείς με ΧΝΝ της παρούσας μελέτης έχουν φυσιολογική στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR 2.98 μέση τιμή). Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τις μελέτες της στεφανιαίας ροής στον πληθυσμό αυτό. Πιο συγκεκριμένα, η μέση τιμή της CFR στις μελέτες αυτές, δεν ξεπερνούσε το 2.5. Ο υγιής πληθυσμός ως ομάδα ελέγχου στις μελέτες αυτές, είχε τιμές CFR>3-3.2. Όπως θα παρατηρήσει κανείς, οι ασθενείς με ΧΝΝ των μελετών αυτών, είχαν χειρότερα ρυθμισμένη την αρτηριακή τους πίεση (κυρίως τη δαστολική αρτηριακή πίεση), ήταν μεγαλύτερης μέσης ηλικίας και η τιμή της κρεατινίνης τους είτε ως μέση είτε ως διάμεση τιμή, ξεπερνούσε το 3mg/dl. Επίσης, η αριστερή κοιλία των ασθενών αυτών ήταν σαφώς πιο υπερτροφική από τους ασθενείς με ΧΝΝ της παρούσας μελέτης (οι οποίοι είχαν μέση τιμή μάζας 114gr/m²). Τέλος, τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών της δικής μας μελέτης, ήταν σαφώς καλύτερα των ασθενών των υπολοίπων μελετών με αντίστοιχο πληθυσμό(159, 176, 177, 180, 181). Φαίνεται δηλαδή, ότι οι ασθενείς της παρούσας μελέτης είχαν καλύτερες τιμές CFR, καθώς ο ίδιος ο πληθυσμός της μελέτης όπως έχει ήδη προαναφερθεί, ήταν πολύ καλά ρυθμισμένος και υπό στενή ιατρική παρακολούθηση, με αποτέλεσμα να μοιάζει με τον υγιή πληθυσμό. Αυτό σημαίνει ότι ακόμα και οι ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4, οι οποίοι θεωρείται ότι βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου, αν έχουν σωστή και εντατική παρακολούθηση και φυσικά υπό την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή, μπορούν να θεωρούνται σχεδόν

υγιείς με όρους στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας και άρα διαστολικής λειτουργίας (ασθενείς με στεφανιαία νόσο πρωτοεμφανιζόμενη ή χρόνια, έχουν αποκλειστεί τόσο από τις υπάρχουσες μελέτες, όσο και από την παρούσα μελέτη).

Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή εκφράζεται με τον υπολογισμό της μάζας της αριστερής κοιλίας με τη βοήθεια της ηχοκαρδιογραφικής εκτίμησης των ασθενών αυτών, θεωρείται ένας από τους κλασικότερους και σημαντικότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με ΧΝΝ και μάλιστα θεωρείται ότι ακόμα και σε ασθενείς που βρίσκονται υπό την βέλτιστη παρακολούθηση και φαρμακευτική αγωγή, αποτελεί δείκτη εξέλιξης της νόσου και επιδείνωσης του υπάρχοντος καρδιοεμφυσιακού συνδρόμου.

Οι παθοφυσιολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, γενικά χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: α) σχετιζόμενοι με το μεταφόρτιο, β) σχετιζόμενοι με το προφόρτιο και γ) παράγοντες που δεν σχετίζονται ούτε με το μεταφόρτιο ούτε με το προφόρτιο. Οι παράγοντες της πρώτης κατηγορίας αντιπροσωπεύονται ουσιαστικά από αύξηση στην συστηματική αρτηριακή αντίσταση, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και μειωμένη ευενδοτότητα των μεγάλων αγγείων, η οποία σχετίζεται με τις επασβεστώσεις στα αγγεία αυτά, παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό της ΧΝΝ. Συνολικά, η ύπαρξη αυτών των παραγόντων έχει ως τελικό αποτέλεσμα την πάχυνση των μυοκαρδιακών κυττάρων και τη συγκεντρική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με το οξειδωτικό stress και την ενεργοποίηση της οξειδάσης της ξανθίνης, όπως επίσης και της φωσφοδιεστεράσης, οδηγούν στη δημιουργία αποπτωτικών κυττάρων και κατά συνέπεια σε ίνωση του μυοκαρδίου. Η

ίνωση του μυοκαρδίου σε συνδυασμό με την υπερτροφία, οδηγούν σε προοδευτικό περιορισμό στη συσπαστικότητα της αριστερής κοιλίας και τελικά σε σκλήρυνση του μυοκαρδίου. Τελικά, προκαλείται και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Ίνωση προκαλείται επίσης και από την ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, όπως επίσης και από την έλλειψη σιδήρου και βιταμίνης D, ως επακόλουθα της ΧΝΝ. Παρά τον επιβεβλημένο έλεγχο όλων των παραγόντων κινδύνου (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης), το ποσοστό αιφνιδίου θανάτου στους ασθενείς με ΧΝΝ δεν παύει να είναι σημαντικό, γεγονός που επιβάλλει την παρακολούθηση και ρύθμιση και άλλων παραγόντων, όπως η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η μυοκαρδιακή ίνωση(182-192). Όπως είναι προφανές, ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης, αν και ήταν πολύ κοντά στο στάδιο 4 της ΧΝΝ, είχε πολύ ήπια υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, όπως προαναφέρθηκε. Αυτό αποτελεί ένα πολύ σημαντικό μήνυμα για τους ασθενείς αυτούς, καθώς φαίνεται ότι ακόμα και σε τόσο προχωρημένο στάδιο της νόσου, η εντατική παρακολούθηση και η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή με ουσίες που μπλοκάρουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, όχι μόνο μειώνουν την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, αλλά έχουν και επαρκή αντι-ινωτική δράση.

Στον πίνακα 15, φαίνεται επίσης ότι οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν ιδιαίτερη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή εκτιμάται τόσο από την κλινική εξέταση των ασθενών προ της ηχοκαρδιογραφικής μελέτης, όσο και από την ίδια την ηχοκαρδιογραφική μελέτη. Οι τιμές αυτές έρχονται σε αντίθεση με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, που θέλει τους ασθενείς με ΧΝΝ να έχουν από αρχόμενη διαστολική δυσλειτουργία, μέχρι πραγματικά αυξημένες πιέσεις πλήρωσης. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό, έχει ήδη εξηγηθεί στο παραπάνω κείμενο και ουσιαστικά

πρόκειται για το ίδιο παθοφυσιολογικό μονοπάτι, που έχει ως αρχή του την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, τη μυοκαρδιακή ίνωση και τη δράση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης(28, 66, 193-205).

Στον πίνακα 16, εκτιμώνται οι νεότεροι ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς με ΧΝΝ της παρούσας μελέτης. Ο πιο συχνά μελετημένος δείκτης μυοκαρδιακής παραμόρφωσης είναι το GLS (συνολική επιμήκης παραμόρφωση) της αριστερής κοιλίας. Πρόκειται για τον πιο εύκολα αναπαραγώγιμο ηχοκαρδιογραφικά δείκτη, γι' αυτό και έχει μελετηθεί σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών, ένας από τους οποίους είναι και οι ασθενείς με ΧΝΝ. Οι ασθενείς με ΧΝΝ της παρούσας μελέτης, έχουν τιμές GLS πολύ κοντά στις φυσιολογικές. Αυτό είναι πολύ σημαντικό, καθώς η τεχνική υπολογισμού ηχοκαρδιογραφικά του GLS είναι υπό αρκετή συζήτηση γενικώς, καθώς είναι δυνατόν να προκύψουν πολλά λάθη τεχνικής φύσεως και γι' αυτό το λόγο γίνονται συνεχείς προσπάθειες στη διεθνή βιβλιογραφία, για βελτίωση των προγραμμάτων υπολογισμού του(79, 80, 82, 85, 165, 169, 206, 207).

Το αποτέλεσμα αυτό, έρχεται σε αντίθεση με την ως τώρα βιβλιογραφία σχετικά με τον υπολογισμό του GLS σε ασθενείς με ΧΝΝ. Αν και η βιβλιογραφία αυτή είναι μικρή, εντούτοις έχει ως κοινή γραμμή ότι το GLS είναι μειωμένο στους ασθενείς με ΧΝΝ σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό και η μείωσή του, ακολουθεί μια γραμμική συσχέτιση με τον GFR. Αυτό σημαίνει, ότι όσο χειρότερος είναι ο GFR τόσο χειρότερο είναι αντίστοιχα και το GLS στους ασθενείς αυτούς. Με πιο απλά λόγια, όσο πιο προχωρημένο είναι το στάδιο της ΧΝΝ στο οποίο βρίσκεται ο ασθενής, τόσο χειρότερη είναι η συνολική επιμήκης κυρίως, παραμόρφωση της αριστερής του κοιλίας. Παθοφυσιολογικά, αυτό εξηγείται από την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, την

επικείμενη ίνωσή της και από τη διαταραχή της πρωτοδιαστολικής κυρίως χάλασής της. Και οι τρεις αυτοί προαναφερθέντες και αλληλένδετοι παράγοντες, οδηγούν σε βλάβη της μυοκαρδιακής ίνας και του σαρκομεριδίου, με αποτέλεσμα τη μη ικανοποιητική βράχυνσή της στον επιμήκη άξονά της. Έχει μάλιστα δειχτεί, ότι το GLS είναι και ο πρωιμότερος δείκτης συστολικής και υπό προϋποθέσεις διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς αυτούς και μάλιστα υποστρέφει με τη βελτίωση της νεφρικής νόσου είτε μετά από φαρμακευτική παρέμβαση είτε μετά από απλή ρύθμιση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου είτε με παρεμβάσεις οριστικές ή μη, όπως η περιτοναϊκή κάθαρση, η αιμοκάθαρση, ακόμα και η μεταμόσχευση νεφρού. Το GLS είναι μελετημένο σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ, τόσο μεταξύ τους, όσο και σε σχέση με υγιή πληθυσμό(167, 169, 170, 173, 174, 208-214). Κι εδώ, η εξήγηση φαίνεται να είναι η επιλογή του πληθυσμού της παρούσας μελέτης. Φαίνεται για πρώτη φορά, ότι τελικά το πιο σημαντικό γεγονός στην πορεία της εξέλιξης της ΧΝΝ από στάδιο σε στάδιο, είναι η εντατική παρακολούθηση και ρύθμιση των αναστρέψιμων αιτίων της ΧΝΝ, η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και η γενικότερη αυστηρή ρύθμιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών με ΧΝΝ. Δηλαδή, όσο πιο κοντά είναι τα χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών, ανεξαρτήτως σταδίου της ΧΝΝ, με τον υγιή πληθυσμό, τόσο πιο πιθανό είναι αυτοί οι ασθενείς να έχουν καλύτερη συστολική και διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, με εξαίρεση τη μυοκαρδιακή μάζα, που φαίνεται ότι είναι αναπόφευκτο να αυξάνεται ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Κι εδώ μάλλον φαίνεται ότι η προηγούμενη προσέγγιση μπορεί να έχει όφελος για τον πληθυσμό αυτό, καθώς η προσεκτικότερη ρύθμιση των ασθενών αυτών, πιθανώς να επιβραδύνει την εξέλιξη της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και άρα και της διαταραχής χάλασης και της μυοκαρδιακής ίνωσης.

Όπως επίσης φαίνεται στον πίνακα 16, τόσο το TWIST όσο και το UNTWIST της αριστερής κοιλίας, είναι πολύ ήπια επηρεασμένα στους ασθενείς με ΧΝΝ της παρούσας μελέτης, σε τιμές οριακά ίδιες με του γενικού πληθυσμού. Από όσο είναι γνωστό, πρόκειται για την πρώτη φορά που εξετάζεται η στροφική και αντιστροφική κίνηση της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΧΝΝ και το αντίκτυπό της στην συστολική και στη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς αυτούς. Ως τώρα, τα μόνα δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία, έρχονται από τη μελέτη των Panoulas et al. Εκεί φαίνεται ξεκάθαρα ότι η στροφική κίνηση της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς με ΧΝΝ, έχει γραμμική συσχέτιση με το στάδιο της νεφρικής νόσου. Η παρούσα μελέτη, έρχεται να επικυρώσει τα προηγούμενα αυτά αποτελέσματα, αλλά υπάρχει μια διαφορά. Η μεθοδολογία υπολογισμού του TWIST ήταν διαφορετική. Στη μελέτη των Panoulas et al, το TWIST υπολογίστηκε ως η αριθμητική διαφορά μεταξύ της στροφικής κίνησης της κορυφής και της στροφικής κίνησης της βάσης της αριστερής κοιλίας στον εγκάρσιο άξονα, με τη βοήθεια ειδικού υπολογιστικού προγράμματος. Η στροφική κίνηση της κορυφής (στρέψη), γίνεται με αντιωρολογιακή φορά σε σχέση με τη βάση της καρδιάς, όπως έχει ήδη αναφερθεί στο αντίστοιχο κεφάλαιο του γενικού μέρους του παρόντος συγγράματος. Έτσι, το TWIST της κορυφής της αριστερής κοιλίας μετράται με θετικές τιμές, ενώ αντίθετα, η στρέψη της βάσης, μετράται με αρνητικές τιμές και άρα το τελικό αποτέλεσμα της διαφοράς τους έχει μεγαλύτερες τιμές από αυτές της παρούσας μελέτης. Παρόλα αυτά, είχε αποφασιστεί ότι θα χρησιμοποιηθεί μόνο το TWIST της κορυφής, καθώς η διεθνής βιβλιογραφία εξηγεί ότι το αντίστοιχο TWIST της βάσης της καρδιάς, εξαρτάται και επηρεάζεται κατά πολύ από την ηλικία των ασθενών στους οποίους γίνεται η εκτίμηση. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη των

Rapoulas et al και θεωρείται αρκετά ισχυρός συγχυτικός παράγοντας στη διεθνή βιβλιογραφία και έτσι αποφεύχθηκε στην παρούσα μελέτη(144, 167, 215).

Την πορεία του TWIST ακολουθεί και το UNTWIST. Αυτό σημαίνει ότι κι εδώ οι τιμές είναι εντός του φυσιολογικού για το γενικό πληθυσμό. Από όσο γνωρίζει ο γράφων, δεν υπάρχουν αντίστοιχα βιβλιογραφικά δεδομένα για το UNTWIST στους ασθενείς με ΧΝΝ στη διεθνή βιβλιογραφία και πρόκειται για την πρώτη ουσιαστικά μελέτη η οποία εξάγει δεδομένα σχετικά με το ρυθμό αποσυστροφής της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς αυτούς. Ο λόγος που φαίνεται να μην υπάρχουν δεδομένα, είναι κατά πάσα πιθανότητα τεχνικός, καθώς υπάρχουν κατά καιρούς διάφορες εκδοχές για το σωστό ηχοκαρδιογραφικό υπολογισμό του UNTWIST, ένας από τους οποίους είναι κι αυτός που αναφέρθηκε στο πρωτόκολλο της μελέτης ότι θα χρησιμοποιηθεί. Η λογική χρήσης αυτής της συγκεκριμένης μεθόδου υπολογισμού του UNTWIST, οφείλεται στην ίδια συλλογιστική από τη βιβλιογραφία, του υπολογισμού του e' , ως το πρωτοδιαστολικό κύμα στο ιστικό Doppler. Παλαιότερα δε, είχε γίνει και προσπάθεια να αντικατασταθεί η μέθοδος E/e' για τον υπολογισμό των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, με τη μέθοδο $E/UNTWIST$ (με τη μέθοδο της παρούσας μελέτης), αλλά λόγω της πολυπλοκότητας της μεθόδου, δεν απέκτησε ποτέ ουσιαστικά πολλά δεδομένα. Οι τιμές του UNTWIST στους ασθενείς της παρούσας μελέτης, είναι κοντά στον υγιή πληθυσμό. Αυτό, όπως και σε προηγούμενες περιπτώσεις, εικάζεται ότι οφείλεται στην καλή ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου στους ασθενείς αυτούς και στην εντατική παρακολούθησή τους, σε συνδυασμό με τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή(79, 80, 111, 112, 142-144, 173, 215-223).

11.2. Σύγκριση μεταξύ υποομάδων ασθενών με ΧΝΝ

Οι δύο ομάδες ασθενών, αποτελούνται κατά βάση από άντρες μέσης ηλικίας. Επίσης, οι ασθενείς σε χειρότερο στάδιο ΧΝΝ ($GFR \leq 30 \text{ml/min/1.73m}^2$), όπως αναμένεται κλινικά, έχουν χειρότερη κρεατινίνη και GFR. Ως παθοφυσιολογικό επακόλουθο, οι ασθενείς αυτοί έχουν χειρότερη πρωτεϊνουρία και φαίνεται να είναι περισσότερο υπερτασικοί, σε σχέση με τους ασθενείς με $GFR > 30 \text{ml/min/1.73m}^2$. Το ίδιο ισχύει και για τη μάζα της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή εκτιμάται ηχοκαρδιογραφικά. Οι ασθενείς με χειρότερο GFR έχουν σε μεγαλύτερο ποσοστό υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, εύρημα απόλυτα συμβατό με την υπάρχουσα βιβλιογραφία και με την παθοφυσιολογία της ΧΝΝ και της αρτηριακής υπέρτασης (πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς), σχετικά με το καρδιονεφρικό σύνδρομο. Φαίνεται ότι για ασθενείς με ΧΝΝ με $GFR > 30 \text{ml/min/1.73m}^2$, η επικράτηση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας είναι 16-31%, ποσοστό το οποίο γίνεται θεαματικά υψηλότερο όταν ο GFR είναι $\leq 30 \text{ml/min/1.73m}^2$ (60-75%) και ακόμα χειρότερο, όταν ο ασθενής ενταχτεί πλέον σε πρόγραμμα αιμοκάθαρσης ή περιτοναϊκής κάθαρσης (90%)(191, 192, 208). Στον πίνακα 17 επίσης, παρατηρούμε ότι οι ασθενείς με τη χειρότερη νεφρική λειτουργία, είχαν και χαμηλότερο BMI. Αν και αποτελεί εικασία, το φαινόμενο αυτό, το πιθανότερο να οφείλεται στην καχεξία που προκαλεί η νόσος στην εξέλιξή της. Τα δεδομένα της βιβλιογραφίας για το θέμα αυτό, είναι αρκετά αντιφατικά. Φαίνεται ότι στον υγιή κατά τα άλλα πληθυσμό, δηλαδή σε ανθρώπους που ως τώρα δεν έχουν εμφανίσει κάποιο νόσημα του καρδιαγγειακού, η παχυσαρκία αποτελεί έναν δυσμενή παράγοντα κινδύνου. Όμως, όταν πλέον εμφανιστεί κάποιο συστηματικό νόσημα, όπως στεφανιαία νόσος, ΧΝΝ ή κάποιο άλλο, η σχετική διατήρηση του βάρους του ασθενούς, αποτελεί θετικό προγνωστικό παράγοντα, καθώς ο ασθενής φαίνεται να αποφεύγει την

επακόλουθη καχεξία. Αντίθετα, οι ασθενείς που πάσχουν από κάποιο συστηματικό νόσημα και έχουν άψογη ρύθμιση των παραγόντων κίνδυνου για νοσήματα του καρδιαγγειακού, όπως επίσης και του ίδιου του βασικού τους νοσήματος, όπως οι ασθενείς της παρούσας μελέτης, οφείλουν να έχουν σχετικά χαμηλό BMI, καθώς σε αυτήν την περίπτωση, η παχυσαρκία ακολουθεί τη λογική του υγιούς πληθυσμού και θεωρείται παράγοντας κινδύνου για νοσήματα του καρδιαγγειακού. Στην παρούσα μελέτη όπως έχει προαναφερθεί, οι συγκεκριμένοι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν κλινικά χαρακτηριστικά παρόμοια με τον φερόμενο και ως υγιή πληθυσμό, εντούτοις έχουν μειωμένο BMI. Το εύρημα αυτό, έρχεται σε συμφωνία με τα λιγοστά δεδομένα που έχουμε στη διεθνή βιβλιογραφία για το θέμα αυτό(224-227).

Στον πίνακα 18, παρατηρούμε τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών με ΧΝΝ της παρούσας μελέτης, με βάση τα βασικά ηχοκαρδιογραφικά τους χαρακτηριστικά. Το πιο σημαντικό εύρημα, είναι ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της CFR μεταξύ των δύο ομάδων. Αυτό έρχεται σε γενικές γραμμές σε αντίθεση με την υπάρχουσα λιγοστή βιβλιογραφία για το θέμα αυτό. Είναι γνωστό ότι η CFR είναι χειρότερη με την πρόοδο της ΧΝΝ και μάλιστα έχει γραμμική συσχέτιση με τον GFR. Επίσης, οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν σταθερά χαμηλότερη CFR, ανεξαρτήτως σταδίου της νόσου, σε σχέση με υγιή πληθυσμό προσαρμοσμένο στην ηλικία, το φύλο και τους παράγοντες κινδύνου. Αυτό σημαίνει, ότι σε σύγκριση ασθενών με ΧΝΝ και υπερτασικών ασθενών ίδιας ηλικίας και φύλου, οι πρώτοι έχουν χειρότερη CFR, που σημαίνει ότι η ΧΝΝ έχει σαφή επίδραση στη μικροαγγειακή κυκλοφορία των ασθενών αυτών, ειδικά αν δεν έχει γίνει και βελτιστοποίηση των παραγόντων κινδύνου με συντηρητικά ή φαρμακευτικά μέτρα(159, 176, 177, 180, 181, 228).

Στην παρούσα μελέτη, οι δύο κατηγορίες ασθενών, έχουν μη στατιστικά σημαντική διαφορά στην CFR. Επιπρόσθετα δε, οι τιμές της CFR και για τις δύο ομάδες πληθυσμού, ήταν πολύ κοντά στις τιμές του γενικού πληθυσμού. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί με δύο τρόπους. Πρώτον, αν και μιλάμε για δύο κατηγορίες ασθενών, με $GFR > 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ η πρώτη και με $GFR \leq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ η δεύτερη, όπως έχουμε δει από προηγούμενη ανάλυση, η μέση τιμή του GFR για το σύνολο του πληθυσμού είναι $30.5 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Αυτό σημαίνει, ότι τελικά οι ασθενείς δεν έχουν μάλλον μεγάλη διαφορά στη XNN και άρα αναμένεται η επιβάρυνση της μικροαγγειακής τους κυκλοφορίας από τη XNN να είναι μάλλον ίδια. Δεύτερον, όπως έχει ήδη αναφερθεί, αυτοί οι ασθενείς είχαν πολύ εντατική παρακολούθηση και βέλτιστη ρύθμιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και άρα, αν εξαιρεθεί η XNN σαν τροποποιητικός παράγοντας, αυτοί οι ασθενείς ήταν πολύ κοντά στο γενικό υγιή πληθυσμό.

Το δεύτερο σημαντικό συμπέρασμα, είναι ότι μεταξύ των ασθενών των δύο κατηγοριών δεν υπάρχουν ουσιαστικά στατιστικά σημαντικές διαφορές στους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας. Αυτό φαίνεται να έρχεται σε αντίθεση θεωρητικά με τη διεθνή βιβλιογραφία. Όσο πιο ανελαστική και μη διατατή γίνεται η αριστερή κοιλία με τη χρόνια ινωτική συμπεριφορά της XNN, τόσο χειρότερη είναι και η διαστολική λειτουργία των ασθενών. Στην περίπτωση των ασθενών της παρούσας μελέτης, όπως έχει προαναφερθεί, οι δύο ομάδες πληθυσμού είναι πολύ κοντά κατά μέσο όρο σε στάδιο της νόσου, όποτε είναι και μικρές οι διαφορές στο ουσιαστικό λειτουργικό τους στάδιο και δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους υπερηχογραφικούς δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας. Παρόλα αυτά, διαφαίνεται να υπάρχει τάση επιδείνωσης των δεικτών αυτών, όσο η νεφρική

λειτουργία χειροτερεύει, τόσο στους ασθενείς της παρούσας μελέτης, όσο και στη διεθνή βιβλιογραφία(28, 193, 195, 196, 198, 208, 229-239). Εικάζεται ότι αν το δείγμα της μελέτης ήταν μεγαλύτερο και από τις δύο ομάδες πληθυσμού, το τελικό εύρημα θα ήταν πλήρως συμβατό με τη διεθνή βιβλιογραφία και οι διαφορές μεταξύ των δύο υποομάδων, θα ήταν εμφανείς. Μια ακόμα λογική εξήγηση για το αποτέλεσμα αυτό, είναι ότι στο πλαίσιο της ρύθμισης των διαφόρων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, οι ασθενείς και των δύο υποομάδων, λαμβάνουν αγωγή με αντιυπερτασικά σκευάσματα, τα οποία είναι δεδομένο ότι βελτιώνουν τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, είτε μέσω της αντι-ινωτικής τους δράσης είτε μέσω της αυξημένης διαστολικής περιόδου που προκαλούν φαρμακευτικά είτε μέσω της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας που προκαλούν είτε τέλος μέσω της ελάττωσης του προφορτίου και του μεταφορτίου.

Στον πίνακα 19, φαίνεται η σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών με ΧΝΝ, της μελέτης, σε σχέση με τους νεότερους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες μυοκαρδιακής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Θα δούμε ότι κι εδώ δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη διεθνή βιβλιογραφία. Αυτό θα μπορούσε να έχει τις κάτωθι εξηγήσεις. Πρώτον, το δείγμα πληθυσμού και για τις δύο ομάδες ασθενών με ΧΝΝ είναι σχετικά μικρό (30 άτομα για κάθε υποομάδα), οπότε τα συμπεράσματα μπορεί να επηρεάζονται από το επακόλουθο σφάλμα επιλογής ασθενών. Δεύτερον, η μέθοδος εκτίμησης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, με τη βοήθεια της τεχνολογίας speckle tracking, μπορεί να έχει τεχνικά προβλήματα και τα αποτελέσματα να μην είναι τα αναμενόμενα, αν και όπως έχει ήδη αναφερθεί στο κεφάλαιο της στατιστικής ανάλυσης, δεν υπήρχε στατιστική απόκλιση μεταξύ των τιμών διαφόρων δεικτών μυοκαρδιακής παραμόρφωσης, μετά

από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις από τον ίδιο χειριστή, που σημαίνει ότι για τα αποτελέσματα όπως και να εξηγούνται, δεν υπήρχαν περαιτέρω τεχνικά σφάλματα. Τρίτον, η βιβλιογραφία της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΧΝΝ, είναι πολύ μικρή για να μπορούν να εξαχθούν απόλυτα ακριβή συμπεράσματα. Φαίνεται πάντως να υπάρχει τάση επιδείνωσης του GLS (ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος δείκτης μυοκαρδιακής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας), με την αντίστοιχη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης υποκλινικής επιδείνωσης των ασθενών αυτών.

Τέλος, για κάποιους δείκτες όπως το Creak και το Ctime, δεν υπάρχει καθόλου βιβλιογραφία σε ασθενείς με ΧΝΝ, όποτε αν και φαίνεται να υπάρχει η τάση να επιδεινώνονται με την πρόοδο της νόσου, τα αποτελέσματα θα πρέπει να αποτελέσουν θέμα συζήτησης στο μέλλον, αν θα υπάρξει σχετική βιβλιογραφία. Παθοφυσιολογικά πάντως είναι αποδεκτά τα αποτελέσματα, αν και σίγουρα χρειάζεται μελέτη μεγαλύτερου αριθμού ασθενών στο μέλλον, καθώς η επιδείνωση της ικανότητας χάλασης της αριστερής κοιλίας, προκαλεί μειωμένη ικανότητα δύναμης αναρρόφησης και κατά συνέπεια κατά τη διάρκεια της συστολής δεν είναι ικανή πλέον η αριστερή κοιλία να πετύχει ενδογενώς τις κατάλληλες πιέσεις κατά τη διάρκεια της ισοογκωτικής σύσπασής της κυρίως(169, 170, 173, 208, 209, 213, 214).

11.3. Σύγκριση μεταξύ ασθενών με ΧΝΝ και υγιούς πληθυσμού

Οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν μεγαλύτερη μάζα αριστερής κοιλίας, εύρημα συμβατό με τη διεθνή βιβλιογραφία. Είναι γνωστή η επίδραση της ΧΝΝ στη μυοκαρδιακή υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, με συνεπακόλουθη αύξηση της μυοκαρδιακής μάζας, η οποία οφείλεται αφενός μεν στο αυξημένο μεταφόρτιο

αφετέρου δε στην ίδια τη σκλήρυνση του μυοκαρδίου, κυρίως ως αποτέλεσμα της εναπόθεσης μεταβολιτών του ασβεστίου. Παράλληλα, παρατηρούμε σε αναλογία με το προηγούμενο εύρημα, ότι γενικά οι ασθενείς με ΧΝΝ είναι περισσότερο υπερτασικοί σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, αν και μεταξύ τους δεν έχουν ουσιαστικές διαφορές στην αρτηριακή πίεση(31, 186, 233, 240).

Η CFR έχει σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ και του υγιούς πληθυσμού. Αυτό έρχεται σε απόλυτη συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία και αν και μεταξύ τους οι δύο υποομάδες ασθενών με ΧΝΝ δεν έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά στη CFR, όταν γίνεται σύγκριση αυτή η διαφορά είναι πραγματική και στατιστικά σημαντική. Η κακή μικροαγγειακή κυκλοφορία των ασθενών με ΧΝΝ, φαίνεται να οφείλεται στην ίδια την εξέλιξη της νόσου, η οποία προκαλεί ίνωση στο μυοκάρδιο και διαταραχές στα προϊόντα μεταβολισμού των οστών με συνεπακόλουθες επασβεστώσεις τόσο στο τοίχωμα των στεφανιαίων αγγείων, όσο και στις επιφάνειες των βαλβίδων. Η διαφορά στη CFR μπορεί επιπλέον να εξηγηθεί από τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν αυξημένη πιθανότητα για παθολογία στο μεταβολισμό των λιπιδίων, με αποτέλεσμα να προκαλείται σε μεγαλύτερο βαθμό αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων. Η σχέση στεφανιαίας νόσου και διαταραχής στη μικροαγγειακή κυκλοφορία της αριστερής κοιλίας είναι γνωστή. Σε περίπτωση αθηροσκλήρωσης των επικαρδιακών στεφανιαίων αγγείων, όχι μόνο περιορίζεται η ροή προς την μικροαγγειακή κυκλοφορία, της οποίας το αγγειακό δίκτυο μπορεί να έχει εξαπλάσια διάμετρο στην άσκηση σε σχέση με την ηρεμία, αλλά με την επίδραση τόσο της ΧΝΝ άμεσα, όσο και του σακχαρώδους διαβήτη (ως παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου) έμμεσα, δεν επιτυγχάνεται η μέγιστη

αγγειοδιαστολή κατά την άσκηση, με αποτέλεσμα εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων(24, 29, 161, 180-182, 241-243).

Οι ασθενείς με ΧΝΝ, έχουν χειρότερη διαστολική λειτουργία σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, γεγονός το οποίο έρχεται σε απόλυτη συμφωνία, τόσο με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, όσο και με την παθοφυσιολογία της ΧΝΝ, η οποία έχει εξηγηθεί αναλυτικότερα σε προηγούμενο κεφάλαιο του παρόντος συγγράματος. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να σημειωθεί ότι αν και η τιμή του E/e' , ο οποίος είναι και ο πιο κλασικός δείκτης εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, ήταν χειρότερη στους ασθενείς με ΧΝΝ σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, αυτό ουσιαστικά συνέβαινε μόνο κατά απόλυτη αριθμητική τιμή (με στατιστικό σημαντικό τρόπο), χωρίς ουσιαστικό αντίκτυπο στον ασθενή. Το ίδιο ισχύει και για τον ηχοκαρδιογραφικό δείκτη $EdecT$ (υπαρκτή, αλλά μη σημαντική διαφορά). Στην πραγματικότητα, τόσο για τους ασθενείς με ΧΝΝ, όσο και για τον υγιή πληθυσμό, οι τιμές του E/e' ήταν εντός φυσιολογικών και αποδεκτών ορίων. Με αυτό τον τρόπο, εξάγονται δύο βασικά συμπεράσματα. Πρώτον, ότι έχει μέγιστη σημασία η επιλογή των ασθενών και η εντατική τους παρακολούθηση και θεραπεία, γιατί αν και στην παρούσα μελέτη πρόκειται για ασθενείς με μέση τιμή GFR $30.5ml/min/1.73m^2$, τα χαρακτηριστικά τους είναι αρκετά όμοια με τον υγιή πληθυσμό και φαίνεται ότι τελικά μόνο η επίδραση της ΧΝΝ έχει επίδραση στους κλινικοεργαστηριακούς και ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες. Δεύτερον, η όποια επιδείνωση στους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας, θα μπορούσε να έχει προβλεπτική αξία για μελλοντικά συμβάματα, καθώς εκεί αντικατοπτρίζεται η επίδραση της ΧΝΝ στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας των ασθενών αυτών. Πιο απλά, σε ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ, οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί

κι έχουν υπό συντηρητική ή φαρμακευτική αντιμετώπιση τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, μόνη η παρουσία της ΧΝΝ και των μεταβολικών της διαταραχών αρκεί να προκαλέσει διαταραχή στη μυοκαρδιακή χάλαση της αριστερής κοιλίας και κατά συνέπεια στη διαστολική της λειτουργία, με αποτέλεσμα την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων(113, 143, 232, 238). Οι δύο ομάδες ασθενών, δεν έχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους, στους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Δεν γίνεται από αυτά τα δεδομένα όμως να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, καθώς για μία τόσο απαιτητική τεχνικά μέθοδο ακριβείας, ήταν μικρός ο αριθμός των ασθενών που ήταν υπό μελέτη.

11.4. Επίδραση της χορήγησης διπυριδαμόλης σε ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες, σε ασθενείς με ΧΝΝ

Μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης στο πλαίσιο διερεύνησης της στεφανιαίας εφεδρείας ροής σε όλο τον πληθυσμό των ασθενών της παρούσας μελέτης, υπάρχει συνολική βελτίωση τόσο των ηχοκαρδιογραφικών δεικτών εκτίμησης της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, όσο και της διαστολικής της λειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, βελτιώνεται σημαντικά μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης. Το ίδιο ισχύει και για άλλους δείκτες παρόμοιας παθοφυσιολογικής λογικής (LVOT VTI, MPI, MAPSE, SI, Sm). Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για τη λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας στον ίδιο αυτό πληθυσμό, όπως αυτή εκτιμάται με τον δείκτη TvSv του ιστικού Doppler. Όλες οι μεταβολές προς τη βελτίωση, είναι στατιστικά σημαντικές ($p < 0.05$ για όλες τις μεταβλητές). Αυτό σημαίνει, ότι η διπυριδαμόλη μπορεί να αποτελεί μία καλή διαγνωστική εξέταση για την εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς με

XNN. Επίσης, το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε άμεση συνάφεια με την προαναφερθείσα φυσιολογική στεφανιαία εφεδρεία ροής στους ασθενείς αυτούς. Η διπυριδαμόλη, με το μηχανισμό της στεφανιαίας υποκλοπής με τον οποίο δρα στο μικροαγγειακό δίκτυο, φαίνεται να βελτιώνει τελικά τη συσπαστικότητα της αριστερής κοιλίας, κυρίως μειώνοντας τον τελοσυστολικό όγκο της, προκαλώντας προφανώς πιο έντονη σύσπαση και μικρότερο προφόρτιο. Αν και όπως έχει προαναφερθεί, υπάρχουν λίγες μελέτες της CFR στους ασθενείς με XNN, όσο έχουμε τη γνώση, πρόκειται για την πρώτη μελέτη, η οποία συγκρίνει ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, προ και μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, στους ασθενείς αυτούς.

Αντίστοιχα, το ίδιο ισχύει για τους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, όλοι οι δείκτες φαίνεται να βελτιώνονται σημαντικά. Αυτό που είναι πραγματικά ενδιαφέρον, είναι ο λόγος E/e' . Φαίνεται ότι αν και όλοι οι κλασικοί ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, βελτιώνονται μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, ο δείκτης E/e' , ο οποίος όπως έχει αναφερθεί, αποτελεί και τον κλασικότερο όλων στην εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντικές μεταβολές. Αυτό πιθανώς εξηγείται από την συνολική βελτίωση των δεικτών που τον αποτελούν. Παρόλα αυτά, αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι αν και οι μεταβολή του μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης είναι μη στατιστικά σημαντική, παρατηρείται μια τάση βελτίωσής του, που σε γενικές γραμμές ακολουθεί την πορεία των υπολοίπων δεικτών διαστολικής λειτουργίας. Βλέπουμε συμπερασματικά, ότι μετά τη χορήγηση της διπυριδαμόλης η διαστολική λειτουργία των ασθενών με XNN φαίνεται να βελτιώνεται, γεγονός που εξηγείται από την ταυτόχρονη βελτίωση και της στεφανιαίας εφεδρείας ροής στους ασθενείς αυτούς.

Όσο έχουμε τη γνώση, πρόκειται για την πρώτη μελέτη η οποία συγκρίνει ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, προ και μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, στους ασθενείς αυτούς.

Αντίστοιχα με τα αποτελέσματα του πίνακα 23, παρατηρούμε στον πίνακα 24 τις αλλαγές που προκαλεί η χορήγηση διπυριδαμόλης σε όλο τον πληθυσμό ασθενών με ΧΝΝ, σε σχέση με τους νεότερους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες μυοκαρδιακής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Όλοι οι δείκτες δείχνουν να βελτιώνονται μετά τη χορήγηση της διπυριδαμόλης. Το GLS και το GCS βελτιώνονται σημαντικά. Το ίδιο συμβαίνει και με το UNTWIST, τον πιο σημαντικό νεότερο ηχοκαρδιογραφικό δείκτη εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (για όλους τους προαναφερθέντες δείκτες $p < 0.05$). Το TWIST δεν είχε μεν στατιστικά σημαντική αλλαγή μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, αλλά είχε κι αυτό την τάση να βελιώνεται. Τα αποτελέσματα των πινάκων 23 και 24, έρχονται σε πλήρη συμφωνία μεταξύ τους και όσο έχουμε τη γνώση, πρόκειται για την πρώτη μελέτη η οποία συγκρίνει νεότερους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες μυοκαρδιακής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, προ και μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, σε ασθενείς με ΧΝΝ. Όπως έχει προαναφερθεί, μελέτες που να συγκρίνουν ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες μεταξύ πληθυσμών με ΧΝΝ, έχουν υπάρξει. Επίσης υπήρξαν μελέτες που να υπολογίζουν και να συγκρίνουν το CFR μεταξύ των διαφόρων υποπληθυσμών της ΧΝΝ, όπως και να συγκρίνουν τους νεότερους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες μυοκαρδιακής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, στους ασθενείς αυτούς. Στη μελέτη αυτή, προχωρήσαμε και στη σύγκριση των διαφόρων αυτών μεταβλητών, μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, ενοποιώντας τα ήδη υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα και επεκτείνοντάς τα. Πιστεύουμε ότι υπήρξαν δύο λόγοι που μέχρι τώρα δεν είχε πραγματοποιηθεί αυτό στη βιβλιογραφία. Ο πρώτος

λόγος ήταν η μη υπάρξη αυτοματοποιημένων υπολογιστικών προγραμμάτων για μελέτη παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας μέχρι πρόσφατα, γεγονός που καθιστούσε την ανάλυση των μεταβλητών αυτών αρκετά υποκειμενική και δεύτερον ότι η επιπλέον μελέτη αυτών των δεδομένων, θα αύξανε τον συνολικό χρόνο διενέργειας της εξέτασης στο τέλος της οποίας θα γινόταν η χορήγηση της διπυριδαμόλης. Όπως έχει αναφερθεί στο κεφάλαιο που περιγράφεται το ηχοκαρδιογραφικό πρωτόκολλο της συγκεκριμένης μελέτης, ο συνολικός χρόνος κατά ασθενή στο εργαστήριό μας, δεν ξεπερνούσε ποτέ συνολικά τα 30 λεπτά (πλήρης ηχοκαρδιογραφική μελέτη και εκτίμηση ζωτικών σημείων-τοποθέτηση φλεβικού καθετήρα-χορήγηση διπυριδαμόλης για 6 λεπτά συνολικά-ηχοκαρδιογραφική επανεκτίμηση μετά το τέλος της χορήγησης της διπυριδαμόλης).

Στους πίνακες 25 και 26, παρατηρούμε τις διαφορές στους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας μεταξύ των δύο υποομάδων ασθενών με ΧΝΝ μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης. Αν και η διπυριδαμόλη προκαλεί αλλαγές στους περισσότερους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες εκτίμησης της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, αυτή η διαφορά δεν φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο πληθυσμών. Υπάρχουν δύο πιθανές εξηγήσεις γι' αυτό το γεγονός. Η πρώτη είναι ότι το συνολικό δείγμα ασθενών της μελέτης αυτής είναι μικρό και η δεύτερη είναι ότι αν και οι ασθενείς κατά μέσο όρο είχαν σημαντική ΧΝΝ προχωρημένου σταδίου, ήταν εντούτοις καλά ρυθμισμένοι σε σχέση τόσο με κλινική παρακολούθηση όσο και με φαρμακευτική αντιμετώπιση των διαφόρων παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Όσο έχουμε τη γνώση, πρόκειται για την πρώτη μελέτη η οποία συγκρίνει ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες (κλασικούς και νεότερους) εκτίμησης της συστολικής και

διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΧΝΝ, τόσο πριν όσο και μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης (σε συσχέτιση μεταξύ τους) κι επίσης είναι η πρώτη μελέτη που συγκρίνει αυτά τα αποτελέσματα, ξεχωριστά σε δύο υποομάδες ασθενών με ΧΝΝ (με βάση τον GFR, την ηλικία και το φύλο των ασθενών αυτών).

11.5. Επίδραση της χορήγησης διπυριδαμόλης σε ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες, μεταξύ ασθενών με ΧΝΝ και υγιούς πληθυσμού

Η διπυριδαμόλη προκαλεί σημαντικές στατιστικά μεταβολές σε αρκετούς δείκτες συστολικής και διαστολικής λειτουργίας και στις δύο ομάδες πληθυσμού. Η σύγκριση όμως μεταξύ των ίδιων μεταβλητών για τις δύο ομάδες πληθυσμού δεν έχει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, παρά μόνο όσον αφορά σε μεταβολές στην καρδιακή συχνότητα. Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές για το θέμα αυτό, αλλά οι πιθανές εξηγήσεις είναι οι εξής: α) το δείγμα του πληθυσμού είναι μικρό, καθώς μπορεί στη σύγκριση μεταξύ των δύο πληθυσμών, να μην υπάρχει εμφανής διαφορά, η τάση όμως είναι ο υγιής πληθυσμός να έχει περισσότερη βελτίωση των υπερηχοκαρδιογραφικών αυτών τιμών σε σχέση με τον πληθυσμό ασθενών με ΧΝΝ, β) μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, επιτυγχάνεται καλύτερη διαφορική πίεση στον υγιή πληθυσμό σε σχέση με τον πληθυσμό ασθενών με ΧΝΝ, αν και η διαφορά μεταξύ τους είναι μη στατιστικά σημαντική. Αυτό σημαίνει ότι στον υγιή πληθυσμό επιτυγχάνεται μεγαλύτερη αγγειοδιαστολή σε σχέση με τους ΧΝΝ ασθενείς, οι οποίοι αν και όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι μεν καλά ρυθμισμένοι και είναι πολύ κοντά στα χαρακτηριστικά τους στο υγιές δείγμα πληθυσμού, δεν παύει όμως να είναι ασθενείς με ΧΝΝ, με συνυπάρχουσα μεγαλύτερη μάζα και σκληρία της αριστερής κοιλίας και άρα μικρότερη ενδογενή ικανότητα για αγγειοδιαστολή. Το φαινόμενο αυτό με κάποιον

τρόπο επιβεβαιώνεται με το κλάσμα εξώθησης, το οποίο μετά τη χορήγηση της διπυριδαμόλης βελτιώνεται περισσότερο στον υγιή πληθυσμό (αν και με μη στατιστικά σημαντικό τρόπο), καθώς μεγαλώνει ο τελοδιαστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας, γεγονός που αντανακλά σε μεγαλύτερη αγγειοδιαστολή κατά τη χορήγηση της διπυριδαμόλης. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το CFR στον υγιή πληθυσμό είναι μεγαλύτερο σε σχέση με τον πληθυσμό ασθενών με ΧΝΝ, το οποίο αντανακλά με σαφήνεια την μεγαλύτερη ικανότητα των υγιών ατόμων να πετύχουν αγγειοδιαστολή με τη χορήγηση διπυριδαμόλης.

Στον πίνακα 28 φαίνεται η επίδραση της χορήγησης διπυριδαμόλης στους νεότερους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, σε σύγκριση μεταξύ υγιούς πληθυσμού και ασθενών με ΧΝΝ της μελέτης. Δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο πληθυσμών, εκτός της συνολικής κυκλοτερούς παραμόρφωσης, η οποία μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης φαίνεται να βελτιώνεται σημαντικά. Αν και δεν υπάρχουν καθόλου αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία για το θέμα αυτό, οι πιθανές εξηγήσεις είναι δύο: α) αν και το δείγμα πληθυσμού είναι μικρό και στις δύο κατηγορίες, η τάση είναι να βελτιώνονται περισσότερο οι δείκτες αυτοί στον υγιή πληθυσμό σε σχέση με τους ασθενείς με ΧΝΝ και β) είναι λογικό το GCS να βελτιώνεται πιο πολύ στον υγιή πληθυσμό σε σχέση με τους ασθενείς με ΧΝΝ, καθώς οι κυκλοτερείς ίνες του μυοκαρδιακού τοιχώματος της αριστερής κοιλίας είναι αυτές που επηρεάζονται πιο πολύ από την αύξηση της μυοκαρδιακής μάζας της αριστερής κοιλίας, σε σχέση με τις επιμήκεις ίνες.

11.6. Σύγκριση μεταξύ ασθενών με ΧΝΝ και ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρικού μοσχεύματος

Όπως έχει προαναφερθεί στο πρωτόκολλο της μελέτης, εκτός των ασθενών με ΧΝΝ και της ομάδας ελέγχου (υγιή άτομα), στη μελέτη συμμετείχαν και λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Τα άτομα αυτά προέκυψαν από το ιατρείο παρακολούθησης ατόμων με μεταμόσχευση ή προς μεταμόσχευση νεφρού και μελετήθηκαν εξίσου σε βάθος τεσσάρων ετών (2013-2017). Τελικά, από τα 77 άτομα που αποτελούν τον πληθυσμό παρακολούθησης του εν λόγω ιατρείου, απορρίφθηκαν 27 άτομα, που εμφάνιζαν ένα ή περισσότερα κριτήρια αποκλεισμού και παρέμειναν 50 άτομα, ταιριασμένα τόσο ως προς την ηλικία (30-70 έτη), όσο και προς το φύλο, ώστε να είναι άμεση και ικανή η σύγκρισή τους με τους ΧΝΝ ασθενείς. Από αυτούς τους ασθενείς, τελικά προέκυψε σύγκριση 30 ατόμων με ασθενείς με ΧΝΝ (ταίριασμα ως προς το φύλο, την ηλικία και τον GFR), όπως έχει ήδη προαναφερθεί.

Δεν υπάρχουν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των δύο πληθυσμών, με εξαίρεση μόνο της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, η οποία είναι σαφώς καλύτερη (μειωμένη), στους ασθενείς με ΧΝΝ σε σχέση με τους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Φαίνεται ότι το ιστορικό μεγαλύτερης διάρκειας νεφρικής νόσου, όπως και το ιστορικό αιμοκάθαρσης στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, έχει παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στη διατασιμότητα και ευενδοτότητα της αριστερής κοιλίας, όσο και στην ικανότητα αγγειοδιαστολής, κάτι που έρχεται σε απόλυτη συμφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία(74, 164, 167, 174, 178, 231, 238-240, 244, 245).

Οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν καλύτερη CFR σε σχέση με τους μεταμοσχευμένους ασθενείς, γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία και αντανακλάται στην καλύτερη διαστολική πίεση των ασθενών με ΧΝΝ σε σχέση με τους

μεταμοσχευμένους ασθενείς. Το ίδιο ισχύει και για τον όγκο του αριστερού κόλπου ανά BSA και για τη λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας στους ασθενείς αυτούς. Είναι ξεκάθαρο και βιβλιογραφικά τεκμηριωμένο, ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ όταν συγκρίνονται με βάση το φύλο και την ηλικία με λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, έχουν καλύτερη διαστολική λειτουργία λόγω μικρότερης μάζας της αριστερής κοιλίας, λιγότερης υπερτροφίας και γενικά λιγότερης σκληρίας της αριστερής κοιλίας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς με ΧΝΝ να έχουν γενικότερα καλύτερη τελικά λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας σε σχέση με τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, όπως αυτό αντανακλάται στην παρούσα μελέτη από το δείκτη MPI, που προβάλλει τη συνολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (συστολική και διαστολική), του οποίου η μεταβολή μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, είναι και η μόνη στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο πληθυσμών(180, 240, 244-248).

Όσον αφορά στους νεότερους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες μυοκαρδιακής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο πληθυσμών αφορά το UNTWIST, το οποίο είναι καλύτερο στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Δεν υπάρχει ανάλογη βιβλιογραφία για το θέμα αυτό και το εύρημα αυτό αποτελεί παθοφυσιολογικό παράδοξο, με βάση τα προαναφερθέντα, τα οποία έχουν απόλυτα λογική παθοφυσιολογική εξήγηση. Το αποτέλεσμα αυτό, πιθανώς να οφείλεται στο σχετικά μικρό δείγμα πληθυσμού και για τις δύο ομάδες και στον τρόπο υπολογισμού της μεταβλητής, η οποία μπορεί να είναι αρκετά υποκειμενική, αν και όπως προαναφέρθηκε, δεν υπήρχε σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των μετρήσεων του ίδιου παρατηρητή.

12. Συζήτηση αποτελεσμάτων υποπληθυσμού ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού

Στην παρούσα υπομελέτη φάνηκε ότι σε ένα πληθυσμό μέσης ηλικίας (μέση ηλικία περίπου 50 έτη) ασθενών που έχουν υποστεί μεταμόσχευση νεφρού χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά με μακρύ ιστορικό νόσου νεφρικής αιτιολογίας και εξωνεφρική κάθαρση, η στεφανιαία εφεδρεία ροής ήταν επηρεασμένη στο 25% των ασθενών, δείχνοντας πιθανή δυσλειτουργία στην μικροαγγειακή κυκλοφορία, καθώς η στεφανιαία νόσος είχε ήδη αποκλειστεί.

Η CFR θεωρείται ένας πολύ χρήσιμος δείκτης των λειτουργικών αλλαγών της μικροαγγειακής κυκλοφορίας τόσο σε πασιφανείς καρδιαγγειακές νόσους, όσο και σε υποκλινικό στάδιο διαφόρων νοσημάτων(157, 159, 179, 241-243, 249-251). Η επηρεασμένη CFR στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού φαίνεται στη βιβλιογραφία να είναι ανεξάρτητη από την παρουσία ή όχι επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας(179, 245). Στην παρούσα υπομελέτη, οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς είχαν σχετικά διατηρημένη νεφρική λειτουργία. Έχει φανεί ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τη χρόνια επίδραση των κοινών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (διαβήτης, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία), την άμεση επίδραση της χρόνιας νεφρικής δυσλειτουργίας και από την επίδραση της χρόνιας λήψης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας(240, 245, 252). Είναι γνωστό ότι περίπου το 40-50% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος, θα εμφανίσουν ένα καρδιαγγειακό σύμπτωμα (κυρίως σχετιζόμενο με καρδιακή ανεπάρκεια), συνήθως περίπου τρία χρόνια μετά τη μεταμόσχευση(240). Στην παρούσα υπομελέτη, είδαμε ότι η μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής μπορεί να έχει προβλεπτική αξία σχετικά με την εμφάνιση κλινικών

καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων κατά την επανεκτίμηση τρία χρόνια μετά τη μεταμόσχευση.

Η μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής στον πληθυσμό αυτής της υπομελέτης σχετιζόταν με περιορισμένη μυοκαρδιακή χάλαση. Αυτό αποδεικνύεται με το ότι αυτοί οι ασθενείς είχαν μειωμένο IVRT (χρόνος ισοογκωτικής χάλασης) και μειωμένη την ταχύτητα του δακτυλίου της μιτροειδούς βαλβίδας. Η μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής είναι γνωστό ότι έχει συσχετιστεί με επηρεασμένη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, οι οποίοι όμως είναι αυξημένου κινδύνου(253). Η μειωμένη ροή στις στεφανιαίες αρτηρίες, μπορεί από μόνη της να επηρεάσει τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας κι αυτό μπορεί να αποτελεί ένα σημείο προειδοποίησης για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, πολύ πριν την εμφάνιση τμηματικών διαταραχών κινητικότητας και τελικά συστολικής δυσλειτουργίας. Από την άλλη μεριά, η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας μπορεί να ρυθμίζει τη ροή στα στεφανιαία αγγεία, ακόμα και επί ελλείψεως αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου (παρουσία στενωτικών πλακών στα στεφανιαία αγγεία), με αποτέλεσμα τη μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής(254, 255).

Η δοκιμασία φόρτισης με διπυριδαμόλη είναι ένας δοκιμασμένος τρόπος εκτίμησης της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, σε συνδυασμό με διάφορες απεικονιστικές μεθόδους (συμπεριλαμβανομένου και του υπερηχοκαρδιογραφήματος). Βασίζεται στο φαινόμενο υποκλοπής που προκαλείται από τη διπυριδαμόλη(256-258). Εκτός από τη στεφανιαία εφεδρεία ροής, που μπορεί να υπολογιστεί μετά τη δοκιμασία φόρτισης, έχει προταθεί η δοκιμασία αυτή να χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος εκτίμησης της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας(259-261). Στην παρούσα υπομελέτη, φάνηκε ότι στους ασθενείς με ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού, η

επίδραση της διπυριδαμόλης προκαλούσε σημαντική αύξηση στην καρδιακή συχνότητα (περίπου 25-30% αύξηση), με επισυμβαινόμενες αλλαγές σε κλασικούς και νεότερους (σχετιζόμενους με την παραμόρφωση) υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, φάνηκε ότι προκαλείται βελτίωση στην επιμήκη, κυκλοτερή και ακτινική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, σε συνδυασμό με βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας (βελτίωση του UNTWIST και του ρυθμού του ως τη μέγιστη αποσυστροφή της αριστερής κοιλίας). Βιβλιογραφικά, αυτή είναι η πρώτη ουσιαστικά μελέτη που περιγράφει αναλυτικά την επίδραση της δοκιμασίας φόρτισης με διπυριδαμόλη σε διάφορους δείκτες παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, πλην του GLS. Ο πιθανός προγνωστικός ρόλος των σχετιζόμενων με τη χορήγηση διπυριδαμόλης αλλαγών, δεν φαίνεται να είναι αρκούτως τεκμηριωμένος σε καμία παλαιότερη μελέτη. Προτείνεται η δοκιμασία φόρτισης με διπυριδαμόλη να χρησιμοποιείται επιπλέον ως μία ασφαλής μέθοδος εκτίμησης της συστολικής και διαστολικής εφεδρείας στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος(260, 261). Με την υπομελέτη αυτή, φαίνεται ότι αλλαγές σε διάφορους υπερηχογραφικούς δείκτες όπως το GLS, GRS και το κλάσμα εξώθησης, θα μπορούσαν να ανιχνεύσουν πρώιμα λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με υποκλινικό περιορισμό της καρδιακής τους λειτουργικότητας, σε ένα σχετικά βραχύ χρονικό διάστημα (τρία έτη). Σε αντίθεση με τη CFR, κανένας άλλος υπερηχοκαρδιογραφικός δείκτης λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, ο οποίος φαίνεται να επηρεάζεται από την επίδραση της διπυριδαμόλης κατά τη βασική εκτίμηση, δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση καρδιαγγειακών ή νεφρικών συμβαμάτων. Θα περίμενε κανείς μία πιθανή συσχέτιση των δεικτών αυτών με την εμφάνιση συμβαμάτων συσχετιζόμενων με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από τρία έτη.

Εκτός της CFR κι άλλοι μεταβολικοί και υπερηχογραφικοί δείκτες σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση κλινικών συμβαμάτων κατά την επανεκτίμηση. Η υποκλινική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αυτή εκτιμάται με τη μειωμένη κάθαρση της κρεατινίνης και την αύξηση της πρωτεϊνουρίας, σχετίστηκε με την εμφάνιση συμβαμάτων. Η αυξημένη μάζα της αριστερής κοιλίας είχε την μεγαλύτερη συσχέτιση με κλινικά συμβάματα, σε σύγκριση με άλλες μελετημένες παραμέτρους. Επιπλέον, δείκτες εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (αυξημένο IVRT, μειωμένη κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου και αύξηση του E/e'), φαίνεται να σχετίζονται με κακή πρόγνωση σε ασθενείς με ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού. Αν και η ίδια η μεταμόσχευση αποτελεί την τελική θεραπεία της τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας και έχει επίσης προταθεί ότι βελτιώνει τη διαστολική δυσλειτουργία των ασθενών αυτών(262) κυρίως μέσω της μείωσης της μάζας της αριστερής κοιλίας, εντούτοις στην υπομελέτη αυτή οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς έχουν κατά βάση μεγαλύτερη μάζα αριστερής κοιλίας σε σχέση με τους ασθενείς με ΧΝΝ(263). Παρομοίως, η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, μπορεί να παίζει έναν προγνωστικό ρόλο για καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού, όπως άλλωστε έχει ήδη αποδειχτεί γι' άλλους πληθυσμούς ασθενών(264-266).

Η υπομελέτη αυτή είχε περιορισμούς. Το μέγεθος του δείγματος απέκλειε κάθε προσπάθεια για πολλαπλές αναδρομικές αναλύσεις, ώστε να ταυτοποιηθεί κάποιος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για κλινικά συμβάματα ή αλλαγές σε υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες στην επανεκτίμηση. Δεν πραγματοποιήθηκε συσχέτιση μεταξύ διαφόρων υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών και χορήγησης

διπυριδαμόλης όταν αυτοί οι δείκτες ήταν χρονοεξαρτώμενοι (IVRT, TIME TO DIASTOLE), καθώς όπως αναφέρθηκε και πιο πριν, η χορήγηση διπυριδαμόλης φαίνεται να έχει επίδραση στην καρδιακή συχνότητα.

Αν γινόταν επανεκτίμηση, πιο μακροπρόθεσμα και όχι στα τρία χρόνια, πιθανώς να είχαν ανακαλυφθεί περισσότερα κλινικά συμβάματα. Επίσης, θα μπορούσε να υπάρχει καλύτερη συσχέτιση μεταξύ υποκλινικών αλλαγών στην καρδιακή λειτουργία και δομή, με την πρόγνωση των ασθενών. Έχει ενδιαφέρον, ότι δεν καταγράφηκαν συμβάματα σχετιζόμενα με καρδιακή ανεπάρκεια (που αναμένεται να ήταν η πιο συχνή αιτία ανεπιθύμητου συμβάντος). Αυτό μάλλον οφείλεται στο νεαρό κατά μία έννοια, της ηλικίας της υποομάδας πληθυσμού και στο ότι τελικά η επανεκτίμηση, μάλλον πραγματοποιήθηκε σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα σε σχέση με τη βασική εκτίμηση. Τέλος, η φαρμακευτική αγωγή που επιβάλλεται να λαμβάνουν οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ενδεχομένως να παίζει σημαντικό ρόλο για τον αριθμό των νοσηλειών τους και για την πρόγνυσή τους, ειδικά όταν πρόκειται για καρδιαγγειακά συμβάματα.

13. Συμπεράσματα

Η ΧΝΝ, αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών και ευρέα χρήση οικονομικών πόρων της υγείας για την αντιμετώπισή της, ενώ οι πάσχοντες έχουν κακή ποιότητα ζωής. Οι βασικές αιτίες αύξησης της επίπτωσης της ΧΝΝ τις τελευταίες δεκαετίες, είναι η γήρανση του πληθυσμού και η ταυτόχρονη αύξηση άλλων νοσηρών καταστάσεων όπως ο ΣΔ, η υπέρταση και η παχυσαρκία. Έχει αποδειχτεί ότι η ΧΝΝ αφενός μεν αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων αφετέρου δε

είναι μέρος του καρδιονεφρικού συνδρόμου. Επιπλέον είναι αποδεδειγμένο ότι οι υπόλοιποι παράγοντες κινδύνου για νοσήματα του καρδιαγγειακού (τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι), συμβάλλουν στη δυσμενή της εξέλιξη. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία πολλά δεδομένα για τους ασθενείς αυτούς, γιατί συνήθως η ΧΝΝ αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού από τις κλινικές μελέτες.

Στο πλαίσιο διερεύνησης του διπόλου ΧΝΝ-καρδιαγγειακή νόσος, το διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα αποτελεί μία απλή, εύχρηστη και άμεσα προσβάσιμη μέθοδο εκτίμησης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας. Μία πλήρης διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη, περιλαμβάνει τόσο χρήση κλασικών δεικτών εκτίμησης συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, όσο και χρήση νεότερων υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, που σχετίζονται με τη μελέτη παραμόρφωσής της. Για να επιτευχθεί αυτό, χρησιμοποιείται ειδικό λογισμικό ανάλυσης της παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας κατά την κίνησή της, τόσο στη συστολή όσο και στη διαστολή. Δίνεται με αυτόν τον τρόπο, ενός είδους "ιστολογική" αποτύπωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας.

Η στεφανιαία εφεδρεία ροής, αντιπροσωπεύει την ικανότητα της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας να επιτυγχάνει τη μέγιστη αγγειοδιαστολή σε συνθήκες αυξημένων μεταβολικών απαιτήσεων. Είναι δυνατόν να υπολογιστεί με ειδικό λογισμικό, με τη βοήθεια του διαθωρακικού ηχοκαρδιογραφήματος. Ο συνηθέστερος τρόπος υπολογισμού της, είναι με χορήγηση ενός αγγειοδιασταλτικού φαρμάκου. Από τα διαθέσιμα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα, το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο είναι η διπυριδαμόλη. Λόγω τεχνικών δυσκολιών, είναι συνήθως πιο εύκολος ο υπολογισμός της στεφανιαίας εφεδρείας ροής στην κατανομή του προσθίου κατιόντα κλάδου. Η

εξέταση αυτή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο σαν μέθοδος φαρμακευτικής φόρτισης σε ασθενείς που έχουν συμπτώματα συμβατά με στεφανιαία νόσο και θέλουμε να θέσουμε την οριστική διάγνωση, όσο και σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο με ή χωρίς αγγειοπλαστική ή άλλη μέθοδο επαναιμάτωσης, των οποίων θέλουμε να ελέγξουμε τη βατότητα των στεφανιαίων αγγείων τους, έμμεσα με τον έλεγχο της μικροκυκλοφορίας στην περιοχή κατανομής της αιμάτωσης του στεφανιαίου αγγείου που μας ενδιαφέρει. Είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί και σε άλλες περιπτώσεις, εκτός της στεφανιαίας νόσου. Στους ασθενείς αυτούς, μας ενδιαφέρει η μικροκυκλοφορία, γιατί είναι δείκτης διαστρωμάτωσης κινδύνου και φυσικά και προγνωστικός δείκτης για επικείμενη στεφανιαία νόσο.

Δεν υπάρχουν πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα για τους ασθενείς με ΧΝΝ, σε σχέση με την εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστερής τους κοιλίας. Απ' όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που εξετάζει τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΧΝΝ, συνδυάζοντας δεδομένα τόσο από τη χρήση τόσο κλασικών υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών συστολικής και διαστολικής λειτουργίας, όσο και από τη χρήση νεότερων δεικτών σχετικών με την παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας και την εκτίμηση της στεφανιαίας εφεδρείας ροής, σαν δείκτη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη εξετάζει τις μεταβολές των διαφόρων υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών πριν και μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης, που όπως προαναφέρθηκε, αποτελεί τη φαρμακευτική ουσία με την οποία πραγματοποιείται η εκτίμηση της στεφανιαίας εφεδρείας ροής της αριστερής κοιλίας.

Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν 60 ασθενείς με ΧΝΝ, διχοτομημένοι με βάση τον GFR τους σε δύο υποομάδες, 30 υγιή άτομα ως πληθυσμός ελέγχου στη μελέτη και σε δεύτερο χρόνο 50 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Γενικά τα

υπερηχοκαρδιογραφικά αποτελέσματα συμφωνούν με την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Αυτό σημαίνει επιδείνωση των δεικτών συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας ανάλογη του ρυθμού επιδείνωσης του GFR και το αντίστροφο. Το ίδιο ισχύει και για τη στεφανιαία εφεδρεία ροής. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς με ΧΝΝ της δικής μας μελέτης, έχουν γενικά καλύτερες τιμές υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών σε σχέση με αντίστοιχους ασθενείς σε άλλες μελέτες. Αυτό πιθανά οφείλεται στα γενικότερα χαρακτηριστικά τους (και τα σωματομετρικά), τα οποία ήταν σαφώς πολύ καλύτερα σε σχέση με τους ασθενείς με ΧΝΝ προηγούμενων μελετών. Επίσης, οι ασθενείς με ΧΝΝ της παρούσας μελέτης, είχαν εντατικότερη παρακολούθηση σε τακτική βάση και καλύτερη ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου για νόσους του καρδιαγγειακού.

Σε επίπεδο πιο ειδικής ανάλυσης, η επιμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας των ασθενών της μελέτης μας, δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά από στάδιο σε στάδιο ΧΝΝ, κάτι που έρχεται σε πλήρη αντίθεση με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, αλλά το δείγμα των ασθενών μας δεν ήταν αρκετά μεγάλο και η βιβλιογραφία πολύ μικρή για περαιτέρω σύγκριση. Από όσα γνωρίζουμε, πρόκειται για τη μοναδική μελέτη που δίνει πληροφορίες ασθενών με ΧΝΝ, σε σχέση με την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, με βάση νεότερους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες παραμόρφωσης (UNTWIST). Επιπλέον, η στεφανιαία εφεδρεία ροής στους ασθενείς με ΧΝΝ της μελέτης, ακολουθεί την τάση της σχετικής με το θέμα βιβλιογραφίας, αν και οι τιμές κατά μέσο όρο είναι υψηλότερες των άλλων μελετών. Στη σύγκριση δε μεταξύ ασθενών με ΧΝΝ και ληπτών νεφρικού μοσχεύματος, φαίνεται ότι οι πρώτοι έχουν καλύτερη στεφανιαία εφεδρεία ροής.

Η χορήγηση της διπυραμόλης στο πλαίσιο του πρωτοκόλλου για εκτίμηση στεφανιαίας εφεδρείας ροής, φαίνεται να βελτιώνει τις περισσότερες υπερηχοκαρδιογραφικές μεταβλητές σε όλες τις ομάδες πληθυσμού και θα μπορούσε συμπερασματικά να αποτελεί μία πολύ σημαντική μέθοδο φόρτισης της αριστερής κοιλίας (δοκιμασία διαστολικού stress), η οποία σε συνδυασμό με τη σύγκριση όλων των υπερηχοκαρδιογραφικών μεταβλητών πριν και μετά τη χορήγησή της, μπορεί να δίνει πληροφορίες για τη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Η παρούσα μελέτη είχε δύο κύριες αδυναμίες. Πρώτον, το δείγμα ασθενών που μελετήθηκε ήταν μάλλον μικρό, αλλά και η αντίστοιχη με το θέμα βιβλιογραφία ήταν από ελάχιστη έως ανύπαρκτη. Θα χρειαστούν πιο μεγάλες προοπτικές μελέτες στο μέλλον για να αποσαφηνίσουν τη σχέση μεταξύ ΧΝΝ και λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, στο πλαίσιο διαστρωμάτωσης κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

14. Δημοσιεύσεις σχετικές με τη διδακτορική διατριβή

- Differences in cardiac structure assessed by echocardiography between renal transplant recipients and chronic kidney disease patients. E. Dounousi, M. Mitsis, K.K. Naka, C. Pappas, **L. Lakkas**, C. Harisis, K. Pappas, V. Koutlas, I. Tzalavra, G. Spanos, L.K. Michalis, K.C. Siamopoulos. *Transplant Proc.* 2014;46(9):3194-8 doi: 10.1016/j.transproceed.2014.10.034. PMID: 25420857
- Management of Patients with Coronary Artery Disease and Chronic Kidney Disease. **L. S. Lakkas**, I. Gkirdis. *Continuing Cardiology Education*, 2017;3(2),doi: 10.1002/cce2.5

- The prognostic role of myocardial strain indices and dipyridamole stress test in renal transplantation patients. **Lakkas L**, Naka KK, Bechlioulis A, Girdis I, Duni A, Koutlas V, Moustakli M, Katsouras CS, Dounousi E, Michalis LK. Echocardiography 2019 Dec 24. doi: 10.1111/echo.14570. [Epub ahead of print]. PMID: 31872917

15. Ελεύθερες και προφορικές ανακοινώσεις σε συνέδρια σχετικές με τη διδακτορική διατριβή

- 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Αθήνα 13/05/14 - 17/05/14,
 "Παράγοντες καθορισμού της μάζας της αριστερής κοιλίας σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. **Λάκκας Λ**, Νάκα ΚΚ, Ντουνούση Ε, Κούτλας Β, Γκίρδης Ι, Μπεχλιούλης Α, Ευαγγέλου Δ, Ζαρζουλάς Φ, Κότσια Α, Μπαλάφα Ο, Τζελετζές Γ, Νάκας Γ, Παππάς Κ, Καλαϊτζίδης Ρ, Κατσούρας Κ, Μιχάλης ΛΚ, Σιαμόπουλος ΚΧ"
- "Διαφορές της καρδιακής δομής μεταξύ ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο. Ντουνούση Ευαγγελία, Μήτσης Μιχάλης, Νάκα Κ. Κατερίνα, Παππάς Χαράλαμπος, **Λάκκας Λάμπρος**, Χαρίσης Χαράλαμπος, Κούτλας Βασίλης, Τζαλαβρά Ειρήνη, Παππάς Κώστας, Μιχάλης Λάμπρος, Σιαμόπουλος Χ. Κώστας"
- 51ST ERA-EDTA congress, Amsterdam 31/05/2014 - 03/06/2014,
 "Determinants of left ventricular mass in renal transplant recipients. **Lakkas L**, Naka KK, Ntounousi E, Koutlas V, Gkirdis I, Bechlioulis A, Evangelou D, Zarzoulas F, Kotsia A, Balafa O, Tzeltzes G, Nakas G, Pappas K, Kalaitzidis R, Katsouras CS, Michalis LK, Siamopoulos K"

"Differences in cardiac structure assessed by echocardiography between renal transplant recipients and chronic kidney disease patients. Dounousi E, Mitsis M, Naka KK, Pappas H, **Lakkas L**, Harisis C, Pappas K, Koutlas V, Tzalavra I, Spanos G, Pappas E, Michalis LK, Siamopoulos KC"

- Hypertension 2014, Athens 13/06/2014 - 16/06/2014

"Determinants of left ventricular mass in renal transplant recipients. **Lakkas L**, Naka KK, Ntounousi E, Koutlas V, Gkirdis I, Bechlioulis A, Evangelou D, Zarzoulas F, Kotsia A, Balafa O, Tzeltzes G, Nakas G, Pappas K, Kalaitzidis R, Katsouras CS, Michalis LK, Siamopoulos K" - **βραβείο Alberto Ferrari**

- Euroecho 2014, Vienna 03/12/2014 - 06/12/2014 (20CME)

"Changes in echocardiographic indices during dipyridamole stress test in renal transplant recipients: relation to left ventricular hypertrophy. **Lakkas L**, Naka KK, Ntounousi E, Gkirdis I, Koutlas V, Bechlioulis A, Pappas K, KatsourasCS, Siamopoulos K, Michalis LK"

- 54th ERA-EDTA Congress, Madrid 03/06/17 - 06/06/17 (21 CME)

"Longitudinal evaluation of classic and novel echocardiographic indices of left ventricular function after kidney transplantation. **Lampros Lakkas**, Evangelia Ntounousi, Aris Bechlioulis, Anila Duni, Ioannis Gkirdis, Charalambos Pappas, Katerina K Naka, Lampros K Michalis"

- Euroecho 2017, Lisbon, 06/12/2017 – 09/12/2017

"Evaluation of classic and novel echocardiographic indices of left ventricular function in patients with kidney transplantation. **Lampros Lakkas**,

Katerina K Naka, Aris Bechlioulis, Anila Duni, Ioannis Gkirdis, Charalambos Pappas, Evangelia Ntounousi, Lampros K Michalis”

“Evaluation of classical and novel 2-D strain echocardiographic indices before and after dipyridamole infusion, in patients with chronic kidney disease comparing to healthy controls. **Lampros Lakkas**, Katerina K Naka, Aris Bechlioulis, Anila Duni, Ioannis Gkirdis, Charalambos Pappas, Evangelia Ntounousi, Christos Katsouras, Lampros K Michalis”

- 20^o Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Αθήνα, 03/05/2018 - 06/05/2018

"Εκτίμηση των κλασσικών και νεότερων 2-d «strain» υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών πριν και μετά την έγχυση διπυριδαμόλης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο συγκριτικά με υγιείς εθελοντές. **Λάμπρος Λάκκας**, Κατερίνα Κ Νάκα, Άρης Μπεχλιούλης, Ανίλα Ντούνη, Ιωάννης Γκίρδης, Ιωάννα Θεοδώρου, Όλγα Μπαλάφα, Ευαγγελία Ντουνούση, Χρήστος Κατσούρας, Λάμπρος Κ.Μιχάλης"

"Κλασσικοί και νεότεροι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες εκτίμησης της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος - μια προοπτική μελέτη. **Λάμπρος Λάκκας**, Κατερίνα Νάκα, Άρης Μπεχλιούλης, Ανίλα Ντούνη, Ιωάννης Γκίρδης, Χαράλαμπος Παππάς, Αθανάσιος Κίτσος, Ευαγγελία Ντουνούση, Λάμπρος Κ. Μιχάλης"

- 55th ERA-EDTA Congress, Copenhagen, 24/05/18 - 28/05/18

"Evaluation of classical and novel 2D strain echocardiographic indices before and after dipyridamole infusion, in patients with chronic kidney disease comparing to healthy controls. **Lampros Lakkas**, Katerina Naka, Aris

Bechlioulis, Anila Duni, Ioannis Gkirdis, Charalampros Pappas, Evangelia Ntounousi, Christos Katsouras, Lampros Michalis"

- 20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων, Ιωάννινα 29/11/2019 - 01/12/2019 (18CME).

"Εκτίμηση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας με τη βοήθεια κλασικών υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών αλλά και δεικτών μυοκαρδιακής παραμόρφωσης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Α. Λάκκας, Κ. Νάκα, Α. Μπεχλιούλης, Α. Ντούνη, Χ. Παππάς, Ε. Ντουνούση, Β. Κούτλας, Μ. Μήτσης, Α. Μιχάλης"

16. Περίληψη στην Ελληνική

Εισαγωγή-Σκοπός: Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Φαίνεται ότι ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος ακόμη και όταν υπάρχουν πρώιμα παθολογικοί δείκτες λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας ή/και όταν η στεφανιαία μικροκυκλοφορία είναι παθολογική. Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν α) να διερευνήσει την διαστολική δυσλειτουργία και την μετά από χορήγηση διπυριδαμόλης στεφανιαία μικροκυκλοφορία (CFR) σε ασθενείς με XNN, β) να ελέγξει τις μεταβολές στη διαστολική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς αυτούς μετά από τη χορήγηση διπυριδαμόλης και γ) να συγκρίνει τους παραπάνω δείκτες με εκείνους στον υγιή πληθυσμό, αλλά και σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε μεταμόσχευση νεφρού (Tx).

Υλικό και μέθοδοι: Τον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν 60 ασθενείς από το εξωτερικό ιατρείο XNN του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, 30 άτομα χωρίς αναφερόμενα προβλήματα υγείας, και 50 ασθενείς με ιστορικό Tx. Όλος ο πληθυσμός υποβλήθηκε σε κλινικοεργαστηριακή και ακολούθως σε ηχοκαρδιογραφική

εκτίμηση (διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα, δοκιμασία φόρτισης με ενδοφλεβίως χορηγούμενη διπυριδαμόλη και εκτίμηση CFR στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο και εκ νέου διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα). Σε υπο-ομάδα ασθενών με ιστορικό Tx, η κλινική και υπερηχογραφική εκτίμηση επαναλήφθηκε μετά από 3 έτη.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με XNN είχαν μέση (\pm SD) τιμή CFR 2.98 (\pm 0.83). Οι σχετιζόμενοι με την παραμόρφωση ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες της αριστερής κοιλίας ήταν εντός φυσιολογικών ορίων [μέσες τιμές (\pm) SD: GLS -20.5 (\pm 3.1)%, TWIST 8.07(\pm 4.41) $^\circ$, UNTWIST -69.2(\pm 30) $^\circ$ /sec αντίστοιχα]. Οι ασθενείς με πιο προχωρημένη νόσο (GFR \leq 30ml/min/1.73m 2), είχαν μεγαλύτερη μάζα αριστερής κοιλίας (p<0.037), χωρίς να διαφέρουν ως προς τους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες εκτίμησης της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας με τους υπόλοιπους.

Οι ασθενείς με XNN είχαν χαμηλότερη μέση τιμή CFR σε σχέση με τους υγιείς (p<0.020). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο πληθυσμών στους δείκτες εκτίμησης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας. Μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση (p<0.05) σε όλους τους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες εκτίμησης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και στους ασθενείς με XNN και στους υγιείς.

Οι ασθενείς με Tx είχαν μεγαλύτερο όγκο αριστερού κόλπου (p0.014), μικρότερη μέση τιμή CFR (p0.007) και καλύτερη διαστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας όπως φαίνεται από τον δείκτη UNTWIST (p0.035) συγκριτικά με τους ασθενείς με XNN. Δεν υπήρχαν διαφορές στις ηχοκαρδιογραφικές μεταβολές πριν και μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης. Σε ασθενείς με ιστορικό Tx που επανεκτιμήθηκαν μετά 3 έτη (N=45) παρατηρήθηκε επιδείνωση στις περισσότερες

υπερηχοκαρδιογραφικές μεταβλητές [αύξηση μάζας αριστερής κοιλίας (p0.009), μείωση κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (p0.001), αύξηση E/e' (p0.002), επιδείνωση TWIST (p0.002) και UNTWIST (p0.035)].

Συμπεράσματα: Ασθενείς με XNN έχουν μικρότερες τιμές CFR συγκριτικά με υγιή άτομα και μεγαλύτερες από εκείνες των ατόμων με ιστορικό Tx. Οι ασθενείς με ιστορικό Tx είχαν καλύτερη διαστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας συγκριτικά με τους ασθενείς με XNN. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους διάφορους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες πριν και μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης στις διάφορες ομάδες της μελέτης. Μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό πασχόντων από XNN και ιστορικό Tx, χρειάζονται για να αποσαφηνίσουν τον κλινικό ρόλο των διαφόρων υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών στα διάφορα στάδια της XNN.

17. Περίληψη στην Αγγλική

Introduction-Aim of the study: Chronic kidney disease (CKD) is related to higher risk of cardiovascular related morbidity and mortality. It seems that this risk is higher even in the presence of early abnormal indices related to functionality of the left ventricle or/and abnormal coronary flow reserve (CFR). Aim of this study was a) to investigate diastolic dysfunction and CFR after dipyridamole infusion in CKD patients, b) to inspect changes in diastolic dysfunction of the left ventricle after dipyridamole infusion in these patients and c) to compare the aforementioned indices between CKD patients and healthy controls, as also between patients with CKD and patients with a history of renal transplantation (Tx).

Materials and methods: This study included 60 CKD patients from the outpatient CKD clinic of the University Hospital of Ioannina, 30 healthy controls and 50 patients with Tx history. All patients and healthy controls were evaluated thoroughly (clinical

examination, lab exams and echocardiographic evaluation). The echocardiographic evaluation included transthoracic echocardiogram, dipyridamole infusion for coronary flow reserve (CFR) evaluation in the left anterior descending coronary artery and at the end of the this stress test, a new transthoracic echocardiogram. In a subgroup of Tx patients, the whole evaluation was repeated after 3 years.

Results: Mean CFR value [\pm standard deviation (SD)] for CKD patients was 2.98 (\pm 0.83). Deformation related echocardiographic indices were normal [mean values (\pm) SD: GLS -20.5(\pm 3.1)%, TWIST 8.07(\pm 4.41) $^\circ$, UNTWIST -69.2(\pm 30) $^\circ$ /sec]. Patients with advanced CKD (GFR \leq 30ml/min/1.73m 2), had bigger left ventricle mass (p<0.037), without any other differences comparing to other patients as far as echocardiographic indices related to systolic and diastolic left ventricular function were concerned.

CKD patients had lower CFR comparing to healthy controls. There were no differences of statistical importance between these two populations, in left ventricular functional indices. After dipyridamole infusion, there was a significant improvement (p<0.05) in all left ventricular functionality related echocardiographic indices in both populations.

Tx patients had bigger left atrial volume (p0.014), lower CFR mean value (p0.007) and better left ventricular diastolic function shown by UNTWIST (p0.035) comparing to CKD patients. There were no differences in echocardiographic indices' changes before and after dipyridamole infusion. In Tx patients that were re-evaluated after 3 years (N=45), a deterioration was shown in most of the echocardiographic indices [increase in left ventricular mass (p0.009), decrease in left ventricular ejection fraction (p0.001), increase in E/e' (p0.002), deterioration in TWIST (p0.002) and UNTWIST (p0.035)].

Conclusion: Patients with CKD have lower CFR values comparing to healthy controls and higher than patients with a history of Tx. Tx patients had better left ventricular diastolic function than CKD patients. There were no significant differences in the various echocardiographic indices before and after dipyridamole infusion, in all subgroups of patients in this study. Larger-scale studies are mandatory to clarify the clinical importance of various echocardiographic indices in different CKD stages.

16. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Jama*. 2007;298(17):2038-47.
2. Collister D, Ferguson T, Komenda P, et al. The Patterns, Risk Factors, and Prediction of Progression in Chronic Kidney Disease: A Narrative Review. *Seminars in nephrology*. 2016;36(4):273-82.
3. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney international*. 2011;80(1):17-28.
4. Coresh J, Stevens LA. Kidney function estimating equations: where do we stand? *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2006;15(3):276-84.
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
6. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clinical chemistry*. 2007;53(4):766-72.
7. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney international*. 2000;57(1):307-13.
8. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *Jama*. 2012;308(22):2349-60.
9. Tzur S, Rosset S, Skorecki K, et al. APOL1 allelic variants are associated with lower age of dialysis initiation and thereby increased dialysis vintage in African and Hispanic Americans with non-diabetic end-stage kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(4):1498-505.
10. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, et al. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney international*. 1996;49(3):800-5.
11. Neugarten J, Golestaneh L. Gender and the prevalence and progression of renal disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2013;20(5):390-5.
12. Miller JA, Anacta LA, Cattran DC. Impact of gender on the renal response to angiotensin II. *Kidney international*. 1999;55(1):278-85.
13. Molinari C, Battaglia A, Grossini E, et al. The effect of testosterone on regional blood flow in prepubertal anaesthetized pigs. *The Journal of physiology*. 2002;543(Pt 1):365-72.
14. Traish AM, Kypreos KE. Testosterone and cardiovascular disease: an old idea with modern clinical implications. *Atherosclerosis*. 2011;214(2):244-8.
15. Carter CE, Katz R, Kramer H, et al. Influence of urine creatinine concentrations on the relation of albumin-creatinine ratio with cardiovascular disease events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013;62(4):722-9.
16. Methven S, Traynor JP, Hair MD, et al. Stratifying risk in chronic kidney disease: an observational study of UK guidelines for measuring total proteinuria and albuminuria. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2011;104(8):663-70.
17. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, et al. Comparison of urinary albumin and urinary total protein as predictors of patient outcomes in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;57(1):21-8.

18. Lin YC, Lin JW, Wu MS, et al. Effects of calcium channel blockers comparing to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with hypertension and chronic kidney disease stage 3 to 5 and dialysis: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(12):e0188975.
19. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005;366(9502):2026-33.
20. Weinberg JM, Appel LJ, Bakris G, et al. Risk of hyperkalemia in nondiabetic patients with chronic kidney disease receiving antihypertensive therapy. *Archives of internal medicine*. 2009;169(17):1587-94.
21. Kassimatis TI, Konstantinopoulos PA. The role of statins in chronic kidney disease (CKD): friend or foe? *Pharmacology & therapeutics*. 2009;122(3):312-23.
22. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Annals of internal medicine*. 2006;145(2):117-24.
23. Vidt DG. Statins and proteinuria. *Current atherosclerosis reports*. 2005;7(5):351-7.
24. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(3):181-90.
25. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-92.
26. Rahman M, Baimbridge C, Davis BR, et al. Progression of kidney disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin versus usual care: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;52(3):412-24.
27. Huskey J, Lindenfeld J, Cook T, et al. Effect of simvastatin on kidney function loss in patients with coronary heart disease: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Atherosclerosis*. 2009;205(1):202-6.
28. Zhang Z, Wu P, Zhang J, et al. The effect of statins on microalbuminuria, proteinuria, progression of kidney function, and all-cause mortality in patients with non-end stage chronic kidney disease: A meta-analysis. *Pharmacological research*. 2016;105:74-83.
29. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ*. 2008;336(7645):645-51.
30. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2003;139(4):244-52.
31. Robles NR, Fici F, Grassi G. Dihydropyridine calcium channel blockers and renal disease. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2016.
32. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, et al. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(2):CD010070.
33. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood pressure*. 2014;23(1):3-16.
34. Heerspink HJ, Kropelin TF, Hoekman J, et al. Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26(8):2055-64.
35. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *The New England journal of medicine*. 2015;373(22):2103-16.

36. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney international*. 2014;85(1):49-61.
37. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(8):1813-21.
38. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18(3):896-903.
39. Nagayama H, Inaba M, Okabe R, et al. Glycated albumin as an improved indicator of glycemic control in hemodialysis patients with type 2 diabetes based on fasting plasma glucose and oral glucose tolerance test. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2009;63(3):236-40.
40. Lovre D, Shah S, Sihota A, et al. Managing Diabetes and Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease Patients. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2018;47(1):237-57.
41. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2017;377(9):839-48.
42. Loniewski I, Wesson DE. Bicarbonate therapy for prevention of chronic kidney disease progression. *Kidney international*. 2014;85(3):529-35.
43. Goraya N, Simoni J, Jo CH, et al. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney international*. 2014;86(5):1031-8.
44. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(4):CD008175.
45. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, et al. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;54(4):619-37.
46. Jovanovich AJ, Chonchol MB, Sobhi A, et al. Mineral Metabolites, Angiotensin II Inhibition and Outcomes in Advanced Chronic Kidney Disease. *American journal of nephrology*. 2015;42(5):361-8.
47. de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, et al. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22(9):1603-9.
48. Klein L, Massie BM, Leimberger JD, et al. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF). *Circulation Heart failure*. 2008;1(1):25-33.
49. Brisco MA, Coca SG, Chen J, et al. Blood urea nitrogen/creatinine ratio identifies a high-risk but potentially reversible form of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure. *Circulation Heart failure*. 2013;6(2):233-9.
50. Ronco C, McCullough PA, Anker SD, et al. Cardiorenal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contributions to nephrology*. 2010;165:54-67.
51. Ponikowski P, Ronco C, Anker SD. Cardiorenal syndromes--recommendations from clinical practice guidelines: the cardiologist's view. *Contributions to nephrology*. 2010;165:145-52.

52. House AA, Anand I, Bellomo R, et al. Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(5):1416-20.
53. Davenport A, Anker SD, Mebazaa A, et al. ADQI 7: the clinical management of the Cardio-Renal syndromes: work group statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(7):2077-89.
54. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(5):1406-16.
55. Attanasio P, Ronco C, Anker MS, et al. Management of chronic cardiorenal syndrome. *Contributions to nephrology*. 2010;165:129-39.
56. Shlipak MG, Day EC. Biomarkers for incident CKD: a new framework for interpreting the literature. *Nature reviews Nephrology*. 2013;9(8):478-83.
57. Isakova T, Xie H, Yang W, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *Jama*. 2011;305(23):2432-9.
58. Bhavsar NA, Kottgen A, Coresh J, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule 1 (KIM-1) as predictors of incident CKD stage 3: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;60(2):233-40.
59. Peralta CA, Katz R, Bonventre JV, et al. Associations of urinary levels of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with kidney function decline in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;60(6):904-11.
60. Sabbisetti VS, Waikar SS, Antoine DJ, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014;25(10):2177-86.
61. Hayek SS, Sever S, Ko YA, et al. Soluble Urokinase Receptor and Chronic Kidney Disease. *The New England journal of medicine*. 2015;373(20):1916-25.
62. Prinzen FW, Augustijn CH, Allessie MA, et al. The time sequence of electrical and mechanical activation during spontaneous beating and ectopic stimulation. *European heart journal*. 1992;13(4):535-43.
63. Rankin JS, McHale PA, Arentzen CE, et al. The three-dimensional dynamic geometry of the left ventricle in the conscious dog. *Circulation research*. 1976;39(3):304-13.
64. Bogaert J, Rademakers FE. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2001;280(2):H610-20.
65. Costa KD, Takayama Y, McCulloch AD, et al. Lamina fiber architecture and three-dimensional systolic mechanics in canine ventricular myocardium. *The American journal of physiology*. 1999;276(2 Pt 2):H595-607.
66. Chen J, Liu W, Zhang H, et al. Regional ventricular wall thickening reflects changes in cardiac fiber and sheet structure during contraction: quantification with diffusion tensor MRI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(5):H1898-907.
67. MacGowan GA, Shapiro EP, Azhari H, et al. Noninvasive measurement of shortening in the fiber and cross-fiber directions in the normal human left ventricle and in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;96(2):535-41.

68. Zaca V, Ballo P, Galderisi M, et al. Echocardiography in the assessment of left ventricular longitudinal systolic function: current methodology and clinical applications. *Heart failure reviews*. 2010;15(1):23-37.
69. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14.
70. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, 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. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-70.
71. Picard MH, Popp RL, Weyman AE. Assessment of left ventricular function by echocardiography: a technique in evolution. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(1):14-21.
72. Hung J, Lang R, Flachskampf F, et al. 3D echocardiography: a review of the current status and future directions. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(3):213-33.
73. Bavishi C, Balasundaram K, Argulian E. Integration of Flow-Gradient Patterns Into Clinical Decision Making for Patients With Suspected Severe Aortic Stenosis and Preserved LVEF: A Systematic Review of Evidence and Meta-Analysis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2016;9(11):1255-63.
74. Yang H, Negishi K, Wang Y, et al. Echocardiographic screening for non-ischaemic stage B heart failure in the community. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(11):1331-9.
75. Wang Y, Marwick TH. Update on Echocardiographic Assessment in Diabetes Mellitus. *Current cardiology reports*. 2016;18(9):85.
76. Wright LM, Dwyer N, Celermajor D, et al. Follow-Up of Pulmonary Hypertension With Echocardiography. *JACC Cardiovascular imaging*. 2016;9(6):733-46.
77. Kocabay G, Muraru D, Peluso D, et al. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Revista espanola de cardiologia*. 2014;67(8):651-8.
78. Muraru D, Badano LP. Quantitative analysis of the left ventricle by echocardiography in daily practice: as simple as possible, but not simpler. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(10):1025-8.
79. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2011;12(3):167-205.
80. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(3):277-313.
81. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Abnormal segmental relaxation patterns in hypertensive disease and symptomatic diastolic dysfunction detected by strain echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(8):899-906.

82. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2008;24(5):479-91.
83. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(10):1988-2001.
84. Feigenbaum H, Mastouri R, Sawada S. A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(7):1550-5.
85. Gorcsan J, 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(14):1401-13.
86. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(4):351-69; quiz 453-5.
87. Caracciolo G, Eleid MF, Abe H, et al. Non-uniform recovery of left ventricular transmural mechanics in ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovascular ultrasound*. 2010;8:31.
88. Altiok E, Tiemann S, Becker M, et al. Myocardial deformation imaging by two-dimensional speckle-tracking echocardiography for prediction of global and segmental functional changes after acute myocardial infarction: a comparison with late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(3):249-57.
89. Hoffmann R, Altiok E, Friedman Z, et al. Myocardial deformation imaging by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in comparison to late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance for analysis of myocardial fibrosis in severe aortic stenosis. *The American journal of cardiology*. 2014;114(7):1083-8.
90. Jasaityte R, Dandel M, Lehmkuhl H, et al. Prediction of short-term outcomes in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy referred for transplantation using standard echocardiography and strain imaging. *Transplantation proceedings*. 2009;41(1):277-80.
91. Shah AM, Solomon SD. Myocardial deformation imaging: current status and future directions. *Circulation*. 2012;125(2):e244-8.
92. Uusitalo V, Luotolahti M, Pietila M, et al. Two-Dimensional Speckle-Tracking during Dobutamine Stress Echocardiography in the Detection of Myocardial Ischemia in Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(5):470-9 e3.
93. Ejlersen JA, Poulsen SH, Mortensen J, et al. Diagnostic value of layer-specific global longitudinal strain during adenosine stress in patients suspected of coronary artery disease. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2017;33(4):473-80.
94. Clemmensen TS, Logstrup BB, Eiskjaer H, et al. Serial changes in longitudinal graft function and implications of acute cellular graft rejections during the first year after heart transplantation. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016;17(2):184-93.
95. Ha SJ, Woo JS, Kwon SH, et al. Acute regional myocarditis with normal ventricular wall motion diagnosed by two-dimensional speckle tracking imaging. *The Korean journal of internal medicine*. 2013;28(6):732-5.
96. Kouzu H, Yuda S, Muranaka A, et al. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial, and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(2):192-9.

97. Yuda S, Kaneko R, Muranaka A, et al. Quantitative measurement of circumferential carotid arterial strain by two-dimensional speckle tracking imaging in healthy subjects. *Echocardiography*. 2011;28(8):899-906.
98. Roos CJ, Scholte AJ, Kharagjitsingh AV, et al. Changes in multidirectional LV strain in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a 2-year follow-up study. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2014;15(1):41-7.
99. Bartko PE, Heinze G, Graf S, et al. Two-dimensional strain for the assessment of left ventricular function in low flow-low gradient aortic stenosis, relationship to hemodynamics, and outcome: a substudy of the multicenter TOPAS study. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2013;6(2):268-76.
100. Calin A, Mateescu AD, Rosca M, et al. Left atrial dysfunction as a determinant of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2017;33(12):1939-47.
101. Pandis D, Sengupta PP, Castillo JG, et al. Assessment of longitudinal myocardial mechanics in patients with degenerative mitral valve regurgitation predicts postoperative worsening of left ventricular systolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(6):627-38.
102. Kamperidis V, Marsan NA, Delgado V, et al. Left ventricular systolic function assessment in secondary mitral regurgitation: left ventricular ejection fraction vs. speckle tracking global longitudinal strain. *European heart journal*. 2016;37(10):811-6.
103. Takatsuji H, Mikami T, Urasawa K, et al. A new approach for evaluation of left ventricular diastolic function: spatial and temporal analysis of left ventricular filling flow propagation by color M-mode Doppler echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27(2):365-71.
104. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, et al. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(3):290-7.
105. Bers DM, Perez-Reyes E. Ca channels in cardiac myocytes: structure and function in Ca influx and intracellular Ca release. *Cardiovascular research*. 1999;42(2):339-60.
106. Hasenfuss G, Reinecke H, Studer R, et al. Relation between myocardial function and expression of sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase in failing and nonfailing human myocardium. *Circulation research*. 1994;75(3):434-42.
107. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, et al. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 1997;10(3):271-92.
108. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovascular research*. 1999;43(2):344-53.
109. Dong SJ, Hees PS, Siu CO, et al. MRI assessment of LV relaxation by UNTWISTing rate: a new isovolumic phase measure of tau. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2001;281(5):H2002-9.
110. Ashikaga H, Criscione JC, Omens JH, et al. Transmural left ventricular mechanics underlying torsional recoil during relaxation. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2004;286(2):H640-7.
111. Perry R, De Pasquale CG, Chew DP, et al. Assessment of early diastolic left ventricular function by two-dimensional echocardiographic speckle tracking. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2008;9(6):791-5.

112. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(2):165-93.
113. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1636-44.
114. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2002;15(2):167-84.
115. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, 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.
116. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, 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. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016;17(12):1321-60.
117. Rovner A, de las Fuentes L, Waggoner AD, et al. Characterization of left ventricular diastolic function in hypertension by use of Doppler tissue imaging and color M-mode techniques. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2006;19(7):872-9.
118. Hedberg P, Selmerud J, Leppert J, et al. Left atrial minimum volume is more strongly associated with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide than the left atrial maximum volume in a community-based sample. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2016;32(3):417-25.
119. Selmerud J, Henriksen E, Leppert J, et al. Interstudy heterogeneity of definitions of diastolic dysfunction severely affects reported prevalence. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016;17(8):892-9.
120. Hellenkamp K, Unsold B, Mushemi-Blake S, et al. Echocardiographic Estimation of Mean Pulmonary Artery Pressure: A Comparison of Different Approaches to Assign the Likelihood of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(1):89-98.
121. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, et al. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(15):1937-48.
122. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(2):420-32.
123. Louie EK, Rich S, Levitsky S, et al. Doppler echocardiographic demonstration of the differential effects of right ventricular pressure and volume overload on left ventricular geometry and filling. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19(1):84-90.
124. Courtois M, Kovacs SJ, Jr., Ludbrook PA. Transmitral pressure-flow velocity relation. Importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. *Circulation*. 1988;78(3):661-71.
125. Moller JE, Poulsen SH, Sondergaard E, et al. Preload dependence of color M-mode Doppler flow propagation velocity in controls and in patients with left ventricular dysfunction.

Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2000;13(10):902-9.

126. Buffle E, Kramarz J, Elazar E, et al. Added value of pulmonary venous flow Doppler assessment in patients with preserved ejection fraction and its contribution to the diastolic grading paradigm. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(11):1191-7.

127. Flachskampf FA, Biering-Sorensen T, Solomon SD, et al. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function. *JACC Cardiovascular imaging*. 2015;8(9):1071-93.

128. Smiseth OA. Pulmonary veins: an important side window into ventricular function. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(11):1189-90.

129. McMahan CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH, et al. Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;109(14):1756-62.

130. Chang SM, Lakkis NM, Franklin J, et al. Predictors of outcome after alcohol septal ablation therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;109(7):824-7.

131. Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, et al. Tissue doppler imaging and plasma BNP levels to assess the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(9):1020-5.

132. Kitaoka H, Kubo T, Hayashi K, et al. Tissue Doppler imaging and prognosis in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2013;14(6):544-9.

133. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.

134. Choi JH, Choi JO, Ryu DR, et al. Mitral and tricuspid annular velocities in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy: correlation with pericardial thickness on computed tomography. *JACC Cardiovascular imaging*. 2011;4(6):567-75.

135. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *The American journal of cardiology*. 2002;90(12):1284-9.

136. Diwan A, McCulloch M, Lawrie GM, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. *Circulation*. 2005;111(24):3281-9.

137. Bruch C, Klem I, Breithardt G, et al. Diagnostic usefulness and prognostic implications of the mitral E/E' ratio in patients with heart failure and severe secondary mitral regurgitation. *The American journal of cardiology*. 2007;100(5):860-5.

138. Valentine HA, Appleton CP, Hatle LK, et al. A hemodynamic and Doppler echocardiographic study of ventricular function in long-term cardiac allograft recipients. Etiology and prognosis of restrictive-constrictive physiology. *Circulation*. 1989;79(1):66-75.

139. Jons C, Joergensen RM, Hassager C, et al. Diastolic dysfunction predicts new-onset atrial fibrillation and cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction and depressed left ventricular systolic function: a CARISMA substudy. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11(7):602-7.

140. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Journal*

of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2015;28(7):727-54.

141. Teupe C, Rosak C. Diabetic cardiomyopathy and diastolic heart failure -- difficulties with relaxation. *Diabetes research and clinical practice*. 2012;97(2):185-94.

142. Wang J, Khoury DS, Kurrelmeyer K, et al. Assessment of left ventricular relaxation by UNTWISTing rate based on different algorithms. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(9):1040-6.

143. Takeuchi M, Nakai H, Kokumai M, et al. Age-related changes in left ventricular TWIST assessed by two-dimensional speckle-tracking imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2006;19(9):1077-84.

144. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, et al. Effect of aging on TWIST-displacement loop by 2-dimensional speckle tracking imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2006;19(7):880-5.

145. Takeuchi M, Borden WB, Nakai H, et al. Reduced and delayed UNTWISTing of the left ventricle in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a study using two-dimensional speckle tracking imaging. *European heart journal*. 2007;28(22):2756-62.

146. Ojaghi-Haghighi Z, Mohebbi B, Moladoust H, et al. Left ventricular torsional parameters before and after atrial fibrillation ablation: a velocity vector imaging study. *Electronic physician*. 2017;9(9):5395-401.

147. Obert P, Gueugnon C, Nottin S, et al. Two-dimensional strain and TWIST by vector velocity imaging in adolescents with severe obesity. *Obesity*. 2012;20(12):2397-405.

148. van Dalen BM, Tzikas A, Soliman OI, et al. Left ventricular TWIST and UNTWIST in aortic stenosis. *International journal of cardiology*. 2011;148(3):319-24.

149. Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Oryszak SJ, et al. Enhanced ventricular UNTWISTing during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation*. 2006;113(21):2524-33.

150. Abozguia K, Nallur-Shivu G, Phan TT, et al. Left ventricular strain and UNTWIST in hypertrophic cardiomyopathy: relation to exercise capacity. *American heart journal*. 2010;159(5):825-32.

151. Hyodo E, Hirata K, Hirose M, et al. Detection of restenosis after percutaneous coronary intervention in three major coronary arteries by transthoracic Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(5):553-9.

152. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, et al. Implication of the continuous prognostic spectrum of Doppler echocardiographic derived coronary flow reserve on left anterior descending artery. *The American journal of cardiology*. 2010;105(2):158-62.

153. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, et al. Prognostic effect of coronary flow reserve in women versus men with chest pain syndrome and normal dipyridamole stress echocardiography. *The American journal of cardiology*. 2010;106(12):1703-8.

154. Cortigiani L, Bigi R, Sicari R, et al. Stress echocardiography for the risk stratification of patients following coronary bypass surgery. *International journal of cardiology*. 2010;143(3):337-42.

155. Arazinska A, Krecki R, Kasprzak JD. [Coronary steal syndrome in a patient with ST-elevation myocardial infarction one year after coronary bypass grafting]. *Kardiologia polska*. 2011;69(10):1087-9; discussion 90.

156. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, et al. Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress

echocardiography by wall motion criteria. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(14):1354-61.

157. Rigo F, Sicari R, Gherardi S, et al. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo. *European heart journal*. 2008;29(1):79-88.

158. Cortigiani L, Bigi R, Sicari R, et al. Prognostic implications of dipyridamole or dobutamine stress echocardiography for evaluation of patients > or =65 years of age with known or suspected coronary heart disease. *The American journal of cardiology*. 2007;99(11):1491-5.

159. Bezante GP, Viazzi F, Leoncini G, et al. Coronary flow reserve is impaired in hypertensive patients with subclinical renal damage. *American journal of hypertension*. 2009;22(2):191-6.

160. Marini C, Bezante G, Gandolfo P, et al. Optimization of flow reserve measurement using SPECT technology to evaluate the determinants of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37(2):357-67.

161. Gaibazzi N, Rigo F, Reverberi C. Detection of coronary artery disease by combined assessment of wall motion, myocardial perfusion and coronary flow reserve: a multiparametric contrast stress-echocardiography study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(12):1242-50.

162. Okcular I, Sezer M, Aslanger E, et al. The accuracy of deceleration time of diastolic coronary flow measured by transthoracic echocardiography in predicting long-term left ventricular infarct size and function after reperfused myocardial infarction. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11(10):823-8.

163. McCullough PA. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from a cardiologist's perspective. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2004;13(6):591-600.

164. Payne J, Sharma S, De Leon D, et al. Association of echocardiographic abnormalities with mortality in men with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(2):694-700.

165. Kadappu KK, Abhayaratna K, Boyd A, et al. Independent Echocardiographic Markers of Cardiovascular Involvement in Chronic Kidney Disease: The Value of Left Atrial Function and Volume. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):359-67.

166. Gromadzinski L, Pruszczyk P. Echocardiographic changes in patients with stage 3-5 chronic kidney disease and left ventricular diastolic dysfunction. *Cardiorenal medicine*. 2014;4(3-4):234-43.

167. Sulemane S, Panoulas VF, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic assessment in patients with chronic kidney disease: Current update. *Echocardiography*. 2017;34(4):594-602.

168. Liu YW, Su CT, Huang YY, et al. Left ventricular systolic strain in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *American journal of nephrology*. 2011;33(1):84-90.

169. Krishnasamy R, Isbel NM, Hawley CM, et al. Left Ventricular Global Longitudinal Strain (GLS) Is a Superior Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality When Compared to Ejection Fraction in Advanced Chronic Kidney Disease. *PloS one*. 2015;10(5):e0127044.

170. Krishnasamy R, Hawley CM, Stanton T, et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with cardiovascular risk factors and arterial stiffness in chronic kidney disease. *BMC nephrology*. 2015;16:106.

171. Altekin RE, Kucuk M, Yanikoglu A, et al. Evaluation of the left ventricular regional function using two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with end-stage

renal disease with preserved left ventricular ejection fraction. *Acta cardiologica*. 2012;67(6):681-91.

172. Yan P, Li H, Hao C, et al. 2D-speckle tracking echocardiography contributes to early identification of impaired left ventricular myocardial function in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clinical practice*. 2011;118(3):c232-40.

173. Sulemane S, Panoulas VF, Konstantinou K, et al. Left ventricular TWIST mechanics and its relation with aortic stiffness in chronic kidney disease patients without overt cardiovascular disease. *Cardiovascular ultrasound*. 2016;14:10.

174. Sulemane S, Panoulas VF, Bratsas A, et al. Subclinical markers of cardiovascular disease predict adverse outcomes in chronic kidney disease patients with normal left ventricular ejection fraction. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2017;33(5):687-98.

175. Bozbas H, Pirat B, Demirtas S, et al. Evaluation of coronary microvascular function in patients with end-stage renal disease, and renal allograft recipients. *Atherosclerosis*. 2009;202(2):498-504.

176. Chade AR, Brosh D, Higano ST, et al. Mild renal insufficiency is associated with reduced coronary flow in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Kidney international*. 2006;69(2):266-71.

177. Charytan DM, Shelbert HR, Di Carli MF. Coronary microvascular function in early chronic kidney disease. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2010;3(6):663-71.

178. Ragosta M, Samady H, Isaacs RB, et al. Coronary flow reserve abnormalities in patients with diabetes mellitus who have end-stage renal disease and normal epicardial coronary arteries. *American heart journal*. 2004;147(6):1017-23.

179. Niizuma S, Takiuchi S, Okada S, et al. Decreased coronary flow reserve in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(7):2324-8.

180. Sakamoto N, Iwaya S, Owada T, et al. A reduction of coronary flow reserve is associated with chronic kidney disease and long-term cardio-cerebrovascular events in patients with non-obstructive coronary artery disease and vasospasm. *Fukushima journal of medical science*. 2012;58(2):136-43.

181. Nakanishi K, Fukuda S, Shimada K, et al. Prognostic value of coronary flow reserve on long-term cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *The American journal of cardiology*. 2013;112(7):928-32.

182. Wanner C, Ritz E. Reducing lipids for CV protection in CKD patients-current evidence. *Kidney international Supplement*. 2008(111):S24-8.

183. Ritz E, Wanner C. Statin use prolongs patient survival after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2008;19(11):2037-40.

184. Ritz E, Wanner C. The challenge of sudden death in dialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(3):920-9.

185. Ritz E, Wanner C. Lipid abnormalities and cardiovascular risk in renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2008;19(6):1065-70.

186. Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal disease: beyond preload and afterload. *Kidney international*. 2009;75(8):771-3.

187. Koleganova N, Piecha G, Ritz E, et al. Interstitial fibrosis and microvascular disease of the heart in uremia: amelioration by a calcimimetic. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2009;89(5):520-30.

188. Mominadam S, Ozkahya M, Kayikcioglu M, et al. Interdialytic blood pressure obtained by ambulatory blood pressure measurement and left ventricular structure in hypertensive hemodialysis patients. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2008;12(3):322-7.

189. Nishida K, Kyoj S, Yamaguchi O, et al. The role of autophagy in the heart. *Cell death and differentiation*. 2009;16(1):31-8.
190. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*. 2006;69(11):1945-53.
191. Di Lullo L, House A, Gorini A, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart failure reviews*. 2015;20(3):259-72.
192. Di Lullo L, Gorini A, Russo D, et al. Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment. *Cardiorenal medicine*. 2015;5(4):254-66.
193. Dohi K. Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in chronic renal disease. *Journal of echocardiography*. 2019;17(3):115-22.
194. Escoli R, Carvalho MJ, Cabrita A, et al. Diastolic Dysfunction, an Underestimated New Challenge in Dialysis. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2019;23(2):108-17.
195. Dubin RF. Application of echocardiographic data in patients with chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2018;27(4):283-8.
196. Ogawa T, Nitta K. Clinical Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Contributions to nephrology*. 2018;195:81-91.
197. Ma Y, Zhou L, Dong J, et al. Arterial stiffness and increased cardiovascular risk in chronic kidney disease. *International urology and nephrology*. 2015;47(7):1157-64.
198. Garofalo C, Borrelli S, Pacilio M, et al. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2016;67(1):89-97.
199. Agarwal R, Sinha AD. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2012;6(5):299-308.
200. Pecoits-Filho R, Bucharles S, Barberato SH. Diastolic heart failure in dialysis patients: mechanisms, diagnostic approach, and treatment. *Seminars in dialysis*. 2012;25(1):35-41.
201. Nardi E, Palermo A, Mule G, et al. Impact of type 2 diabetes on left ventricular geometry and diastolic function in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Journal of human hypertension*. 2011;25(3):144-51.
202. Nardi E, Palermo A, Cusimano P, et al. Left ventricular hypertrophy: not so much determinant of renal outcome? *Journal of hypertension*. 2011;29(3):621-2; author reply 2.
203. Cerasola G, Nardi E, Palermo A, et al. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *Journal of nephrology*. 2011;24(1):1-10.
204. Curtis BM, Levin A, Parfrey PS. Multiple risk factor intervention in chronic kidney disease: management of cardiac disease in chronic kidney disease patients. *The Medical clinics of North America*. 2005;89(3):511-23.
205. Curtis BM, Parfrey PS. Congestive heart failure in chronic kidney disease: disease-specific mechanisms of systolic and diastolic heart failure and management. *Cardiology clinics*. 2005;23(3):275-84.
206. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, et al. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(2):185-91.
207. Wu VC, Takeuchi M, Otani K, et al. Effect of through-plane and TWISTing motion on left ventricular strain calculation: direct comparison between two-dimensional and three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Journal of the American Society of*

- Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2013;26(11):1274-81 e4.
208. Ravera M, Rosa GM, Fontanive P, et al. Impaired Left Ventricular Global Longitudinal Strain among Patients with Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease and Renal Transplant Recipients. *Cardiorenal medicine*. 2019;9(1):61-8.
209. Hensen LCR, Goossens K, Podlesnikar T, et al. Left Ventricular Mechanical Dispersion and Global Longitudinal Strain and Ventricular Arrhythmias in Predialysis and Dialysis Patients. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(7):777-83.
210. Hensen LCR, Goossens K, Delgado V, et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in pre-dialysis and dialysis patients with preserved left ventricular ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2018;20(3):560-8.
211. Hensen LCR, Goossens K, Delgado V, et al. Prognostic Implications of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Predialysis and Dialysis Patients. *The American journal of cardiology*. 2017;120(3):500-4.
212. Valocikova I, Vachalcova M, Valocik G, et al. Incremental value of global longitudinal strain in prediction of all-cause mortality in predialysis and dialysis chronic kidney disease patients. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2016;128(13-14):495-503.
213. Krishnasamy R, Hawley CM, Stanton T, et al. Association between left ventricular global longitudinal strain, health-related quality of life and functional capacity in chronic kidney disease patients with preserved ejection fraction. *Nephrology*. 2016;21(2):108-15.
214. Krishnasamy R, Isbel NM, Hawley CM, et al. The association between left ventricular global longitudinal strain, renal impairment and all-cause mortality. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(6):1218-25.
215. Kim HK, Sohn DW, Lee SE, et al. Assessment of left ventricular rotation and torsion with two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(1):45-53.
216. Park SJ, Miyazaki C, Bruce CJ, et al. Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(10):1129-37.
217. Deng Y, Pandit A, Heilman RL, et al. Left ventricular torsion changes post kidney transplantation. *Journal of cardiovascular ultrasound*. 2013;21(4):171-6.
218. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(12):2034-41.
219. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005;112(20):3149-56.
220. Shaw SM, Fox DJ, Williams SG. The development of left ventricular torsion and its clinical relevance. *International journal of cardiology*. 2008;130(3):319-25.
221. Opdahl A, Helle-Valle T, Skulstad H, et al. Strain, strain rate, torsion, and TWIST: echocardiographic evaluation. *Current cardiology reports*. 2015;17(3):568.
222. Nagueh SF. Echocardiographic assessment of left ventricular relaxation and cardiac filling pressures. *Current heart failure reports*. 2009;6(3):154-9.
223. Wang J, Houry DS, Thohan V, et al. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation*. 2007;115(11):1376-83.
224. Rahimlu M, Shab-Bidar S, Djafarian K. Body Mass Index and All-cause Mortality in Chronic Kidney Disease: A Dose-response Meta-analysis of Observational Studies. *Journal of*

renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation. 2017;27(4):225-32.

225. Atlantis E, Martin SA, Haren MT, et al. Inverse associations between muscle mass, strength, and the metabolic syndrome. *Metabolism: clinical and experimental*. 2009;58(7):1013-22.

226. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Body mass index and mortality in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;50(3):404-11.

227. Lavie CJ, Milani RV, Artham SM, et al. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease. *The American journal of medicine*. 2009;122(12):1106-14.

228. Fujii H, Kono K, Nishi S. Characteristics of coronary artery disease in chronic kidney disease. *Clinical and experimental nephrology*. 2019;23(6):725-32.

229. Burnier M, Lin S, Ruilope L, et al. Effect of angiotensin receptor blockers on blood pressure and renal function in patients with concomitant hypertension and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood pressure*. 2019:1-17.

230. Li KL, Wang RX, Dai M, et al. Antihypertensive treatment improves left ventricular diastolic function in patients with chronic kidney disease. *Experimental and therapeutic medicine*. 2015;9(5):1702-8.

231. Rudenko TE, Kamysheva ES, Vasilyeva MP, et al. Risk factors for diastolic left ventricular myocardial dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(9):60-7.

232. Wang W, Wang Y, Chen X, et al. Evaluation of left ventricular diastolic function based on flow energetic parameters in chronic kidney disease with diastolic dysfunction. *Echocardiography*. 2019;36(3):567-76.

233. Schneider MP, Hilgers KF, Schmid M, et al. Blood pressure control in chronic kidney disease: A cross-sectional analysis from the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *PloS one*. 2018;13(8):e0202604.

234. Schneider MP, Hilgers KF, Schmid M, et al. Correction: Blood pressure control in chronic kidney disease: A cross-sectional analysis from the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *PloS one*. 2018;13(9):e0204340.

235. Bonnard B, Pieronne-Deperrois M, Djerada Z, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism improves diastolic dysfunction in chronic kidney disease in mice. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2018;121:124-33.

236. Garofalo C, Borrelli S, Provenzano M, et al. Dietary Salt Restriction in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*. 2018;10(6).

237. Bansal N, Roy J, Chen HY, et al. Evolution of Echocardiographic Measures of Cardiac Disease From CKD to ESRD and Risk of All-Cause Mortality: Findings From the CRIC Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2018;72(3):390-9.

238. Untersteller K, Seiler-Mussler S, Mallamaci F, et al. Validation of echocardiographic criteria for the clinical diagnosis of heart failure in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2018;33(4):653-60.

239. Yildirim U, Gulel O, Eksi A, et al. The effect of different treatment strategies on left ventricular myocardial deformation parameters in patients with chronic renal failure. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2018;34(11):1731-9.

240. Shirali AC, Bia MJ. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(2):491-504.

241. Pirat B, Bozbas H, Simsek V, et al. Impaired coronary flow reserve in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2008;201(1):112-6.

242. Nemes A, Forster T, Csanady M. Coronary flow velocity reserve and aortic distensibility indices in hypertensive patients with hypercholesterolaemia and normal epicardial coronary arteries. *Clinical and experimental hypertension*. 2009;31(4):380-7.
243. Galderisi M, Capaldo B, Sidiropulos M, et al. Determinants of reduction of coronary flow reserve in patients with type 2 diabetes mellitus or arterial hypertension without angiographically determined epicardial coronary stenosis. *American journal of hypertension*. 2007;20(12):1283-90.
244. Slubowska K, Lichodziejewska B, Pruszczyk P, et al. Left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients in the first year after transplantation. *Transplantation proceedings*. 2014;46(8):2719-23.
245. Vigano SM, Turiel M, Martina V, et al. Reduced coronary flow reserve in young adults with renal transplant. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22(8):2328-33.
246. Turiel M, Sitia S, Tomasoni L, et al. Subclinical impairment of coronary flow velocity reserve assessed by transthoracic echocardiography in young renal transplant recipients. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):435-9.
247. Akagun T, Caliskan Y, Alpay N, et al. Long-term prognostic value of coronary flow velocity reserve in renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2011;43(7):2612-6.
248. Caliskan Y, Oflaz H, Demirturk M, et al. Coronary flow reserve dysfunction in hemodialysis and kidney transplant patients. *Clinical transplantation*. 2008;22(6):785-93.
249. Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, et al. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(1):43-51.
250. Memmola C, Iliceto S, Napoli VF, et al. Coronary flow dynamics and reserve assessed by transesophageal echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 1994;74(11):1147-51.
251. Eroglu S, Sade LE, Bozbas H, et al. Decreased coronary flow reserve in obese women. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2009;37(6):391-6.
252. Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *The American journal of medicine*. 1988;84(6):985-92.
253. Wijns W, Serruys PW, Slager CJ, et al. Effect of coronary occlusion during percutaneous transluminal angioplasty in humans on left ventricular chamber stiffness and regional diastolic pressure-radius relations. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986;7(3):455-63.
254. Domalik-Wawrzynski LJ, Powell WJ, Jr., Guerrero L, et al. Effect of changes in ventricular relaxation on early diastolic coronary blood flow in canine hearts. *Circulation research*. 1987;61(5):747-56.
255. Merkus D, Kajiya F, Vink H, et al. Prolonged diastolic time fraction protects myocardial perfusion when coronary blood flow is reduced. *Circulation*. 1999;100(1):75-81.
256. Picano E, Ostojic M, Varga A, et al. Combined low dose dipyridamole-dobutamine stress echocardiography to identify myocardial viability. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27(6):1422-8.
257. Varga A, Ostojic M, Djordjevic-Dikic A, et al. Infra-low dose dipyridamole test. A novel dose regimen for selective assessment of myocardial viability by vasodilator stress echocardiography. *European heart journal*. 1996;17(4):629-34.
258. Ali Raza J, Reeves WC, Movahed A. Pharmacological stress agents for evaluation of ischemic heart disease. *International journal of cardiology*. 2001;81(2-3):157-67.

259. Cognet T, Vervueren PL, Dercle L, et al. New concept of myocardial longitudinal strain reserve assessed by a dipyridamole infusion using 2D-strain echocardiography: the impact of diabetes and age, and the prognostic value. *Cardiovascular diabetology*. 2013;12:84.
260. Cusma-Piccione M, Zito C, Oreto L, et al. Longitudinal Strain by Automated Function Imaging Detects Single-Vessel Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Dipyridamole Stress Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(10):1214-21.
261. Michelsen MM, Pena A, Mygind ND, et al. Coronary microvascular dysfunction and myocardial contractile reserve in women with angina and no obstructive coronary artery disease. *Echocardiography*. 2018;35(2):196-203.
262. Salari A, Monfared A, Fahim SH, et al. The survey of diastolic function changes in end-stage renal disease patients before and 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2012;44(10):3007-12.
263. Dounousi E, Mitsis M, Naka KK, et al. Differences in cardiac structure assessed by echocardiography between renal transplant recipients and chronic kidney disease patients. *Transplantation proceedings*. 2014;46(9):3194-8.
264. Kampaktsis PN, Kokkinidis DG, Wong SC, et al. The role and clinical implications of diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Heart*. 2017;103(19):1481-7.
265. Lee JG, Beom JW, Choi JH, et al. Pseudonormal or Restrictive Filling Pattern of Left Ventricle Predicts Poor Prognosis in Patients with Ischemic Heart Disease Presenting as Acute Heart Failure. *Journal of cardiovascular imaging*. 2018;26(4):217-25.
266. Yalta K, Yilmaztepe M, Zorkun C. Left Ventricular Dysfunction in the Setting of Takotsubo Cardiomyopathy: A Review of Clinical Patterns and Practical Implications. *Cardiac failure review*. 2018;4(1):14-20.