

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

«ΙΑΤΡΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ»

Η μη επεμβατική εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας σε ασθενείς
με καρδιακή ανεπάρκεια και η συσχέτισή της με βιοχημικούς
δείκτες σοβαρότητας της καρδιακής ανεπάρκειας

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Αλεξάνδρα Λάζου

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Κατερίνα Νάκα, Καθηγήτρια Καρδιολογίας

Ιωάννινα, 2026

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

«ΙΑΤΡΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ»

Η μη επεμβατική εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και η συσχέτισή της με βιοχημικούς δείκτες σοβαρότητας της καρδιακής ανεπάρκειας

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Αλεξάνδρα Λάζου

A.M. 306

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Κατερίνα Νάκα, Καθηγήτρια Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Λάμπρος Κ. Μιχάλης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Χρήστος Κατσούρας, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ιωάννινα, 2026

Ευχαριστίες

Η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Διατμηματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Ιατρική Χημεία» του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες προς την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κυρία Κατερίνα Νάκα, Καθηγήτρια Καρδιολογίας, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση του θέματος, καθώς και για την επιστημονική καθοδήγηση, τις εύστοχες παρατηρήσεις και την υποστήριξή της καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας.

Ευχαριστώ επίσης τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής για τον χρόνο και τις πολύτιμες υποδείξεις τους, καθώς και το σύνολο του διδακτικού προσωπικού του προγράμματος για τις γνώσεις που μου μετέδωσαν κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου και στους ανθρώπους που στάθηκαν δίπλα μου, για την υπομονή, την ενθάρρυνση και τη διαρκή συμπαράστασή τους σε όλη αυτή την προσπάθεια.

Περίληψη

Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί ισχυρό δείκτη αγγειακής γήρανσης και καρδιαγγειακού κινδύνου σε ποικίλες ομάδες ασθενών. Η σημασία της όμως στην καρδιακή ανεπάρκεια παραμένει λιγότερο σαφής, ιδίως επειδή οι δύο πλέον διαδεδομένοι δείκτες της, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος και ο δείκτης ενίσχυσης (ανακλώμενων κυμάτων), ενδέχεται να μεταφέρουν διαφορετική παθοφυσιολογική πληροφορία. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης των δύο αυτών δεικτών με κλινικές, ηχοκαρδιογραφικές, βιοχημικές και αιμοδυναμικές παραμέτρους σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Μελετήθηκαν 43 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (από όλο το εύρος των αιτίων και του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας). Οι συσχετίσεις εκτιμήθηκαν αφενός με τον συντελεστή Spearman και αφετέρου μετά στάθμιση ως προς την ηλικία, ενώ οι συγκρίσεις ομάδων πραγματοποιήθηκαν με μη παραμετρικούς ελέγχους και συστηματική αναφορά των μεγεθών επίδρασης. Η ταξινόμηση κατά φαινότυπο (με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας) ακολούθησε τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2021 και χρησιμοποιήθηκε ο ουδός των 10m/sec στην ταχύτητα σφυγμικού κύματος, ως δείκτης αυξημένης σκληρίας.

Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος συσχετίστηκε πολύ ισχυρά με την ηλικία, και μετά τον έλεγχο για αυτήν, φαίνεται ότι διατήρησε ικανοποιητική συσχέτιση μόνο με αγγειακές ή μεταβολικές παραμέτρους, όπως η αρτηριακή πίεση και ο δείκτης μάζας σώματος, ενώ οι συσχετίσεις της με τους καρδιακούς βιοδείκτες και τη νεφρική λειτουργία εξαφανίστηκαν. Ο δείκτης ενίσχυσης ήταν σημαντικά υψηλότερος στις γυναίκες και διατήρησε, ανεξάρτητα από την ηλικία, τις αιμοδυναμικές του συσχετίσεις. Κανένας από τους δύο δείκτες δεν διέκρινε τους φαινοτύπους της καρδιακής ανεπάρκειας, σε αντίθεση με τους καρδιακούς βιοδείκτες.

Στον πληθυσμό που μελετήθηκε, οι δύο δείκτες αρτηριακής σκληρίας φέρουν διακριτή κλινική πληροφορία, με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος να λειτουργεί κυρίως ως δείκτης γήρανσης και δομικής σκληρίας και τον δείκτη ενίσχυσης ως ανεξάρτητος από την ηλικία δείκτη σύζευξης της αριστερής κοιλίας με την περιφερική κυκλοφορία. Τα ευρήματα υπογραμμίζουν ότι η στάθμιση για την ηλικία είναι πολύ σημαντική για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων και ότι οι δύο δείκτες αρτηριακής σκληρίας έχουν συμπληρωματικό ρόλο

(και όχι παρόμοιο) στην κλινική έρευνα, τουλάχιστον στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Λέξεις-κλειδιά αρτηριακή σκληρία, ταχύτητα σφυγμικού κύματος, δείκτης ενίσχυσης, καρδιακή ανεπάρκεια, ηλικία, σύζευξη αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας

Abstract

Arterial stiffness is a powerful marker of vascular ageing and cardiovascular risk, yet its role in patients with heart failure remains less clear, particularly because its two most widely used indices, pulse wave velocity and augmentation index, may carry different pathophysiological information. The aim of this research work was to investigate the association of these two indices with clinical, echocardiographic, biochemical and haemodynamic parameters in patients with heart failure.

A sample of 43 patients with heart failure was studied (of all etiologies and from the whole range of left ventricular ejection fraction). Correlations were assessed using the Spearman coefficient and as partial correlations controlling for age, while group comparisons used non-parametric tests with systematic reporting of effect sizes. Phenotypic classification (based on the left ventricular ejection fraction) followed the European Society of Cardiology 2021 guidelines and for pulse wave velocity, the threshold of 10m/sec was used as a marker of increased aortic stiffness.

Pulse wave velocity correlated very strongly with age, and after adjustment for age, it retained an association only with vascular and metabolic parameters such as blood pressure and body mass index, whereas its correlations with cardiac biomarkers and renal function disappeared. The augmentation index was found to be significantly higher in women, while retained its haemodynamic correlations, independently of age. Neither vascular index discriminated between heart failure phenotypes, in contrast to the cardiac biomarkers.

In this population, the two arterial stiffness indices appear to carry distinct clinical information, with pulse wave velocity acting primarily as a marker of ageing and structural arterial stiffness and the augmentation index as an age-independent marker of ventricular-arterial coupling. The findings underline the importance of adjusting for age and that the two vascular indices have a rather complementary, than interchangeable, role in clinical research, at least in patients with heart failure.

Keywords *arterial stiffness, pulse wave velocity, augmentation index, heart failure, ageing, ventricular-arterial coupling*

Πίνακας περιεχομένων

Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 1. Καρδιακή ανεπάρκεια	3
1.1 Ορισμός και εννοιολογικό πλαίσιο.....	3
1.2 Επιδημιολογία και επιβάρυνση	3
1.3 Αιτιολογία.....	4
1.4 Ταξινόμηση κατά το κλάσμα εξώθησης.....	5
1.5 Παθοφυσιολογία και αντιρροπιστικοί μηχανισμοί.....	5
1.6 Βιοδείκτες στην καρδιακή ανεπάρκεια	6
Κεφάλαιο 2. Αρτηριακή σκληρία.....	8
2.1 Η έννοια της αρτηριακής σκληρίας και η αποσβεστική λειτουργία της αορτής.....	8
2.2 Δομή και βιολογία του αρτηριακού τοιχώματος	9
2.3 Αγγειακή γήρανση και μηχανισμοί σκλήρυνσης	10
2.4 Καθοριστές και τροποποιητές της αρτηριακής σκληρίας	12
2.5 Αιμοδυναμικές και κλινικές συνέπειες.....	14
2.6 Μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας	15
Κεφάλαιο 3. Οι δείκτες αρτηριακής σκληρίας: ταχύτητα σφυγμικού κύματος και δείκτης ενίσχυσης.....	18
3.1 Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος ως δείκτης δομικής σκληρίας.....	18
3.2 Μέτρηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και κλινικοί ουδοί	19
3.3 Ο δείκτης ενίσχυσης και η ανάκλαση του σφυγμικού κύματος.....	21
3.4 Καθοριστές και συγχυτικοί παράγοντες του δείκτη ενίσχυσης.....	24
3.5 Διαφορετική πληροφορία: γιατί η ταχύτητα σφυγμικού κύματος και ο δείκτης ενίσχυσης δεν είναι ανταλλάξιμοι	25
3.6 Κλινική σημασία και προγνωστική αξία	27
Κεφάλαιο 4. Αρτηριακή σκληρία και καρδιακή ανεπάρκεια.....	29
4.1 Η παθοφυσιολογική σύνδεση	29

4.2 Η σύζευξη αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας	30
4.3 Αρτηριακή σκληρία και καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης	33
4.4 Αρτηριακή σκληρία και καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης.....	35
4.5 Διαφορές μεταξύ φαινοτύπων και η συμπεριφορά των δύο δεικτών	36
4.6 Προγνωστική σημασία στην καρδιακή ανεπάρκεια	37
4.7 Κενά στη βιβλιογραφία και η θέση της παρούσας μελέτης	38
Σκοπός της μελέτης	40
Κεφάλαιο 5. Μέθοδος	41
5.1 Σχεδιασμός και πληθυσμός της μελέτης	41
5.2 Μετρήσεις και συλλογή δεδομένων	42
5.3 Ορισμοί και ταξινόμηση.....	42
5.4 Διαχείριση και προετοιμασία των δεδομένων	43
5.5 Στατιστική ανάλυση	43
Κεφάλαιο 6. Αποτελέσματα	46
6.1 Σύνθεση του δείγματος.....	46
6.2 Καρδιακό προφίλ και φαινότυπος καρδιακής ανεπάρκειας	49
6.3 Αιμοδυναμικό προφίλ και δείκτες αρτηριακής σκληρίας	51
6.4 Συσχέτιση των δεικτών αρτηριακής σκληρίας με την καρδιακή ανεπάρκεια.....	53
6.5 Δευτερεύουσες αναλύσεις κατά φύλο και αιτιολογία	66
Κεφάλαιο 7. Συζήτηση	72
7.1 Σύνοψη των κύριων ευρημάτων.....	72
7.2 Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος ως δείκτης γήρανσης.....	72
7.3 Ο έλεγχος για την ηλικία και ο ουδός των 10 m/sec	74
7.4 Η γνήσια αγγειακή πληροφορία της ταχύτητας σφυγμικού κύματος.....	74
7.5 Ο δείκτης ενίσχυσης ως ανεξάρτητος δείκτης σύζευξης αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας.....	75
7.6 Οι δύο δείκτες αγγειακής σκληρίας δεν είναι ανταλλάξιμοι.....	76

7.7 Οι δείκτες αρτηριακής σκληρίας και ο φαινότυπος της καρδιακής ανεπάρκειας	77
7.8 Σακχαρώδης διαβήτης και αρτηριακή σκληρία.....	78
7.9 Διαφορές φύλου στο δείκτη ενίσχυσης	79
7.10 Αρτηριακή σκληρία, κοιλιακή μαρμαρυγή και βαλβιδοπάθεια	79
7.11 Κλινική σημασία	80
7.12 Περιορισμοί της μελέτης	81
7.13 Μελλοντικές κατευθύνσεις.....	82
Κεφάλαιο 8. Συμπεράσματα.....	83
Βιβλιογραφία	86

Κατάλογος συντομογραφιών

Συντομογραφία	Επεξήγηση
AIx	δείκτης ενίσχυσης (augmentation index)
BMI / ΔΜΣ	δείκτης μάζας σώματος (body mass index)
BNP	εγκεφαλικού τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (B-type natriuretic peptide)
CI	καρδιακός δείκτης (cardiac index)
CO	καρδιακή παροχή (cardiac output)
eGFR	εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης
ESC	Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (European Society of Cardiology)
ESH	Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης (European Society of Hypertension)
HFmrEF	καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης
HFpEF	καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης
HFrEF	καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης
IQR	ενδοτεταρτημοριακό εύρος
LVEF / EF	κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (left ventricular ejection fraction)
M (SD)	μέση τιμή (τυπική απόκλιση)
NT-proBNP	αμινοτελικό προ-πεπτίδιο του BNP
PWV	ταχύτητα σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity)
SV	όγκος παλμού (stroke volume)
TAPSE	συστολική μετατόπιση του δακτυλίου της τριγλώχινας
TnI	τροπονίνη I
TVR	συνολικές αγγειακές αντιστάσεις (total vascular resistance)
ΑΠ	αρτηριακή πίεση (συστολική / διαστολική)
ΚΑ	καρδιακή ανεπάρκεια (heart failure)

Κατάλογος Πινάκων

- Πίνακας 1.** Βασικά χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης.
- Πίνακας 2.** Κατηγορικά χαρακτηριστικά (φύλο, αιτιολογία, συννοσηρότητες, βαλβιδική ανεπάρκεια).
- Πίνακας 3.** Ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα και καρδιακοί βιοδείκτες.
- Πίνακας 4.** Φαινότυπος καρδιακής ανεπάρκειας κατά κλάσμα εξώθησης και προφίλ αρτηριακής σκληρίας.
- Πίνακας 5.** Εργαστηριακά ευρήματα (νεφρική και ηπατική λειτουργία, ηλεκτρολύτες, αιματολογικός έλεγχος).
- Πίνακας 6.** Αιμοδυναμικές παράμετροι.
- Πίνακας 7.** Δείκτες αρτηριακής σκληρίας.
- Πίνακας 8.** Προφίλ ασθενών ανά ουδό PWV (ESC/ESH, 10 m/sec).
- Πίνακας 9.** Συσχετίσεις της PWV με κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους (Spearman, μη μερικές).
- Πίνακας 10.** Συσχετίσεις του δείκτη ενίσχυσης (Aix) με κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους (Spearman, μη μερικές).
- Πίνακας 11.** Μερικές συσχετίσεις της PWV με κλινικές μεταβλητές, ελεγχόμενες για την ηλικία.
- Πίνακας 12.** Μερικές συσχετίσεις του δείκτη ενίσχυσης (Aix) με κλινικές μεταβλητές, ελεγχόμενες για την ηλικία.
- Πίνακας 13.** Συγκρίσεις αρτηριακής σκληρίας και κλινικών δεικτών ανά φαινότυπο καρδιακής ανεπάρκειας (Kruskal-Wallis).
- Πίνακας 14.** Σύγκριση κλινικών παραμέτρων καρδιακής ανεπάρκειας κατά ουδό PWV (Mann-Whitney U).
- Πίνακας 15.** PWV και Aix κατά συννοσηρότητες της καρδιακής ανεπάρκειας (Mann-Whitney U).
- Πίνακας 16.** Σύγκριση αριθμητικών παραμέτρων κατά φύλο (Mann-Whitney U).
- Πίνακας 17.** Σύγκριση κατηγορικών μεταβλητών κατά φύλο (Fisher's exact).
- Πίνακας 18.** Ανάλυση ευαισθησίας, σύγκριση βαλβιδοπάθειας έναντι λοιπής αιτιολογίας (Mann-Whitney U).

Κατάλογος Σχημάτων

- Σχήμα 1.** Η αλληλουχία από την αγγειακή γήρανση έως την καρδιακή ανεπάρκεια. Η σκλήρυνση της αορτής αυξάνει την ταχύτητα σφυγμικού κύματος και το παλμικό φορτίο, προάγοντας την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και του κόλπου και την εξέλιξη προς καρδιακή ανεπάρκεια.
- Σχήμα 2.** Ανάλυση του κεντρικού κύματος πίεσης στην προσπίπτουσα και την ανακλώμενη συνιστώσα. Ο δείκτης ενίσχυσης προκύπτει από τη συνεισφορά της πρώιμης ανάκλασης στη συστολική πίεση, ως ο λόγος της πίεσης ενίσχυσης προς την πίεση παλμού, σε αντιδιαστολή με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος που εκφράζει την ταχύτητα διάδοσης κατά μήκος της αορτής.
- Σχήμα 3.** Σχηματική απόδοση της σύζευξης αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας σε διάγραμμα πίεσης και όγκου. Η αρτηριακή ελαστικότητα και η τελοσυστολική ελαστικότητα της κοιλίας, καθώς και ο λόγος τους, καθορίζουν την αποδοτικότητα της μεταφοράς ενέργειας από την καρδιά προς το αρτηριακό δίκτυο.
- Σχήμα 4.** Κατανομή ηλικίας ανά φύλο.
- Σχήμα 5.** Κατανομή αιτιολογίας καρδιακής ανεπάρκειας.
- Σχήμα 6.** Επιπολασμός βασικών συννοσηροτήτων της καρδιακής ανεπάρκειας.
- Σχήμα 7.** Κατανομή κλάσματος εξώθησης (EF).
- Σχήμα 8.** Κατανομή ταχύτητας σφυγμικού κύματος (PWV) με τον ουδό ESC/ESH.
- Σχήμα 9.** Κατανομή δείκτη ενίσχυσης (AIx).
- Σχήμα 10.** Πίνακας συσχετίσεων δεικτών αρτηριακής σκληρίας (heatmap).
- Σχήμα 11.** Συσχέτιση PWV με την ηλικία.
- Σχήμα 12.** Συσχέτιση PWV με τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR).
- Σχήμα 13.** Συσχέτιση PWV με την τροπονίνη I.
- Σχήμα 14.** Συσχέτιση AIx με την τροπονίνη I.
- Σχήμα 15.** Συσχέτιση AIx με την ηλικία.
- Σχήμα 16.** PWV ως προς το BNP, μη μερική και μερική συσχέτιση ελεγχόμενη για την ηλικία.
- Σχήμα 17.** Συσχέτιση AIx με τον όγκο παλμού, μη μερική και μερική συσχέτιση ελεγχόμενη για την ηλικία.
- Σχήμα 18.** Συσχέτιση AIx με τις συνολικές αγγειακές αντιστάσεις, μη μερική και μερική συσχέτιση ελεγχόμενη για την ηλικία.
- Σχήμα 19.** PWV ανά φαινότυπο καρδιακής ανεπάρκειας.
- Σχήμα 20.** Δείκτης ενίσχυσης (AIx) ανά φαινότυπο καρδιακής ανεπάρκειας.
- Σχήμα 21.** BNP κατά ομάδα PWV (ουδός 10 m/sec).
- Σχήμα 22.** PWV κατά φύλο.
- Σχήμα 23.** Δείκτης ενίσχυσης (AIx) κατά φύλο.
- Σχήμα 24.** PWV κατά αιτιολογία καρδιακής ανεπάρκειας (περιγραφική παρουσίαση).
- Σχήμα 25.** AIx κατά αιτιολογία καρδιακής ανεπάρκειας (περιγραφική παρουσίαση).
- Σχήμα 26.** PWV, βαλβιδοπάθεια έναντι λοιπής αιτιολογίας (ανάλυση ευαισθησίας).
- Σχήμα 27.** AIx, βαλβιδοπάθεια έναντι λοιπής αιτιολογίας (ανάλυση ευαισθησίας).
- Σχήμα 28.** Η ηλικία ως κοινός υποκείμενος παράγοντας. Η ισχυρή εξάρτηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος από την ηλικία διαμορφώνει τις φαινομενικές της συσχετίσεις με τους βιοδείκτες και τη νεφρική λειτουργία, οι οποίες υποχωρούν μετά τον έλεγχο για την ηλικία, ενώ ο δείκτης ενίσχυσης διατηρεί ανεξάρτητες αιμοδυναμικές συσχετίσεις.

Εισαγωγή

Η καρδιακή ανεπάρκεια (Heart Failure, HF), εφεξής ΚΑ, αποτελεί ένα πολυσύνθετο κλινικό σύνδρομο που εκδηλώνεται όταν μια δομική ή λειτουργική διαταραχή της καρδιάς περιορίζει την ικανότητά της να πληρώνεται ή να εξωθεί αίμα επαρκώς για τις μεταβολικές ανάγκες των ιστών. Σύμφωνα με τον πρόσφατο παγκόσμιο ορισμό, η ΚΑ ορίζεται ως σύνδρομο με συμπτώματα ή σημεία που οφείλονται σε δομική ή λειτουργική καρδιακή ανωμαλία και επιβεβαιώνονται από αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων ή από αντικειμενική τεκμηρίωση πνευμονικής ή συστηματικής συμφόρησης (Bozkurt *et al.*, 2021; McDonagh *et al.*, 2021). Παρά τη συνεχή βελτίωση της φαρμακευτικής και της επεμβατικής αντιμετώπισης, το σύνδρομο σχετίζεται με υψηλή θνητότητα, επαναλαμβανόμενες νοσηλείες και σημαντική έκπτωση της ποιότητας ζωής (Savarese *et al.*, 2023).

Σε παγκόσμιο επίπεδο, η ΚΑ προσβάλλει περισσότερους από 64,000,000 ανθρώπους και η επίπτωσή της συνεχίζει να αυξάνεται, κυρίως λόγω της γήρανσης του πληθυσμού, της βελτιωμένης επιβίωσης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και της αποτελεσματικότερης μακροχρόνιας θεραπείας (Shahim *et al.*, 2023; Khan *et al.*, 2024). Η συνδυασμένη κλινική και οικονομική επιβάρυνση καθιστά την κατανόηση των μηχανισμών και των δεικτών της ΚΑ σημαντική προτεραιότητα της δημόσιας υγείας.

Παράλληλα με τη μελέτη της ίδιας της μυοκαρδιακής λειτουργίας, ολοένα και μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον στρέφεται προς την κατάσταση του αρτηριακού δικτύου που η πάσχουσα καρδιά καλείται να τροφοδοτήσει. Η αρτηριακή σκληρία (arterial stiffness), δηλαδή η απώλεια της ελαστικότητας των μεγάλων ελαστικού τύπου αρτηριών, αποτελεί κεντρικό δείκτη της αγγειακής γήρανσης και ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών συμβάντων και θνητότητας (Vlachopoulos, Aznaouridis and Stefanadis, 2010). Οι δύο πλέον διαδεδομένοι μη επεμβατικοί δείκτες της αρτηριακής σκληρίας είναι η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV), η οποία αποτυπώνει κατά κύριο λόγο τη δομική σκλήρυνση του αορτικού τοιχώματος, και ο δείκτης ενίσχυσης των ανακλώμενων κυμάτων ή απλά δείκτης ενίσχυσης (augmentation index, AIx), ο οποίος αντανακλά τη συνεισφορά των ανακλώμενων κυμάτων στο κεντρικό αρτηριακό φορτίο και, κατά συνέπεια, τη σύζευξη αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας (Cameron *et al.*, 2013).

Η συσχέτιση των δεικτών αρτηριακής σκληρίας με την ΚΑ παραμένει λιγότερο σαφής από ότι στην αρτηριακή υπέρταση ή τη στεφανιαία νόσο, ιδίως επειδή η αορτική σκλήρυνση συμβαδίζει στενά με την ηλικία και επειδή οι δύο δείκτες ενδέχεται να μεταφέρουν διαφορετική παθοφυσιολογική πληροφορία. Η παρούσα διπλωματική εργασία διερευνά τη συσχέτιση της PWV και του AIX με κλινικούς, ηχοκαρδιογραφικούς, βιοχημικούς και αιμοδυναμικούς δείκτες σε δείγμα 43 ασθενών με ΚΑ, με ιδιαίτερη έμφαση στον διαχωρισμό της γνήσιας συσχέτισης από τη συγχυτική επίδραση της ηλικίας. Το πρώτο μέρος παρουσιάζει το θεωρητικό υπόβαθρο, το σύνδρομο της ΚΑ, την έννοια και τη βιολογία της αρτηριακής σκληρίας, τους δείκτες PWV και AIX και συνοπτικά την υπάρχουσα βιβλιογραφία για τη συσχέτιση τους με την ΚΑ. Το δεύτερο μέρος περιγράφει τη μεθοδολογία, παρουσιάζει τα αποτελέσματα και τα συζητά υπό το πρίσμα της διεθνούς βιβλιογραφίας, καταλήγοντας στα βασικά συμπεράσματα.

Κεφάλαιο 1. Καρδιακή ανεπάρκεια

1.1 Ορισμός και εννοιολογικό πλαίσιο

Η ΚΑ δεν αποτελεί μεμονωμένη νόσο αλλά κλινικό σύνδρομο, την τελική κοινή οδό ενός ευρέος φάσματος καρδιακών παθήσεων που οδηγούν σε ανεπαρκή ιστική αιμάτωση ή/και σε αντιρροπιστική αύξηση των πιέσεων πλήρωσης. Ο παγκόσμιος (ή οικουμενικός) ορισμός που διατυπώθηκε από τις μεγάλες διεθνείς επιστημονικές εταιρείες ΚΑ, απαιτεί την παρουσία τυπικών συμπτωμάτων ή σημείων μαζί με αντικειμενική ένδειξη καρδιακής δυσλειτουργίας, ώστε να αποφεύγεται τόσο η υποδιάγνωση όσο και η υπερδιάγνωση του συνδρόμου (Bozkurt *et al.*, 2021). Στην καθημερινή πράξη, τα κυριότερα συμπτώματα περιλαμβάνουν τη δύσπνοια, την εύκολη κόπωση και την κατακράτηση υγρών με περιφερικά οίδημα, ενώ η διάγνωση επιβεβαιώνεται με τη μέτρηση των νατριουρητικών πεπτιδίων και την απεικονιστική αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας (McDonagh *et al.*, 2021).

Ο ίδιος ορισμός εισάγει μια σταδιοποίηση που τονίζει τον προοδευτικό χαρακτήρα του συνδρόμου, από τους ασθενείς σε κίνδυνο για ΚΑ και την προκλινική φάση έως τη συμπτωματική και την προχωρημένη νόσο (Bozkurt *et al.*, 2021). Η θεώρηση αυτή έχει πρακτική σημασία, καθώς μετατοπίζει την προσοχή από την αντιμετώπιση της εγκατεστημένης νόσου προς την έγκαιρη αναγνώριση και την πρόληψη, αναδεικνύοντας παράλληλα τον ρόλο των βιοδεικτών και των μη επεμβατικών δεικτών στην αναγνώριση του υποκλινικού κινδύνου.

1.2 Επιδημιολογία και επιβάρυνση

Η ΚΑ θεωρείται σήμερα μια πραγματική πανδημία, με εκτιμώμενη παγκόσμια επικράτηση που υπερβαίνει τα 64,000,000 άτομα και με σαφή τάση αύξησης στις επόμενες δεκαετίες (Savarese *et al.*, 2023). Στις ανεπτυγμένες χώρες, η επίπτωση φαίνεται να έχει σταθεροποιηθεί ή και να μειώνεται ελαφρά, ωστόσο η επίπτωση συνεχίζει να αυξάνεται εξαιτίας της γήρανσης του πληθυσμού και της παράτασης της επιβίωσης των ασθενών, με ταυτόχρονη μετατόπιση προς τους φαινοτύπους με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (Khan *et al.*, 2024). Συστηματικές ανασκοπήσεις πληθυσμιακών μελετών σημειώνουν την αύξηση της επίπτωσης της ΚΑ με τη γήρανση του πληθυσμού, και την υψηλή θνητότητα, καθώς η

θνητότητα στο έτος σε αρκετές σύγχρονες σειρές να φθάνει το 25% των ασθενών (Emmons-Bell, Johnson and Roth, 2022).

Πέρα από τη θνητότητα, η ΚΑ συνοδεύεται από βαριά νοσηρότητα με συχνές επαναλαμβανόμενες νοσηλείες, έκπτωση λειτουργικής ικανότητας και κακή ποιότητα ζωής, ενώ απορροφά δυσανάλογο μερίδιο των δαπανών υγείας (Shahim *et al.*, 2023). Στο ευρύτερο πλαίσιο των καρδιαγγειακών νοσημάτων, που παραμένουν η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, η ΚΑ αντιπροσωπεύει ένα από τα ταχύτερα αυξανόμενα τμήματα της επιβάρυνσης, ιδίως στους πληθυσμούς μεγαλύτερης ηλικίας (Mensah *et al.*, 2023). Η συσσώρευση αυτή της νοσηρότητας στις μεγαλύτερες ηλικίες είναι ιδιαίτερα σχετική με το αντικείμενο της παρούσας εργασίας, καθώς η ηλικία αποτελεί ταυτόχρονα ισχυρό παράγοντα που καθορίζει την αρτηριακή σκληρία.

Η βαρύτητα του συνδρόμου αποτυπώνεται και στη μακροπρόθεσμη πρόγνωση, καθώς ο διάβιου κίνδυνος εμφάνισης ΚΑ εκτιμάται περίπου σε 1 στους 4 ενήλικες, ενώ η πενταετής θνητότητα μετά τη διάγνωση παραμένει της τάξης του 50% σε αρκετές σειρές, παρά τη βελτίωση των θεραπειών (Kemp and Conte, 2012). Οι επαναλαμβανόμενες νοσηλείες για απορρύθμιση ΚΑ αποτελούν καθοριστικό σημείο της φυσικής πορείας της νόσου, σηματοδοτώντας συχνά την επιδείνωση της πρόγνωσης και επιβαρύνοντας περαιτέρω τα συστήματα υγείας (Savarese *et al.*, 2023; Khan *et al.*, 2024).

1.3 Αιτιολογία

Τα αίτια της ΚΑ είναι ετερογενή και συχνά συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή. Η ισχαιμική καρδιοπάθεια παραμένει η συχνότερη υποκείμενη αιτία στις δυτικές κοινωνίες, ακολουθούμενη από την υπερτασική καρδιοπάθεια, τις βαλβιδοπάθειες και ένα ευρύ φάσμα μυοκαρδιοπαθειών, στις οποίες περιλαμβάνονται η διατακτική και άλλες μη ισχαιμικές μορφές (McDonagh *et al.*, 2021). Η αρτηριακή υπέρταση και η νεφρική δυσλειτουργία λειτουργούν τόσο ως αιτιολογικοί παράγοντες όσο και ως επιβαρυντικές συννοσηρότητες, μέσω του καρδιονεφρικού άξονα που ενισχύει την αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου και την εξέλιξη του συνδρόμου (Noels *et al.*, 2025).

Ιδιαίτερη θέση μεταξύ των αιτιών κατέχει η κολπική μαρμαρυγή, η οποία σχετίζεται αμφίδρομα με την ΚΑ και μπορεί η ίδια να προκαλέσει μυοκαρδιοπάθεια μέσω της ταχυκαρδίας, της ανωμαλίας του ρυθμού και της κολπικής μυοπάθειας (Zou *et al.*, 2025). Η ετερογένεια αυτή αντικατοπτρίζεται και στο δείγμα ασθενών της παρούσας μελέτης, στους

οποίους η ΚΑ οφείλεται σε πολλά διαφορετικά αίτια, γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη ερμηνείας των ευρημάτων μέσα σε αυτόν τον μικτό πληθυσμό ασθενών με ΚΑ.

1.4 Ταξινόμηση κατά το κλάσμα εξώθησης

Η σύγχρονη ταξινόμηση της ΚΑ βασίζεται στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (left ventricular ejection fraction, LVEF), το οποίο αποτυπώνει τη συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας. Διακρίνονται η ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF) με τιμές έως 40%, η ΚΑ με ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFmrEF) με τιμές 41-49% και η ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) με τιμές >50%, ενώ έχει προστεθεί και η κατηγορία του βελτιωμένου κλάσματος εξώθησης (Bozkurt *et al.*, 2021; McDonagh *et al.*, 2021). Η διάκριση αυτή δεν είναι απλώς αριθμητική, καθώς οι τρεις φαινότυποι διαφέρουν ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, την αιτιολογία, τις συννοσηρότητες και την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Δεδομένα από μεγάλα μητρώα δείχνουν ότι οι ασθενείς με HFrEF τείνουν να είναι νεότεροι, συχνότερα άνδρες και ισχαιμικής αιτιολογίας, ενώ οι ασθενείς με HFpEF είναι κατά κανόνα μεγαλύτεροι, συχνότερα γυναίκες και με υψηλότερη επίπτωση αρτηριακής υπέρτασης και κολπικής μαρμαρυγής, με τον ενδιάμεσο φαινότυπο να μοιράζεται χαρακτηριστικά και των δύο ομάδων (Chioncel *et al.*, 2017). Η παθοφυσιολογική βάση του HFpEF θεωρείται διακριτή, καθώς αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό σε μια συστηματική φλεγμονώδη κατάσταση που πυροδοτείται από τις συννοσηρότητες και οδηγεί σε δυσλειτουργία του στεφανιαίου μικροαγγειακού ενδοθηλίου και σε αυξημένη διαστολική δυσκαμψία του μυοκαρδίου (Paulus and Tschope, 2013). Η διάκριση των φαινοτύπων είναι κρίσιμη για την παρούσα εργασία, καθώς ένα από τα ερευνητικά ερωτήματα αφορά στο κατά πόσον οι δείκτες αρτηριακής σκληρίας διαφοροποιούνται μεταξύ των τριών αυτών ομάδων.

1.5 Παθοφυσιολογία και αντιρροπιστικοί μηχανισμοί

Ανεξάρτητα από το αρχικό αίτιο, η εξέλιξη της ΚΑ διέπεται από ένα κοινό σύνολο αντιρροπιστικών μηχανισμών που ενεργοποιούνται για τη διατήρηση της καρδιακής παροχής. Στα αρχικά στάδια, ο μηχανισμός Frank-Starling αυξάνει τον όγκο παλμού μέσω της αυξημένης τελοδιαστολικής πλήρωσης, ενώ η αναδιαμόρφωση της κοιλίας με υπερτροφία και διάταση επιχειρεί να διατηρήσει την τοιχωματική τάση (Kemp and Conte, 2012). Παράλληλα, η νευροορμονική ενεργοποίηση, με κεντρικό ρόλο του συστήματος

ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, διατηρεί την αρτηριακή πίεση και την ιστική αιμάτωση (Kemp and Conte, 2012).

Οι ίδιοι μηχανισμοί που αρχικά είναι ευεργετικοί καθίστανται μακροπρόθεσμα επιβλαβείς, τροφοδοτώντας έναν φαύλο κύκλο αυξημένου φορτίου, ίνωσης και προοδευτικής επιδείνωσης της λειτουργίας (Kemp and Conte, 2012). Στον καρδιονεφρικό άξονα, η ενεργοποίηση των ίδιων νευροορμονικών οδών και η μικροαγγειακή δυσλειτουργία συνδέουν τη νεφρική με την καρδιακή επιδείνωση (Noels *et al.*, 2025). Στον φαινότυπο ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, η έμφαση μετατοπίζεται από την απώλεια μυοκαρδιακών κυττάρων προς τη φλεγμονή, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη μεταβολή των ιδιοτήτων της τιτίνης, που αυξάνουν τη διαστολική δυσκαμψία (Paulus and Tschope, 2013). Καθώς πολλοί από αυτούς τους μηχανισμούς αφορούν τόσο το μυοκάρδιο όσο και το αγγειακό δίκτυο, η αλληλεπίδραση αριστερής κοιλίας και αρτηριών αναδεικνύεται σε κομβικό σημείο για την κατανόηση του συνδρόμου.

Η παρατεταμένη νευροορμονική ενεργοποίηση οδηγεί σε δυσμενή αναδιαμόρφωση, διάμεση ίνωση και απόπτωση μυοκαρδιακών κυττάρων, μεταβολές που σταδιακά παγιώνουν τη δυσλειτουργία της κοιλίας (Kemp and Conte, 2012). Αντίστροφα, η αναστολή ακριβώς αυτών των οδών αποτελεί τη φαρμακολογική βάση της σύγχρονης θεραπείας, η οποία σε ένα μέρος των ασθενών επιτυγχάνει ανάστροφη αναδιαμόρφωση και βελτίωση του κλάσματος εξώθησης (Tomasoni *et al.*, 2019). Η διττή αυτή φύση των αντιρροπιστικών μηχανισμών, αρχικά προστατευτική και στη συνέχεια επιβλαβής, εξηγεί γιατί η ΚΑ αντιμετωπίζεται ως δυναμική και εξελισσόμενη διεργασία και όχι ως στατική κατάσταση.

1.6 Βιοδείκτες στην καρδιακή ανεπάρκεια

Οι κυκλοφορούντες βιοδείκτες αποτελούν αναπόσπαστο εργαλείο στη διάγνωση, την εκτίμηση της πρόγνωσης και την παρακολούθηση της ΚΑ. Τα νατριουρητικά πεπτίδια, και ειδικότερα το εγκεφαλικού τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (B-type natriuretic peptide, BNP) και το αμινοτελικό προ-πεπτίδιό του (NT-proBNP), εκκρίνονται από τα μυοκαρδιακά κύτταρα ως απόκριση στην αύξηση της τοιχωματικής τάσης και αποτελούν βασικό εργαλείο της διάγνωσης (Goetze *et al.*, 2020). Η διαγνωστική και προγνωστική τους αξία έχει τεκμηριωθεί εκτενώς, ενώ έχουν επίσης ρόλο στη διαστρωμάτωση του κινδύνου και στον σχεδιασμό κλινικών μελετών (Tsutsui *et al.*, 2023).

Πέρα από τα νατριουρητικά πεπτίδια, η καρδιακή τροπονίνη, ως δείκτης μυοκαρδιακής βλάβης, προσφέρει ανεξάρτητη προγνωστική πληροφορία, καθώς ακόμη και χαμηλά ανιχνεύσιμα επίπεδα συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας και νοσηλειών στους σταθερούς ασθενείς με χρόνια ΚΑ (Nagarajan, Hernandez and Tang, 2012; Aimo *et al.*, 2018). Η σύγχρονη τάση κινείται προς τη χρήση πολλαπλών δεικτών που αποτυπώνουν διαφορετικές παθοφυσιολογικές οδούς, όπως τη μυοκαρδιακή καταπόνηση, τη φλεγμονή, την ίνωση και τη νεφρική δυσλειτουργία (Castiglione *et al.*, 2022).

Παράλληλα με τους καθιερωμένους δείκτες, διερευνάται ένα ευρύ φάσμα νεότερων βιοδεικτών που αποτυπώνουν τη φλεγμονή, την ίνωση και τη νεφρική καταπόνηση, με στόχο την ακριβέστερη διαστρωμάτωση του κινδύνου μέσω συνδυαστικών προσεγγίσεων (Castiglione *et al.*, 2022). Είναι σημαντικό ότι τα ίδια τα νατριουρητικά πεπτίδια επηρεάζονται από παράγοντες όπως η ηλικία, η νεφρική λειτουργία, η παχυσαρκία και η κολπική μαρμαρυγή, γεγονός που επιβάλλει την ερμηνεία τους μέσα στο ευρύτερο κλινικό πλαίσιο του κάθε ασθενούς (Goetze *et al.*, 2020). Η συνύπαρξη πολλών από αυτούς τους παράγοντες στους ασθενείς με ΚΑ καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμη την ταυτόχρονη αποτίμηση αγγειακών δεικτών, όπως οι δείκτες αρτηριακής σκληρίας, που εξετάζονται στην παρούσα εργασία.

Κεφάλαιο 2. Αρτηριακή σκληρία

2.1 Η έννοια της αρτηριακής σκληρίας και η αποσβεστική λειτουργία της αορτής

Η αορτή και οι μεγάλες ελαστικού τύπου αρτηρίες δεν αποτελούν απλούς αγωγούς του αίματος, αλλά επιτελούν μια θεμελιώδη αποσβεστική λειτουργία, κρίσιμη για την ομαλή αιμάτωση των ιστών. Κατά τη συστολή, σημαντικό μέρος του όγκου παλμού που εξωθεί η αριστερή κοιλία αποθηκεύεται προσωρινά στο διατεινόμενο αορτικό τοίχωμα και αποδίδεται κατά τη διαστολή, με αποτέλεσμα η παλμική εξώθηση να μετατρέπεται σε σχεδόν συνεχή ροή προς την περιφέρεια. Το φαινόμενο αυτό, γνωστό ως λειτουργία αεροθαλάμου, αμβλύνει τις διακυμάνσεις της πίεσης και της ροής και προστατεύει τη μικροκυκλοφορία των οργάνων-στόχων από το παλμικό φορτίο (Chirinos *et al.*, 2019). Η αρτηριακή σκληρία ορίζεται ως η προοδευτική απώλεια αυτής της ελαστικότητας και της αποσβεστικής ικανότητας, και αντανakλά μεταβολές τόσο στη δομή όσο και στη λειτουργία του αρτηριακού τοιχώματος (Pierce *et al.*, 2022).

Η ελαστική συμπεριφορά δεν είναι ομοιόμορφη κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου. Η κεντρική αορτή είναι πλούσια σε ελαστίνη και ιδιαίτερα ευένδοτη, ενώ οι περιφερικές αρτηρίες έχουν εντονότερο μυϊκό χαρακτήρα και μεγαλύτερη εγγενή δυσκαμψία, δημιουργώντας μια φυσιολογική διαβάθμιση σκληρίας από το κέντρο προς την περιφέρεια. Η διαβάθμιση αυτή προστατεύει τη μικροκυκλοφορία, καθώς τα ανακλώμενα κύματα που γεννώνται στα σημεία μεταβολής της σκληρίας εμποδίζουν τη βαθιά διείσδυση της παλμικότητας. Όταν η κεντρική αορτή σκληραίνει και η διαβάθμιση αμβλύνεται, η σύζευξη αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας διαταράσσεται και μεταβάλλεται το φορτίο που αντιμετωπίζει η αριστερή κοιλία σε κάθε συστολή (Cameron *et al.*, 2013; Chirinos *et al.*, 2019).

Η σημασία της αρτηριακής σκληρίας ως κλινικής παραμέτρου έγκειται στο ότι αντανakλά τη σωρευτική επίδραση της γήρανσης και των παραγόντων κινδύνου στο αγγειακό τοίχωμα, συχνά πολύ πριν από την εμφάνιση κλινικά εμφανούς νόσου. Για τον λόγο αυτό, οι δείκτες της αρτηριακής σκληρίας θεωρούνται δείκτες υποκλινικής βλάβης οργάνου-στόχου και ενσωματώνονται ολοένα και περισσότερο στην εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, λειτουργώντας ως γέφυρα ανάμεσα στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου και την εκδήλωση της νόσου (Vlachopoulos *et al.*, 2015; Chirinos *et al.*, 2019).

Σε πρακτικό επίπεδο, η απώλεια της αποσβεστικής λειτουργίας αντανακλάται μερικά και στην πίεση παλμού, δηλαδή στη διαφορά μεταξύ συστολικής και διαστολικής πίεσης, η οποία τείνει να αυξάνεται καθώς σκληραίνει η αορτή. Αν και η πίεση παλμού αποτελεί μόνο έναν έμμεσο και ατελή δείκτη, η συσχέτισή της με τη δυσκαμψία της αριστερής κοιλίας υπογραμμίζει ότι οι μηχανικές ιδιότητες της αορτής έχουν άμεσες και μετρήσιμες αιμοδυναμικές εκφράσεις, οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζουν το φορτίο της καρδιάς και την αιμάτωση των ιστών (Chirinos *et al.*, 2019).

2.2 Δομή και βιολογία του αρτηριακού τοιχώματος

Το τοίχωμα των μεγάλων αρτηριών οργανώνεται σε τρεις χιτώνες, τον έσω, τον μέσο και τον έξω, με τον μέσο χιτώνα να καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τις μηχανικές ιδιότητες του αγγείου. Ο μέσος χιτώνας αποτελείται από ομόκεντρες ελαστικές πλάκες, ίνες κολλαγόνου και λεία μυϊκά κύτταρα, ενσωματωμένα σε μια πλούσια εξωκυττάρια ουσία. Η ελαστίνη φέρει το φορτίο στις χαμηλές πιέσεις και προσδίδει την αναγκαία ευενδοτότητα, ενώ το πολύ πιο δύσκαμπτο κολλαγόνο στρατολογείται σταδιακά στις υψηλότερες πιέσεις και λειτουργεί ως προστατευτικό όριο έναντι της υπερδιάτασης (Mammoto, Matus and Mammoto, 2022). Η οργάνωση και η ακεραιότητα αυτών των συστατικών, μαζί με τις γλυκοζαμινογλυκάνες, καθορίζουν τη συσχέτιση δομής και λειτουργίας του τοιχώματος (Chirinos *et al.*, 2019).

Αν και ο μέσος χιτώνας κυριαρχεί μηχανικά, οι άλλοι δύο χιτώνες συμβάλλουν επίσης ουσιαστικά. Ο έσω χιτώνας, με το ενδοθήλιο, ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο μέσω αγγειοδραστικών ουσιών όπως το μονοξειδίο του αζώτου, και η δυσλειτουργία του συνδέεται με αυξημένη δυσκαμψία. Ο έξω χιτώνας προσφέρει μηχανική στήριξη και περιορίζει την υπερβολική διάταση. Στην ανθρώπινη αορτή, οι πλάκες ελαστίνης οργανώνονται σε δεκάδες ομόκεντρα πέταλα, ο αριθμός των οποίων σχετίζεται με το μηχανικό φορτίο που δέχεται κάθε τμήμα του αγγείου, αντανακλώντας μια λεπτή προσαρμογή της δομής στη λειτουργία (Chirinos *et al.*, 2019; Mammoto, Matus and Mammoto, 2022).

Καθοριστικής σημασίας για τη μηχανική συμπεριφορά είναι η αναλογία κολλαγόνου προς ελαστίνη. Σε νεαρό και υγιές τοίχωμα, η ελαστίνη υπερτερεί και εξασφαλίζει χαμηλή δυσκαμψία μέσα στο εύρος των φυσιολογικών πιέσεων, επιτρέποντας την αποτελεσματική απόσβεση του σφυγμικού κύματος. Όταν η σχετική περιεκτικότητα σε κολλαγόνο αυξάνεται, είτε λόγω γήρανσης είτε λόγω παθολογικών διεργασιών, η συμπεριφορά του τοιχώματος μετατοπίζεται προς μεγαλύτερη δυσκαμψία ήδη σε χαμηλότερες πιέσεις, με

αποτέλεσμα η αορτή να χάνει την ικανότητα να αποσβένει τις πιεστικές αιχμές και να μεταβιβάζει μεγαλύτερο παλμικό φορτίο στην περιφέρεια (Mammoto, Matus and Mammoto, 2022).

Η ιδιαίτερη ευπάθεια της ελαστίνης οφείλεται στο ότι, σε αντίθεση με άλλες δομικές πρωτεΐνες, δεν ανανεώνεται ουσιαστικά μετά την ωρίμανση του ατόμου. Έτσι, οι ελαστικές ίνες υφίστανται μια αθροιστική μηχανική κόπωση που, μετά από εκατομμύρια κύκλους διάτασης και επαναφοράς, οδηγεί σε μικρορήξεις και σε απώλεια της ελαστικότητας, σε μια διεργασία ανάλογη με την κόπωση των υλικών στη μηχανική. Η μη αναστρέψιμη αυτή φθορά εξηγεί γιατί η σκλήρυνση της αορτής είναι σε μεγάλο βαθμό συνάρτηση του χρόνου και της σωρευτικής καταπόνησης (Mammoto, Matus and Mammoto, 2022; Pierce *et al.*, 2022).

Η θεμελιώδης δομική και λειτουργική μονάδα του αορτικού τοιχώματος είναι η ελαστική πλάκα μαζί με τα γειτονικά λεία μυϊκά κύτταρα και τις ίνες κολλαγόνου, μια διάταξη που κατανέμει ομοιόμορφα την τοιχωματική τάση. Τα λεία μυϊκά κύτταρα δεν συμβάλλουν μόνο δομικά, αλλά ρυθμίζουν ενεργά τον αγγειακό τόνο και, μέσω της δικής τους δυσκαμψίας και της προσκόλλησής τους στην εξωκυττάρια ουσία, επηρεάζουν άμεσα τη μηχανική συμπεριφορά του αγγείου (Lacolley, Regnault and Avolio, 2018). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα κύτταρα αυτά διατηρούν μια μηχανική ομοιόσταση, ρυθμίζοντας τη σύνθεση και την αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας, ώστε η τάση να παραμένει μέσα σε στενά όρια, και η διαταραχή της ισορροπίας αυτής αρκεί για να αυξήσει τη δυσκαμψία και να επηρεάσει τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (Ferruzzi *et al.*, 2018; Chirinos *et al.*, 2019).

2.3 Αγγειακή γήρανση και μηχανισμοί σκλήρυνσης

Η σημαντικότερη αιτία αρτηριακής σκλήρυνσης είναι η γήρανση. Η ελαστίνη παράγεται κυρίως κατά την πρώιμη ζωή και έχει εξαιρετικά αργό ρυθμό ανανέωσης, οπότε η επαναλαμβανόμενη μηχανική καταπόνηση εκατομμυρίων καρδιακών κύκλων οδηγεί σταδιακά σε κατάτμηση και κόπωση των ελαστικών ινών. Καθώς η ελαστίνη υποβαθμίζεται, το φορτίο μεταφέρεται προοδευτικά στο δυσκαμπτότερο κολλαγόνο, του οποίου η εναπόθεση παράλληλα αυξάνεται, ενώ η αορτή τείνει να διατείνεται και να επιμηκύνεται. Το καθαρό αποτέλεσμα είναι ένα τοίχωμα που γίνεται ευρύτερο, παχύτερο και λιγότερο ευένδοτο με την πάροδο των δεκαετιών (Mammoto, Matus and Mammoto, 2022; Pierce *et al.*, 2022).

Στις μεταβολές αυτές προστίθεται η μη ενζυμική διασταύρωση του κολλαγόνου από τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης. Τα μόρια αυτά συσσωρεύονται με την ηλικία και σε καταστάσεις χρόνιας υπεργλυκαιμίας και αυξημένου οξειδωτικού στρες, σχηματίζοντας σταθερές γέφυρες μεταξύ των ινών κολλαγόνου που τις καθιστούν λιγότερο ευένδοτες και αυξάνουν τη δυσκαμψία του τοιχώματος, ενώ παράλληλα ενεργοποιούν φλεγμονώδεις και προσκληρυντικές οδούς μέσω ειδικών υποδοχέων (Goh and Cooper, 2008). Ο μηχανισμός αυτός εξηγεί εν μέρει γιατί ο σακχαρώδης διαβήτης επιταχύνει τη δομική γήρανση της αορτής ανεξάρτητα από την ηλικία (Pierce *et al.*, 2022).

Στη γήρανση μεταβάλλεται και η ποιότητα του κολλαγόνου, με αύξηση των δυσκαμπτότερων μορφών και της διασύνδεσής τους, ενώ συχνά συνυπάρχει εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στον μέσο χιτώνα. Η ασβέστωση αυτή, διακριτή από την αθηρωματική ασβέστωση του έσω χιτώνα, αυξάνει περαιτέρω τη δυσκαμψία και είναι ιδιαίτερα έντονη σε καταστάσεις όπως η χρόνια νεφρική νόσος και ο διαβήτης, όπου η αγγειακή γήρανση εμφανίζεται πρόωρα και επιταχυνόμενη (Lacolley, Regnault and Avolio, 2018; Pierce *et al.*, 2022).

Σε κυτταρικό επίπεδο, η γήρανση συνοδεύεται από φαινοτυπικές μεταβολές των λείων μυϊκών κυττάρων, τα οποία γίνονται τα ίδια δυσκαμπτότερα, μεταβάλλουν τη μηχανομεταγωγή τους και τη συσχέτιση τους με την εξωκυττάρια ουσία, και συμβάλλουν στην αποδόμηση των ελαστικών ινών. Οι αλλαγές αυτές καθιστούν τα λεία μυϊκά κύτταρα ενεργούς συντελεστές της σκλήρυνσης και όχι απλούς παθητικούς θεατές, συνδέοντας τη βιολογία του κυττάρου με τη μηχανική ολόκληρου του τοιχώματος (Lacolley, Regnault and Avolio, 2018).

Στη διαδικασία αυτή εμπλέκεται και το ανοσοποιητικό σύστημα. Κύτταρα της φλεγμονής διηθούν το αγγειακό τοίχωμα και, μέσω της απελευθέρωσης κυτταροκινών και πρωτεασών, προάγουν την αποδόμηση της ελαστίνης και την αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας, συνδέοντας τη χρόνια φλεγμονή χαμηλού βαθμού με την επιταχυνόμενη αγγειακή γήρανση. Παράλληλα, το οξειδωτικό στρες, η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου και η ενίσχυση της συμπαθητικής δραστηριότητας αυξάνουν τον αγγειακό τόνο και τη δυσκαμψία ανεξάρτητα από τη σύσταση του τοιχώματος (Lacolley, Regnault and Avolio, 2018; Pierce *et al.*, 2022).

Το άθροισμα των δομικών και των λειτουργικών αυτών μεταβολών αποτυπώνεται στην έννοια της πρόωμης αγγειακής γήρανσης, η οποία περιγράφει άτομα των οποίων το αγγειακό

δίκτυο εμφανίζεται βιολογικά γηραιότερο από τη χρονολογική τους ηλικία. Οι μεταβολές δεν είναι ομοιόμορφες σε όλο το αρτηριακό δένδρο, αλλά αφορούν κατά κύριο λόγο την κεντρική αορτή, η οποία υφίσταται τη μεγαλύτερη μηχανική καταπόνηση. Καθώς η κεντρική αορτή σκληραίνει δυσανάλογα σε συσχέτιση με τις περιφερικές αρτηρίες, η φυσιολογική διαβάθμιση σκληρίας αμβλύνεται ή και αντιστρέφεται, φαινόμενο που διευκολύνει τη μετάδοση της παλμικότητας προς τα ευαίσθητα όργανα (Vlachopoulos *et al.*, 2015; Pierce *et al.*, 2022).

Η αναγνώριση ότι η αγγειακή γήρανση μπορεί να εξελίσσεται ταχύτερα ή βραδύτερα από τη χρονολογική ηλικία έχει σημαντικές προεκτάσεις, καθώς μετατοπίζει την προσοχή από την ηλικία ως αμετάβλητο δεδομένο προς τη δυνατότητα τροποποίησης της πορείας του αγγειακού τοιχώματος. Η έννοια αυτή αποτελεί τη βάση για τη χρήση των δεικτών σκληρίας στην εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου και για τον εντοπισμό ατόμων που θα ωφεληθούν από πρόωπη παρέμβαση (Cameron *et al.*, 2013; Vlachopoulos *et al.*, 2015).

Για την κατανόηση των δεικτών που χρησιμοποιούνται κλινικά είναι χρήσιμο να διακρίνεται η δομική σκλήρυνση, που οφείλεται στη σύσταση του τοιχώματος, από τη λειτουργική συνιστώσα, που σχετίζεται με τον αγγειακό τόνο και κυρίως με την ανάκλαση του σφυγμικού κύματος. Σε ένα δύσκαμπτο αρτηριακό δίκτυο το κύμα διαδίδεται ταχύτερα και το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει νωρίτερα προς την αορτή, αθροιζόμενο με το προσπίπτον κύμα κατά τη συστολή και ανεβάζοντας την κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση. Η διάκριση αυτή είναι κεντρική για την παρούσα εργασία, καθώς οι δύο δείκτες που μελετώνται αποτυπώνουν διαφορετικές πτυχές του ίδιου φαινομένου (Chirinos *et al.*, 2019; Pierce *et al.*, 2022).

2.4 Καθοριστές και τροποποιητές της αρτηριακής σκληρίας

Μεταξύ όλων των παραγόντων που καθορίζουν την αρτηριακή σκληρία, η ηλικία παραμένει ο ισχυρότερος. Μεγάλες συγκεντρωτικές μελέτες σε υγιείς πληθυσμούς έχουν δείξει ότι η ταχύτητα σφυγμικού κύματος αυξάνεται σταθερά με την ηλικία, επιτρέποντας τον καθορισμό τιμών αναφοράς και την αντιμετώπιση του δείκτη αυτού ως μέτρου της βιολογικής ηλικίας του αγγείου (Reference Values for Arterial Stiffness, 2010). Πρόσφατες παγκόσμιες μετα-αναλύσεις, που συγκέντρωσαν δεδομένα από εκατοντάδες χιλιάδες συμμετέχοντες, επιβεβαιώνουν τις ηλικιακές αυτές συσχετίσεις και αναδεικνύουν επιπλέον συστηματικές διαφορές ανά φύλο και γεωγραφική περιοχή (Lu *et al.*, 2023).

Στενά συνδεδεμένη με την ηλικία είναι η αρτηριακή πίεση, η οποία σχετίζεται αμφίδρομα με τη δυσκαμψία. Η αυξημένη πίεση στρατολογεί δύσκαμπτες ίνες κολλαγόνου και αυξάνει τη μετρούμενη σκληρία, ενώ η ίδια η αρτηριακή σκληρία ανεβάζει τη συστολική αρτηριακή πίεση, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο που αλληλοτροφοδοτείται με την πάροδο του χρόνου (Chirinos *et al.*, 2019; Pierce *et al.*, 2022). Η στενή αυτή συσχέτιση εξηγεί γιατί η αύξηση της δυσκαμψίας με την ηλικία είναι εντονότερη στα άτομα με υψηλότερη αρτηριακή πίεση, κάτι που έχει άμεσες συνέπειες για την ερμηνεία των μετρήσεων σε ηλικιωμένους και υπερτασικούς ασθενείς (Reference Values for Arterial Stiffness, 2010).

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και οι μεταβολικοί παράγοντες. Ο σακχαρώδης διαβήτης και η αντίσταση στην ινσουλίνη επιταχύνουν τη σκλήρυνση μέσω της συσσώρευσης τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης, της ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης και της συστηματικής φλεγμονής, συνδέοντας στενά τη δυσγλυκαιμία με την αγγειακή δυσκαμψία (Goh and Cooper, 2008; Jia and Sowers, 2021). Πέρα από το σακχαρώδη διαβήτη, η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζονται με αυξημένη αρτηριακή σκληρία μέσω παρόμοιων μηχανισμών, καθιστώντας τη δυσκαμψία έναν κοινό παρονομαστή πολλών μεταβολικών διαταραχών (Jia and Sowers, 2021).

Το κάπνισμα επιδρά δυσμενώς στην ενδοθηλιακή λειτουργία και στην ανάκλαση του σφυγμικού κύματος, επιβαρύνοντας ιδιαίτερα την κεντρική αορτική πίεση (Virdis *et al.*, 2010). Παρατηρούνται επίσης διαφορές ως προς το φύλο, με τις γυναίκες να εμφανίζουν συχνά υψηλότερους δείκτες ανάκλασης του κύματος, εν μέρει λόγω του μικρότερου σωματικού ύψους και του ορμονικού περιβάλλοντος, εύρημα με ιδιαίτερη σημασία στην ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, όπου η δυσκαμψία φαίνεται να συμβάλλει εντονότερα στη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στις γυναίκες (Lau *et al.*, 2022; Lu *et al.*, 2023). Τέλος, η χρόνια νεφρική νόσος και η συστηματική φλεγμονή επιταχύνουν τη σκλήρυνση μέσω της αγγειακής ασβέστωσης και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Vlachopoulos *et al.*, 2015; Chirinos *et al.*, 2019).

Είναι σημαντικό ότι αρκετοί από τους παράγοντες αυτούς είναι τροποποιήσιμοι. Ο υγιεινός τρόπος ζωής, η τακτική σωματική άσκηση και η διακοπή του καπνίσματος θεωρούνται από τα αποτελεσματικότερα μέτρα για την πρόληψη και την επιβράδυνση της πρόωμης αγγειακής γήρανσης, ενώ ορισμένες αντιυπερτασικές αγωγές μπορούν να μειώσουν τη δυσκαμψία πέρα από την απλή μείωση της αρτηριακής πίεσης. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι η αρτηριακή σκληρία δεν αποτελεί μια αναπόφευκτη και αμετάκλητη

συνέπεια της ηλικίας, αλλά έναν δυνητικό στόχο παρέμβασης (Cameron *et al.*, 2013; Vlachopoulos *et al.*, 2015).

2.5 Αιμοδυναμικές και κλινικές συνέπειες

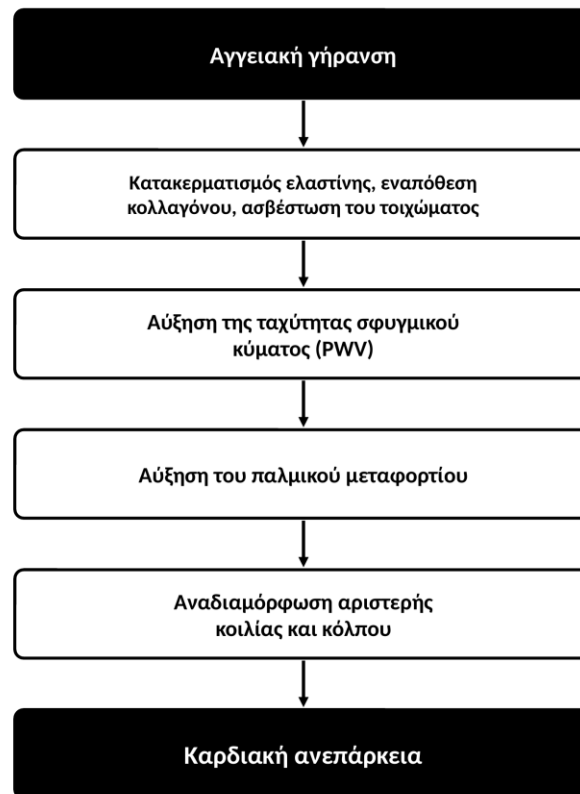
Οι αιμοδυναμικές συνέπειες της αρτηριακής σκλήρυνσης είναι άμεσες και κλινικά σημαντικές. Η απώλεια της αποσβεστικής λειτουργίας αυξάνει τη συστολική αρτηριακή πίεση και διευρύνει την διαφορική πίεση ή πίεση παλμού, οδηγώντας συχνά στη μεμονωμένη συστολική υπέρταση που χαρακτηρίζει τους ηλικιωμένους. Ταυτόχρονα, η αυξημένη παλμικότητα δεν αποσβένεται πλέον επαρκώς στην κεντρική αορτή και μεταδίδεται βαθύτερα προς την περιφέρεια, φτάνοντας σε αγγειακά δίκτυα που υπό φυσιολογικές συνθήκες προστατεύονται από τις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης (Chirinos *et al.*, 2019; Pierce *et al.*, 2022).

Τα όργανα που λειτουργούν υπό χαμηλή αγγειακή αντίσταση και υψηλή ροή, όπως ο εγκέφαλος, οι νεφροί και ο αμφιβληστροειδής, είναι ιδιαίτερα ευάλωτα σε αυτό το αυξημένο παλμικό φορτίο, και αυτό έχει συσχετιστεί με υποκλινική βλάβη των μικρών αγγείων και με παθήσεις, όπως η νόσος των μικρών αγγείων του εγκεφάλου και η νεφρική δυσλειτουργία (Pierce *et al.*, 2022). Έτσι, η αρτηριακή σκληρία λειτουργεί ως συνδετικός κρίκος μεταξύ της αγγειακής γήρανσης και της βλάβης πολλαπλών οργάνων-στόχων.

Η αυξημένη αορτική δυσκαμψία επιβαρύνει άμεσα και την αριστερή κοιλία. Το πρώιμο ανακλώμενο κύμα αυξάνει το συστολικό φορτίο και την κατανάλωση ενέργειας του μυοκαρδίου, ενώ η μειωμένη διαστολική πίεση στην αορτή μπορεί να περιορίσει τη στεφανιαία αιμάτωση, που συντελείται κυρίως κατά τη διαστολή. Ο συνδυασμός αυξημένου μεταφορτίου και μειωμένης προσφοράς αίματος δημιουργεί ένα δυσμενές ενεργειακό περιβάλλον που ευνοεί την υπερτροφία, την ίνωση και τελικά τη δυσλειτουργία της κοιλίας (Chirinos *et al.*, 2019; Pierce *et al.*, 2022).

Σε επίπεδο καρδιάς, οι μηχανισμοί αυτοί μεταβάλλουν τη σύζευξη αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας και προάγουν την υπερτροφία και τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, συνδέοντας άμεσα την αγγειακή γήρανση με την ΚΑ, ιδίως με τον φαινότυπο με το διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (Chirinos *et al.*, 2019). Σε συμφωνία με τη μηχανιστική αυτή συσχέτιση, μετα-αναλύσεις προοπτικών μελετών δείχνουν ότι η αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος στην αορτή μπορεί να προβλέπει καρδιαγγειακά συμβάντα και θνητότητα ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, γεγονός

που εδραιώνει τη σημασία της ως προγνωστικό αγγειακό δείκτη (Vlachopoulos, Aznaouridis and Stefanadis, 2010). Η αλληλουχία αυτή, από την αγγειακή γήρανση και τη σκλήρυνση της αορτής έως το αυξημένο παλμικό φορτίο και τελικά την ΚΑ, αποτυπώνεται συνοπτικά στο Σχήμα 1.



Σχήμα 1. Η αλληλουχία από την αγγειακή γήρανση έως την καρδιακή ανεπάρκεια. Η σκλήρυνση της αορτής αυξάνει την ταχύτητα σφυγμικού κύματος και το παλμικό φορτίο, προάγοντας την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και του κόλπου και την εξέλιξη προς καρδιακή ανεπάρκεια.

Η συσχέτιση αυτή είναι ιδιαίτερα στενή στην ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, όπου η αυξημένη αγγειακή δυσκαμψία και το παλμικό φορτίο φαίνεται να συμβάλλουν άμεσα στη διαστολική δυσλειτουργία, ιδίως κατά την άσκηση και κυρίως στις γυναίκες, στις οποίες οι δείκτες ανάκλασης του κύματος είναι υψηλότεροι (Chirinos *et al.*, 2019; Lau *et al.*, 2022).

2.6 Μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας

Για την αποτίμηση της αρτηριακής σκληρίας έχουν αναπτυχθεί πολλές μέθοδοι, με την καρωτιδομηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος να θεωρείται η μέθοδος αναφοράς για την περιοχική αορτική σκληρία. Ο δείκτης αυτός πληροί τα περισσότερα κριτήρια ενός έγκυρου

αγγειακού δείκτη και για αυτό και έχει χαρακτηριστεί και ως υποκατάστατο καταληκτικό σημείο (surrogate end-point) καρδιαγγειακού κινδύνου (Vlachopoulos *et al.*, 2015). Η ύπαρξη τιμών αναφοράς και φυσιολογικών ορίων, που προέκυψαν από μεγάλους πληθυσμούς, διευκολύνει την ερμηνεία των μετρήσεων στην καθημερινή πράξη και επιτρέπει τη σύγκριση ασθενών διαφορετικής ηλικίας και επιπέδου αρτηριακής πίεσης (Reference Values for Arterial Stiffness, 2010; Lu *et al.*, 2023).

Οι μέθοδοι μέτρησης διακρίνονται γενικά σε τρεις κατηγορίες. Οι περιοχικές μέθοδοι, όπως η καρωτιδομηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος, εκτιμούν τη σκληρία ενός τμήματος της αρτηριακής οδού. Οι τοπικές μέθοδοι αξιολογούν την ενδοτικότητα μιας συγκεκριμένης αρτηρίας με υπερηχογραφικές τεχνικές, ενώ οι μέθοδοι ανάλυσης του σφυγμικού κύματος εκτιμούν την κεντρική πίεση και τα χαρακτηριστικά της ανάκλασης. Η κάθε προσέγγιση αποτυπώνει διαφορετική πτυχή της αγγειακής λειτουργίας, και η επιλογή εξαρτάται από το κλινικό ή ερευνητικό ερώτημα (Vlachopoulos *et al.*, 2015; Chirinos *et al.*, 2019).

Κατά την ερμηνεία των μετρήσεων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η ταχύτητα σφυγμικού κύματος εξαρτάται από την αρτηριακή πίεση τη στιγμή της καταγραφής, καθώς η σκληρία αυξάνεται με την πίεση διάτασης του τοιχώματος. Για τον λόγο αυτό, η σύγκριση τιμών μεταξύ ατόμων ή χρονικών στιγμών απαιτεί προσοχή ως προς τις συνθήκες μέτρησης, ενώ η ταυτόχρονη εξάρτηση από την ηλικία και την αρτηριακή πίεση καθιστά αναγκαία τη συνεκτίμηση και των δύο αυτών παραγόντων κατά την αξιολόγηση ενός ασθενούς (Reference Values for Arterial Stiffness, 2010; Chirinos *et al.*, 2019).

Επιπλέον, η ευρεία κλινική υιοθέτηση των δεικτών αυτών έχει περιοριστεί από την ανάγκη εξειδικευμένου εξοπλισμού και εκπαιδευμένου χειριστή, καθώς και από τη μεταβλητότητα μεταξύ διαφορετικών συσκευών. Παρά τους περιορισμούς αυτούς, η συσσωρευμένη προγνωστική τεκμηρίωση και η ύπαρξη τιμών αναφοράς έχουν εδραιώσει την αρτηριακή σκληρία ως έναν από τους πλέον ώριμους δείκτες αγγειακής γήρανσης στην κλινική έρευνα (Vlachopoulos *et al.*, 2015; Alhalimi *et al.*, 2021).

Παρά τη χρησιμότητά τους, οι διάφορες μέθοδοι μέτρησης δεν είναι πάντοτε άμεσα συγκρίσιμες, καθώς η ετερογένεια των συσκευών και των τεχνικών έχει οδηγήσει στην ανάγκη τυποποίησης και ανάπτυξης εξισώσεων μετατροπής σε κοινή κλίμακα (Chirinos *et al.*, 2019; Alhalimi *et al.*, 2021). Από το σύνολο των διαθέσιμων δεικτών, η παρούσα εργασία εστιάζει σε δύο που αποτυπώνουν διαφορετικές πτυχές της αγγειακής λειτουργίας, την ταχύτητα σφυγμικού κύματος και τον δείκτη ενίσχυσης. Η φυσιολογική βάση, ο τρόπος

μέτρησης και η κλινική σημασία των δεικτών αυτών αναλύονται διεξοδικά στο επόμενο κεφάλαιο, ώστε να θεμελιωθεί η ερμηνεία των ευρημάτων της μελέτης.

Κεφάλαιο 3. Οι δείκτες αρτηριακής σκληρίας: ταχύτητα σφυγμικού κύματος και δείκτης ενίσχυσης

3.1 Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος ως δείκτης δομικής σκληρίας

Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος αποτελεί τον πλέον καθιερωμένο δείκτη της δομικής αρτηριακής σκληρίας και ορίζεται ως η ταχύτητα με την οποία διαδίδεται το σφυγμικό κύμα κατά μήκος ενός τμήματος του αρτηριακού δένδρου. Η αρχή στην οποία στηρίζεται είναι απλή και διαισθητική, καθώς όσο πιο δύσκαμπτο είναι το αρτηριακό τοίχωμα, τόσο ταχύτερα διαδίδεται το κύμα κατά μήκος του. Έτσι, η μέτρηση της ταχύτητας του κύματος προσφέρει μια άμεση και ποσοτική εκτίμηση της σκληρίας του αγγείου που μελετάται (Chirinos, 2012; Chirinos *et al.*, 2019).

Η συσχέτιση αυτή περιγράφεται ποσοτικά από την εξίσωση των Moens και Korteweg, σύμφωνα με την οποία η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος είναι ανάλογη της τετραγωνικής ρίζας του μέτρου ελαστικότητας του τοιχώματος. Από τη φυσική αυτή βάση προκύπτει ότι η ταχύτητα σφυγμικού κύματος αντανακλά μια εγγενή μηχανική ιδιότητα του τοιχώματος, δηλαδή τη δυσκαμψία που καθορίζεται από τη σύσταση και την οργάνωσή του σε ελαστίνη, κολλαγόνο και λεία μυϊκά κύτταρα (Chirinos, 2012; Laurent, Marais and Boutouyrie, 2016).

Η ίδια φυσική αρχή εκφράζεται και μέσω της συσχέτισης Bramwell-Hill, η οποία συνδέει την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος με την ενδοτικότητα του αγγείου και τον όγκο του αίματος και επιτρέπει τον υπολογισμό της σκληρίας ακόμη και από απεικονιστικές μετρήσεις της διατασιμότητας της αορτής. Ανεξάρτητα από τη μέθοδο, το κοινό συμπέρασμα είναι ότι η ταχύτητα του κύματος αποτελεί άμεση συνάρτηση της δυσκαμψίας του τοιχώματος, γεγονός που προσδίδει στο δείκτη σαφή φυσιολογική ερμηνεία και τον διαφοροποιεί από έμμεσους δείκτες όπως η πίεση παλμού (Chirinos, 2012; Laurent, Marais and Boutouyrie, 2016).

Στην κλινική πράξη, η καρωτιδομηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς, καθώς εκτιμά τη σκληρία του αορτικού τμήματος, δηλαδή του αγγείου με τη μεγαλύτερη αιμοδυναμική σημασία. Επειδή το αορτικό τοίχωμα είναι ο κύριος φορέας της αποσβεστικής λειτουργίας, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος στο τμήμα αυτό αντικατοπτρίζει κατά κύριο λόγο τις δομικές μεταβολές της αορτής και λιγότερο τις παροδικές διακυμάνσεις του αγγειακού τόνου (Laurent, Marais and Boutouyrie, 2016; Chirinos *et al.*, 2019).

Είναι χρήσιμο να σημειωθεί ότι η αρτηριακή σκληρία μπορεί να εκτιμηθεί τοπικά, περιοχικά ή συστηματικά. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος αποτελεί περιοχικό δείκτη, καθώς αφορά ένα ολόκληρο τμήμα της αρτηριακής οδού, και προτιμάται έναντι των τοπικών μεθόδων, λόγω της ισχυρής προγνωστικής της τεκμηρίωσης και της σχετικά απλής εφαρμογής της (Chirinos, 2012; Laurent, Marais and Boutouyrie, 2016).

Παρά την ισχύ της, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος αποτυπώνει κατά κύριο λόγο τη δυσκαμψία ενός τμήματος του αρτηριακού δικτύου και δεν περιλαμβάνει πληροφορία για την ανάκλαση του κύματος ή για το συνολικό φορτίο της κοιλίας. Έτσι, δύο ασθενείς με παρόμοια ταχύτητα σφυγμικού κύματος μπορεί να διαφέρουν ουσιωδώς ως προς την κεντρική πίεση και τη σύζευξη αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της ανάκλασης και τη γεωμετρία του αρτηριακού τους δικτύου. Η παρατήρηση αυτή θεμελιώνει τη χρησιμότητα της ταυτόχρονης αποτίμησης ενός δεύτερου, λειτουργικού δείκτη (Chirinos, 2012; Chirinos *et al.*, 2019).

Ως δομικός δείκτης, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος εξαρτάται ισχυρά από την ηλικία και την αρτηριακή πίεση τη στιγμή της μέτρησης, γεγονός που έχει οδηγήσει στον καθορισμό τιμών αναφοράς ανά ηλικιακή ομάδα και κατηγορία πίεσης (Reference Values for Arterial Stiffness, 2010). Η στενή εξάρτηση από την ηλικία αντανakλά τη σωρευτική φθορά του τοιχώματος και καθιστά την ταχύτητα σφυγμικού κύματος έναν ευαίσθητο δείκτη της αγγειακής γήρανσης (Pierce *et al.*, 2022).

3.2 Μέτρηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και κλινικοί ουδοί

Η μέτρηση της καρωτιδομηριαίας ταχύτητας σφυγμικού κύματος στηρίζεται στην καταγραφή του σφυγμικού κύματος σε δύο σημεία, στην καρωτίδα και στη μηριαία αρτηρία, και στον υπολογισμό του χρόνου που χρειάζεται το κύμα για να διανύσει την απόσταση μεταξύ τους. Η ταχύτητα προκύπτει από τον λόγο της απόστασης προς το χρόνο διέλευσης, και η καταγραφή γίνεται συνήθως με τονομετρία επιπέδωσης ή με ταλαντωσιμετρικές συσκευές (Chirinos, 2012; Laurent, Marais and Boutouyrie, 2016).

Η αξιοπιστία της μέτρησης εξαρτάται από την ακριβή εκτίμηση της διανυόμενης απόστασης και από τις συνθήκες καταγραφής, καθώς η ταχύτητα σφυγμικού κύματος μεταβάλλεται με την πίεση διάτασης. Για τον λόγο αυτό, η τυποποίηση της τεχνικής και η καταγραφή υπό σταθερές συνθήκες είναι απαραίτητες για τη συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων μεταξύ ατόμων και μελετών (Chirinos, 2012; Laurent, Marais and Boutouyrie, 2016).

Η κλινική διάδοση της μεθόδου έχει διευκολυνθεί από την ανάπτυξη τόσο τονομετρικών όσο και ταλαντωσιμετρικών συσκευών, οι οποίες διαφέρουν ως προς την ευκολία χρήσης και την εξάρτησή τους από τον χειριστή. Η επιλογή της συσκευής επηρεάζει τις απόλυτες τιμές, γεγονός που ενισχύει την ανάγκη χρήσης σταθερής μεθοδολογίας μέσα σε κάθε μελέτη (Chirinos, 2012; Laurent, Marais and Boutouyrie, 2016).

Ένα πρόσθετο πλεονέκτημα της ταχύτητας σφυγμικού κύματος είναι η καλή αναπαραγωγιμότητά της, υπό την προϋπόθεση ότι τηρείται τυποποιημένο πρωτόκολλο μέτρησης. Δεδομένα από μεγάλες προοπτικές κοόρτες, όπως αυτές ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, έχουν τεκμηριώσει την αξιοπιστία της μεθόδου και έχουν αποσαφηνίσει τους κύριους καθοριστές της, μεταξύ των οποίων η ηλικία, η αρτηριακή πίεση και η νεφρική λειτουργία. Η σταθερότητα αυτή των μετρήσεων είναι κρίσιμη, καθώς επιτρέπει όχι μόνο τη σύγκριση μεταξύ ατόμων αλλά και την αξιόπιστη παρακολούθηση των μεταβολών της σκληρίας στον χρόνο και την αξιολόγηση της ανταπόκρισης σε παρεμβάσεις (Townsend, 2019).

Στην πράξη, η αξιόπιστη μέτρηση απαιτεί τυποποιημένες συνθήκες, όπως ανάπαυση του ασθενούς σε ύπτια θέση, αποχή από καφεΐνη και κάπνισμα και σταθερή θερμοκρασία περιβάλλοντος, καθώς όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν παροδικά τον αγγειακό τόνο και την πίεση. Η τήρηση ενός σταθερού πρωτοκόλλου είναι ιδιαίτερα σημαντική σε μελέτες που συγκρίνουν ομάδες ή που επαναλαμβάνουν τη μέτρηση στο χρόνο, ώστε οι παρατηρούμενες διαφορές να αποδίδονται σε πραγματικές μεταβολές της σκληρίας και όχι σε διαφορές των συνθηκών καταγραφής (Laurent, Marais and Boutouyrie, 2016; Townsend, 2019).

Σε επίπεδο κλινικής εφαρμογής, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αρτηριακή υπέρταση έχουν καθιερώσει τον ουδό των 10m/sec για την καρωτιδομηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος ως ένδειξη υποκλινικής βλάβης οργάνου-στόχου σχετιζόμενης με την υπέρταση. Η τιμή αυτή χρησιμοποιείται για τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και αποτέλεσε σημείο αναφοράς και στην παρούσα μελέτη (Williams *et al.*, 2018).

Πέρα από τον συγκεκριμένο ουδό, η ερμηνεία μιας μεμονωμένης τιμής απαιτεί τη συνεκτίμηση της ηλικίας και της αρτηριακής πίεσης του ασθενούς, καθώς οι φυσιολογικές τιμές αυξάνονται σημαντικά με αυτούς τους παράγοντες. Η ύπαρξη πληθυσμιακών τιμών αναφοράς διευκολύνει αυτή τη συγκριτική αξιολόγηση και τον εντοπισμό ατόμων με

δυσανάλογα αυξημένη σκληρία για την ηλικία τους (Reference Values for Arterial Stiffness, 2010).

3.3 Ο δείκτης ενίσχυσης και η ανάκλαση του σφυγμικού κύματος

Ο δείκτης ενίσχυσης στηρίζεται σε μια διαφορετική φυσιολογική αρχή, αυτή της ανάκλασης του σφυγμικού κύματος. Το κύμα που γεννά η αριστερή κοιλία ταξιδεύει προς την περιφέρεια και, στα σημεία όπου μεταβάλλονται οι ιδιότητες του αγγείου, ανακλάται και επιστρέφει προς την καρδιά. Σε ένα ευένδοτο αρτηριακό δίκτυο, το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει αργά, κατά τη διαστολή, υποβοηθώντας τη στεφανιαία αιμάτωση, ενώ σε ένα δύσκαμπτο δίκτυο επιστρέφει νωρίτερα, κατά τη συστολή (Chirinos, 2012; Laurent, Marais and Boutouyrie, 2016).

Ένα σημαντικό φυσιολογικό επακόλουθο της ανάκλασης του κύματος αφορά τη στεφανιαία αιμάτωση. Σε ένα ευένδοτο σύστημα, η επιστροφή του ανακλώμενου κύματος κατά τη διαστολή ενισχύει τη διαστολική πίεση και υποβοηθά την αιμάτωση του μυοκαρδίου, η οποία συντελείται κυρίως κατά τη διαστολή. Αντίθετα, στη σκλήρυνση η πρόωπη επιστροφή του κύματος κατά τη συστολή αφαιρεί αυτό το διαστολικό όφελος και ταυτόχρονα αυξάνει το συστολικό φορτίο, με αποτέλεσμα μια διπλή επιβάρυνση της συσχέτισης προσφοράς και ζήτησης ενέργειας του μυοκαρδίου (Laurent, Marais and Boutouyrie, 2016; Chirinos *et al.*, 2019).

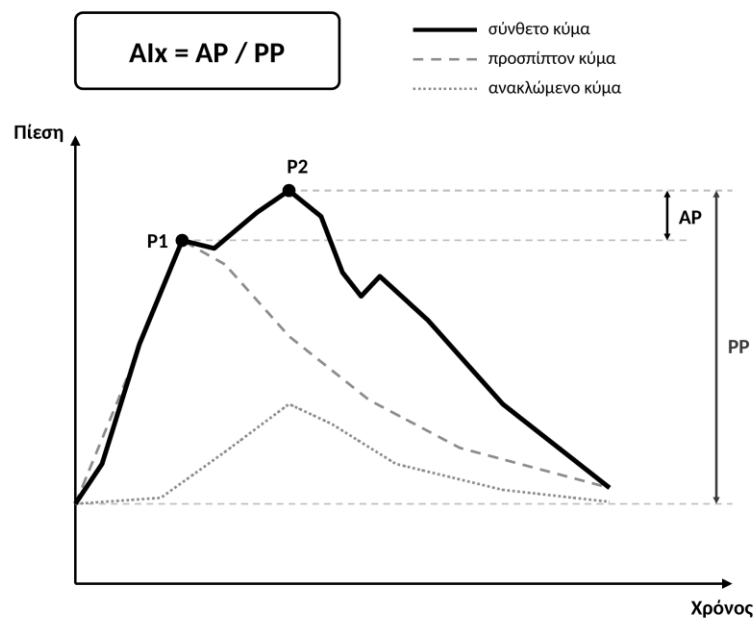
Όταν το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει κατά τη συστολή, ενισχύει την κεντρική συστολική πίεση, και η συνεισφορά αυτή ποσοτικοποιείται από τον δείκτη ενίσχυσης, ο οποίος ορίζεται ως ο λόγος της πίεσης ενίσχυσης προς την πίεση παλμού, εκφρασμένος ως ποσοστό. Ο υπολογισμός του γίνεται με ανάλυση της μορφολογίας του σφυγμικού κύματος, συνήθως μέσω τονομετρίας σε μια περιφερική αρτηρία και μετασχηματισμού προς την κεντρική πίεση (Chirinos, 2012; Chirinos *et al.*, 2019).

Πέρα από το δείκτη ενίσχυσης, η ανάλυση του σφυγμικού κύματος παρέχει και άλλες χρήσιμες παραμέτρους, όπως η πίεση ενίσχυσης σε απόλυτες τιμές και το μέγεθος της ανάκλασης. Οι παράμετροι αυτές αποτυπώνουν συμπληρωματικές πτυχές του ίδιου φαινομένου, και η επιλογή της καταλληλότερης εξαρτάται από το ερευνητικό ερώτημα. Σε κάθε περίπτωση, όλες συγκλίνουν στην ίδια θεμελιώδη ιδέα, ότι σε ένα δύσκαμπτο αρτηριακό δίκτυο, το ανακλώμενο κύμα επιβαρύνει δυσανάλογα τη συστολική φάση του

καρδιακού κύκλου και αυξάνει το φορτίο της αριστερής κοιλίας (Chirinos, 2012; Chirinos *et al.*, 2019).

Σε αντίθεση με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος, που αποτυπώνει μια εντοπισμένη δομική ιδιότητα, ο δείκτης ενίσχυσης αντανakλά μια σύνθετη λειτουργική παράμετρο. Ενσωματώνει το μέγεθος και το χρονισμό της ανάκλασης, τη γεωμετρία του αρτηριακού δικτύου και τη σύζευξη αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας, αποτυπώνοντας έτσι το συνολικό παλμικό φορτίο που βλέπει η αριστερή κοιλία σε κάθε συστολή (Chirinos *et al.*, 2019; Bollache *et al.*, 2025).

Πληρέστερη ανάλυση του φαινομένου επιτυγχάνεται με το διαχωρισμό του σφυγμικού κύματος στην προσπίπτουσα και την ανακλώμενη συνιστώσα του, ο οποίος επιτρέπει την ποσοτικοποίηση του μεγέθους της ανάκλασης ανεξάρτητα από τον χρονισμό της. Η προσέγγιση αυτή θεωρείται φυσιολογικά πληρέστερη από τον απλό δείκτη ενίσχυσης, αν και τεχνικά πολύ πιο απαιτητική (Chirinos *et al.*, 2019; Bollache *et al.*, 2025). Ο διαχωρισμός του κεντρικού κύματος πίεσης στην προσπίπτουσα και την ανακλώμενη συνιστώσα, καθώς και η προέλευση του δείκτη ενίσχυσης από την πρώιμη ανάκλαση, παρουσιάζονται σχηματικά στο Σχήμα 2.



Ο δείκτης ενίσχυσης (Aix) εκφράζει την ενίσχυση της κεντρικής πίεσης από την πρώιμη ανάκλαση του κύματος, ως λόγος της πίεσης ενίσχυσης (AP) προς την πίεση παλμού (PP). Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) εκφράζει την ταχύτητα διάδοσης κατά την αορτική οδό.

Σχήμα 2. Ανάλυση του κεντρικού κύματος πίεσης στην προσπίπτουσα και την ανακλώμενη συνιστώσα. Ο δείκτης ενίσχυσης προκύπτει από τη συνεισφορά της πρώιμης ανάκλασης στη συστολική πίεση, ως ο λόγος της πίεσης ενίσχυσης προς την πίεση παλμού, σε αντιδιαστολή με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος που εκφράζει την ταχύτητα διάδοσης κατά μήκος της αορτής.

Η διάκριση μεταξύ κεντρικής και περιφερικής πίεσης είναι ουσιώδης στο σημείο αυτό. Λόγω της ενίσχυσης του κύματος προς την περιφέρεια, η αρτηριακή πίεση στον βραχίονα δεν ταυτίζεται με την κεντρική αορτική πίεση, η οποία είναι αυτή που πραγματικά επιβαρύνει την καρδιά και τα κεντρικά όργανα. Η ανάλυση του σφυγμικού κύματος επιτρέπει την εκτίμηση της κεντρικής πίεσης και των χαρακτηριστικών της ανάκλασης, προσφέροντας πληροφορία που δεν αποτυπώνεται στη συμβατική μέτρηση της βραχιόνιας πίεσης (Chirinos, 2012; Laurent, Marais and Boutouyrie, 2016).

Η εκτίμηση της κεντρικής αορτικής πίεσης από μια περιφερική καταγραφή δεν είναι αυθαίρετη, αλλά στηρίζεται σε μια γενικευμένη συνάρτηση μεταφοράς που μετατρέπει το περιφερικό κύμα σε κεντρικό. Η εγκυρότητα της προσέγγισης αυτής έχει ελεγχθεί με ταυτόχρονες επεμβατικές μετρήσεις της πίεσης στην ανιούσα αορτή, οι οποίες έδειξαν καλή συμφωνία τόσο σε ηρεμία όσο και κατά την άσκηση. Η δυνατότητα αυτή είναι σημαντική,

διότι η περιφερική συστολική πίεση υπερεκτιμά συστηματικά την κεντρική και επομένως δεν αποτυπώνει αξιόπιστα το πραγματικό φορτίο που καλείται να αντιμετωπίσει το μυοκάρδιο σε κάθε συστολή (Sharman *et al.*, 2006; Laurent, Marais and Boutouyrie, 2016).

Ο δείκτης ενίσχυσης μεταβάλλεται επίσης με την ηλικία, αυξανόμενος κατά κύριο λόγο στις νεότερες και μέσες ηλικίες, ενώ σε μεγάλη ηλικία τείνει να σταθεροποιείται ή και να μειώνεται, σε αντίθεση με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος που συνεχίζει να αυξάνεται. Η διαφορετική αυτή πορεία με την ηλικία υπογραμμίζει ότι οι δύο δείκτες αποτυπώνουν διακριτές πτυχές της αγγειακής γήρανσης (Laurent, Marais and Boutouyrie, 2016; Bollache *et al.*, 2025).

3.4 Καθοριστές και συγχυτικοί παράγοντες του δείκτη ενίσχυσης

Ο δείκτης ενίσχυσης επηρεάζεται από αρκετούς συγχυτικούς παράγοντες, με σημαντικότερο την καρδιακή συχνότητα. Επειδή ο χρονισμός της ανάκλασης σε συσχέτιση με τη διάρκεια της συστολής καθορίζει το μέγεθος της ενίσχυσης, η αύξηση της καρδιακής συχνότητας, που βραχύνει τη συστολή, οδηγεί σε χαμηλότερες τιμές του δείκτη, και αντιστρόφως. Για τον λόγο αυτό, ο δείκτης ενίσχυσης συχνά διορθώνεται ως προς μια σταθερή καρδιακή συχνότητα (Liao *et al.*, 2011; Chirinos, 2012).

Η εξάρτηση του δείκτη ενίσχυσης από την καρδιακή συχνότητα έχει διερευνηθεί λεπτομερώς. Σε μελέτες ηλικιωμένων υπερτασικών ασθενών φάνηκε ότι ο δείκτης σχετίζεται ισχυρότερα με τη διάρκεια της συστολικής εξώθησης και με το χρόνο επιστροφής του ανακλώμενου κύματος παρά απευθείας με την καρδιακή συχνότητα, και ότι η μεταβολή του με τη συχνότητα δεν αντανακλά κάποια γνήσια αλλαγή στην ίδια την ανάκλαση. Το εύρημα αυτό σημαίνει ότι, όταν συγκρίνονται ασθενείς με διαφορετική καρδιακή συχνότητα, μέρος της διαφοράς στο δείκτη ενίσχυσης μπορεί να είναι τεχνικό artefact και όχι πραγματική διαφορά σκληρίας (Gatzka *et al.*, 2001).

Σημαντική επίδραση ασκεί και το σωματικό ύψος, καθώς στα κοντότερα άτομα οι θέσεις ανάκλασης βρίσκονται εγγύτερα στην καρδιά και το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει νωρίτερα, αυξάνοντας τον δείκτη ενίσχυσης. Η εξάρτηση αυτή εξηγεί εν μέρει γιατί οι γυναίκες, που κατά μέσο όρο έχουν μικρότερο ύψος, εμφανίζουν υψηλότερες τιμές του δείκτη ενίσχυσης σε συσχέτιση με τους άνδρες (Liao *et al.*, 2011; Lau *et al.*, 2022).

Επιπλέον, η μέση αρτηριακή πίεση, ο αγγειακός τόνος και η περιφερική αντίσταση επηρεάζουν το δείκτη ενίσχυσης, καθώς τροποποιούν τόσο την ταχύτητα διάδοσης όσο και

το μέγεθος της ανάκλασης. Η πολυπαραγοντική αυτή εξάρτηση καθιστά το δείκτη ενίσχυσης πλουσιότερο σε πληροφορία αλλά και δυσκολότερο στην ερμηνεία σε συσχέτιση με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος (Liao *et al.*, 2011; Chirinos *et al.*, 2019).

Ο δείκτης ενίσχυσης είναι επιπλέον ευαίσθητος σε οξείες μεταβολές του αγγειακού τόνου. Αγγειοδιασταλτικές και αγγειοσυσπαστικές ουσίες μπορούν να μεταβάλουν το μέγεθος και το χρονισμό της ανάκλασης μέσα σε λεπτά, χωρίς αντίστοιχη μεταβολή της δομικής σκληρίας του τοιχώματος. Η ιδιότητα αυτή καθιστά το δείκτη ενίσχυσης ενδιαφέροντα δείκτη της λειτουργικής, και ιδίως της ενδοθηλιακής, κατάστασης του αγγειακού δικτύου, αλλά ταυτόχρονα προσθέτει μια ακόμη πηγή μεταβλητότητας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την ερμηνεία του (Liao *et al.*, 2011; Chirinos *et al.*, 2019).

Για να περιοριστεί η επίδραση των συγχυτικών αυτών παραγόντων, έχουν προταθεί εναλλακτικοί δείκτες ανάκλασης, όπως το ανεξάρτητο από το χρόνο διέλευσης πλάτος του ανακλώμενου κύματος, που επιχειρούν να απομονώσουν τη γνήσια συνιστώσα της ανάκλασης από τις επιδράσεις της καρδιακής συχνότητας και της γεωμετρίας του αρτηριακού δικτύου (Liao *et al.*, 2011).

Παρά τους περιορισμούς αυτούς, ο δείκτης ενίσχυσης παραμένει ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης, εν μέρει λόγω της σχετικά απλής και μη επεμβατικής μέτρησής του. Η κατανόηση των συγχυτικών του παραγόντων είναι ωστόσο απαραίτητη για τη σωστή ερμηνεία του, ιδίως όταν συγκρίνονται ομάδες που διαφέρουν ως προς την ηλικία, το φύλο ή την καρδιακή συχνότητα (Liao *et al.*, 2011; Chirinos, 2012).

3.5 Διαφορετική πληροφορία: γιατί η ταχύτητα σφυγμικού κύματος και ο δείκτης ενίσχυσης δεν είναι ανταλλάξιμοι

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι οι δύο δείκτες δεν είναι ανταλλάξιμοι. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος αποτυπώνει μια εντοπισμένη, δομική ιδιότητα του αορτικού τοιχώματος, ενώ ο δείκτης ενίσχυσης αποτελεί μια σύνθετη λειτουργική παράμετρο που ενσωματώνει την ανάκλαση, τη γεωμετρία και τη σύζευξη αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας (Chirinos, 2012; Chirinos *et al.*, 2019).

Η διαφορά αυτή αντανακλάται και στα προφίλ των παραμέτρων που τους καθορίζουν. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος εξαρτάται κυρίως από την ηλικία και την πίεση, ενώ ο δείκτης ενίσχυσης εξαρτάται επιπλέον από την καρδιακή συχνότητα, το ύψος και το φύλο. Ως αποτέλεσμα, οι δύο δείκτες συσχετίζονται μόνο μέτρια μεταξύ τους και μπορούν να

αποκλίνουν σημαντικά στον ίδιο ασθενή (Laurent, Marais and Boutouyrie, 2016; Bollache *et al.*, 2025).

Η διαφορετική εξάρτηση των δύο δεικτών από την ηλικία οδηγεί σε χαρακτηριστικά διαφορετικές πορείες κατά τη ζωή. Στους νεότερους ενήλικες, ο δείκτης ενίσχυσης αυξάνεται απότομα και αποτελεί τον πιο ευαίσθητο δείκτη της πρώιμης αγγειακής γήρανσης, ενώ στους ηλικιωμένους η ταχύτητα σφυγμικού κύματος συνεχίζει να αυξάνεται και γίνεται ο κυρίαρχος δείκτης. Η παρατήρηση αυτή έχει άμεση σημασία για το σχεδιασμό και την ερμηνεία μελετών, καθώς η σχετική χρησιμότητα κάθε δείκτη εξαρτάται από την ηλικιακή σύνθεση του πληθυσμού, και η μη συνεκτίμηση της ηλικίας μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα (Laurent, Marais and Boutouyrie, 2016; Bollache *et al.*, 2025).

Η συμπληρωματικότητα αυτή έχει άμεση πρακτική σημασία. Η ταυτόχρονη μέτρηση και των δύο δεικτών επιτρέπει την αποτύπωση τόσο της δομικής κατάστασης του τοιχώματος όσο και της λειτουργικής αλληλεπίδρασης κοιλίας και αγγειακού δένδρου, και ακριβώς αυτή η λογική διέπει το σχεδιασμό της παρούσας μελέτης, που εξετάζει χωριστά τη συμπεριφορά κάθε δείκτη σε ασθενείς με ΚΑ (Cameron *et al.*, 2013; Chirinos *et al.*, 2019).

Μια χρήσιμη εννοιολογική προσέγγιση είναι να θεωρηθεί η ταχύτητα σφυγμικού κύματος ως ένδειξη της κατάστασης του ίδιου του υλικού του τοιχώματος, ενώ ο δείκτης ενίσχυσης ως ένδειξη της συμπεριφοράς ολόκληρου του αρτηριακού συστήματος ως σύνολο. Δύο δείκτες που απαντούν σε διαφορετικά ερωτήματα δεν μπορούν να θεωρηθούν παρόμοιοι ή να χρησιμοποιούνται ο ένας αντί το άλλου, και η ταυτόχρονη χρήση τους προσφέρει μια πληρέστερη εικόνα από οποιονδήποτε μεμονωμένα (Cameron *et al.*, 2013; Chirinos *et al.*, 2019). Η λογική αυτή είναι κρίσιμη για την παρούσα μελέτη, η οποία εξετάζει αν οι δύο δείκτες συμπεριφέρονται όμοια ή διαφορετικά στους ίδιους ασθενείς με ΚΑ.

Η ισχυρή εξάρτηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος από την ηλικία έχει μια σημαντική μεθοδολογική συνέπεια. Όταν εξετάζεται η συσχέτιση του δείκτη αυτού με κλινικές παραμέτρους που επίσης μεταβάλλονται με την ηλικία, μέρος της παρατηρούμενης συσχέτισης μπορεί να οφείλεται στην κοινή εξάρτηση από την ηλικία και όχι σε γνήσια μεταξύ τους συσχέτιση. Για το λόγο αυτό, ο στατιστικός έλεγχος για την ηλικία είναι απαραίτητος ώστε να διαχωριστεί η πραγματική πληροφορία κάθε δείκτη (Vlachopoulos *et al.*, 2015; Bollache *et al.*, 2025), μια αρχή που αποτελεί κεντρικό άξονα της μεθοδολογίας της παρούσας εργασίας.

3.6 Κλινική σημασία και προγνωστική αξία

Η κλινική αξία των αγγειακών αυτών δεικτών τεκμηριώνεται από την προγνωστική τους ικανότητα. Η αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος στην αορτή έχει αναδειχθεί, μέσω μετα-αναλύσεων προοπτικών μελετών, σε ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών συμβάντων και θνητότητας, πέρα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου (Vlachopoulos, Aznaouridis and Stefanadis, 2010).

Ιδιαίτερη σημασία για το αντικείμενο της παρούσας εργασίας έχει η τεκμηρίωση ότι η αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος στην αορτή προβλέπει την εμφάνιση νέας ΚΑ, και όχι μόνο τα καρδιαγγειακά συμβάντα γενικά. Σε μεγάλη προοπτική μελέτη ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, η καρωτιδομηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος βρέθηκε να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας νοσηλείας για ΚΑ, με τον κίνδυνο να είναι πολλαπλάσιος στο υψηλότερο τριτημόριο σε συσχέτιση με το χαμηλότερο, ακόμη και μετά τη διόρθωση για τη συστολική πίεση (Chirinos *et al.*, 2014).

Η προγνωστική αυτή αξία είναι ιδιαίτερα ισχυρή σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, η αρτηριακή δυσκαμψία συνδέεται όχι μόνο με τα καρδιαγγειακά συμβάντα και τη θνητότητα, αλλά και με την ίδια την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης, αναδεικνύοντας τον κοινό αγγειακό μηχανισμό που διατρέχει τις δύο νόσους (Townsend, 2019). Η παρατήρηση αυτή είναι σχετική με το δείγμα της παρούσας μελέτης, στο οποίο περιλαμβάνονται ασθενείς με συνυπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία.

Παρομοίως, η κεντρική αρτηριακή πίεση και οι δείκτες ανάκλασης, στους οποίους περιλαμβάνεται ο δείκτης ενίσχυσης, έχουν συσχετιστεί με την πρόγνωση, αν και η εξάρτησή τους από την καρδιακή συχνότητα και άλλους παράγοντες καθιστά την ερμηνεία τους πιο σύνθετη. Συνολικά, η καρωτιδομηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος θεωρείται ο πιο ώριμος από τους δείκτες αυτούς και πλησιάζει το χαρακτηρισμό του ως υποκατάστατου (surrogate) καταληκτικού σημείου (Vlachopoulos *et al.*, 2015; Chirinos *et al.*, 2019).

Η αναγνώριση αυτή έχει οδηγήσει στην ενσωμάτωση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος στις κατευθυντήριες οδηγίες για την αρτηριακή υπέρταση, ως εργαλείο ανίχνευσης υποκλινικής βλάβης οργάνου-στόχου που μπορεί να αναβαθμίσει την εκτίμηση του κινδύνου σε επιλεγμένους ασθενείς (Williams *et al.*, 2018).

Παράλληλα, έχουν αναπτυχθεί και άλλοι δείκτες που επιχειρούν να αποτιμήσουν τη σκληρία ανεξάρτητα από την πίεση τη στιγμή της μέτρησης, όπως ο καρδιο-σφύριος αγγειακός δείκτης, για τους οποίους υπάρχει σταδιακά αυξανόμενη τεκμηρίωση (Budoff *et al.*, 2022).

Η αναγνώριση της αρτηριακής σκληρίας ως ανεξάρτητου προγνωστικού παράγοντα έχει στρέψει το ενδιαφέρον και προς τη δυνατότητα τροποποίησής της. Ορισμένες αντιυπερτασικές αγωγές, καθώς και παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, φαίνεται να μειώνουν τη σκληρία και τους δείκτες ανάκλασης πέρα από την απλή μείωση της πίεσης, αν και η μετάφραση των μεταβολών αυτών σε βελτίωση της πρόγνωσης παραμένει αντικείμενο έρευνας. Η προοπτική αυτή ενισχύει τη σημασία της ακριβούς μέτρησης και ερμηνείας των δεικτών, τόσο στην έρευνα όσο και στην κλινική πράξη (Vlachopoulos *et al.*, 2015; Townsend, 2019).

Τέλος, αξίζει να τονιστεί ότι η ερμηνεία των δεικτών αυτών απαιτεί προσοχή, ιδίως σε μικρά δείγματα, όπου η στατιστική σημαντικότητα μπορεί να μην αποτυπώνει επαρκώς το μέγεθος μιας πραγματικής συσχέτισης. Η συνεκτίμηση του μεγέθους επίδρασης μαζί με τη στατιστική σημαντικότητα, καθώς και ο έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, αποτελούν βασικές αρχές για την ορθή αξιολόγηση των δεικτών αρτηριακής σκληρίας (Vlachopoulos *et al.*, 2015; Chirinos *et al.*, 2019).

Έχοντας αποσαφηνίσει τη φυσιολογική βάση, τον τρόπο μέτρησης και τη διακριτή πληροφορία που μεταφέρει καθένας από τους δύο δείκτες, το επόμενο κεφάλαιο εξετάζει ειδικότερα τη συσχέτιση τους με την ΚΑ, που αποτελεί το αντικείμενο της παρούσας μελέτης.

Κεφάλαιο 4. Αρτηριακή σκληρία και καρδιακή ανεπάρκεια

4.1 Η παθοφυσιολογική σύνδεση

Η σύνδεση της αρτηριακής σκληρίας με την ΚΑ δεν είναι απλώς στατιστική, αλλά έχει σαφή παθοφυσιολογική βάση. Η σκλήρυνση της αορτής αυξάνει το παλμικό φορτίο που καλείται να αντιμετωπίσει η αριστερή κοιλία σε κάθε συστολή, καθώς η απώλεια της αποσβεστικής λειτουργίας αυξάνει την κεντρική συστολική πίεση και διευρύνει την πίεση παλμού. Η αυξημένη αυτή φόρτιση οδηγεί προοδευτικά σε υπερτροφία, ίνωση και τελικά σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, μηχανισμοί που αποτελούν κοινό υπόβαθρο τόσο της διαστολικής όσο και της συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας (Chirinos and Sweitzer, 2017; Kim and Jo, 2024).

Ο μηχανισμός αυτός γίνεται κατανοητός μέσα από την αποσβεστική λειτουργία της αορτής. Σε ένα υγιές σύστημα, η ελαστική αορτή απορροφά μέρος της ενέργειας κάθε συστολής και την αποδίδει στη διαστολή, εξομαλύνοντας τη ροή προς την περιφέρεια. Όταν η λειτουργία αυτή εκπίπτει, η αυξημένη παλμικότητα μεταδίδεται προς τα κεντρικά όργανα και ταυτόχρονα επιστρέφει στην καρδιά ως αυξημένο φορτίο, συνδέοντας άμεσα τη μηχανική κατάσταση του αγγείου με τη λειτουργία του μυοκαρδίου (Chirinos *et al.*, 2019; Pierce *et al.*, 2022).

Στην παθοφυσιολογική αυτή αλληλεπίδραση συμβάλλει και η μειωμένη διαστολική πίεση στην αορτή, που συνοδεύει τη σκλήρυνση, και η οποία περιορίζει τη στεφανιαία αιμάτωση, αφού αυτή συντελείται κατά κύριο λόγο στη διαστολή. Έτσι, η αρτηριακή δυσκαμψία δημιουργεί ένα διπλό μειονέκτημα για το μυοκάρδιο, αυξάνοντας ταυτόχρονα τη ζήτηση ενέργειας και περιορίζοντας την προσφορά της, μια κατάσταση που ευνοεί την ισχαιμία και την περαιτέρω επιδείνωση της λειτουργίας (Chirinos and Sweitzer, 2017; Chirinos *et al.*, 2019).

Η χρόνια αύξηση της τοιχωματικής τάσης που προκύπτει από το αυξημένο φορτίο ενεργοποιεί προσαρμοστικές διεργασίες στο μυοκάρδιο, με κυριότερη την υπερτροφία των μυοκυττάρων και την εναπόθεση κολλαγόνου στο μεσοκυττάριο. Οι μεταβολές αυτές, αν και αρχικά αντιρροπιστικές, αυξάνουν τη δυσκαμψία της κοιλίας και επιδεινώνουν τη διαστολική πλήρωση, κλείνοντας έναν φαύλο κύκλο μεταξύ αγγειακής και μυοκαρδιακής δυσκαμψίας (Kovacs, Papp and Nagy, 2014; Kim and Jo, 2024).

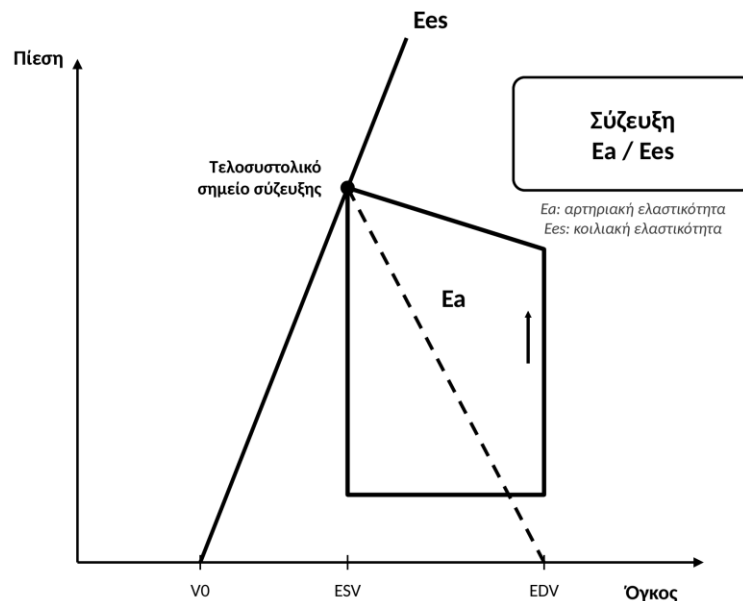
Η σκλήρυνση των μεγάλων αρτηριών δεν επιβαρύνει μόνο την κοιλία, αλλά και την ίδια τη μικροκυκλοφορία του μυοκαρδίου. Η αυξημένη παλμικότητα που διεισδύει στο στεφανιαίο μικροαγγειακό δίκτυο, σε συνδυασμό με την περιορισμένη διαστολική αιμάτωση, συμβάλλει στη μικροαγγειακή δυσλειτουργία που θεωρείται κεντρικός μηχανισμός ιδίως στον φαινότυπο με το διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (Chirinos *et al.*, 2019; Pierce *et al.*, 2022).

Η συσχέτιση αρτηριακής σκληρίας και ΚΑ είναι επιπλέον αμφίδρομη και ενισχύεται από κοινούς παράγοντες κινδύνου. Η ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η νεφρική δυσλειτουργία προάγουν τόσο τη σκλήρυνση του αγγειακού τοιχώματος όσο και την αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου, με αποτέλεσμα οι δύο διεργασίες να εξελίσσονται συχνά παράλληλα στον ίδιο ασθενή (Chirinos *et al.*, 2019; Kim and Jo, 2024).

Η συσχέτιση είναι αμφίδρομη και ως προς την κατεύθυνση, καθώς η ίδια η ΚΑ, μέσω της νευροορμονικής ενεργοποίησης, της κατακράτησης υγρών και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, μπορεί να αυξήσει τον αγγειακό τόνο και τη μετρούμενη σκληρία. Έτσι, σε έναν ασθενή με εγκατεστημένη νόσο, η παρατηρούμενη δυσκαμψία αντανakλά τόσο τη χρόνια αγγειακή γήρανση όσο και την τρέχουσα αιμοδυναμική του κατάσταση (Chirinos and Sweitzer, 2017; Kim and Jo, 2024).

4.2 Η σύζευξη αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας

Κεντρική έννοια για την κατανόηση της συσχέτισης αυτής είναι η σύζευξη αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας, δηλαδή η αρμονική αλληλεπίδραση μεταξύ της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας και του φορτίου που επιβάλλει το αρτηριακό σύστημα. Η συσχέτιση αυτή περιγράφεται συχνά με τον λόγο της αρτηριακής προς την τελοσυστολική ελαστικότητα της κοιλίας, ο οποίος αποτυπώνει την αποδοτικότητα της μεταφοράς ενέργειας από την καρδιά στο αρτηριακό δίκτυο (Chirinos and Sweitzer, 2017). Η συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής ελαστικότητας και της τελοσυστολικής ελαστικότητας της κοιλίας, καθώς και ο λόγος των δύο μεγεθών, αποδίδονται σχηματικά στο Σχήμα 3.



Ο λόγος αρτηριακής προς κοιλιακή ελαστικότητα (E_a/E_{es}) εκφράζει την αποδοτικότητα της σύζευξης κοιλίας και αγγείου. Η σκλήρυνση της αορτής αυξάνει την E_a και απομακρύνει τη σύζευξη από το βέλτιστο σημείο της.

Σχήμα 3. Σχηματική απόδοση της σύζευξης αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας σε διάγραμμα πίεσης και όγκου. Η αρτηριακή ελαστικότητα και η τελοσυστολική ελαστικότητα της κοιλίας, καθώς και ο λόγος τους, καθορίζουν την αποδοτικότητα της μεταφοράς ενέργειας από την καρδιά προς το αρτηριακό δίκτυο.

Η αρτηριακή ελαστικότητα που χρησιμοποιείται στους κλασικούς αυτούς δείκτες ενσωματώνει τόσο τη σταθερή συνιστώσα του φορτίου, που σχετίζεται με την περιφερική αντίσταση, όσο και την παλμική συνιστώσα, που σχετίζεται με τη σκληρία και την ανάκλαση του κύματος. Στην ΚΑ, η σχετική βαρύτητα των δύο αυτών συνιστωσών μπορεί να διαφέρει σημαντικά, και η παράβλεψη της παλμικής συνιστώσας οδηγεί σε ελλιπή εικόνα του πραγματικού φορτίου της κοιλίας (Chirinos and Sweitzer, 2017).

Όταν η αορτή σκληραίνει, η αρτηριακή ελαστικότητα αυξάνεται και η σύζευξη απομακρύνεται από το βέλτιστο σημείο της, με αποτέλεσμα η καρδιά να εργάζεται λιγότερο αποδοτικά. Στην ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης η κατάσταση επιπλέκεται από την ταυτόχρονη σκλήρυνση τόσο της κοιλίας όσο και του αρτηριακού δικτύου, μια συνδυασμένη δυσκαμψία που καθιστά το σύστημα ιδιαίτερα ευάλωτο σε μεταβολές του

φορτίου και του όγκου (Chirinos and Sweitzer, 2017; Fraser, Gillebert and Leite-Moreira, 2017).

Επιπλέον, το φορτίο που βλέπει η κοιλία δεν είναι σταθερό κατά τη διάρκεια της συστολής, αλλά μεταβάλλεται χρονικά, ιδίως λόγω της άφιξης του ανακλώμενου κύματος. Σε ένα δύσκαμπτο σύστημα, η πρώιμη άφιξη του κύματος αυξάνει το φορτίο στο τέλος της συστολής, ακριβώς τη στιγμή που το μυοκάρδιο είναι πιο ευάλωτο, επιδεινώνοντας τη συσχέτιση μεταξύ τάσης και βράχυνσης και μειώνοντας την αποδοτικότητα της καρδιακής εργασίας (Chirinos and Sweitzer, 2017).

Έχει υποστηριχθεί ότι οι κλασικοί δείκτες της σύζευξης, που βασίζονται στη μέση αρτηριακή ελαστικότητα, υποεκτιμούν τη σημασία του παλμικού φορτίου και της ανάκλασης του κύματος, ιδίως στον φαινότυπο με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Για το λόγο αυτό, η αναλυτικότερη αποτίμηση των παλμικών αιμοδυναμικών χαρακτηριστικών, μέσω δεικτών όπως η ταχύτητα σφυγμικού κύματος και ο δείκτης ενίσχυσης, θεωρείται ότι προσφέρει συμπληρωματική και κλινικά χρήσιμη πληροφορία (Chirinos and Sweitzer, 2017).

Η διαταραγμένη σύζευξη έχει άμεσες ενεργειακές συνέπειες. Καθώς η καρδιά αναγκάζεται να παράγει μεγαλύτερο έργο για να διατηρήσει την ίδια παροχή, αυξάνεται η κατανάλωση οξυγόνου και μειώνεται η μηχανική της απόδοση, ένα τίμημα που γίνεται ιδιαίτερα επιβαρυντικό όταν συνυπάρχει περιορισμένη στεφανιαία εφεδρεία (Chirinos and Sweitzer, 2017).

Παρά τη θεωρητική σαφήνεια της έννοιας της σύζευξης, η κλινική της εφαρμογή παραμένει δύσκολη, καθώς οι ακριβείς μετρήσεις απαιτούν σύνθετες τεχνικές. Για τον λόγο αυτό, απλούστεροι και ευρέως διαθέσιμοι δείκτες, όπως η ταχύτητα σφυγμικού κύματος και ο δείκτης ενίσχυσης, χρησιμοποιούνται συχνά ως πρακτικά υποκατάστατα της αγγειακής συνιστώσας του φορτίου (Chirinos and Sweitzer, 2017; Fraser, Gillebert and Leite-Moreira, 2017).

Η αλληλεπίδραση αυτή δεν περιορίζεται στην κοιλία και το αρτηριακό δίκτυο, αλλά επεκτείνεται και στον αριστερό κόλπο. Η διαταραγμένη σύζευξη κόλπου, κοιλίας και αρτηριακού δικτύου εμφανίζεται πρώιμα στην πορεία προς την ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, ιδίως σε υπερτασικούς ασθενείς, και η έγκαιρη αναγνώρισή της με σύγχρονες ηχοκαρδιογραφικές τεχνικές έχει προταθεί ως τρόπος ανίχνευσης της υποκλινικής δυσλειτουργίας (Oki *et al.*, 2014).

4.3 Αρτηριακή σκληρία και καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

Η ισχυρότερη τεκμηρίωση για το ρόλο της αρτηριακής σκληρίας αφορά την ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Στο φαινότυπο αυτόν, η αυξημένη δυσκαμψία θεωρείται όχι απλώς συνοδό εύρημα αλλά κεντρικός παθογενετικός μηχανισμός, καθώς το αυξημένο φορτίο που επιβάλλει στο μυοκάρδιο οδηγεί άμεσα στη διαστολική δυσλειτουργία που χαρακτηρίζει το σύνδρομο (Konacs, Papp and Nagy, 2014; Kim and Jo, 2024).

Η αναγνώριση του κεντρικού ρόλου της αρτηριακής δυσκαμψίας έχει οδηγήσει στη διερεύνηση του παλμικού φορτίου ως θεραπευτικού στόχου στην ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, ενός φαινοτύπου για τον οποίο οι κλασικές θεραπείες έχουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα. Παρεμβάσεις που μειώνουν την αγγειακή δυσκαμψία ή το παλμικό φορτίο, είτε φαρμακευτικές είτε μέσω αλλαγών του τρόπου ζωής, έχουν δείξει δυνητικό όφελος στη διαστολική λειτουργία, αν και απαιτείται περαιτέρω τεκμηρίωση (Chirinos and Sweitzer, 2017; Kim and Jo, 2024).

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερες τιμές δεικτών αρτηριακής σκληρίας σε συσχέτιση με άτομα χωρίς ΚΑ, και ότι οι τιμές αυτές συσχετίζονται με δείκτες της διαστολικής λειτουργίας. Η παρατήρηση αυτή έχει αναδείξει την αρτηριακή σκληρία σε δυνητικό διαγνωστικό και προγνωστικό εργαλείο για το φαινότυπο αυτόν (Kim and Jo, 2024; Yavuz, Soyulu and Gurbuz, 2024).

Σε ηχοκαρδιογραφικές μελέτες, οι δείκτες της αρτηριακής και της πνευμονικής αγγειακής σκληρίας έχουν συσχετιστεί με δείκτες της διαστολικής πίεσης πλήρωσης, όπως ο λόγος των ταχυτήτων της μιτροειδούς ροής, ανεξάρτητα μάλιστα από την αορτική σκληρία. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την άποψη ότι η αγγειακή δυσκαμψία και η διαστολική δυσλειτουργία συνδέονται στενά και αμφίδρομα στο φαινότυπο αυτόν (Yavuz, Soyulu and Gurbuz, 2024).

Η αναγνώριση της σημασίας της αγγειακής συνιστώσας αντανακλάται και στη γενικότερη προσπάθεια βελτίωσης της διάγνωσης του συνδρόμου, η οποία παραμένει απαιτητική. Η ενσωμάτωση δεικτών της αγγειακής λειτουργίας στην κλινική αξιολόγηση έχει προταθεί ως τρόπος για την έγκαιρη αναγνώριση ασθενών σε κίνδυνο, ιδίως σε υποκλινικά στάδια (Kim and Jo, 2024).

Η ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης δεν αποτελεί ομοιογενή οντότητα, αλλά περιλαμβάνει διακριτές υποομάδες ασθενών με διαφορετικά χαρακτηριστικά. Μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη ανέδειξε φαινοτυπικές υποομάδες που διαφέρουν ως προς το βαθμό της αρτηριακής σκλήρυνσης, την υπερτροφία της κοιλίας και την πρόγνωση, υπογραμμίζοντας ότι η συνεισφορά της δυσκαμψίας δεν είναι ομοιόμορφη σε όλους τους ασθενείς (Cohen *et al.*, 2020).

Η ύπαρξη αυτών των υποομάδων έχει και θεραπευτικές προεκτάσεις, καθώς η ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή φάνηκε να διαφέρει μεταξύ τους. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η αρτηριακή σκληρία δεν είναι απλώς ένας δείκτης βαρύτητας, αλλά ενδέχεται να προσδιορίζει διακριτούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που χρήζουν διαφορετικής αντιμετώπισης (Cohen *et al.*, 2020).

Η σύγχρονη θεώρηση του συνδρόμου αποδίδει κεντρικό ρόλο στις συννοσηρότητες, οι οποίες, μέσω μιας συστηματικής φλεγμονώδους κατάστασης, οδηγούν σε μικροαγγειακή δυσλειτουργία και αυξημένη δυσκαμψία τόσο του μυοκαρδίου όσο και του αγγείου (Paulus and Tschope, 2013). Στο πλαίσιο αυτό, οι διαφορές ως προς το φύλο αποκτούν ιδιαίτερη σημασία, καθώς οι γυναίκες, που εμφανίζουν υψηλότερους δείκτες ανάκλασης του κύματος, φαίνεται να είναι πιο επιρρεπείς στην επίδραση της αγγειακής δυσκαμψίας στη διαστολική λειτουργία (Lau *et al.*, 2022).

Ιδιαίτερη θέση στο φαινότυπο αυτόν κατέχει η ομάδα των ασθενών με παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο, στους οποίους η συστηματική φλεγμονή και η αγγειακή δυσκαμψία είναι ιδιαίτερα έντονες. Η αναγνώριση τέτοιων υποτύπων υπογραμμίζει ότι η συνεισφορά της αρτηριακής σκληρίας πρέπει να εκτιμάται μέσα στο ευρύτερο κλινικό και μεταβολικό πλαίσιο κάθε ασθενούς (Kovacs, Papp and Nagy, 2014; Cohen *et al.*, 2020).

Η πολυπλοκότητα αυτή αντανακλά το γεγονός ότι η ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης προκύπτει από τη συσσώρευση πολλαπλών παραγόντων, όπως η γήρανση, η υπέρταση, η παχυσαρκία και ο διαβήτης, καθένας από τους οποίους συμβάλλει στην αγγειακή και μυοκαρδιακή δυσκαμψία. Η αδυναμία διαχωρισμού της καθαρής συνεισφοράς κάθε παράγοντα αποτελεί μια από τις βασικές δυσκολίες στην κατανόηση του συνδρόμου (Kovacs, Papp and Nagy, 2014).

4.4 Αρτηριακή σκληρία και καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης

Αν και η συσχέτιση είναι λιγότερο μελετημένη, η αρτηριακή σκληρία έχει σημασία και στην ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, όπου η αποδυναμωμένη κοιλία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στο φορτίο που της επιβάλλει το αρτηριακό σύστημα. Η μείωση του φορτίου αυτού αποτελεί άλλωστε έναν από τους κύριους στόχους της φαρμακευτικής αγωγής στο φαινότυπο αυτόν (Chirinos *et al.*, 2019).

Η ευαισθησία της αποδυναμωμένης κοιλίας στο αυξημένο μεταφόρτιο εξηγεί γιατί η μείωση της αρτηριακής αντίστασης και της δυσκαμψίας βελτιώνει την καρδιακή παροχή και τα συμπτώματα στους ασθενείς αυτούς. Οι θεραπείες που στοχεύουν στο νευροορμονικό σύστημα δρουν εν μέρει μειώνοντας το φορτίο και ευνοώντας την ανάστροφη αναδιαμόρφωση της κοιλίας, υπογραμμίζοντας τη σημασία της αλληλεπίδρασης κοιλίας και αρτηριακού δένδρου ακόμη και στο φαινότυπο με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (Chirinos *et al.*, 2019).

Μελέτες σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης έχουν δείξει υψηλότερη ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε συσχέτιση με υγιείς, καθώς και συσχέτιση των δεικτών της κεντρικής αιμοδυναμικής με ηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους της κοιλίας, όπως ο τελοδιαστολικός όγκος και το κλάσμα εξώθησης (Kore *et al.*, 2024). Ωστόσο, η χαμηλή καρδιακή παροχή και η μειωμένη συστολική πίεση που συνοδεύουν τη σοβαρή συστολική δυσλειτουργία μπορούν να μειώσουν την κεντρική πίεση, περιπλέκοντας την ερμηνεία των δεικτών σε αυτούς τους ασθενείς (Kore *et al.*, 2024).

Το εύρημα ότι η κεντρική αρτηριακή πίεση μπορεί να είναι χαμηλότερη στους ασθενείς με σοβαρά μειωμένο κλάσμα εξώθησης, παρά την αυξημένη σκληρία του τοιχώματος, αναδεικνύει μια σημαντική ιδιαιτερότητα. Δείχνει ότι οι δείκτες που εξαρτώνται από την πίεση, όπως ο δείκτης ενίσχυσης, πρέπει να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς και όχι μεμονωμένα (Kore *et al.*, 2024).

Η παρατήρηση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική για μικτούς πληθυσμούς ΚΑ, όπως αυτός της παρούσας μελέτης, καθώς υποδηλώνει ότι η συσχέτιση των δεικτών αρτηριακής σκληρίας με τη βαρύτητα της νόσου ενδέχεται να είναι διαφορετική, ή και αντίθετης κατεύθυνσης, ανάλογα με τον υποκείμενο φαινότυπο και το αιμοδυναμικό προφίλ του ασθενούς (Chirinos and Sweitzer, 2017; Kore *et al.*, 2024).

4.5 Διαφορές μεταξύ φαινοτύπων και η συμπεριφορά των δύο δεικτών

Η σύγκριση των παλμικών αιμοδυναμικών χαρακτηριστικών μεταξύ των τριών φαινοτύπων της ΚΑ έχει προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες. Σε μελέτη ασθενών με οξεία ΚΑ, οι ασθενείς με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης εμφάνισαν εντονότερη ανάκλαση του κύματος από εκείνους με μειωμένο κλάσμα και ομοιότητες με εκείνους με διατηρημένο κλάσμα, ενώ η μακροχρόνια θνητότητά τους προσέγγιζε αυτή του μειωμένου κλάσματος (Huang *et al.*, 2019).

Ο φαινότυπος ενδιάμεσου κλάσματος εξώθησης θεωρείται συχνά μεταβατική ζώνη, με χαρακτηριστικά που επικαλύπτονται με τους δύο ακραίους φαινότυπους. Η αιμοδυναμική του ταυτότητα, και ιδίως τα χαρακτηριστικά της ανάκλασης του κύματος, παραμένει λιγότερο σαφώς καθορισμένη, γεγονός που καθιστά τη μελέτη της ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα για την κατανόηση του ρόλου των αγγειακών δεικτών σε όλο το φάσμα της ΚΑ (Huang *et al.*, 2019).

Η ασάφεια αυτή ως προς τη θέση των αγγειακών δεικτών στους διάφορους φαινότυπους αναδεικνύει την αξία μελετών που εξετάζουν μικτούς πληθυσμούς, στους οποίους συνυπάρχουν όλοι οι φαινότυποι. Σε τέτοια δείγματα, η συμπεριφορά κάθε δείκτη μπορεί να αποτιμηθεί χωρίς τον τεχνητό περιορισμό μιας προεπιλεγμένης ομάδας, αν και με το τίμημα της μεγαλύτερης ετερογένειας (Huang *et al.*, 2019).

Ευρήματα όπως αυτά δείχνουν ότι οι διάφοροι δείκτες της κεντρικής αιμοδυναμικής δεν συμπεριφέρονται κατ' ανάγκη όμοια μεταξύ των φαινοτύπων, και ότι ορισμένοι από αυτούς μπορεί να μην διακρίνουν αποτελεσματικά τις ομάδες, ιδίως όταν αυτές ορίζονται με βάση το κλάσμα εξώθησης, που αποτυπώνει τη μυοκαρδιακή και όχι την αγγειακή λειτουργία (Chirinos and Sweitzer, 2017; Huang *et al.*, 2019).

Η παρατήρηση αυτή έχει μια σημαντική εννοιολογική προέκταση. Εφόσον η ταξινόμηση κατά κλάσμα εξώθησης αποτυπώνει τη μυοκαρδιακή λειτουργία, ενώ οι δείκτες αρτηριακής σκληρίας αποτυπώνουν την αγγειακή, δεν είναι αυτονόητο ότι οι δεύτεροι θα διαφοροποιούνται κατά μήκος των φαινοτύπων. Η διερεύνηση αυτής ακριβώς της υπόθεσης αποτελεί έναν από τους άξονες της παρούσας εργασίας (Chirinos and Sweitzer, 2017; Huang *et al.*, 2019).

Το ερώτημα αν η ταχύτητα σφυγμικού κύματος και ο δείκτης ενίσχυσης διαφοροποιούνται μεταξύ των φαινοτύπων της ΚΑ παραμένει ανοιχτό και αποτελεί ένα από τα ζητήματα που

εξετάζει η παρούσα εργασία. Η απάντηση δεν είναι προφανής, δεδομένου ότι οι δύο δείκτες αποτυπώνουν αγγειακές ιδιότητες, ενώ η ταξινόμηση κατά φαινότυπο στηρίζεται σε έναν μυοκαρδιακό δείκτη (Chirinos and Sweitzer, 2017).

4.6 Προγνωστική σημασία στην καρδιακή ανεπάρκεια

Πέρα από την παθοφυσιολογική σύνδεση, η αρτηριακή σκληρία έχει αποδειχθεί και ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση ΚΑ. Σε μεγάλη προοπτική μελέτη ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, η καρωτιδομηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος προέβλεψε ανεξάρτητα τη νοσηλεία για νεοεμφανιζόμενη ΚΑ, εύρημα συμβατό με τον μηχανισμό του αυξημένου παλμικού φορτίου της κοιλίας (Chirinos *et al.*, 2014).

Πέρα από την πρόβλεψη της εμφάνισης της νόσου, η αρτηριακή σκληρία έχει συσχετιστεί με την πρόγνωση και στους ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη ΚΑ, καθώς και σε συναφείς πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, όπου συνδέεται με αυξημένη θνητότητα και με την εξέλιξη της νόσου (Chirinos *et al.*, 2014). Η διπλή αυτή προγνωστική αξία, τόσο για την εμφάνιση όσο και για την πορεία της νόσου, ενισχύει τη σημασία της μέτρησης των δεικτών αυτών.

Σημαντικό είναι ότι σε αρκετές από τις μελέτες αυτές, η προγνωστική αξία των δεικτών διατηρήθηκε ακόμη και μετά τη διόρθωση για καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αρτηριακή σκληρία μεταφέρει ανεξάρτητη και όχι απλώς επικαλυπτόμενη πληροφορία. Η ιδιότητα αυτή αποτελεί προϋπόθεση για να θεωρηθεί ένας δείκτης κλινικά χρήσιμος (Chirinos *et al.*, 2012; Chirinos *et al.*, 2014).

Αντίστοιχα, σε πληθυσμιακή μελέτη γενικού πληθυσμού, οι δείκτες της ανάκλασης του κύματος, μεταξύ των οποίων ο δείκτης ενίσχυσης και το μέγεθος της ανάκλασης, προέβλεψαν την εμφάνιση ΚΑ, με το μέγεθος της ανάκλασης να αναδεικνύεται σε ιδιαίτερα ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου (Chirinos *et al.*, 2012). Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι τόσο η δομική όσο και η λειτουργική συνιστώσα της αρτηριακής σκληρίας μεταφέρουν προγνωστική πληροφορία.

Το γεγονός ότι τόσο η ταχύτητα σφυγμικού κύματος όσο και οι δείκτες της ανάκλασης μεταφέρουν ανεξάρτητη προγνωστική πληροφορία ενισχύει το επιχείρημα υπέρ της ταυτόχρονης αποτίμησής τους. Δύο δείκτες που προβλέπουν την έκβαση μέσω διαφορετικών μηχανισμών είναι πιθανό να προσφέρουν συμπληρωματική και όχι επικαλυπτόμενη εικόνα της αγγειακής επιβάρυνσης (Chirinos *et al.*, 2012; Chirinos and Sweitzer, 2017).

Η συσχέτιση της σκληρίας με την αναδιαμόρφωση της κοιλίας φαίνεται μάλιστα να εξαρτάται από το φύλο. Σε μελέτη υπερτασικών ατόμων, οι δείκτες του παλμικού φορτίου και της αορτικής σκληρίας συσχετίστηκαν με τη συγκεντρική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας κυρίως στις γυναίκες, εύρημα που ενισχύει την υπόθεση ότι η επίδραση της αγγειακής δυσκαμψίας στην καρδιά είναι φυλοεξαρτώμενη (Coutinho *et al.*, 2016).

Η φυλοεξαρτώμενη αυτή συσχέτιση είναι ιδιαίτερα σχετική με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, στην οποία ο δείκτης ενίσχυσης διαφοροποιείται κατά φύλο. Η βιβλιογραφία υποδηλώνει ότι η μεγαλύτερη επιβάρυνση των γυναικών από την ανάκλαση του κύματος μπορεί να συμβάλλει σε διαφορετική αγγειακή και καρδιακή απόκριση, εύρημα που χρήζει προσεκτικής ερμηνείας λόγω της συνύπαρξης ηλικιακών διαφορών (Coutinho *et al.*, 2016; Lau *et al.*, 2022).

4.7 Κενά στη βιβλιογραφία και η θέση της παρούσας μελέτης

Παρά τη συσσωρευμένη αυτή γνώση, παραμένουν σημαντικά κενά. Το μεγαλύτερο μέρος των δεδομένων προέρχεται από επιλεγμένους πληθυσμούς, όπως υπερτασικοί ασθενείς, ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ή ομοιογενείς ομάδες με ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, ενώ λιγότερα είναι γνωστά για μικτούς, πραγματικούς πληθυσμούς ΚΑ με ποικίλη αιτιολογία και φαινότυπο (Huang *et al.*, 2019; Kim and Jo, 2024).

Επιπλέον, πολλές από τις διαθέσιμες μελέτες είναι μικρές, μονοκεντρικές και συγχρονικού σχεδιασμού, γεγονός που περιορίζει τη δυνατότητα γενίκευσης και την εξαγωγή αιτιολογικών συμπερασμάτων. Σε τέτοιες συνθήκες, η συνεκτίμηση του μεγέθους της επίδρασης γίνεται ακόμη πιο κρίσιμη, καθώς η στατιστική σημαντικότητα από μόνη της μπορεί να είναι παραπλανητική (Huang *et al.*, 2019).

Ένα δεύτερο, κρίσιμο κενό αφορά τον ρόλο της ηλικίας. Επειδή η ταχύτητα σφυγμικού κύματος εξαρτάται ισχυρά από την ηλικία, και επειδή η ηλικία επηρεάζει ταυτόχρονα πολλούς από τους δείκτες της ΚΑ, μεγάλο μέρος των αναφερόμενων συσχετίσεων μπορεί να αντανάκλα την κοινή εξάρτηση από την ηλικία και όχι μια γνήσια συσχέτιση. Λίγες μελέτες έχουν διαχωρίσει συστηματικά τις δύο αυτές συνιστώσες (Chirinos *et al.*, 2019).

Συνδεδεμένος με το ζήτημα της ηλικίας είναι και ο συγχρονικός χαρακτήρας των περισσότερων μελετών, ο οποίος δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων για την αιτιολογική κατεύθυνση της συσχέτισης. Παραμένει συχνά ασαφές αν η αυξημένη σκληρία

προηγείται και συμβάλλει στην ΚΑ ή αν αποτελεί συνέπιά της, ερώτημα που μόνο προοπτικές μελέτες μπορούν να απαντήσουν πλήρως (Chirinos and Sweitzer, 2017).

Τρίτον, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος και ο δείκτης ενίσχυσης σπανίως συγκρίνονται απευθείας στους ίδιους ασθενείς με ΚΑ, παρότι αποτυπώνουν διαφορετικές πτυχές της αγγειακής λειτουργίας και ενδέχεται να έχουν διαφορετική κλινική σημασία. Η παρούσα εργασία πρωτοτυπεί, εξετάζοντας και τους δύο δείκτες σε ένα μικτό πληθυσμό ασθενών με ΚΑ, με έλεγχο για την ηλικία και με έμφαση στο μέγεθος της επίδρασης.

Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η διερεύνηση της συσχέτισης των δύο βασικών δεικτών αρτηριακής σκληρίας, της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και του δείκτη ενίσχυσης, με κλινικούς, ηχοκαρδιογραφικούς, βιοχημικούς και αιμοδυναμικούς δείκτες, σε δείγμα 43 ασθενών με ΚΑ. Η μελέτη επιχειρεί να αποσαφηνίσει τι ακριβώς αποτυπώνει καθένας από τους δύο δείκτες στο συγκεκριμένο πληθυσμό και κατά πόσο η πληροφορία που μεταφέρουν είναι κοινή ή διακριτή.

Ακόμη, στόχοι της εργασίας είναι να εξεταστεί αν οι δύο δείκτες διαφοροποιούνται ανάλογα με το φαινότυπο της ΚΑ, το φύλο, την αιτιολογία και τις βασικές συννοσηρότητες των ασθενών. Κεντρικής σημασίας είναι ο διαχωρισμός της συσχέτισης κάθε δείκτη με τους δείκτες της ΚΑ από τη συγχυτική επίδραση της ηλικίας.

Η σημασία της μελέτης έγκειται στο ότι εξετάζει τους δύο δείκτες παράλληλα σε έναν ετερογενή, πραγματικό πληθυσμό ΚΑ, καλύπτοντας ένα κενό της βιβλιογραφίας. Δεδομένου του περιορισμένου μεγέθους και του χαρακτήρα του δείγματος, η ανάλυση δίνει έμφαση στο μέγεθος της επίδρασης παράλληλα με τη στατιστική σημαντικότητα, ώστε τα ευρήματα να ερμηνεύονται με την κατάλληλη μεθοδολογική προσοχή και να μην υπερεκτιμώνται.

Ειδικότερα, η εργασία επιχειρεί να απαντήσει σε τρία επιμέρους ερωτήματα. Πρώτον, ποια είναι η συσχέτιση καθενός από τους δύο δείκτες με τους κλινικούς, ηχοκαρδιογραφικούς, βιοχημικούς και αιμοδυναμικούς δείκτες του δείγματος. Δεύτερον, κατά πόσο η συσχέτιση αυτή παραμένει όταν ελεγχθεί η επίδραση της ηλικίας. Τρίτον, αν οι δύο δείκτες διαφοροποιούνται ανάλογα με το φαινότυπο της ΚΑ, το φύλο, την αιτιολογία και τις βασικές συννοσηρότητες των ασθενών.

Για την απάντηση των ερωτημάτων αυτών χρησιμοποιούνται περιγραφικές και συσχετιστικές μέθοδοι, με έμφαση στις μερικές συσχετίσεις με στάθμιση ως προς την ηλικία και στη συστηματική αναφορά του μεγέθους της επίδρασης παράλληλα με τη στατιστική σημαντικότητα.

Κεφάλαιο 5. Μέθοδος

5.1 Σχεδιασμός και πληθυσμός της μελέτης

Η παρούσα εργασία αποτελεί συγχρονική μελέτη παρατήρησης που στηρίζεται στην περιγραφική και συσχετιστική ανάλυση δεδομένων από δείγμα πληθυσμού 43 ασθενών με ΚΑ. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μη επεμβατική αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας από την ερευνήτρια, ενώ τα ηχοκαρδιογραφικά και βιοχημικά ευρήματα αντλήθηκαν από την πλησιέστερη χρονικά καταγραφή προς τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας, ώστε να αποτυπώνεται κατά το δυνατό η ίδια κλινική κατάσταση.

Λόγω του σχεδιασμού και του περιορισμένου μεγέθους του δείγματος, η ανάλυση δεν αποσκοπεί στη γενίκευση μέσω της στατιστικής σημαντικότητας, αλλά στην περιγραφή των συσχετίσεων με έμφαση στα μεγέθη επίδρασης. Η επιλογή αυτή, που διατρέχει το σύνολο της μεθοδολογίας, αντικατοπτρίζει τη ρεαλιστική εκτίμηση των ορίων ενός μικρού και ετερογενούς δείγματος και αποσκοπεί στην αποφυγή της υπερερμηνείας των ευρημάτων.

Κριτήριο ένταξης αποτέλεσε η ύπαρξη ΚΑ και η συναίνεση των ασθενών να υποβληθούν σε μη επεμβατική μέτρηση αρτηριακής σκληρίας. Ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν η ηλικία κάτω των 18 ετών, η αδυναμία παροχής συναίνεσης ή τήρησης των οδηγιών, η αδυναμία αυτόνομης μετακίνησης από την κλίνη, καθώς και η ύπαρξη αρρυθμιών που εμπόδιζε την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας. Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε στη Β' Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κατά το χρονικό διάστημα των ετών 2024 και 2025.

Η ομοιογένεια του τρόπου μέτρησης ενισχύεται από το γεγονός ότι η αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας πραγματοποιήθηκε από έναν ερευνητή, γεγονός που περιορίζει τη μεταβλητότητα μεταξύ παρατηρητών. Το χαρακτηριστικό αυτό αποτελεί πλεονέκτημα ως προς τη συνέπεια των μετρήσεων, αν και ταυτόχρονα συνδέει τα αποτελέσματα με μια συγκεκριμένη τεχνική και ένα συγκεκριμένο πλαίσιο, στοιχείο που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη γενίκευση της ερμηνείας των ευρημάτων.

5.2 Μετρήσεις και συλλογή δεδομένων

Οι δύο δείκτες αρτηριακής σκληρίας, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος και ο δείκτης ενίσχυσης, μετρήθηκαν μη επεμβατικά, με τη συσκευή Mobil-O-Graph (IEM GmbH, Γερμανία), στις προεπιλεγμένες εργοστασιακές ρυθμίσεις της.

Η καρδιακή λειτουργία αξιολογήθηκε ηχοκαρδιογραφικά, με καταγραφή σημαντικών δεικτών όπως του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, του βαθμού ανεπάρκειας της μιτροειδούς και της τριγλώχινας, καθώς και της συστολικής μετατόπισης του δακτυλίου της τριγλώχινας ως δείκτη της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας.

Ο βιοχημικός και εργαστηριακός έλεγχος περιέλαβε το BNP και την τροπονίνη I ως σημαντικούς καρδιακούς βιοδείκτες, δείκτες νεφρικής λειτουργίας όπως η κρεατινίνη και ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ηλεκτρολύτες όπως το νάτριο, δείκτες ηπατικής λειτουργίας, καθώς και αιματολογικές παραμέτρους όπως η αιμοσφαιρίνη, τα λευκά αιμοσφαίρια και η φερριτίνη. Καταγράφηκε επίσης ο δείκτης μάζας σώματος.

Το αιμοδυναμικό προφίλ αποτυπώθηκε μέσω της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, του όγκου παλμού, της καρδιακής παροχής, του καρδιακού δείκτη και των συνολικών αγγειακών αντιστάσεων. Ο συνδυασμός των παραμέτρων αυτών με τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας αποτέλεσε τη βάση για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ αγγειακής δυσκαμψίας και αιμοδυναμικής κατάστασης.

Η αξιοποίηση των ηχοκαρδιογραφικών και βιοχημικών ευρημάτων από την πλησιέστερη χρονικά καταγραφή αποτελεί πρακτική αναγκαιότητα, καθώς οι μετρήσεις αυτές δεν διενεργήθηκαν πάντοτε την ίδια ημέρα με την αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας. Η χρονική αυτή απόκλιση εισάγει έναν ακόμη περιορισμό, διότι η κλινική κατάσταση ενός ασθενούς με ΚΑ μπορεί να μεταβληθεί στο μεσοδιάστημα, και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την ερμηνεία των συσχετίσεων.

5.3 Ορισμοί και ταξινόμηση

Η ταξινόμηση των ασθενών με ΚΑ κατά φαινότυπο ακολούθησε τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2021, με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Διακρίθηκαν οι ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης <40%, με ήπια μειωμένο κλάσμα από 41-49% και με διατηρημένο κλάσμα από 50% και άνω (Bozkurt *et al.*, 2021; McDonagh *et al.*, 2021).

Για την αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας χρησιμοποιήθηκε ως σημείο αναφοράς ο ουδός των 10m/sec² για την ταχύτητα σφυγμικού κύματος, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αρτηριακή υπέρταση, ο οποίος διαχωρίζει τους ασθενείς με αυξημένη από εκείνους με μη αυξημένη σκληρία (Williams *et al.*, 2018). Η διχοτόμηση αυτή χρησιμοποιήθηκε σε δευτερεύουσες συγκρίσεις.

Η αιτιολογία της ΚΑ κωδικοποιήθηκε σε πέντε κατηγορίες, που περιλάμβαναν τη βαλβιδοπάθεια, την ισχαιμική αιτιολογία, τη διατακτική και άλλη μυοκαρδιοπάθεια, καθώς και περιπτώσεις άγνωστης αιτιολογίας. Καταγράφηκαν επιπλέον οι βασικές συννοσηρότητες της ΚΑ, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η κολπική μαρμαρυγή και ο σακχαρώδης διαβήτης.

5.4 Διαχείριση και προετοιμασία των δεδομένων

Πριν από την ανάλυση εφαρμόστηκαν διορθώσεις στα δεδομένα. Μία τιμή ταχύτητας σφυγμικού κύματος που είχε καταγραφεί ως 123,4m/sec² αναγνωρίστηκε ως σφάλμα τοποθέτησης της υποδιαστολής και διορθώθηκε 12,34m/sec². Επιπλέον, οκτώ τιμές της συστολικής μετατόπισης του δακτυλίου της τριγλώχινας που είχαν καταγραφεί σε mm μετατράπηκαν σε cm, ώστε να εξασφαλιστεί η ομοιογένεια των μονάδων.

Για τους ασθενείς με ελλείπουσες τιμές, εφαρμόστηκε προσέγγιση ανά ζεύγη πλήρων παρατηρήσεων, δηλαδή κάθε ανάλυση αξιοποίησε όλες τις διαθέσιμες παρατηρήσεις για τις συγκεκριμένες μεταβλητές, χωρίς αντικατάσταση των ελλειπουσών τιμών. Η επιλογή αυτή διατηρεί τη μέγιστη δυνατή πληροφορία σε ένα μικρό δείγμα, με το τίμημα της μεταβολής του αριθμού των παρατηρήσεων ανά ανάλυση.

5.5 Στατιστική ανάλυση

Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο περιβάλλον R, με χρήση καθιερωμένων πακέτων για τη διαχείριση των δεδομένων, τον υπολογισμό των μεγεθών επίδρασης και τη γραφική απεικόνιση. Τα περιγραφικά μεγέθη παρουσιάζονται ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση, ως διάμεσος και ενδοτεταρτημοριακό εύρος και ως εύρος για τις αριθμητικές μεταβλητές, και ως απόλυτη και σχετική συχνότητα για τις κατηγορικές.

Οι συσχετίσεις μεταξύ της ταχύτητας σφυγμικού κύματος, του δείκτη ενίσχυσης και των υπόλοιπων αριθμητικών παραμέτρων υπολογίστηκαν με το συντελεστή Spearman. Η επιλογή του μη παραμετρικού αυτού συντελεστή στηρίχθηκε στην έντονη λοξότητα

(skewness) ορισμένων μεταβλητών, όπως το BNP και η τροπονίνη, στην ανθεκτικότητά του σε ακραίες τιμές και στην καταλληλότητά του για μικρά δείγματα και μονοτονικές συσχετίσεις. Για την ερμηνεία του μεγέθους χρησιμοποιήθηκαν οι συμβατικές τιμές, σύμφωνα με τις οποίες απόλυτη τιμή μικρότερη του 0.10 θεωρείται αμελητέα, 0.10-0.30 μικρή, 0.30-0.50 μέτρια και ίση ή μεγαλύτερη του 0.50 μεγάλη.

Δεδομένης της πολύ ισχυρής συσχέτισης της ταχύτητας σφυγμικού κύματος με την ηλικία, η συσχέτιση των δεικτών αρτηριακής σκληρίας με τους δείκτες της ΚΑ εξετάστηκε επιπλέον με μερικές συσχετίσεις Spearman, ελεγχόμενες για την ηλικία. Η μέθοδος που ακολουθήθηκε στηρίχθηκε στη μετατροπή των μεταβλητών σε τάξεις, στην παλινδρόμηση καθεμιάς ως προς τις τάξεις της ηλικίας και στον υπολογισμό της συσχέτισης των υπολοίπων, με έλεγχο της σημαντικότητας μέσω της κατάλληλης στατιστικής. Η προσέγγιση αυτή διαχωρίζει τη γνήσια συσχέτιση κάθε δείκτη με τους δείκτες της ΚΑ από την κοινή τους εξάρτηση από την ηλικία και αποτελεί σημαντικό μεθοδολογικό κομμάτι της εργασίας.

Η επιλογή της μεθόδου των μερικών συσχετίσεων μέσω των τάξεων, αντί μιας απλής παραμετρικής μερικής συσχέτισης, εξυπηρετεί τη συνέπεια με τη χρήση του συντελεστή Spearman και διατηρεί την ανθεκτικότητα της ανάλυσης σε ακραίες τιμές και σε μη κανονικές κατανομές. Η άμεση σύγκριση της μη μερικής με τη μερική συσχέτιση για κάθε ζεύγος μεταβλητών επιτρέπει να διαπιστωθεί αν μια αρχική συσχέτιση παραμένει, ενισχύεται, εξασθενεί ή αντιστρέφεται μετά την αφαίρεση της επίδρασης της ηλικίας, και αποτελεί τον κεντρικό αναλυτικό άξονα της εργασίας.

Οι συγκρίσεις μεταξύ δύο ομάδων (με βάση το φύλο, τον ουδό της ταχύτητας σφυγμικού κύματος, και επιμέρους συννοσηρότητες) και η ανάλυση ευαισθησίας μεταξύ βαλβιδοπάθειας και λοιπής αιτιολογίας, πραγματοποιήθηκαν με τον έλεγχο Mann-Whitney U, με μέγεθος επίδρασης τη rank-biserial συσχέτιση (Kerby, 2014). Για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε ο ακριβής έλεγχος του Fisher, με μέγεθος επίδρασης τον συντελεστή Cramér.

Οι συγκρίσεις των τριών φαινοτύπων της ΚΑ ως προς τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας και τους δείκτες της νόσου πραγματοποιήθηκαν με τον έλεγχο Kruskal-Wallis, με μέγεθος επίδρασης το ε^2 (Tomczak and Tomczak, 2014). Η αιτιολογία της ΚΑ, που περιλάμβανε πέντε κατηγορίες, παρουσιάζεται μόνο περιγραφικά, χωρίς στρωματοποιημένο έλεγχο, καθώς σε τρεις από τις πέντε κατηγορίες ο αριθμός των ασθενών ήταν <10.

Πέρα από τις κύριες αναλύσεις, διενεργήθηκαν και δευτερεύουσες αναλύσεις ευαισθησίας, με σκοπό τον έλεγχο της σταθερότητας των ευρημάτων. Σε αυτές περιλαμβάνεται η σύγκριση των ασθενών με βαλβιδοπάθεια έναντι των υπολοίπων, η οποία επιχειρεί να διερευνήσει αν η συγκεκριμένη και συχνή στο δείγμα αιτιολογία επηρεάζει τη συσχέτιση των δεικτών αρτηριακής σκληρίας με τις λοιπές παραμέτρους.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ως 0.05. Δεν εφαρμόστηκε διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις, καθώς οι έλεγχοι περιορίστηκαν στις μεταβλητές που είναι κεντρικές για το ερευνητικό ερώτημα, και τα αποτελέσματα ερμηνεύονται σε συνδυασμό με τα μεγέθη επίδρασης ώστε να αποφεύγεται η υπερεκτίμηση οριακών ευρημάτων. Η προσέγγιση αυτή είναι σύμφωνη με τη σύσταση να αναφέρονται συστηματικά τα μεγέθη επίδρασης παράλληλα με τη στατιστική σημαντικότητα, ιδίως σε μικρά δείγματα (Tomczak and Tomczak, 2014).

Για την απεικόνιση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκαν διαγράμματα διασποράς για τις βασικές συσχετίσεις, θηκογράμματα για τις συγκρίσεις μεταξύ ομάδων και συγκεντρωτικός χρωματικός πίνακας για τη συνολική εικόνα των συσχετίσεων. Η γραφική αυτή απεικόνιση συμπληρώνει τους αριθμητικούς πίνακες και διευκολύνει την αναγνώριση των προτύπων στα δεδομένα, ιδίως σε ένα δείγμα όπου τα μεγέθη επίδρασης έχουν μεγαλύτερη σημασία από τη στατιστική σημαντικότητα.

Κεφάλαιο 6. Αποτελέσματα

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της περιγραφικής ανάλυσης και ανάλυσης συσχετίσεων στο δείγμα των 43 ασθενών. Η παρουσίαση ξεκινά από τη σύνθεση του δείγματος και το καρδιακό, εργαστηριακό και αιμοδυναμικό προφίλ, προχωρώντας στη συσχέτιση των δύο δεικτών αρτηριακής σκληρίας με τους δείκτες της ΚΑ και καταλήγοντας στις δευτερεύουσες αναλύσεις κατά φύλο και αιτιολογία. Σε όλη την έκταση του κεφαλαίου, τα ευρήματα συνοδεύονται από τα αντίστοιχα μεγέθη επίδρασης, τα οποία, δεδομένου του μεγέθους του δείγματος, αποτελούν τον κύριο άξονα ερμηνείας, ενώ η στατιστική σημαντικότητα αναφέρεται συμπληρωματικά. Οι αναλυτικοί πίνακες και τα σχήματα που παρεμβάλλονται αποτυπώνουν το σύνολο των αριθμητικών αποτελεσμάτων.

6.1 Σύνθεση του δείγματος

Η σύνθεση του δείγματος αποτυπώνει έναν τυπικό πληθυσμό ηλικιωμένων ασθενών με ΚΑ. Όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 1, η μέση ηλικία ανέρχεται σε 72,5 έτη (SD = 11,8), με διάμεσο 75,0 έτη και εύρος από 39 έως 87 έτη, στοιχείο που υποδηλώνει ένα δείγμα μετατοπισμένο προς τις μεγαλύτερες ηλικίες αλλά με αξιόλογη διασπορά. Οι άνδρες αποτελούν το 55,8% (n = 24) και οι γυναίκες το 44,2% (n = 19), ενώ ο μέσος δείκτης μάζας σώματος είναι 29,0 (SD = 4,9), τιμή που προσεγγίζει το όριο της παχυσαρκίας. Η μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, 119,6 και 71,4 mmHg αντίστοιχα, βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων. Η ηλικιακή κατανομή ανά φύλο απεικονίζεται στο Σχήμα 4, ενώ ο Πίνακας 2 παραθέτει αναλυτικά τις συχνότητες των κατηγορικών μεταβλητών.

Πίνακας 1

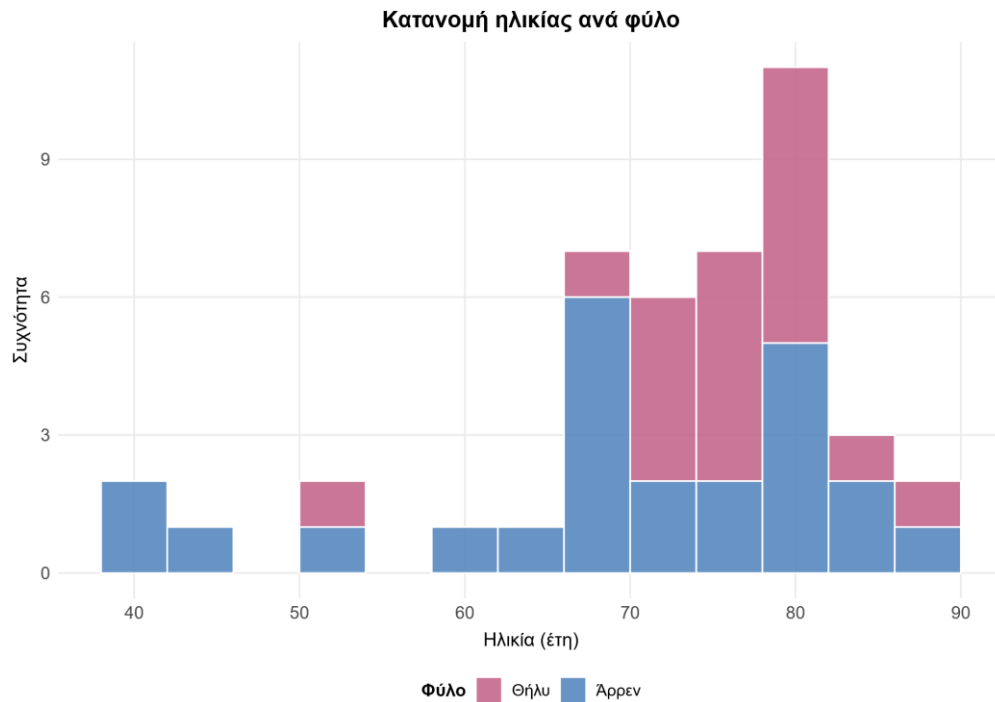
Βασικά χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης.

Δείκτης	Τιμή
Σύνολο ασθενών	43
Άνδρες, n (%)	24 (55,8%)
Γυναίκες, n (%)	19 (44,2%)
Ηλικία: M (SD) έτη	72,5 (11,8)
Ηλικία: Διάμεσος (IQR) έτη	75,0 (69,0 – 81,0)
Ηλικία: Εύρος, έτη	39 – 87
ΔΜΣ: M (SD) kg/m ²	29,0 (4,9)
Συστολική ΑΠ: M (SD) (mmHg)	119,6 (19,1)
Διαστολική ΑΠ: M (SD) (mmHg)	71,4 (12,4)

Πίνακας 2

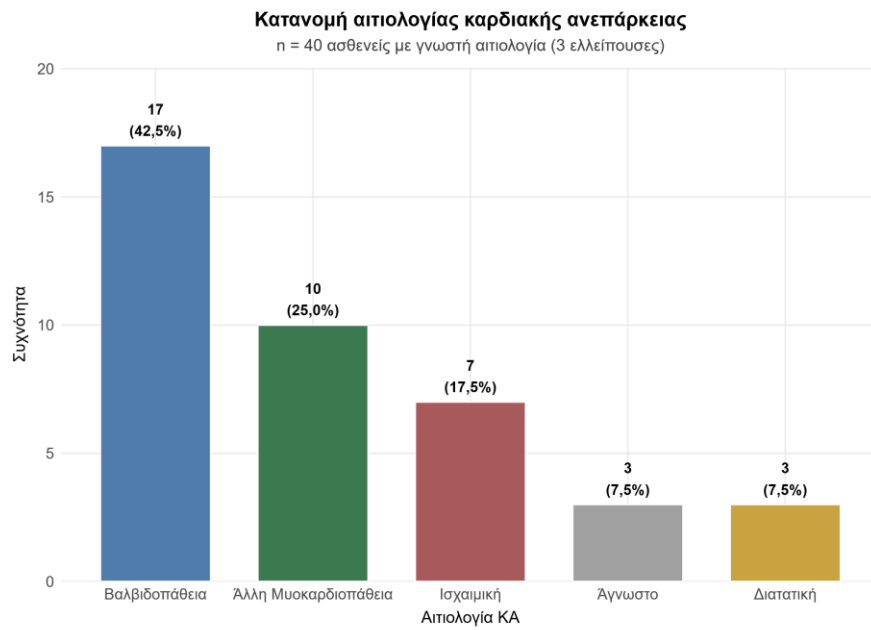
Κατηγορικά χαρακτηριστικά (αιτιολογία, συννοσηρότητες, βαλβιδική ανεπάρκεια).

Μεταβλητή / Κατηγορία	n	%
Αιτιολογία ΚΑ		
Άγνωστη	3	7,5%
Ισχαιμική	7	17,5%
Διατατική	3	7,5%
Βαλβιδοπάθεια	17	42,5%
Άλλη Μυοκαρδιοπάθεια	10	25,0%
Ελλείποντα στοιχεία	3	7,0%
Σακχαρώδης Διαβήτης		
Όχι	28	70,0%
Ναι	12	30,0%
Ελλείποντα στοιχεία	3	7,0%
Αρτηριακή Υπέρταση		
Όχι	25	62,5%
Ναι	15	37,5%
Ελλείποντα στοιχεία	3	7,0%
Κολπική Μαρμαρυγή		
Όχι	27	67,5%
Μόνιμη	11	27,5%
Παροξυσμική	2	5,0%
Ελλείποντα στοιχεία	3	7,0%
Ανεπάρκεια Μιτροειδούς		
Όχι	9	23,1%
Ήπια	16	41,0%
Μέτρια	12	30,8%
Σοβαρή	2	5,1%
Ελλείποντα στοιχεία	4	9,3%
Ανεπάρκεια Τριγλώχινας		
Όχι	12	31,6%
Ήπια	16	42,1%
Μέτρια	5	13,2%
Σοβαρή	5	13,2%
Ελλείποντα στοιχεία	5	11,6%

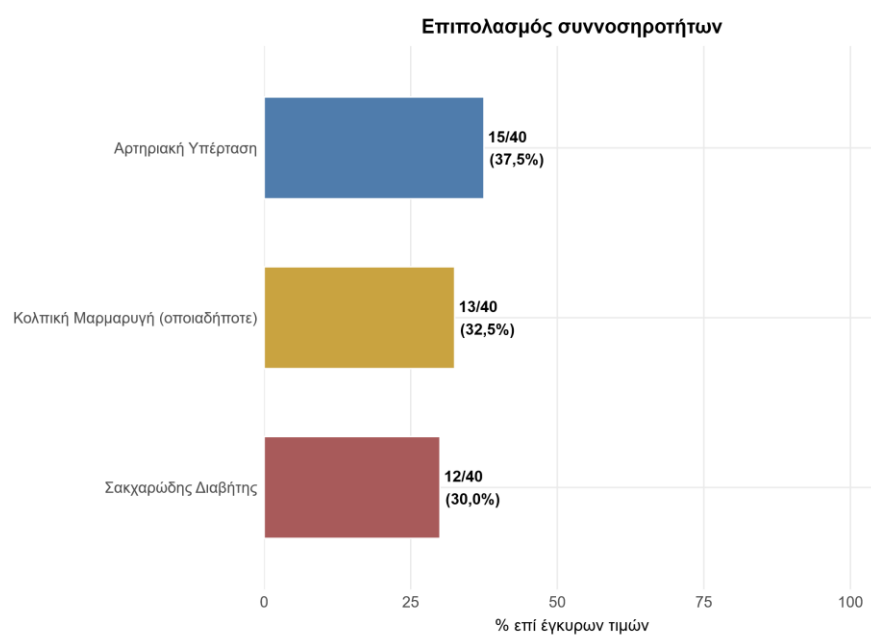


Σχήμα 4. Κατανομή ηλικίας ανά φύλο.

Η αιτιολογία της ΚΑ στο δείγμα είναι ετερογενής. Συχνότερη είναι η βαλβιδοπάθεια ($n = 17, 42,5\%$), ακολουθούμενη από την άλλη μυοκαρδιοπάθεια ($n = 10, 25,0\%$), την ισχαιμική αιτιολογία ($n = 7, 17,5\%$), την άγνωστη αιτιολογία ($n = 3, 7,5\%$) και τη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια ($n = 3, 7,5\%$), όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 5, ενώ σε τρεις περιπτώσεις δεν είχε καταγραφεί η αιτιολογία. Η σχετική υπεροχή της βαλβιδικής αιτιολογίας είναι αξιοσημείωτη και διαφοροποιεί το δείγμα από πληθυσμούς στους οποίους κυριαρχεί η ισχαιμική νόσος. Όσον αφορά τις βασικές συννοσηρότητες, η αρτηριακή υπέρταση εμφανίζεται στο $37,5\%$ ($n = 15$ από 40), η κολπική μαρμαρυγή σε οποιαδήποτε μορφή στο $32,5\%$ ($n = 13$ από 40) και ο σακχαρώδης διαβήτης στο $30,0\%$ ($n = 12$ από 40), με τη συνολική εικόνα να παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.



Σχήμα 5. Κατανομή αιτιολογίας καρδιακής ανεπάρκειας.



Σχήμα 6. Επιπολασμός βασικών συννοσηροτήτων της καρδιακής ανεπάρκειας.

6.2 Καρδιακό προφίλ και φαινότυπος καρδιακής ανεπάρκειας

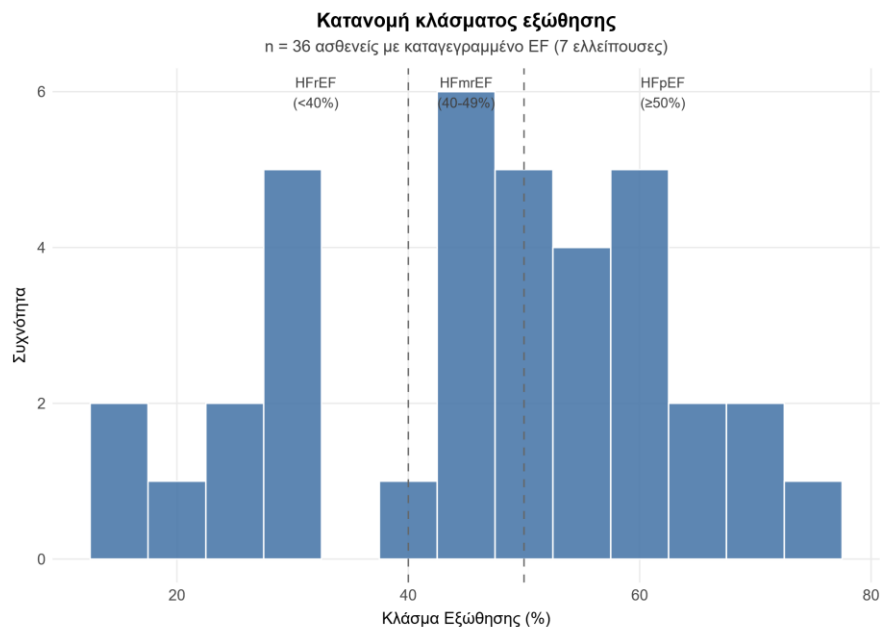
Το καρδιακό προφίλ του δείγματος, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 3, καλύπτει ένα ευρύ φάσμα συστολικής λειτουργίας. Το μέσο κλάσμα εξώθησης ανέρχεται σε 46,5% (SD = 15,9), με τις επιμέρους τιμές να εκτείνονται και στις τρεις κατηγορίες της σύγχρονης ταξινόμησης, όπως φαίνεται στην κατανομή του Σχήματος 4. Η μέση τιμή της συστολικής μετατόπισης του δακτυλίου της τριγλώχινας είναι 2,0 cm (SD = 0,4), ένδειξη συνολικά

διατηρημένης λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Οι δύο καρδιακοί βιοδείκτες παρουσιάζουν έντονη δεξιά λοξότητα, με το νατριουρητικό πεπτίδιο BNP να έχει μέση τιμή 748,8 και διάμεσο 359,5 pg/mL και την τροπονίνη I μέση τιμή 36,6 και διάμεσο 12,8 ng/L, εύρημα που δικαιολογεί τη χρήση μη παραμετρικών μεθόδων στην ανάλυση που ακολουθεί.

Πίνακας 3

Ηχωκαρδιογραφικά ευρήματα και καρδιακοί βιοδείκτες.

Μεταβλητή	N	M (SD)	Διάμεσος	IQR	Εύρος
Κλάσμα Εξώθησης (%)	36	46,5 (15,9)	50,0	30,0 – 60,0	15,0 – 75,0
TAPSE (cm)	35	2,0 (0,4)	2,0	1,8 – 2,3	1,0 – 2,8
BNP (pg/mL)	38	748,8 (1.001,5)	359,5	150,0 – 901,0	26,0 – 5.021,0
Τροπονίνη I (ng/L)	43	36,6 (65,6)	12,8	7,2 – 34,1	0,0 – 369,4



Σχήμα 7. Κατανομή κλάσματος εξώθησης (EF).

Η ταξινόμηση των ασθενών κατά φαινότυπο, με βάση το κλάσμα εξώθησης και σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2021, παρουσιάζεται στον Πίνακα 4 (McDonagh *et al.*, 2021). Δέκα ασθενείς πληρούν τα κριτήρια για ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, 77 για ήπια μειωμένο και 19 για διατηρημένο, ενώ σε 77 ασθενείς το κλάσμα εξώθησης δεν είχε καταγραφεί. Η σχετική υπεροχή του φαινοτύπου με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης είναι συμβατή με τη μεγάλη ηλικία και τη συχνότητα της βαλβιδοπάθειας στο δείγμα. Όπως θα αναδειχθεί στις επόμενες ενότητες, οι τρεις φαινότυποι διαφέρουν σαφώς ως προς τους καρδιακούς βιοδείκτες, αλλά όχι ως προς τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας.

Πίνακας 4

Φαινότυπος ΚΑ κατά EF και προφίλ αρτηριακής σκληρίας.

Φαινότυπος	n	EF M (SD)	PWV M (SD)	AIx M (SD)	Ηλικία M (SD)	BNP διάμ.
HFrEF (<40%)	10	25,0 (6,2)	10,49 (1,68)	20,9 (11,2)	75,3 (7,9)	986
HFmrEF (40-49%)	7	44,3 (1,9)	10,90 (1,34)	24,7 (13,0)	77,0 (8,7)	272
HFpEF (≥50%)	19	58,7 (7,6)	10,54 (2,06)	18,7 (13,0)	71,9 (12,6)	331
Ελλείπουσες EF	7	—	9,07 (2,51)	22,4 (16,5)	65,7 (15,2)	305

Ο εργαστηριακός έλεγχος (Πίνακας 5) συμπληρώνει την εικόνα με δείκτες νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, ηλεκτρολυτών και αιματολογικού ελέγχου. Ο μέσος εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ανέρχεται σε 59,9 mL ανά λεπτό ανά 1,73 τετραγωνικά μέτρα, τιμή που υποδηλώνει ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, συχνή στον πληθυσμό αυτόν, ενώ η μέση αιμοσφαιρίνη είναι 13,5 g ανά dL. Οι τιμές αυτές είναι τυπικές ενός ηλικιωμένου πληθυσμού με ΚΑ και παρέχουν το κλινικό υπόβαθρο για την ερμηνεία των συσχετίσεων με τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας.

Πίνακας 5

Εργαστηριακά ευρήματα (νεφρική και ηπατική λειτουργία, ηλεκτρολύτες, αιματολογικός έλεγχος).

Μεταβλητή	N	M (SD)	Διάμεσος	IQR	Εύρος
Κρεατινίνη (mg/dL)	43	1,15 (0,28)	1,09	0,98 – 1,25	0,57 – 1,77
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	43	59,89 (18,72)	58,60	43,65 – 70,95	27,80 – 105,60
Νάτριο (mmol/L)	43	137,79 (2,70)	138,00	136,00 – 140,00	132,00 – 144,00
Ολική Χολερυθρίνη (mg/dL)	43	0,90 (0,50)	0,80	0,50 – 1,15	0,20 – 2,60
ALT (U/L)	43	24,95 (19,85)	19,00	14,00 – 24,50	4,00 – 94,00
AST (U/L)	43	24,51 (9,92)	22,00	17,00 – 28,50	12,00 – 53,00
Λευκωματίνη (g/dL)	42	4,12 (0,35)	4,20	3,90 – 4,40	3,30 – 4,70
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	43	13,47 (1,88)	13,50	12,10 – 14,55	9,10 – 17,60
Λευκά Αιμοσφαίρια (×10 ³ /μL)	43	7,34 (2,32)	7,10	5,68 – 8,11	3,91 – 13,99
Φερριτίνη (ng/mL)	43	113,65 (133,70)	55,00	29,50 – 136,00	7,00 – 711,00

6.3 Αιμοδυναμικό προφίλ και δείκτες αρτηριακής σκληρίας

Το αιμοδυναμικό προφίλ του δείγματος, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 6, χαρακτηρίζεται από συνολικά ικανοποιητική αιμοδυναμική κατάσταση. Η μέση συστολική αρτηριακή πίεση είναι 119,6 mmHg (SD = 19,1), η μέση διαστολική 71,4 mmHg (SD = 12,4) και ο μέσος καρδιακός δείκτης 2,5 L ανά λεπτό ανά τετραγωνικό μέτρο (SD = 0,6).

Πίνακας 6

Αιμοδυναμικές παράμετροι.

Μεταβλητή	N	M (SD)	Διάμεσος	IQR	Εύρος
Συστολική ΑΠ (mmHg)	43	119,6 (19,1)	119,0	106,0 – 130,5	80,0 – 155,0
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	43	71,4 (12,4)	71,0	64,5 – 80,0	45,0 – 100,0
Όγκος Παλμού (mL)	43	66,3 (15,0)	64,3	56,2 – 74,5	41,6 – 102,1
Καρδιακή Παροχή (L/min)	43	4,8 (1,0)	4,7	4,0 – 5,8	3,0 – 6,9
Καρδιακός Δείκτης (L/min/m ²)	43	2,5 (0,6)	2,5	2,0 – 2,9	1,6 – 3,8
Συνολικές αγγειακές αντιστάσεις	43	1,2 (0,2)	1,2	1,0 – 1,3	0,8 – 1,8

Οι δύο δείκτες αρτηριακής σκληρίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Η μέση τιμή της ταχύτητας σφυγμικού κύματος ανέρχεται σε 10,35m/sec (SD = 1,98), υπερβαίνοντας οριακά τον ουδό των 10m/sec που χρησιμοποιείται ως δείκτης αυξημένης αρτηριακής σκληρίας (Williams *et al.*, 2018), με την κατανομή της και τον ουδό να απεικονίζονται στο Σχήμα 8. Είκοσι οκτώ ασθενείς, δηλαδή το 65,1% του δείγματος, βρίσκονται πάνω από τον ουδό αυτόν και 15κάτω από αυτόν, με τα δύο υποσύνολα να συγκρίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 8. Ο μέσος δείκτης ενίσχυσης ανέρχεται σε 20,79% (SD = 12,95) και χαρακτηρίζεται από ευρεία διασπορά, από 2,0 έως 56,0%, όπως φαίνεται στο Σχήμα 9, γεγονός που αντανακλά την ευαισθησία του σε πολλαπλούς παράγοντες.

Πίνακας 7

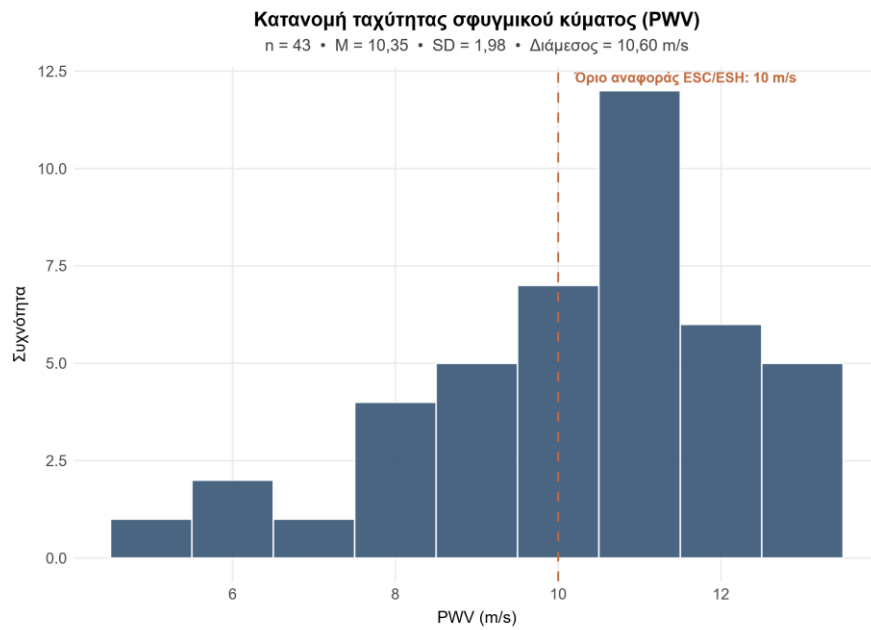
Δείκτες αρτηριακής σκληρίας.

Μεταβλητή	N	M (SD)	Διάμεσος	IQR	Εύρος
PWV (m/sec)	43	10,35 (1,98)	10,60	9,35 – 11,70	5,00 – 13,40
Δείκτης Ενίσχυσης (%)	43	20,79 (12,95)	19,00	11,50 – 27,00	2,00 – 56,00

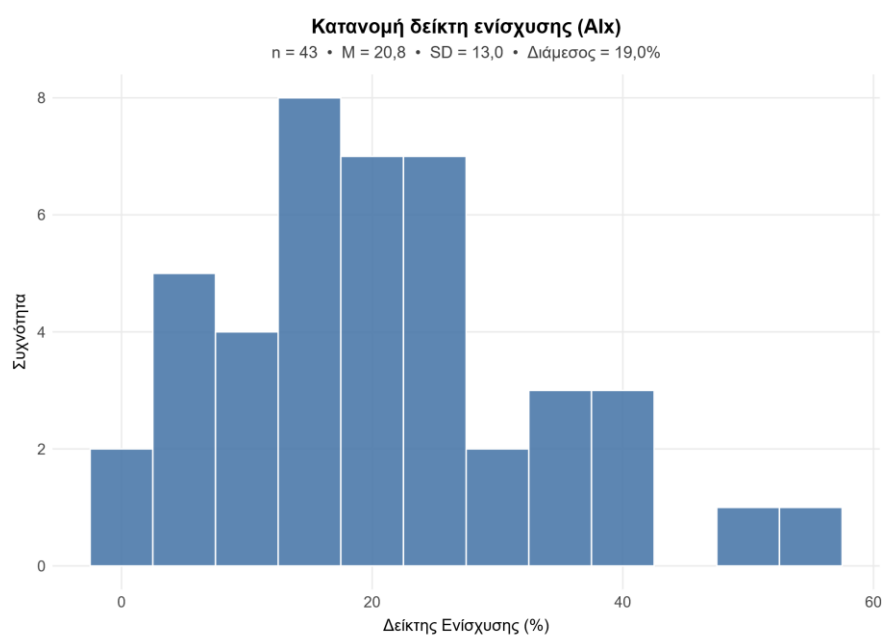
Πίνακας 8

Προφίλ ασθενών ανά ουδό PWV (ESC/ESH, 10 m/sec).

Ομάδα PWV	n	Ηλικία M (SD)	EF M (SD)	BNP διάμ. (IQR)	TAPSE M (SD)
PWV < 10 m/sec	15	60,7 (12,1)	39,5 (13,9)	500 (269 – 885)	1,86 (0,39)
PWV ≥ 10 m/sec	28	78,9 (4,5)	49,6 (16,1)	345 (119 – 731)	2,05 (0,41)



Σχήμα 8. Κατανομή ταχύτητας σφυγμικού κύματος (PWV) με τον ουδό ESC/ESH.



Σχήμα 9. Κατανομή δείκτη ενίσχυσης (Alx).

6.4 Συσχέτιση των δεικτών αρτηριακής σκληρίας με την καρδιακή ανεπάρκεια

Η κεντρική ανάλυση της εργασίας αφορά τη συσχέτιση των δύο δεικτών αρτηριακής σκληρίας με τις κλινικές, εργαστηριακές και αιμοδυναμικές παραμέτρους, πρώτα μέσω απλών και στη συνέχεια μέσω μερικών συσχετίσεων ελεγχόμενων για την ηλικία. Η αντιπαραβολή των δύο αυτών επιπέδων ανάλυσης αποτελεί τον πυρήνα των ευρημάτων,

καθώς αποκαλύπτει ποιες συσχετίσεις είναι γνήσιες και ποιες οφείλονται στην κοινή εξάρτηση από την ηλικία.

Σε επίπεδο μη μερικών συσχετίσεων Spearman, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος εμφανίζει με διαφορά την ισχυρότερη συσχέτιση με την ηλικία ($\rho = 0,905$, $p < 0,001$, Σχήμα 11), μια πολύ ισχυρή θετική συσχέτιση. Ακολουθούν μέτριες συσχετίσεις, θετική με τη συστολική αρτηριακή πίεση ($\rho = 0,442$, $p = 0,003$) και με το δείκτη ενίσχυσης ($\rho = 0,404$, $p = 0,007$), αρνητική με τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης ($\rho = -0,397$, $p = 0,008$, Σχήμα 12) και θετική με την τροπονίνη I ($\rho = 0,355$, $p = 0,020$, Σχήμα 13). Η πλήρης κατάταξη παρατίθεται στον Πίνακα 9. Ο δείκτης ενίσχυσης, αντίθετα, συσχετίζεται κατά κύριο λόγο με αιμοδυναμικές παραμέτρους, όπως φαίνεται στον Πίνακα 10, με ισχυρή αρνητική συσχέτιση με τον όγκο παλμού ($\rho = -0,640$, $p < 0,001$), ισχυρή θετική με τις συνολικές αγγειακές αντιστάσεις ($\rho = 0,547$, $p < 0,001$), αρνητική με την καρδιακή παροχή ($\rho = -0,504$, $p < 0,001$), καθώς και θετικές συσχετίσεις με την τροπονίνη I ($\rho = 0,403$, $p = 0,007$, Σχήμα 14) και την ηλικία ($\rho = 0,398$, $p = 0,008$, Σχήμα 15). Το Σχήμα 10 συνοψίζει το σύνολο των συσχετίσεων σε μορφή θερμικού χάρτη.

Πίνακας 9

Συσχετίσεις της PWV με κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους (Spearman, μη μερικές).

Μεταβλητή	n	ρ	p
Ηλικία (έτη)	43	0,905	<0,001
Συστολική ΑΠ (mmHg)	43	0,442	0,003
Δείκτης Ενίσχυσης (%)	43	0,404	0,007
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	43	-0,397	0,008
Τροπονίνη I (ng/L)	43	0,355	0,020
Συνολικές αγγειακές αντιστάσεις	43	0,323	0,035
AST (U/L)	43	0,216	0,165
Ολική Χολερυθρίνη (mg/dL)	43	0,209	0,179
Λευκά Αιμοσφαίρια ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	43	-0,202	0,194
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	43	-0,186	0,234
TAPSE (cm)	35	0,180	0,301
Κρεατινίνη (mg/dL)	43	0,176	0,260
Νάτριο (mmol/L)	43	-0,171	0,273
Λευκωματίνη (g/dL)	42	-0,114	0,471
Κλάσμα Εξώθησης (%)	36	0,104	0,545
Καρδιακή Παροχή (L/min)	43	-0,085	0,587
BNP (pg/mL)	38	0,083	0,622
Καρδιακός Δείκτης (L/min/m ²)	43	0,073	0,644
$\Delta\text{MΣ}$ (kg/m ²)	42	-0,037	0,817
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	43	0,036	0,817
Όγκος Παλμού (mL)	43	-0,022	0,891

Μεταβλητή	n	ρ	p
ALT (U/L)	43	-0,021	0,895
Φερριτίνη (ng/mL)	43	-0,003	0,983

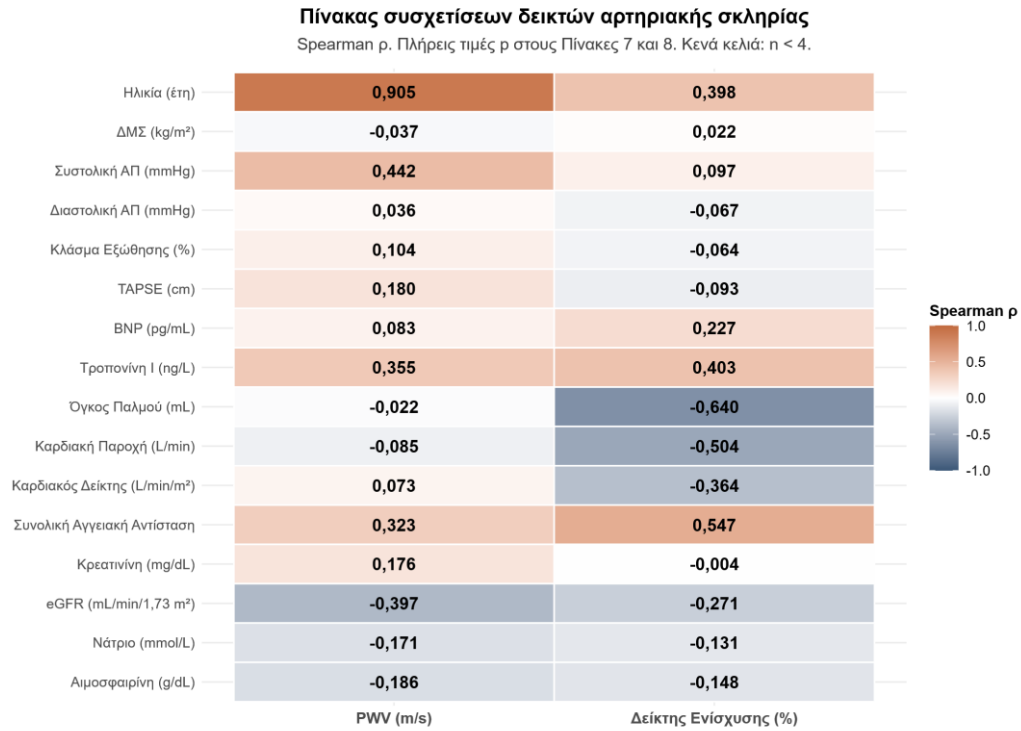
Σημείωση. Σειρά κατά απόλυτο μέγεθος του ρ.

Πίνακας 10

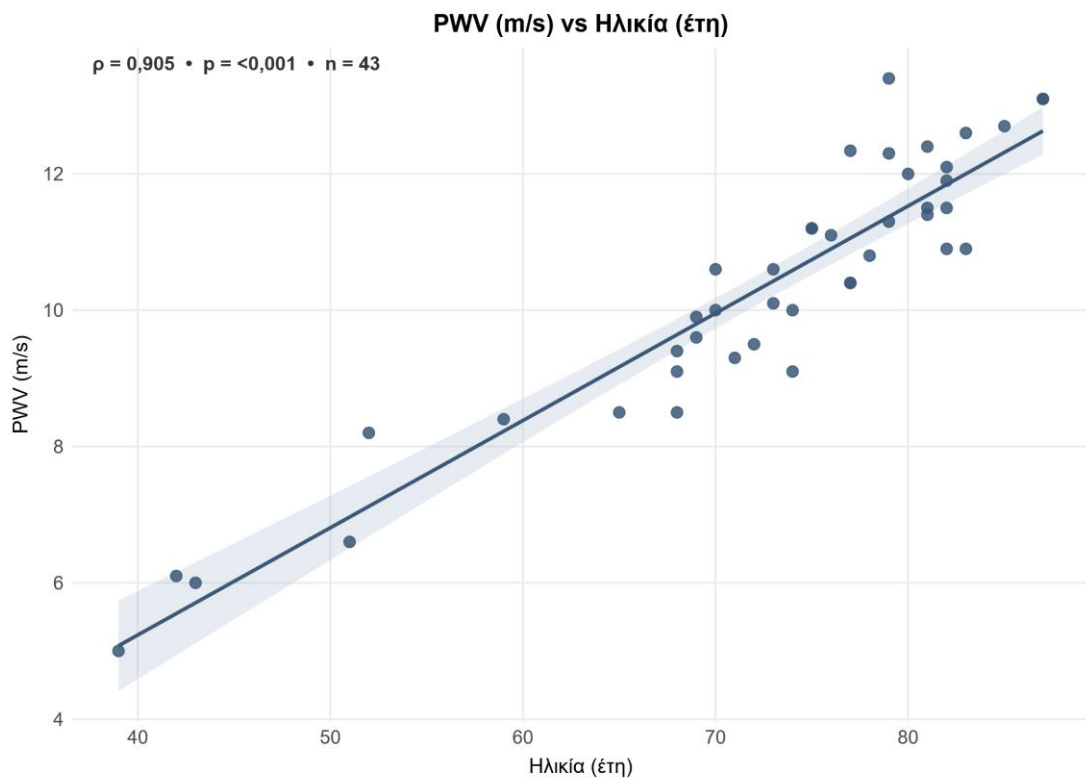
Συσχετίσεις του δείκτη ενίσχυσης (Aix) με κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους (Spearman, μη μερικές).

Μεταβλητή	n	ρ	p
Όγκος Παλμού (mL)	43	-0,640	<0,001
Συνολικές αγγειακές αντιστάσεις	43	0,547	<0,001
Καρδιακή Παροχή (L/min)	43	-0,504	<0,001
PWV (m/sec)	43	0,404	0,007
Τροπονίνη I (ng/L)	43	0,403	0,007
Ηλικία (έτη)	43	0,398	0,008
ALT (U/L)	43	-0,376	0,013
Καρδιακός Δείκτης (L/min/m ²)	43	-0,364	0,016
Ολική Χολερυθρίνη (mg/dL)	43	0,296	0,054
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	43	-0,271	0,079
Λευκά Αιμοσφαίρια (×10 ³ /μL)	43	-0,243	0,116
BNP (pg/mL)	38	0,227	0,171
Φερριτίνη (ng/mL)	43	-0,184	0,238
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	43	-0,148	0,344
Νάτριο (mmol/L)	43	-0,131	0,403
Λευκωματίνη (g/dL)	42	-0,111	0,484
Συστολική ΑΠ (mmHg)	43	0,097	0,536
TAPSE (cm)	35	-0,093	0,597
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	43	-0,067	0,669
Κλάσμα Εξώθησης (%)	36	-0,064	0,711
AST (U/L)	43	0,062	0,691
ΔΜΣ (kg/m ²)	42	0,022	0,892
Κρεατινίνη (mg/dL)	43	-0,004	0,982

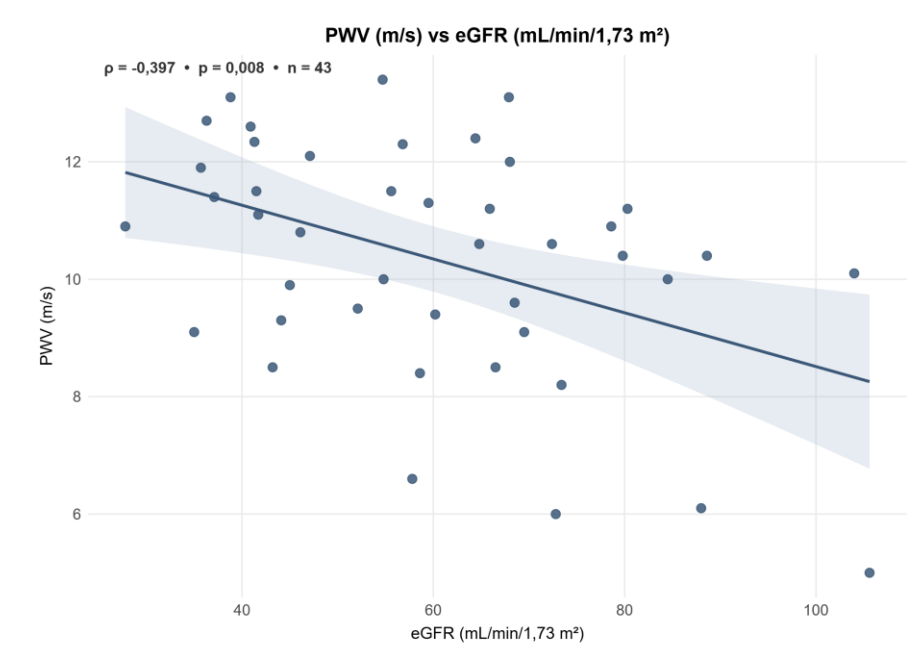
Σημείωση. Σειρά κατά απόλυτο μέγεθος του ρ.



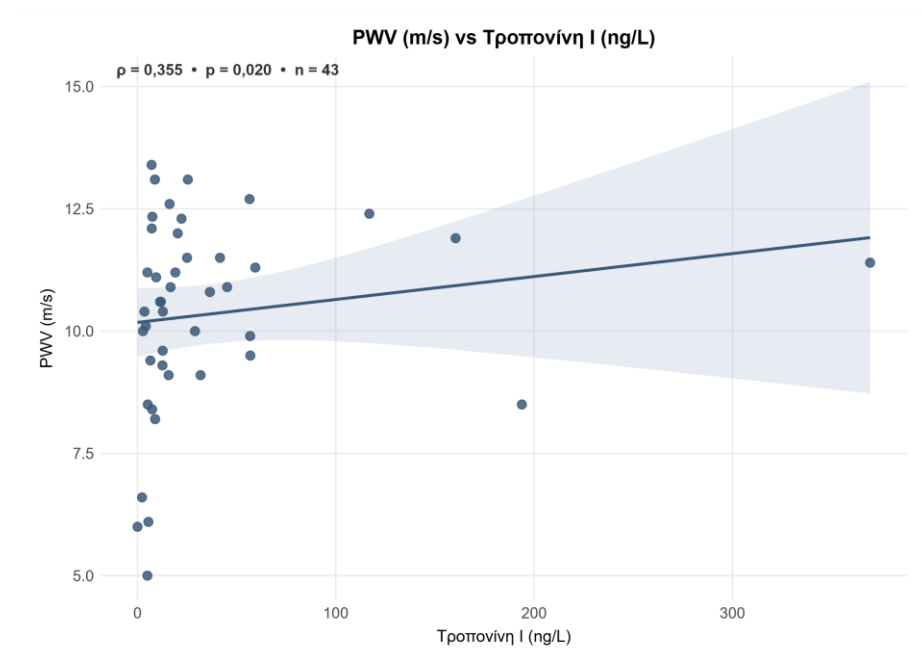
Σχήμα 10. Πίνακας συσχετίσεων δεικτών αρτηριακής σκληρίας (heatmap).



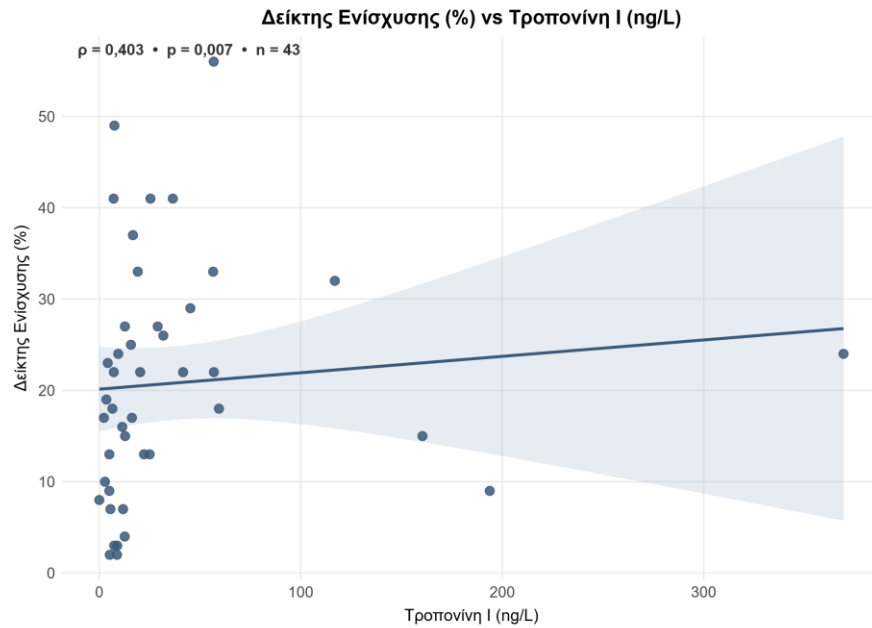
Σχήμα 11. Συσχέτιση PWV με την ηλικία.



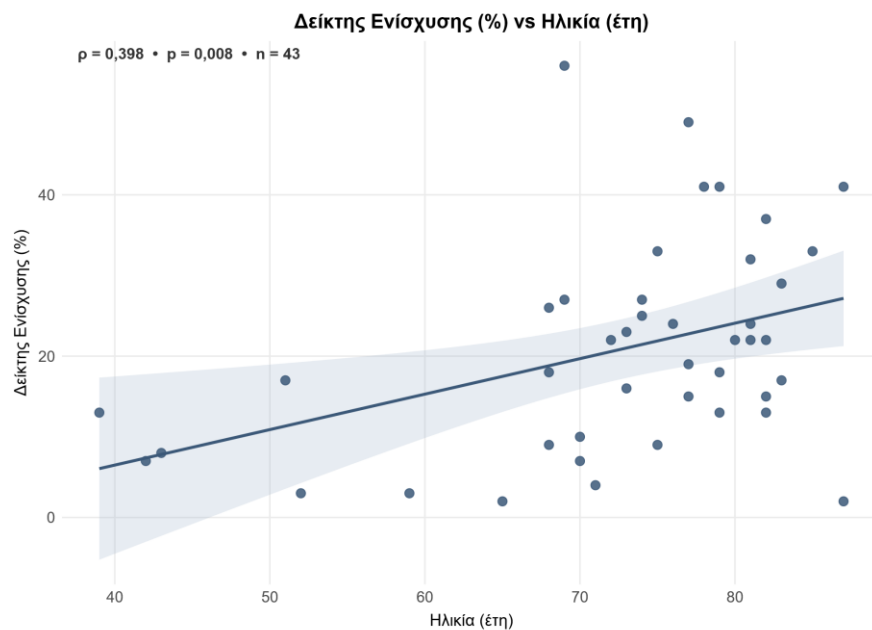
Σχήμα 12. Συσχέτιση PWV με τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR).



Σχήμα 13. Συσχέτιση PWV με την τροπονίνη Ι.



Σχήμα 14. Συσχέτιση AIX με την τροπονίνη I.



Σχήμα 15. Συσχέτιση AIX με την ηλικία.

Επειδή η ταχύτητα σφυγμικού κύματος συσχετίζεται πολύ ισχυρά με την ηλικία ($\rho = 0,905$), οι παραπάνω μη μερικές συσχετίσεις δεν διαχωρίζουν τη γνήσια συσχέτισή της με τους δείκτες ΚΑ από την κοινή τους εξάρτηση από την ηλικία. Για τον λόγο αυτό έγινε επιπλέον και ανάλυση μερικών συσχετίσεων Spearman ελεγχόμενων για την ηλικία, τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 11 και αλλάζουν σε μεγάλο βαθμό την αρχική εικόνα. Μετά τον έλεγχο για την ηλικία, η συσχέτιση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος με τη συστολική αρτηριακή πίεση ενισχύεται δραστικά ($\rho = 0,796$, $p < 0,001$), η συσχέτιση με

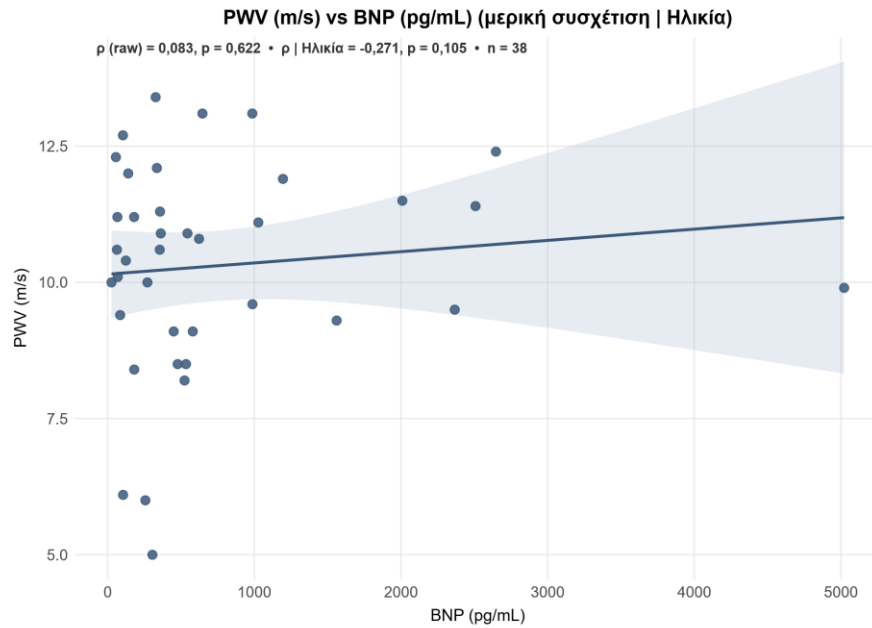
τη διαστολική αρτηριακή πίεση αναδύεται από πρακτικά μηδενική σε μέτρια ($\rho = 0,520$, $p < 0,001$), εμφανίζεται μέτρια συσχέτιση με το δείκτη μάζας σώματος ($\rho = 0,475$, $p = 0,002$) και ενισχύεται η συσχέτιση με τη συστολική μετατόπιση του δακτυλίου της τριγλώχινας ($\rho = 0,341$, $p = 0,049$). Ταυτόχρονα, οι αρχικά σημαντικές συσχετίσεις με την τροπονίνη I (μερικό $\rho = -0,180$), τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (μερικό $\rho = 0,044$) και το BNP (μερικό $\rho = -0,271$) είτε καταρρέουν είτε αλλάζουν πρόσημο. Το εύρημα αυτό δείχνει ότι οι συσχετίσεις της ταχύτητας σφυγμικού κύματος με τους καρδιακούς βιοδείκτες και τη νεφρική λειτουργία αντανakλούν κυρίως την κοινή εξάρτηση από την ηλικία, ενώ η γνήσια κλινική της πληροφορία εδραιώνεται στο αρτηριακό σκέλος, δηλαδή στην αρτηριακή πίεση, στον δείκτη μάζας σώματος και στη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας μέσω της TAPSE. Η μεταβολή της συσχέτισης της ταχύτητας σφυγμικού κύματος με το BNP πριν και μετά τον έλεγχο για την ηλικία απεικονίζεται χαρακτηριστικά στο Σχήμα 16.

Πίνακας 11

Μερικές συσχετίσεις της PWV με κλινικές μεταβλητές, ελεγχόμενες για την ηλικία.

Μεταβλητή	n	ρ (μη μερική)	ρ (μη μερική)	ρ Ηλικία	ρ Ηλικία
Συστολική (mmHg)	ΑΠ 43	0,442	0,003	0,796	<0,001
Διαστολική (mmHg)	ΑΠ 43	0,036	0,817	0,520	<0,001
ΔΜΣ (kg/m ²)	42	-0,037	0,817	0,475	0,002
TAPSE (cm)	35	0,180	0,301	0,341	0,049
BNP (pg/mL)	38	0,083	0,622	-0,271	0,105
Κλάσμα Εξώθησης (%)	36	0,104	0,545	0,266	0,123
Συνολικές αγγειακές αντιστάσεις	43	0,323	0,035	0,262	0,093
Καρδιακή Παροχή (L/min)	43	-0,085	0,587	0,236	0,132
Όγκος Παλμού (mL)	43	-0,022	0,891	0,218	0,165
Τροπονίνη I (ng/L)	43	0,355	0,020	-0,180	0,255
Καρδιακός Δείκτης (L/min/m ²)	43	0,073	0,644	0,180	0,254
Νάτριο (mmol/L)	43	-0,171	0,273	-0,051	0,749
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	43	-0,397	0,008	0,044	0,783
Κρεατινίνη (mg/dL)	43	0,176	0,260	-0,044	0,781
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	43	-0,186	0,234	0,032	0,841

Σημείωση. Μερικός συντελεστής Spearman μέσω rank-residualisation. Σειρά κατά απόλυτο μέγεθος του μερικού ρ .



Σχήμα 16. PWV ως προς το BNP, μη μερική και μερική συσχέτιση ελεγχόμενη για την ηλικία.

Αντιθέτως, ο δείκτης ενίσχυσης διατηρεί σχεδόν αμετάβλητες τις αιμοδυναμικές του συσχετίσεις και μετά τον έλεγχο για την ηλικία, όπως φαίνεται στον Πίνακα 12. Η συσχέτιση με τον όγκο παλμού παραμένει μεγάλη και αρνητική ($\rho = -0,649$, $p < 0,001$, Σχήμα 17), με τις συνολικές αγγειακές αντιστάσεις μεγάλη και θετική ($\rho = 0,508$, $p < 0,001$, Σχήμα 18) και με την καρδιακή παροχή μέτρια αρνητική ($\rho = -0,471$, $p = 0,002$). Σε αντιδιαστολή με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος, οι κεντρικές συσχετίσεις του δείκτη ενίσχυσης με την αιμοδυναμική δεν εξαρτώνται από την ηλικία. Από τη σύγκριση των δύο αναλύσεων προκύπτει ένα σαφές πρότυπο, καθώς οι δύο δείκτες αρτηριακής σκληρίας φέρουν διαφορετική κλινική πληροφορία στο δείγμα αυτό. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος λειτουργεί κατά κύριο λόγο ως δείκτης ηλικίας με ταυτόχρονη συσχέτιση με την αρτηριακή πίεση, ενώ ο δείκτης ενίσχυσης συσχετίζεται ανεξάρτητα από την ηλικία με τα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά της σύζευξης αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας.

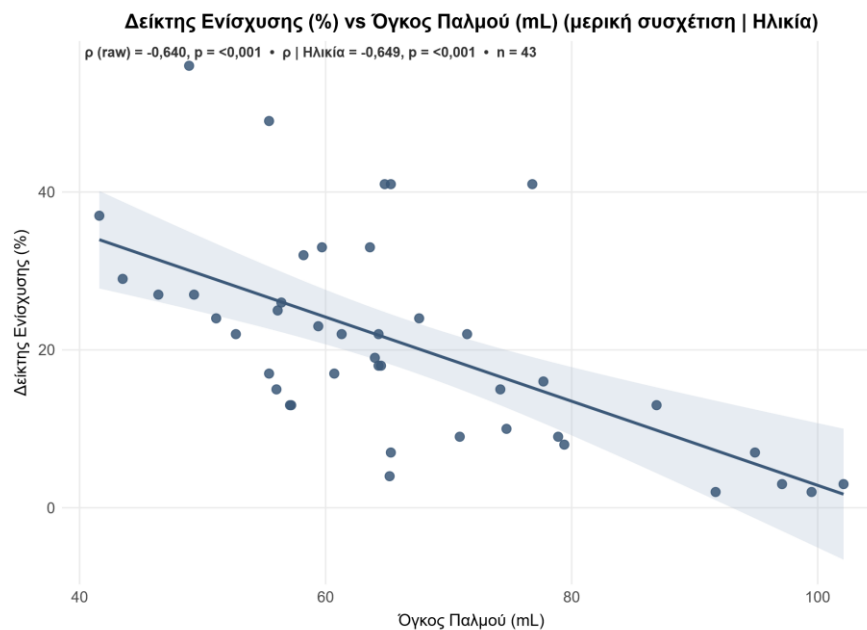
Πίνακας 12

Μερικές συσχετίσεις του δείκτη ενίσχυσης (AIx) με κλινικές μεταβλητές, ελεγχόμενες για την ηλικία.

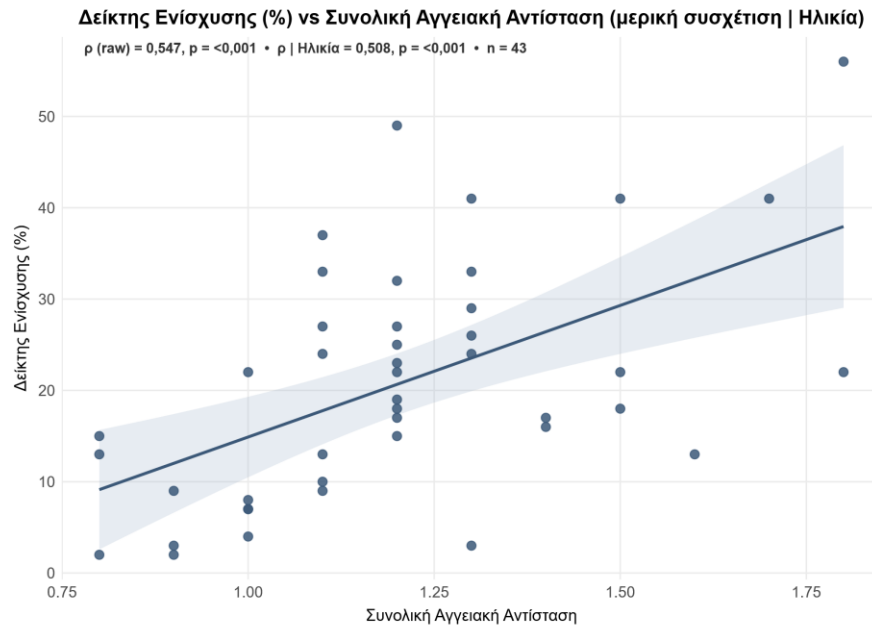
Μεταβλητή	n	ρ (μη μερική)	p (μη μερική)	ρ Ηλικία	p Ηλικία
Όγκος Παλμού (mL)	43	-0,640	<0,001	-0,649	<0,001
Συνολικές αγγειακές αντιστάσεις	43	0,547	<0,001	0,508	<0,001
Καρδιακή Παροχή (L/min)	43	-0,504	<0,001	-0,471	0,002

Μεταβλητή	n	ρ (μη μερική)	ρ (μη μερική)	ρ Ηλικία	ρ Ηλικία
Καρδιακός Δείκτης (L/min/m ²)	43	-0,364	0,016	-0,395	0,010
Τροπονίνη I (ng/L)	43	0,403	0,007	0,268	0,086
ΔΜΣ (kg/m ²)	42	0,022	0,892	0,161	0,314
BNP (pg/mL)	38	0,227	0,171	0,152	0,368
TAPSE (cm)	35	-0,093	0,597	-0,114	0,520
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	43	-0,271	0,079	-0,108	0,494
Κρεατινίνη (mg/dL)	43	-0,004	0,982	-0,099	0,532
Νάτριο (mmol/L)	43	-0,131	0,403	-0,072	0,652
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	43	-0,148	0,344	-0,067	0,671
Συστολική ΑΠ (mmHg)	43	0,097	0,536	0,056	0,726
Κλάσμα Εξώθησης (%)	36	-0,064	0,711	-0,054	0,756
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	43	-0,067	0,669	0,014	0,931

Σημείωση. Μερικός συντελεστής Spearman μέσω rank-residualisation.



Σχήμα 17. Συσχέτιση AIx με τον όγκο παλμού, μη μερική και μερική συσχέτιση ελεγχόμενη για την ηλικία.



Σχήμα 18. Συσχέτιση AIX με τις συνολικές αγγειακές αντιστάσεις, μη μερική και μερική συσχέτιση ελεγχόμενη για την ηλικία.

Η εικόνα αυτή επιβεβαιώνεται και από τη σύγκριση των τριών φαινοτύπων της ΚΑ με τον έλεγχο Kruskal-Wallis (Πίνακας 13). Ούτε η ταχύτητα σφυγμικού κύματος ($H = 0,07$, $p = 0,968$, $\varepsilon^2 = 0,002$, Σχήμα 19) ούτε ο δείκτης ενίσχυσης ($H = 1,67$, $p = 0,434$, $\varepsilon^2 = 0,048$, Σχήμα 20) διαφοροποιούνται στις τρεις κατηγορίες HFrEF, HFmrEF και HFpEF, με τα μεγέθη επίδρασης να είναι ουσιαστικά μηδενικά. Αντίθετα, οι καρδιακοί βιοδείκτες διακρίνουν με σαφήνεια τους φαινοτύπους, καθώς το BNP ($H = 7,41$, $p = 0,025$, $\varepsilon^2 = 0,232$) και η τροπονίνη I ($H = 8,38$, $p = 0,015$, $\varepsilon^2 = 0,239$) διαφέρουν σημαντικά, με τις υψηλότερες τιμές να έχουν οι ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, όπου η διάμεση τιμή του BNP ανέρχεται σε 986 pg/mL έναντι 272 στους ασθενείς με ήπια μειωμένο και 331 στους ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Συνεπώς, στο δείγμα αυτό, οι δείκτες αρτηριακής σκληρίας δεν αποτελούν διακριτικούς δείκτες του φαινοτύπου της ΚΑ, σε αντίθεση με τους καθιερωμένους καρδιακούς βιοδείκτες.

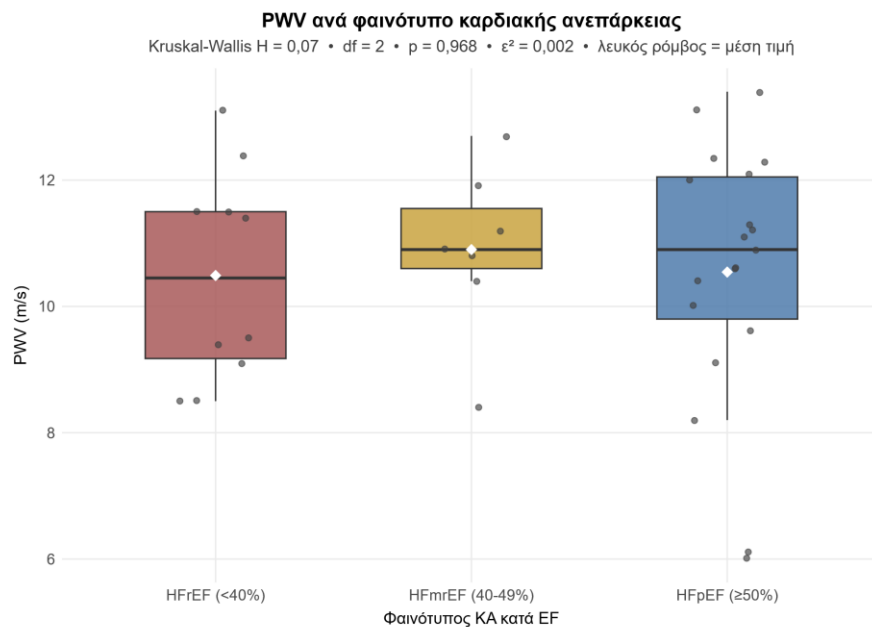
Πίνακας 13

Συγκρίσεις αρτηριακής σκληρίας και κλινικών δεικτών ανά φαινότυπο ΚΑ (Kruskal-Wallis).

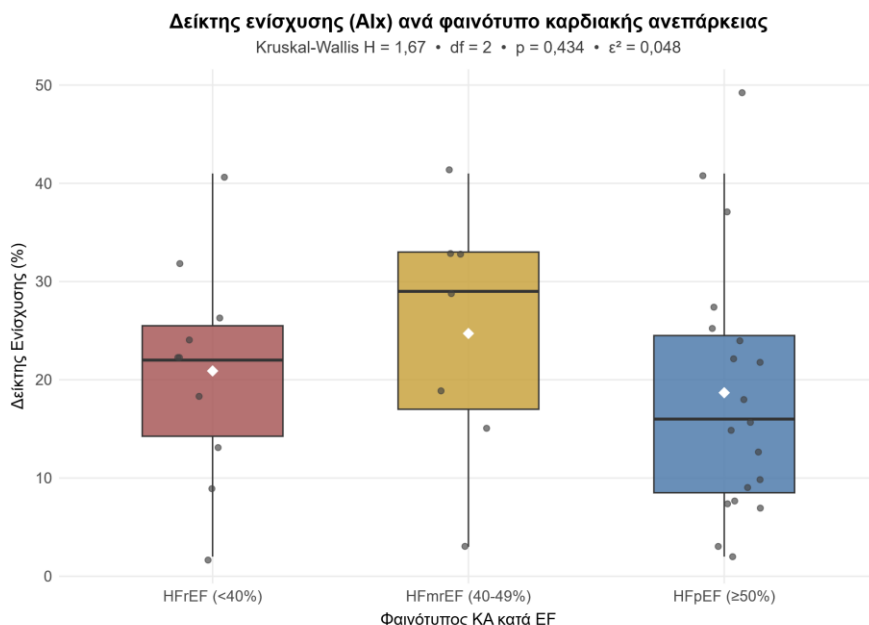
Μεταβλητή	M (SD) HFrEF (<40%)	M (SD) HFmrEF (40-49%)	M (SD) HFpEF (≥50%)	N	H	df	p	ε^2
PWV (m/sec)	10,49 (1,68)	10,90 (1,34)	10,54 (2,06)	36	0,07	2	0,968	0,002
Δείκτης Ενίσχυσης (%)	20,90 (11,23)	24,71 (13,03)	18,68 (13,01)	36	1,67	2	0,434	0,048
BNP (pg/mL)	1.354,67 (1.015,08)	421,83 (430,69)	361,28 (296,52)	33	7,41	2	0,025	0,232

Μεταβλητή	M (SD) HFrEF (<40%)	M (SD) HFmrEF (40-49%)	M (SD) HFpEF (≥50%)	N	H	df	p	ε ²
Τροπονίνη I (ng/L)	87,25 (114,93)	46,94 (53,70)	12,91 (12,59)	36	8,38	2	0,015	0,239
TAPSE (cm)	1,77 (0,36)	2,15 (0,58)	2,07 (0,33)	34	5,49	2	0,064	0,166
Όγκος Παλμού (mL)	65,90 (13,74)	68,41 (16,66)	69,35 (16,69)	36	0,48	2	0,787	0,014
Καρδιακή Παροχή (L/min)	4,85 (0,82)	5,01 (1,57)	4,89 (1,04)	36	0,04	2	0,979	0,001
Καρδιακός Δείκτης (L/min/m ²)	2,61 (0,60)	2,59 (0,77)	2,48 (0,49)	36	0,20	2	0,907	0,006
Συνολικές αγγειακές αντιστάσεις	1,11 (0,23)	1,16 (0,24)	1,25 (0,25)	36	1,32	2	0,517	0,038
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	55,80 (11,87)	58,54 (20,54)	60,80 (18,00)	36	0,77	2	0,681	0,022
Κρεατινίνη (mg/dL)	1,19 (0,29)	1,15 (0,22)	1,13 (0,27)	36	0,26	2	0,877	0,008
Ηλικία (έτη)	75,30 (7,86)	77,00 (8,70)	71,89 (12,64)	36	1,34	2	0,513	0,038

Σημείωση. Ερμηνεία του ε², περίπου 0,01 αμελητέα, 0,04 μικρή, 0,16 μέτρια, ίση ή μεγαλύτερη του 0,36 μεγάλη. Στους HFmrEF ο αριθμός ασθενών είναι 7 και οι έλεγχοι ερμηνεύονται προσεκτικά.



Σχήμα 19. PWV ανά φαινότυπο καρδιακής ανεπάρκειας.



Σχήμα 20. Δείκτης ενίσχυσης (AIx) ανά φαινότυπο καρδιακής ανεπάρκειας.

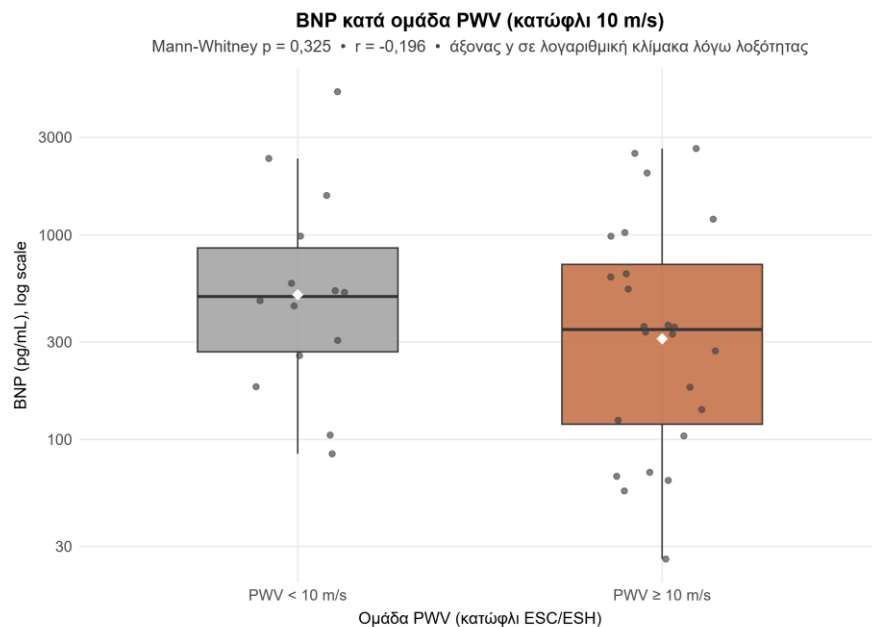
Συμπληρωματικά, η σύγκριση των ασθενών εκατέρωθεν του ουδού της ταχύτητας σφυγμικού κύματος των 10 m/sec ανέδειξε μία σχεδόν αποκλειστική διαφορά, την ηλικία, να διαφέρει εξαιρετικά ισχυρά μεταξύ των δύο ομάδων. Στην ομάδα με τιμές <10 m/sec, η μέση ηλικία ήταν 60,7 έτη (SD = 12,1), ενώ στην ομάδα με τιμές ίσες ή μεγαλύτερες των 10 m/sec ήταν 78,9 έτη (SD = 4,5), με $p < 0,001$ και $r = 0,960$, ένα από τα μεγαλύτερα μεγέθη επίδρασης σε ολόκληρη την ανάλυση (Πίνακας 14). Καμία άλλη παράμετρος καρδιακής λειτουργίας, βιοδείκτης ή αιμοδυναμική δεν διαφοροποιείται στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, συμπεριλαμβανομένου του BNP (Σχήμα 21). Η διχοτόμηση με ουδό 10 m/sec στο δείγμα αυτό φαίνεται να λειτουργεί υσιαστικά ως ηλικιακή στρωματοποίηση και όχι ως διαχωρισμός με βάση τη βαρύτητα της ΚΑ.

Πίνακας 14

Σύγκριση κλινικών παραμέτρων ΚΑ κατά ουδό PWV (Mann-Whitney U).

Μεταβλητή	n (PWV < 10 m/sec)	M (SD) PWV < 10 m/sec	n (PWV ≥ 10 m/sec)	M (SD) PWV ≥ 10 m/sec	W	p	r
Κλάσμα Εξώθησης (%)	11	39,55 (13,87)	25	49,60 (16,07)	87,5	0,087	0,364
TAPSE (cm)	11	1,86 (0,39)	24	2,05 (0,41)	99,5	0,255	0,246
BNP (pg/mL)	14	959,50 (1.326,26)	24	625,83 (759,33)	201,0	0,325	-0,196
Τροπονίνη I (ng/L)	15	28,07 (49,31)	28	41,12 (73,30)	158,5	0,194	0,245
Όγκος Παλμού (mL)	15	67,29 (17,62)	28	65,80 (13,74)	207,0	0,949	0,014
Καρδιακή Παροχή (L/min)	15	4,82 (1,05)	28	4,76 (1,06)	220,0	0,808	-0,048

Μεταβλητή	n (PWV < 10 m/sec)	M (SD) PWV < 10 m/sec	n (PWV ≥ 10 m/sec)	M (SD) PWV ≥ 10 m/sec	W	p	r
Καρδιακός Δείκτης (L/min/m ²)	15	2,41 (0,53)	28	2,55 (0,57)	177,0	0,407	0,157
Συνολικές αγγειακές αντιστάσεις	15	1,14 (0,26)	28	1,24 (0,24)	148,5	0,116	0,293
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	15	62,69 (18,43)	28	58,39 (19,04)	244,0	0,393	-0,162
Κρεατινίνη (mg/dL)	15	1,17 (0,22)	28	1,13 (0,31)	227,0	0,674	-0,081
Νάτριο (mmol/L)	15	137,93 (2,31)	28	137,71 (2,93)	218,0	0,848	-0,038
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	15	14,02 (2,25)	28	13,18 (1,62)	267,5	0,146	-0,274
Ηλικία (έτη)	15	60,67 (12,05)	28	78,86 (4,54)	8,5	<0,001	0,960



Σχήμα 21. BNP κατά ομάδα PWV (ουδός 10 m/sec).

Η ανάλυση κατά τις βασικές συννοσηρότητες της ΚΑ (Πίνακας 15) ανέδειξε μία μόνο σημαντική συσχέτιση. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος είναι σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, με μέση τιμή 11,48 m/sec (SD = 1,33) έναντι 10,04 m/sec (SD = 2,04) στους μη διαβητικούς ($p = 0,024$, $r = 0,458$), με μέτριο μέγεθος επίδρασης. Αντιθέτως, η αρτηριακή υπέρταση και η κολπική μαρμαρυγή δεν συσχετίζονται σημαντικά με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος, ενώ ο δείκτης ενίσχυσης δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ομάδων σε καμία από τις τρεις συννοσηρότητες. Ο διαβήτης αναδεικνύεται έτσι ως η μόνη συννοσηρότητα που φαίνεται να σχετίζεται με τη δομική σκληρία του αρτηριακού τοιχώματος στο δείγμα αυτό.

Πίνακας 15

PWV και AIX κατά συννοσηρότητες της ΚΑ (Mann-Whitney U).

Δείκτης	Συννοσηρότητα	n (Όχι)	M (SD) Όχι	n (Ναι)	M (SD) Ναι	W	p	r
PWV (m/sec)	Σακχαρώδης Διαβήτης	28	10,04 (2,04)	12	11,48 (1,33)	91,0	0,024	0,458
PWV (m/sec)	Αρτηριακή Υπέρταση	25	10,19 (1,98)	15	10,95 (1,87)	137,5	0,167	0,267
PWV (m/sec)	Κολπική Μαρμαρυγή (οποιαδήποτε)	27	10,51 (2,05)	13	10,42 (1,80)	185,5	0,784	-0,057
Δείκτης Ενίσχυσης (%)	Σακχαρώδης Διαβήτης	28	22,89 (13,71)	12	17,42 (11,33)	210,5	0,215	-0,253
Δείκτης Ενίσχυσης (%)	Αρτηριακή Υπέρταση	25	21,40 (12,09)	15	21,00 (15,19)	200,0	0,737	-0,067
Δείκτης Ενίσχυσης (%)	Κολπική Μαρμαρυγή (οποιαδήποτε)	27	21,56 (14,91)	13	20,62 (8,89)	170,5	0,896	0,028

Σημείωση. Μέγεθος επίδρασης r, rank-biserial συσχέτιση.

6.5 Δευτερεύουσες αναλύσεις κατά φύλο και αιτιολογία

Οι δευτερεύουσες αναλύσεις εστιάζουν στο φύλο και στην αιτιολογία. Οι συγκρίσεις των αριθμητικών παραμέτρων ανάμεσα στα δύο φύλα (Πίνακας 16) δείχνουν ότι ο δείκτης ενίσχυσης είναι σημαντικά υψηλότερος στις γυναίκες, με μέση τιμή 28,00% (SD = 13,00) έναντι 15,08% (SD = 9,86) στους άνδρες ($p = 0,002$, $r = -0,548$), με μεγάλο μέγεθος επίδρασης, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 23. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ των φύλων ($p = 0,085$, $r = -0,311$, Σχήμα 22), ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι οι γυναίκες του δείγματος είναι σημαντικά μεγαλύτερες σε ηλικία ($p = 0,043$), στοιχείο που πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την ερμηνεία. Ο Πίνακας 17 παρουσιάζει τις συγκρίσεις των κατηγορικών μεταβλητών κατά φύλο, με οριακά σημαντικές διαφορές στην αιτιολογία ($p = 0,036$, $V = 0,509$) και στην ανεπάρκεια της μιτροειδούς ($p = 0,040$, $V = 0,438$).

Πίνακας 16

Σύγκριση αριθμητικών παραμέτρων κατά φύλο (Mann-Whitney U).

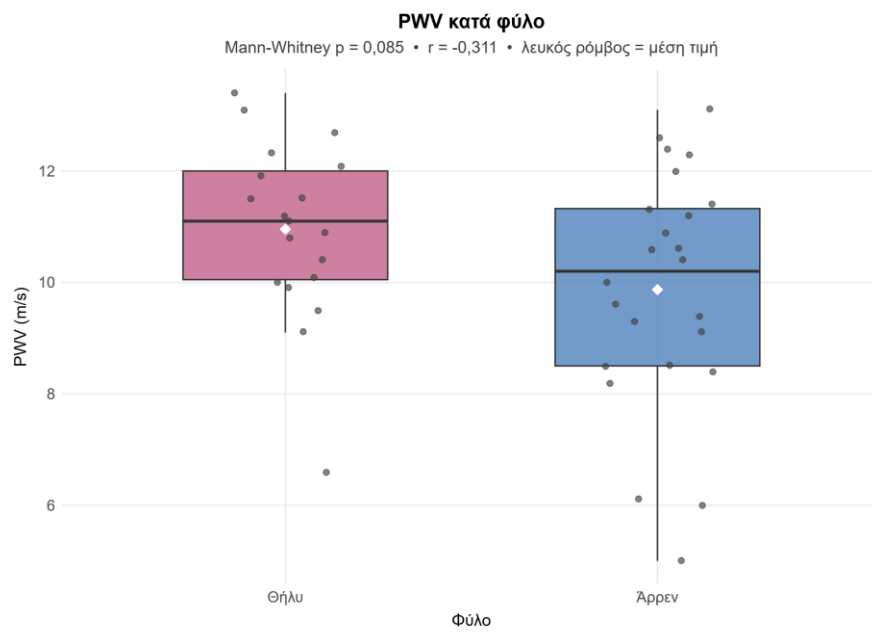
Μεταβλητή	n (Γυναίκες)	M (SD) Γυναίκες	n (Άνδρες)	M (SD) Άνδρες	W	p	r
PWV (m/sec)	19	10,95 (1,60)	24	9,87 (2,15)	299,0	0,085	-0,311
Δείκτης Ενίσχυσης (%)	19	28,00 (13,00)	24	15,08 (9,86)	353,0	0,002	-0,548
Συστολική ΑΠ (mmHg)	19	119,32 (17,75)	24	119,79 (20,51)	218,0	0,816	0,044
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	19	69,37 (12,27)	24	72,96 (12,46)	193,5	0,405	0,151
Όγκος Παλμού (mL)	19	61,82 (11,39)	24	69,88 (16,73)	161,0	0,104	0,294
Καρδιακή Παροχή (L/min)	19	4,54 (0,92)	24	4,97 (1,11)	168,0	0,145	0,263
Καρδιακός Δείκτης (L/min/m ²)	19	2,58 (0,58)	24	2,44 (0,53)	256,5	0,493	-0,125
Συνολικές αγγειακές αντιστάσεις	19	1,24 (0,25)	24	1,18 (0,24)	271,5	0,288	-0,191

Μεταβλητή	n (Γυναίκες)	M (SD) Γυναίκες	n (Άνδρες)	M (SD) Άνδρες	W	p	r
Κλάσμα Εξώθησης (%)	15	46,33 (17,67)	21	46,67 (15,03)	162,0	0,897	-0,029
TAPSE (cm)	16	1,89 (0,44)	19	2,08 (0,37)	125,5	0,388	0,174
BNP (pg/mL)	16	976,94 (1.272,04)	22	582,82 (736,85)	215,0	0,255	-0,222
Τροπονίνη I (ng/L)	19	30,32 (36,58)	24	41,52 (82,19)	256,5	0,493	-0,125
Ηλικία (έτη)	19	76,63 (7,77)	24	69,25 (13,45)	311,0	0,043	-0,364
ΔΜΣ (kg/m ²)	18	28,53 (5,55)	24	29,38 (4,35)	205,0	0,790	0,051

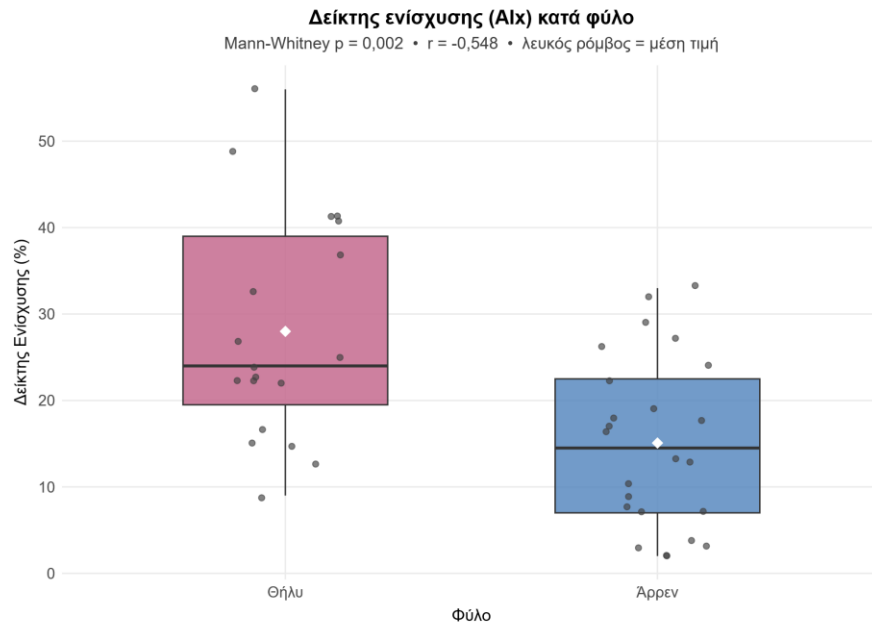
Πίνακας 17

Σύγκριση κατηγορικών μεταβλητών κατά φύλο (Fisher's exact).

Μεταβλητή	n	Fisher p	Cramér's V
Αιτιολογία ΚΑ	40	0,036	0,509
Σακχαρώδης Διαβήτης	40	1,000	0,011
Αρτηριακή Υπέρταση	40	0,336	0,170
Κολπική Μαρμαρυγή	40	0,407	0,233
Ανεπάρκεια Μιτροειδούς	39	0,040	0,438
Ανεπάρκεια Τριγλώχινας	38	0,076	0,437

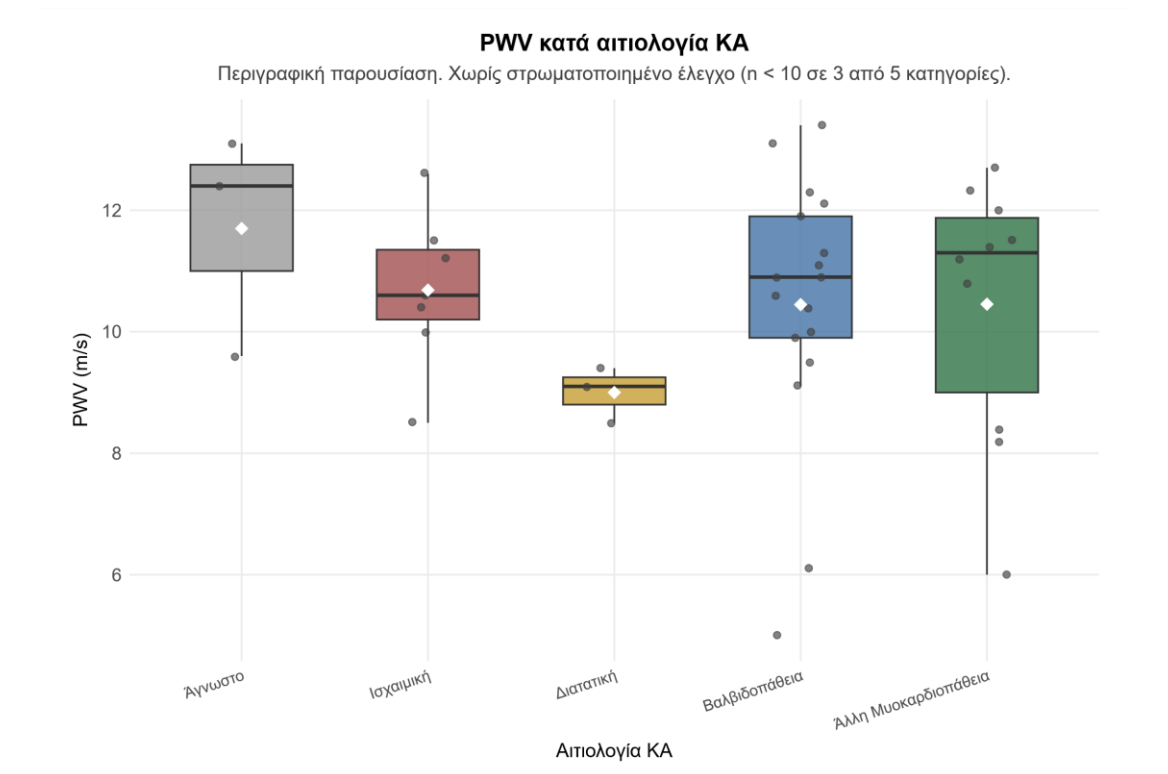


Σχήμα 22. PWV κατά φύλο.

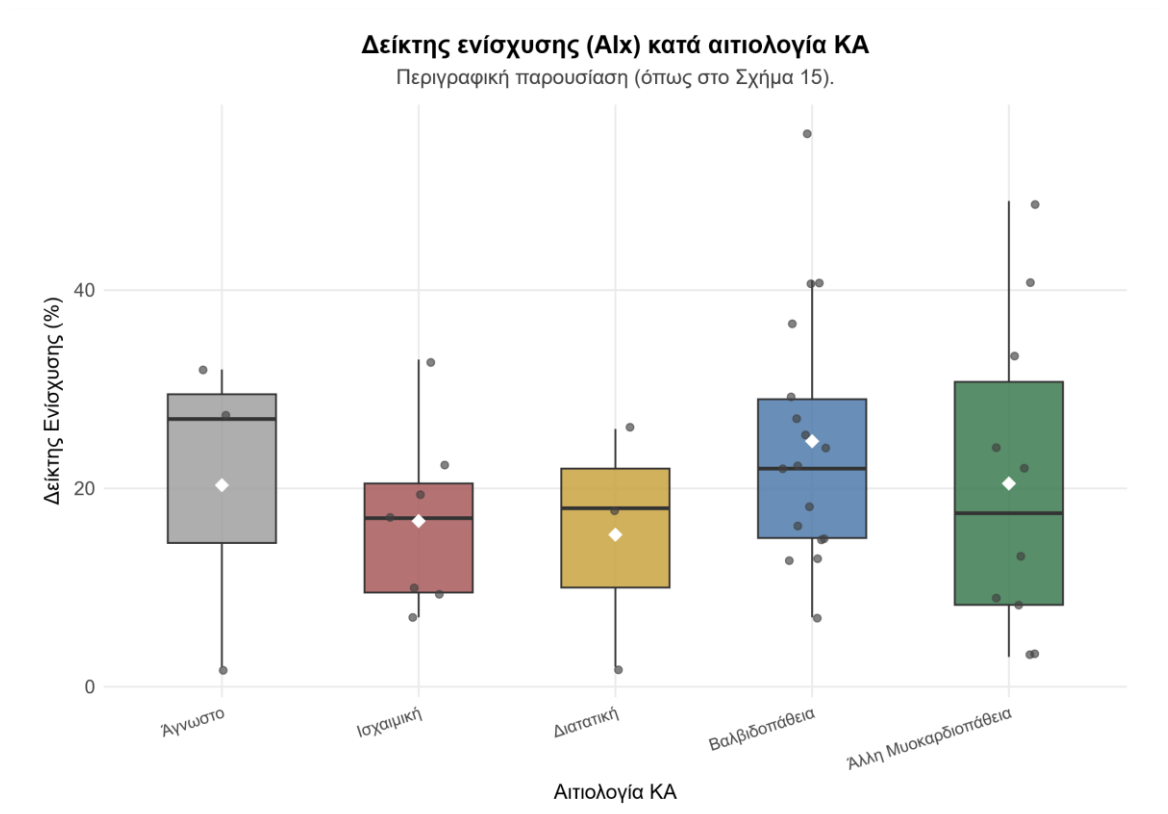


Σχήμα 23. Δείκτης ενίσχυσης (Aix) κατά φύλο.

Η περιγραφική κατανομή της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και του δείκτη ενίσχυσης κατά αιτιολογία της ΚΑ απεικονίζεται στα Σχήματα 21 και 22, χωρίς στρωματοποιημένο στατιστικό έλεγχο λόγω των μικρών συχνοτήτων, καθώς σε 3 από τις 5 κατηγορίες ο αριθμός των ασθενών είναι <10 . Για να ελεγχθεί η σταθερότητα των ευρημάτων ως προς τη συχνή στο δείγμα βαλβιδοπάθεια, διενεργήθηκε ανάλυση ευαισθησίας με διχοτόμηση σε βαλβιδοπάθεια ($n = 17$) έναντι λοιπής αιτιολογίας ($n = 23$), η οποία παρουσιάζεται στον Πίνακα 18. Η ανάλυση αυτή δεν αναδεικνύει διαφορές στους δείκτες αρτηριακής σκληρίας, με $p = 0,945$ για την ταχύτητα σφυγμικού κύματος και $p = 0,162$ για τον δείκτη ενίσχυσης (Σχήματα 23 και 24). Η μόνη σημαντική διαφορά εντοπίζεται στη διαστολική αρτηριακή πίεση, η οποία είναι χαμηλότερη στην ομάδα της βαλβιδοπάθειας, με μέση τιμή 64,88 mmHg (SD = 12,08) έναντι 75,78 mmHg (SD = 11,45) στη λοιπή αιτιολογία ($p = 0,016$, $r = -0,453$).



Σχήμα 24. PWV κατά αιτιολογία καρδιακής ανεπάρκειας (περιγραφική παρουσίαση).

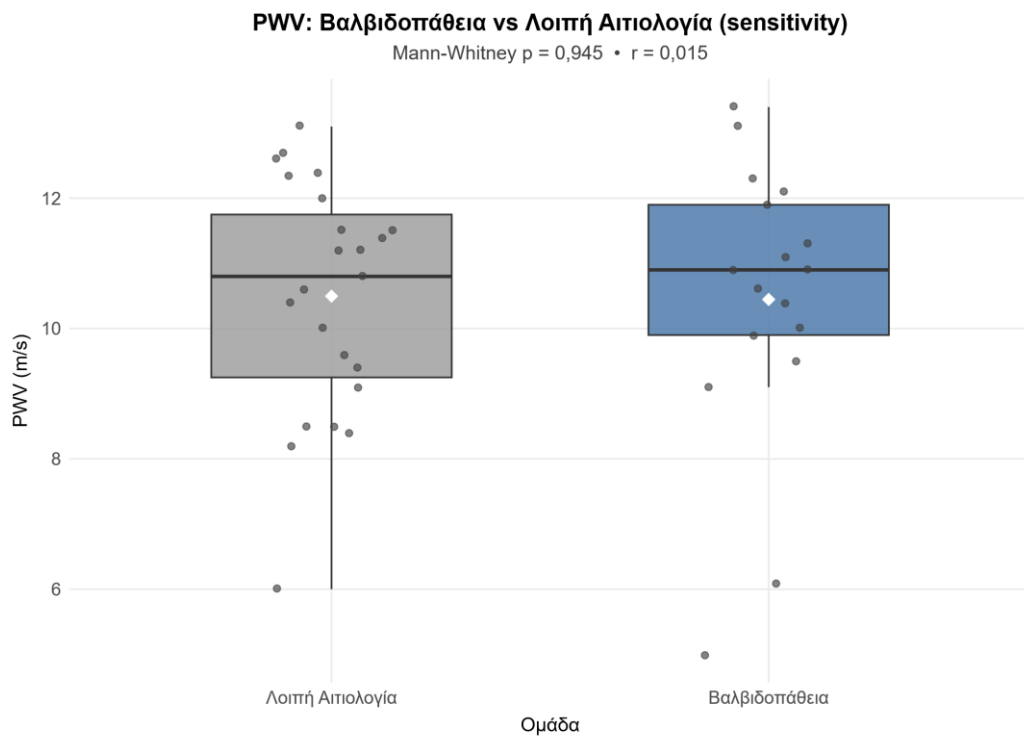


Σχήμα 25. AIx κατά αιτιολογία καρδιακής ανεπάρκειας (περιγραφική παρουσίαση).

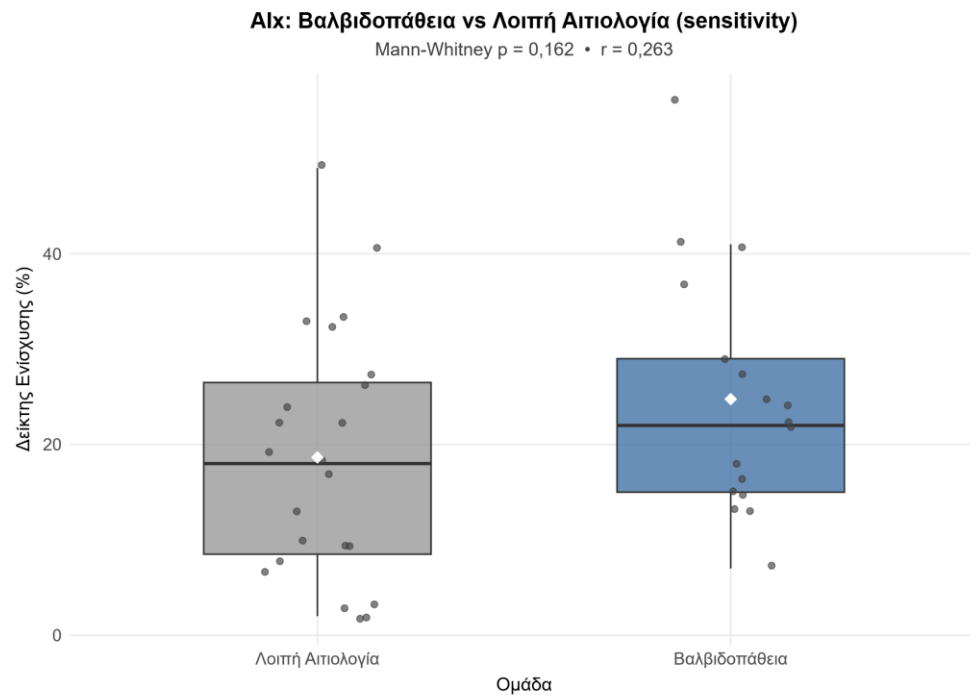
Πίνακας 18

Ανάλυση ευαισθησίας, σύγκριση βαλβιδοπάθειας έναντι λοιπής αιτιολογίας (Mann-Whitney U).

Μεταβλητή	n (Λοιπή Αιτιολογία)	M (SD) Λοιπή Αιτιολογία	n (Βαλβιδοπάθεια)	M (SD) Βαλβιδοπάθεια	W	p	r
PWV (m/sec)	23	10,50 (1,80)	17	10,45 (2,20)	192,5	0,945	0,015
Δείκτης Ενίσχυσης (%)	23	18,65 (13,10)	17	24,76 (12,74)	144,0	0,162	0,263
Συστολική ΑΠ (mmHg)	23	123,04 (17,35)	17	117,00 (21,79)	230,0	0,352	-0,176
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	23	75,78 (11,45)	17	64,88 (12,08)	284,0	0,016	-0,453
Όγκος Παλμού (mL)	23	72,42 (16,44)	17	59,17 (10,08)	281,0	0,020	-0,437
Καρδιακή Παροχή (L/min)	23	5,20 (1,07)	17	4,24 (0,83)	294,0	0,007	-0,504
Καρδιακός Δείκτης (L/min/m ²)	23	2,66 (0,54)	17	2,27 (0,53)	278,5	0,024	-0,425
Συνολικές αγγειακές αντιστάσεις	23	1,16 (0,24)	17	1,28 (0,26)	143,5	0,155	0,266
Κλάσμα Εξώθησης (%)	22	42,95 (14,61)	14	52,14 (16,84)	99,0	0,075	0,357
TAPSE (cm)	20	2,06 (0,44)	15	1,90 (0,36)	179,5	0,333	-0,197
BNP (pg/mL)	19	665,11 (816,80)	17	834,47 (1.217,67)	145,0	0,612	0,102
Τροπονίνη I (ng/L)	23	43,79 (83,44)	17	32,12 (38,13)	166,5	0,436	0,148



Σχήμα 26. PWV, βαλβιδοπάθεια έναντι λοιπής αιτιολογίας (ανάλυση ευαισθησίας).



Σχήμα 27. Aix, βαλβιδοπάθεια έναντι λοιπής αιτιολογίας (ανάλυση ευαισθησίας).

Συνολικά, τα αποτελέσματα σκιαγραφούν δύο δείκτες με σαφώς διακριτό προφίλ. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος συνδέεται κατά κύριο λόγο με την ηλικία και, μετά τον έλεγχο για αυτήν, με την αρτηριακή πίεση, ενώ ο δείκτης ενίσχυσης φέρει ανεξάρτητη αιμοδυναμική πληροφορία και διαφοροποιείται κατά φύλο. Κανένας από τους δύο δεν διακρίνει τους φαινοτύπους της ΚΑ, και μόνο ο σακχαρώδης διαβήτης αναδεικνύεται ως συννοσηρότητα που μεταβάλλει την ταχύτητα σφυγμικού κύματος. Η αναλυτική ερμηνεία των ευρημάτων αυτών, η σύγκρισή τους με τη διεθνή βιβλιογραφία και η κλινική τους σημασία αναπτύσσονται διεξοδικά στο επόμενο κεφάλαιο.

Κεφάλαιο 7. Συζήτηση

7.1 Σύνοψη των κύριων ευρημάτων

Η παρούσα μελέτη εξέτασε τη συσχέτιση δύο δεικτών αρτηριακής σκληρίας, της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και του δείκτη ενίσχυσης, με κλινικές, εργαστηριακές και αιμοδυναμικές παραμέτρους σε ένα μικτό πληθυσμό 43 ασθενών με ΚΑ. Το κεντρικό εύρημα είναι ότι οι δύο δείκτες, παρότι αντιμετωπίζονται συχνά από κοινού ως δείκτες αρτηριακής σκληρίας, φέρουν στο δείγμα αυτό ουσιωδώς διαφορετική κλινική (ή παθοφυσιολογική) πληροφορία, μια διάκριση που αναδεικνύεται μόνο όταν ληφθεί υπόψη ο καθοριστικός ρόλος της ηλικίας.

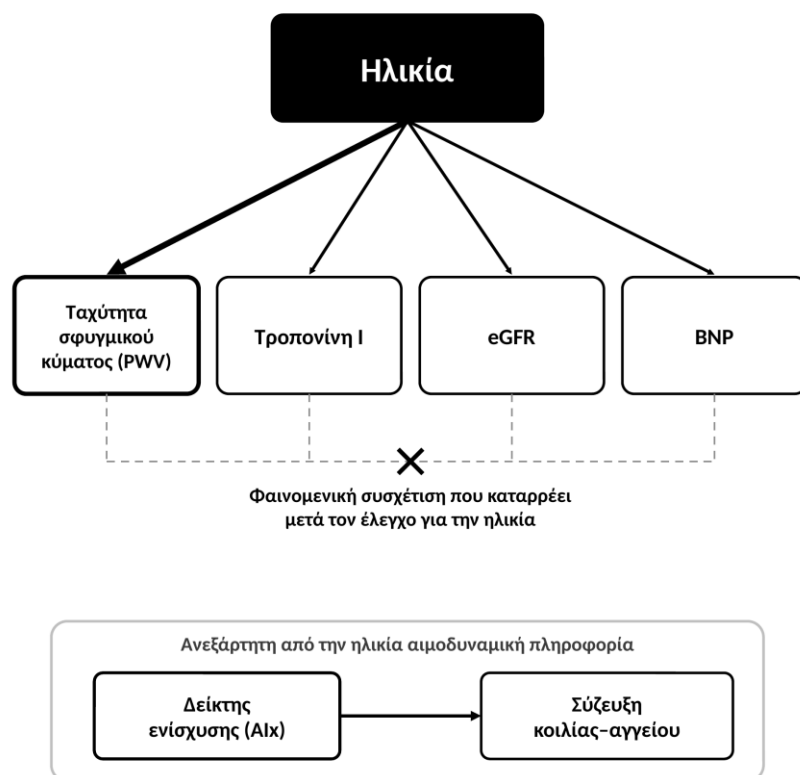
Συνοπτικά, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος συσχετίστηκε πολύ ισχυρά με την ηλικία και, μετά το στατιστικό έλεγχο για αυτήν, διατήρησε συσχέτιση μόνο με αγγειακές παραμέτρους. Ο δείκτης ενίσχυσης διατήρησε ανεξάρτητα από την ηλικία τις αιμοδυναμικές του συσχετίσεις και ήταν σημαντικά υψηλότερος στις γυναίκες. Κανένας από τους δύο δείκτες δεν διέκρινε τους φαινοτύπους της ΚΑ, ενώ μόνο ο σακχαρώδης διαβήτης αναδείχθηκε ως συννοσηρότητα που μεταβάλλει την ταχύτητα σφυγμικού κύματος.

7.2 Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος ως δείκτης γήρανσης

Το πιο εντυπωσιακό εύρημα της ανάλυσης είναι η πολύ ισχυρή συσχέτιση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος με την ηλικία (με συντελεστή Spearman 0,905). Το μέγεθος αυτό σημαίνει ότι η συντριπτική πλειονότητα της διακύμανσης της ταχύτητας σφυγμικού κύματος στο δείγμα εξηγείται από την ηλικία και μόνο. Το εύρημα είναι απολύτως συμβατό με τη βιβλιογραφία, η οποία αναγνωρίζει σταθερά την ηλικία ως τον ισχυρότερο μεμονωμένο παράγοντα που καθορίζει την αορτική σκληρία, σε σημείο που η ταχύτητα σφυγμικού κύματος να θεωρείται ένα από τα πλέον αξιόπιστα μέτρα της βιολογικής ηλικίας του αγγείου (Reference Values for Arterial Stiffness, 2010; Lu *et al.*, 2020).

Η πολύ ισχυρή αυτή συσχέτιση ξεπερνά μάλιστα τις τιμές που αναφέρονται συνήθως σε μεγάλους πληθυσμούς, όπου ο συντελεστής κυμαίνεται σε χαμηλότερα επίπεδα, και πιθανότατα αντανακλά την ομοιογένεια του τρόπου μέτρησης από έναν ερευνητή σε συνδυασμό με την τυχαία διακύμανση ενός μικρού δείγματος. Ανεξάρτητα από το ακριβές μέγεθος, η κατεύθυνση και η ισχύς της συσχέτισης είναι σταθερές σε όλη τη βιβλιογραφία της αγγειακής γήρανσης (Lu *et al.*, 2020; Vriend *et al.*, 2025).

Η ισχυρή αυτή εξάρτηση από την ηλικία έχει μια κρίσιμη μεθοδολογική συνέπεια, την οποία η παρούσα ανάλυση κατέστησε ορατή. Στο επίπεδο των απλών συσχετίσεων, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος εμφάνισε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τους καρδιακούς βιοδείκτες και τη νεφρική λειτουργία, οι οποίες όμως, μετά τον έλεγχο για την ηλικία, είτε εξαφανίστηκαν είτε άλλαξαν πρόσημο. Η συσχέτιση με την τροπονίνη I μειώθηκε με τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης μηδενίστηκε και με το νατριουρητικό πεπτίδιο άλλαξε κατεύθυνση. Το πρότυπο αυτό δείχνει ότι οι αρχικές συσχετίσεις δεν ήταν γνήσιες, αλλά αντανακλούσαν την κοινή εξάρτηση όλων αυτών των μεταβλητών από την ηλικία (Pierce *et al.*, 2022; Lu *et al.*, 2023). Το πρότυπο αυτό, όπου η ηλικία λειτουργεί ως κοινός υποκείμενος παράγοντας που διαμορφώνει τις φαινομενικές συσχετίσεις της ταχύτητας σφυγμικού κύματος ενώ ο δείκτης ενίσχυσης διατηρεί τις ανεξάρτητες αιμοδυναμικές του συνδέσεις, συνοψίζεται στο Σχήμα 28.



Σχήμα 28. Η ηλικία ως κοινός υποκείμενος παράγοντας. Η ισχυρή εξάρτηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος από την ηλικία διαμορφώνει τις φαινομενικές της συσχετίσεις με τους βιοδείκτες και τη νεφρική λειτουργία, οι οποίες υποχωρούν μετά τον έλεγχο για την ηλικία, ενώ ο δείκτης ενίσχυσης διατηρεί ανεξάρτητες αιμοδυναμικές συσχετίσεις.

Η παρατήρηση αυτή συνάδει με τη γενικότερη αναγνώριση ότι η αξιολόγηση της αγγειακής γήρανσης απαιτεί προσεκτικό χειρισμό της ηλικίας ως συγχυτικού παράγοντα, καθώς πολλοί δείκτες, τόσο αγγειακοί όσο και καρδιακοί, συν-μεταβάλλονται με αυτήν (Vriend *et al.*, 2025). Μελέτες που έχουν εξετάσει τη σωρευτική επίδραση των παραγόντων κινδύνου στην αρτηριακή σκληρία επιβεβαιώνουν ότι η ηλικία και η διάρκεια έκθεσης στους παράγοντες αυτούς αποτελούν τον κυρίαρχο άξονα, πάνω στον οποίο προστίθενται οι επιμέρους επιδράσεις (Urbina *et al.*, 2019).

7.3 Ο έλεγχος για την ηλικία και ο ουδός των 10 m/sec

Η κυριαρχία της ηλικίας αποτυπώθηκε με ιδιαίτερη σαφήνεια στη σύγκριση των ασθενών εκατέρωθεν του καθιερωμένου ουδού των 10 m/sec ταχύτητας σφυγμικού κύματος στην αορτή. Η μόνη παράμετρος που διέφερε ουσιαστικά μεταξύ των δύο ομάδων ήταν η ηλικία, με εξαιρετικά μεγάλο μέγεθος επίδρασης, ενώ καμία παράμετρος καρδιακής λειτουργίας, βιοδείκτη ή αιμοδυναμική δεν διαφοροποιήθηκε. Στο συγκεκριμένο δείγμα, επομένως, η διχοτόμηση με βάση τον ουδό των 10 m/sec λειτουργεί ουσιαστικά ως ηλικιακή στρωματοποίηση και όχι ως διαχωρισμός με βάση τη βαρύτητα της καρδιακής νόσου (Williams *et al.*, 2018).

Το εύρημα αυτό δεν αναιρεί την κλινική αξία του ουδού, το οποίο έχει τεκμηριωθεί ως δείκτης υποκλινικής βλάβης οργάνου-στόχου σε πληθυσμούς υπερτασικών ασθενών. Υποδεικνύει όμως ότι, σε έναν μικρό και ηλικιακά ετερογενή πληθυσμό ΚΑ, η μεμονωμένη χρήση του χωρίς προσαρμογή για την ηλικία μπορεί να οδηγήσει σε παραπλανητικά συμπεράσματα. Η ανάγκη συνεκτίμησης της ηλικίας και της πίεσης κατά την ερμηνεία μιας τιμής ταχύτητας σφυγμικού κύματος είναι άλλωστε γνωστή από τις μελέτες που καθόρισαν τις τιμές αναφοράς (Reference Values for Arterial Stiffness, 2010; Lu *et al.*, 2020).

Η εξάρτηση αυτή από την ηλικία εξηγεί επίσης γιατί η μέση τιμή της ταχύτητας σφυγμικού κύματος στο δείγμα, ελαφρώς πάνω από τον ουδό των 10 m/sec, είναι αναμενόμενη για έναν πληθυσμό μέσης ηλικίας 72 ετών και δεν υποδηλώνει αναγκαστικά παθολογικά αυξημένη σκληρία πέρα από την αναμενόμενη για την ηλικία (Reference Values for Arterial Stiffness, 2010).

7.4 Η γνώσια αγγειακή πληροφορία της ταχύτητας σφυγμικού κύματος

Παρότι η ταχύτητα σφυγμικού κύματος λειτουργεί κατά κύριο λόγο ως δείκτης ηλικίας, η ανάλυση των μερικών συσχετίσεων αποκάλυψε ότι, μόλις αφαιρεθεί η επίδραση της

ηλικίας, ο δείκτης διατηρεί και ενισχύει τις συσχετίσεις του με την αρτηριακή πίεση. Η συσχέτιση με τη συστολική αρτηριακή πίεση ενισχύθηκε δραστικά, ενώ αναδύθηκαν νέες συσχετίσεις με τη διαστολική πίεση και το δείκτη μάζας σώματος. Το εύρημα αυτό είναι αναμενόμενο μηχανιστικά, καθώς η πίεση και η σκληρία συνδέονται στενά και αμφίδρομα, με την αυξημένη πίεση να στρατολογεί δύσκαμπτες ίνες κολλαγόνου και τη σκληρία να ανεβάζει την αρτηριακή πίεση (Nakano *et al.*, 2022; Keehn *et al.*, 2023).

Η δραστική ενίσχυση της συσχέτισης με τη συστολική αρτηριακή πίεση μετά τον έλεγχο για την ηλικία είναι ιδιαίτερα διαφωτιστική, καθώς υποδηλώνει ότι η συσχέτιση αρτηριακής πίεσης και σκληρίας ήταν εν μέρει συγκαλυμμένη από την κοινή τους εξάρτηση από την ηλικία στην απλή ανάλυση. Το φαινόμενο αυτό, όπου μια μερική συσχέτιση είναι ισχυρότερη από την αντίστοιχη μη μερική, είναι χαρακτηριστικό καταστάσεων με ισχυρό κοινό συγχυτικό παράγοντα και αναδεικνύει την αξία της προσέγγισης που υιοθετήθηκε (Nakano *et al.*, 2022).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανάδυση της συσχέτισης με το δείκτη μάζας σώματος μετά τον έλεγχο για την ηλικία. Η συσχέτιση της παχυσαρκίας με την αρτηριακή σκληρία είναι καλά τεκμηριωμένη και αποδίδεται στη χρόνια φλεγμονή, στη μεταβολική επιβάρυνση και στη συσσώρευση λιπώδους ιστού, μηχανισμούς που επιδρούν στο αγγειακό τοίχωμα ανεξάρτητα από την ηλικία (van Sloten *et al.*, 2018; Vianna *et al.*, 2019). Σε ηλικιωμένους πληθυσμούς, μάλιστα, η αυξημένη λιπώδης μάζα έχει συνδεθεί ειδικά με αυξημένη σύζευξη αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας, γεγονός που ενισχύει την ερμηνεία του ευρήματος (Fernandes-Silva *et al.*, 2018).

Ενδιαφέρουσα είναι και η ενίσχυση της συσχέτισης με τη συστολική μετατόπιση του δακτυλίου της τριγλώχινας, δείκτη της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, μετά τον έλεγχο για την ηλικία. Αν και η συσχέτιση αυτή ήταν οριακά σημαντική και πρέπει να ερμηνευτεί με προσοχή, συνάδει με την έννοια ότι η αυξημένη αορτική δυσκαμψία επιβαρύνει συνολικά την καρδιαγγειακή λειτουργία και όχι μόνο την αριστερή κοιλία (Chirinos *et al.*, 2019).

7.5 Ο δείκτης ενίσχυσης ως ανεξάρτητος δείκτης σύζευξης αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας

Σε αντίθεση με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος, ο δείκτης ενίσχυσης διατήρησε σχεδόν αμετάβλητες τις αιμοδυναμικές του συσχετίσεις και μετά τον έλεγχο για την ηλικία. Οι ισχυρές συσχετίσεις του με τον όγκο παλμού, τις συνολικές αγγειακές αντιστάσεις και την

καρδιακή παροχή παρέμειναν σταθερές, υποδεικνύοντας ότι η πληροφορία που μεταφέρει δεν φαίνεται να μεσολαβείται από την ηλικία. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τη φυσιολογική ερμηνεία του δείκτη ενίσχυσης που αποτυπώνει τη σύζευξη αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας και το συνολικό παλμικό φορτίο που βλέπει η αριστερή κοιλία, ενσωματώνοντας την ανάκλαση του κύματος, τη γεωμετρία και τις αγγειακές αντιστάσεις (Cameron *et al.*, 2013; Chirinos and Sweitzer, 2017).

Η ανεξαρτησία της συσχέτισης του δείκτη ενίσχυσης από την ηλικία είναι κλινικά πολύ ενδιαφέρουσα, καθώς υποδηλώνει ότι ο δείκτης αυτός μπορεί να αποτυπώνει μια πτυχή της αγγειακής λειτουργίας που δεν εξαρτάται ή καλύπτεται από την ηλικία. Σε αντίθεση με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος, που στο δείγμα αυτό προσφέρει περιορισμένη επιπλέον πληροφορία πέρα από την ηλικία, ο δείκτης ενίσχυσης φαίνεται να μεταφέρει γνήσια αιμοδυναμική πληροφορία (Chirinos *et al.*, 2019; Bollache *et al.*, 2025).

Η αρνητική συσχέτιση με τον όγκο παλμού και η θετική με τις συνολικές αγγειακές αντιστάσεις είναι ιδιαίτερα ενδεικτικές, καθώς αντανakλούν τη βασική αρχή ότι ο δείκτης ενίσχυσης αυξάνεται όταν το αρτηριακό σύστημα παρουσιάζει υψηλό φορτίο και χαμηλή ροή. Μελέτες της συσχέτισης κοιλίας και αρτηριακού δικτύου έχουν δείξει ότι η διαταραχή της σύζευξης αυτής αποτυπώνεται σε δείκτες όπως ο δείκτης ενίσχυσης, οι οποίοι συνδέονται με την αιμοδυναμική απόδοση και όχι απλώς με την ηλικία (Prabhu, 2007).

Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι ο δείκτης ενίσχυσης είναι ευαίσθητος σε πολλούς συγχυτικούς παράγοντες, με σημαντικότερους την καρδιακή συχνότητα και το σωματικό ύψος, στοιχείο που επιβάλλει προσοχή στην ερμηνεία του (Gatzka *et al.*, 2001; Liao *et al.*, 2011). Η ευρεία διασπορά των τιμών του δείκτη στο δείγμα, από 2% έως 56%, αντανakλά ακριβώς αυτή την πολυπαραγοντική εξάρτηση και υπενθυμίζει ότι ο δείκτης ενίσχυσης αποτυπώνει μια σύνθετη λειτουργική κατάσταση και όχι μια απλή δομική ιδιότητα.

7.6 Οι δύο δείκτες αγγειακής σκληρίας δεν είναι ανταλλάξιμοι

Η αντιπαράθεση των δύο δεικτών οδηγεί σε ένα σαφές συμπέρασμα, ότι η ταχύτητα σφυγμικού κύματος και ο δείκτης ενίσχυσης δεν είναι ανταλλάξιμοι, αλλά φέρουν συμπληρωματική πληροφορία. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος στην αορτή αποτυπώνει μια εντοπισμένη, δομική ιδιότητα του αορτικού τοιχώματος που είναι ισχυρά συνδεδεμένη με την ηλικία, ενώ ο δείκτης ενίσχυσης αποτυπώνει μια σύνθετη, λειτουργική παράμετρο της

σύζευξης αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας που παραμένει ανεξάρτητη από την ηλικία (Chirinos, 2012; Laurent, Marais and Boutouyrie, 2016).

Το εύρημα αυτό έχει πρακτική σημασία, καθώς υποδεικνύει ότι η ταυτόχρονη μέτρηση και των δύο δεικτών προσφέρει πληρέστερη εικόνα της αγγειακής κατάστασης από οποιονδήποτε δείκτη μεμονωμένα. Η θεώρησή τους ως εναλλάξιμων μέτρων του ίδιου φαινομένου θα οδηγούσε σε απώλεια πληροφορίας, ιδίως σε πληθυσμούς όπου η ηλικία είναι ισχυρά συγχυτική, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ΚΑ (Vlachopoulos *et al.*, 2015).

7.7 Οι δείκτες αρτηριακής σκληρίας και ο φαινότυπος της καρδιακής ανεπάρκειας

Ένα από τα σαφέστερα ευρήματα της μελέτης είναι ότι ούτε η ταχύτητα σφυγμικού κύματος ούτε ο δείκτης ενίσχυσης διέκριναν τους τρεις φαινοτύπους της ΚΑ, με τα μεγέθη επίδρασης να είναι ουσιαστικά μηδενικά. Αντιθέτως, οι καθιερωμένοι καρδιακοί βιοδείκτες, το νατριουρητικό πεπτίδιο BNP και η τροπονίνη I, διέκριναν με σαφήνεια τους φαινοτύπους, με τις υψηλότερες τιμές στους ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Το εύρημα αυτό είναι σε μεγάλο βαθμό αναμενόμενο, καθώς η ταξινόμηση κατά κλάσμα εξώθησης αποτυπώνει τη μυοκαρδιακή λειτουργία, ενώ οι δείκτες αρτηριακής σκληρίας αποτυπώνουν την αγγειακή (Huang *et al.*, 2019).

Η διάκριση αυτή μεταξύ μυοκαρδιακών και αγγειακών δεικτών έχει σημασία και για το σχεδιασμό μελλοντικών μελετών, καθώς υποδεικνύει ότι η αναζήτηση διαφορών στους δείκτες αρτηριακής σκληρίας μεταξύ των φαινοτύπων του κλάσματος εξώθησης ενδέχεται να μην είναι ο πλέον ενημερωτικός τρόπος αξιοποίησής τους. Πιθανότατα, η αρτηριακή σκληρία είναι περισσότερο χρήσιμη ως συνεχής αγγειακός δείκτης παρά ως μέσο κατηγοριοποίησης (Borlaug and Paulus, 2011; Huang *et al.*, 2019).

Το αποτέλεσμα αυτό πρέπει να ερμηνευτεί προσεκτικά, καθώς δεν σημαίνει ότι η αρτηριακή σκληρία δεν έχει σημασία στην ΚΑ. Η βιβλιογραφία τεκμηριώνει ισχυρά τον ρόλο της δυσκαμψίας, ιδίως στον φαινότυπο με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, όπου το αυξημένο παλμικό φορτίο συμβάλλει άμεσα στη διαστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου (Borlaug and Paulus, 2011; Paulus and Tschope, 2013; Kim and Jo, 2024). Το γεγονός ότι η σκληρία δεν διαφοροποιεί τους φαινοτύπους, δεν αναιρεί τη συμβολή της, αλλά υποδεικνύει ότι η συμβολή αυτή είναι εγκάρσια σε όλους τους φαινοτύπους και δεν ακολουθεί τη διαχωριστική γραμμή του κλάσματος εξώθησης.

Η παρατήρηση αυτή ενισχύεται από δεδομένα που δείχνουν ότι η ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης είναι ετερογενής, με υποομάδες που διαφέρουν ως προς το βαθμό της αρτηριακής σκλήρυνσης, καθώς και ότι η συσχέτιση της δυσκαμψίας με τη νόσο διαμεσολαβείται από κοινούς παράγοντες όπως η παχυσαρκία και οι μεταβολικές διαταραχές (Kovacs, Papp and Nagy, 2014; Fernandes-Silva *et al.*, 2018; Cohen *et al.*, 2020). Σε ένα μικρό και μικτό πληθυσμό όπως αυτόν της παρούσας μελέτης, η εγκάρσια αυτή κατανομή της δυσκαμψίας καθιστά απίθανη την ανάδειξη διαφορών μεταξύ φαινοτύπων.

7.8 Σακχαρώδης διαβήτης και αρτηριακή σκληρία

Από όλες τις βασικές συννοσηρότητες που εξετάστηκαν, μόνο ο σακχαρώδης διαβήτης αναδείχθηκε ως παράγοντας που μεταβάλλει σημαντικά την ταχύτητα σφυγμικού κύματος, αφού αυτή ήταν υψηλότερη στους διαβητικούς (με μέτριο μέγεθος επίδρασης). Η αρτηριακή υπέρταση και η κολπική μαρμαρυγή δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με τους δείκτες σκληρίας. Το εύρημα για τον διαβήτη είναι απολύτως συμβατό με τη βιβλιογραφία, που τεκμηριώνει ότι η δυσγλυκαιμία επιταχύνει τη δομική γήρανση του αορτικού τοιχώματος (Jia and Sowers, 2021; Brown *et al.*, 2023).

Ο υποκείμενος μηχανισμός αποδίδεται κατά κύριο λόγο στη μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών του τοιχώματος και στον σχηματισμό τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, τα οποία διασταυρώνουν το κολλαγόνο και μειώνουν την ευενδοτότητα, καθώς και στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη φλεγμονή που συνοδεύουν την αντίσταση στην ινσουλίνη (Cameron and Cruickshank, 2007; Goh and Cooper, 2008). Είναι αξιοσημείωτο ότι η επίδραση εντοπίστηκε στην ταχύτητα σφυγμικού κύματος, που αποτυπώνει τη δομική σκληρία του τοιχώματος, και όχι στον δείκτη ενίσχυσης, εύρημα συμβατό με τη θέση ότι ο διαβήτης δρα κυρίως στο ίδιο το τοίχωμα.

Στον παρόντα πληθυσμό, όπου ο διαβήτης εμφανιζόταν στο 30% των ασθενών, το εύρημα αυτό έχει πρακτική σημασία, καθώς υποδεικνύει ότι η συνύπαρξη διαβήτη ενισχύει τη δομική σκλήρυνση πέρα από την επίδραση της ηλικίας και αξίζει να λαμβάνεται υπόψη κατά την ερμηνεία της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (Brown *et al.*, 2023).

Η συσχέτιση διαβήτη και αρτηριακής σκληρίας φαίνεται μάλιστα να είναι διττής κατεύθυνσης, καθώς προοπτικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αυξημένη αρτηριακή σκληρία μπορεί να προηγείται και να προδιαθέτει για την εμφάνιση διαβήτη, και όχι μόνο να αποτελεί συνέπιά του (Zheng *et al.*, 2020). Η παρατήρηση αυτή ενισχύει την κλινική

σημασία του ευρήματος, αν και στο μικρό αυτό πληθυσμό η συσχέτιση πρέπει να θεωρηθεί ενδεικτική και όχι αποδεικτική.

7.9 Διαφορές φύλου στο δείκτη ενίσχυσης

Ο δείκτης ενίσχυσης ήταν σημαντικά υψηλότερος στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, με μεγάλο μέγεθος επίδρασης, ενώ η ταχύτητα σφυγμικού κύματος δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των φύλων. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με σημαντικό τμήμα της βιβλιογραφίας, σύμφωνα με την οποία οι γυναίκες εμφανίζουν σταθερά υψηλότερους δείκτες ανάκλασης του κύματος (Coutinho *et al.*, 2016; Lau *et al.*, 2022).

Ο επικρατέστερος μηχανισμός που προτείνεται είναι το μικρότερο σωματικό ύψος των γυναικών, το οποίο συνεπάγεται μικρότερη απόσταση των σημείων ανάκλασης από την καρδιά και ταχύτερη επιστροφή του ανακλώμενου κύματος κατά τη συστολή. Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι η υπεροχή του δείκτη ενίσχυσης στο γυναικείο φύλο παραμένει ακόμη και μετά τη διόρθωση για το ύψος, υποδεικνύοντας ότι συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες, όπως το ορμονικό περιβάλλον και τα χαρακτηριστικά του αρτηριακού δικτύου (Ayer *et al.*, 2010; Torjesen *et al.*, 2014). Ο ρόλος των οιστρογόνων στην αγγειακή λειτουργία και η μεταβολή του μετά την εμμηνόπαυση έχουν προταθεί ως πρόσθετοι μηχανισμοί (Tentolouris *et al.*, 2005; Nichols, Pierce and Braith, 2007).

Στο παρόν δείγμα, ωστόσο, η ερμηνεία της διαφοράς φύλου περιπλέκεται από το γεγονός ότι οι γυναίκες ήταν σημαντικά μεγαλύτερες σε ηλικία. Δεδομένου ότι ο δείκτης ενίσχυσης αυξάνεται και με την ηλικία, μέρος της παρατηρούμενης διαφοράς ενδέχεται να οφείλεται στη συνύπαρξη του ηλικιακού παράγοντα και δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στο φύλο. Το γεγονός αυτό υπενθυμίζει για ακόμη μία φορά τη σημασία του ελέγχου για την ηλικία και την προσεκτική ερμηνεία σε μικρά δείγματα.

7.10 Αρτηριακή σκληρία, κολπική μαρμαρυγή και βαλβιδοπάθεια

Δύο χαρακτηριστικά του δείγματος αξίζουν ιδιαίτερης συζήτησης, η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής και η υπεροχή της βαλβιδικής αιτιολογίας. Η κολπική μαρμαρυγή δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας. Η συσχέτιση των δύο οντοτήτων είναι σύνθετη, καθώς η αυξημένη αορτική δυσκαμψία έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής μέσω της κολπικής αναδιαμόρφωσης, αν και η συσχέτιση αυτή δεν είναι πάντοτε γραμμική (Chen *et al.*, 2016; Almuwaqqat *et al.*, 2021).

Η απουσία σημαντικής συσχέτισης στο μικρό αυτό δείγμα δεν αναιρεί τη βιβλιογραφική αυτή συσχέτιση, αλλά πιθανότατα αντανακλά το περιορισμένο μέγεθος και την ετερογένεια.

Η υπεροχή της βαλβιδοπάθειας, που αποτελούσε την αιτιολογία στο 42,5% των ασθενών, διαφοροποιεί το δείγμα από τους περισσότερους πληθυσμούς ΚΑ. Η ανάλυση ευαισθησίας που σύγκρινε τους ασθενείς με βαλβιδοπάθεια έναντι των υπολοίπων δεν ανέδειξε διαφορές στους δείκτες αρτηριακής σκληρίας, με μόνη εξαίρεση τη χαμηλότερη διαστολική πίεση στην ομάδα της βαλβιδοπάθειας, εύρημα συμβατό με την αιμοδυναμική της αορτικής ανεπάρκειας ή στένωσης.

Η συσχέτιση της βαλβιδοπάθειας με την αρτηριακή σκληρία είναι αμφίδρομη και κλινικά σημαντική, καθώς η αυξημένη δυσκαμψία επηρεάζει την εκτίμηση της βαρύτητας της βαλβιδικής νόσου και την πρόγνωση. Μελέτες σε ασθενείς με στένωση αορτής έχουν δείξει ότι η αρτηριακή σκληρία σχετίζεται με την έκβαση, ενώ η αντικατάσταση της βαλβίδας μπορεί παραδόξως να αυξήσει την περιοχική σκληρία λόγω της αποκατάστασης της παλμικής ροής (Tanaka *et al.*, 2021; Plunde and Back, 2022; Sigala *et al.*, 2024). Τα δεδομένα αυτά υπογραμμίζουν την ανάγκη προσεκτικής ερμηνείας των δεικτών σκληρίας σε πληθυσμούς με υψηλή συχνότητα βαλβιδοπάθειας, όπως ο παρών.

7.11 Κλινική σημασία

Τα ευρήματα της μελέτης έχουν αρκετές κλινικές προεκτάσεις. Η σαφής διάκριση μεταξύ της ταχύτητας σφυγμικού κύματος, ως δείκτη ηλικίας ή γήρανσης και δομικής σκληρίας, και του δείκτη ενίσχυσης, ως ανεξάρτητου δείκτη της σύζευξης αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας, υποδεικνύει ότι οι δύο δείκτες πρέπει να ερμηνεύονται με διαφορετικό τρόπο και ενδεχομένως να χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά. Η προγνωστική αξία και των δύο δεικτών στην καρδιαγγειακή νόσο είναι τεκμηριωμένη, και η συνδυασμένη χρήση τους θα μπορούσε να προσφέρει πληρέστερη εκτίμηση κινδύνου (Vlachopoulos, Aznaouridis and Stefanadis, 2010; Chirinos *et al.*, 2012; Chirinos *et al.*, 2014).

Η αναγνώριση ότι η ταχύτητα σφυγμικού κύματος αντανακλά σε μεγάλο βαθμό την ηλικία δεν μειώνει τη χρησιμότητά της, αλλά τονίζει την ανάγκη ερμηνείας της σε συσχέτιση με τις τιμές αναφοράς για την ηλικία. Παράλληλα, η σύνδεση της δομικής σκληρίας με τροποποιήσιμους παράγοντες όπως η αρτηριακή πίεση, ο δείκτης μάζας σώματος και ο διαβήτης ανοίγει τη δυνατότητα παρέμβασης, καθώς η αρτηριακή σκληρία αναγνωρίζεται

ολοένα και περισσότερο ως δυνητικός θεραπευτικός στόχος (Antza *et al.*, 2018; Vriend *et al.*, 2025).

Σε πρακτικό επίπεδο, τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της αναφοράς και των δύο δεικτών μαζί με την ηλικία και την αρτηριακή πίεση, ώστε η ερμηνεία να μην παραπλανάται από τη συγχυτική επίδραση της ηλικίας. Η σημασία αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι η αγγειακή σκληρία σχετίζεται με βλάβη πολλαπλών οργάνων-στόχων, συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, πέρα από τα καθαρά καρδιακά συμβάντα (van Sloten *et al.*, 2015; Vlachopoulos *et al.*, 2015).

Ειδικά στην ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, για την οποία οι θεραπευτικές επιλογές παραμένουν περιορισμένες, το παλμικό φορτίο και η αγγειακή δυσκαμψία αποτελούν ελκυστικούς στόχους, με πρόσφατες μελέτες να διερευνούν παρεμβάσεις που βελτιώνουν τη σύζευξη αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας (Chirinos and Sweitzer, 2017; Reddy *et al.*, 2024). Η παρούσα μελέτη, αναδεικνύοντας τη διακριτή πληροφορία κάθε δείκτη, συνεισφέρει στην κατανόηση του ποιος δείκτης ενδέχεται να είναι καταλληλότερος για την αποτίμηση τέτοιων παρεμβάσεων.

7.12 Περιορισμοί της μελέτης

Τα ευρήματα της μελέτης πρέπει να ερμηνευτούν υπό το φως αρκετών σημαντικών περιορισμών. Πρώτον, το δείγμα ήταν μικρό, αποτελούμενο από 43 ασθενείς, και προήλθε από δείγμα πληθυσμού ενός κέντρου, γεγονός που περιορίζει τη στατιστική ισχύ και τη δυνατότητα γενίκευσης. Για τον λόγο αυτό, η ανάλυση έδωσε συστηματική έμφαση στα μεγέθη επίδρασης παράλληλα με τη στατιστική σημαντικότητα, μια προσέγγιση που είναι ιδιαίτερα σημαντική σε μικρά δείγματα, όπου ακόμη και μεγάλες συσχετίσεις μπορεί να μη φτάσουν τον συμβατικό ουδό σημαντικότητας (Tomczak and Tomczak, 2014).

Δεύτερον, ο σχεδιασμός ήταν συγχρονικός, γεγονός που δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων για την αιτιολογική κατεύθυνση των συσχετίσεων που παρατηρήθηκαν. Επιπλέον, η συλλογή των ηχοκαρδιογραφικών και βιοχημικών δεδομένων από την πλησιέστερη χρονικά καταγραφή, και όχι κατ' ανάγκη την ίδια ημέρα με τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας, εισάγει μια πηγή μεταβλητότητας. Η εφαρμογή προσέγγισης ανά ζεύγη πλήρων παρατηρήσεων για τις ελλείπουσες τιμές, αν και διατηρεί τη μέγιστη πληροφορία, οδηγεί σε μεταβαλλόμενο αριθμό παρατηρήσεων ανά ανάλυση.

Τρίτον, η ισχυρή και αναμενόμενη επίδραση της ηλικίας, αν και αντιμετωπίστηκε με μερικές συσχετίσεις, παραμένει ένας ισχυρός συγχυτικός παράγοντας που διαπερνά πολλές από τις αναλύσεις, ιδίως τη διαφορά φύλου. Τέλος, η υψηλή συχνότητα της βαλβιδοπάθειας και η ετερογένεια του πληθυσμού, αν και προσδίδουν ρεαλισμό, περιορίζουν τη δυνατότητα σύγκρισης με πιο ομοιογενείς σειρές και ενδέχεται να επηρεάζουν τη συμπεριφορά των δεικτών (Kore *et al.*, 2024). Παρά τους περιορισμούς αυτούς, η μελέτη προσφέρει μια προσεκτική και μεθοδολογικά συνεπή ανάλυση που αναδεικνύει τη διακριτή φύση των δύο δεικτών αρτηριακής σκληρίας.

7.13 Μελλοντικές κατευθύνσεις

Τα ευρήματα της μελέτης υποδεικνύουν αρκετές κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα. Καταρχάς, η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων σε μεγαλύτερες και πολυκεντρικές μελέτες θα επέτρεπε την αξιόπιστη εκτίμηση των συσχετίσεων με μεγαλύτερη στατιστική ισχύ και τη διενέργεια πολυμεταβλητών αναλύσεων που στο παρόν δείγμα δεν ήταν εφικτές λόγω του μεγέθους (Tomczak and Tomczak, 2014).

Επιπλέον, ο προοπτικός σχεδιασμός με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις θα μπορούσε να αποσαφηνίσει την αιτιολογική κατεύθυνση των συσχετίσεων, ιδίως μεταξύ της δυσκαμψίας, του σακχαρώδη διαβήτη και της εξέλιξης της ΚΑ. Τέλος, η ταυτόχρονη αξιοποίηση πληρέστερων δεικτών της ανάκλασης του κύματος και της σύζευξης αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας, πέρα από τον απλό δείκτη ενίσχυσης, θα μπορούσε να εμβαθύνει την κατανόηση της διακριτής πληροφορίας που μεταφέρει κάθε δείκτης (Chirinos and Sweitzer, 2017; Vriend *et al.*, 2025).

Κεφάλαιο 8. Συμπεράσματα

Η παρούσα διπλωματική εργασία διερεύνησε τη συσχέτιση δύο βασικών δεικτών αρτηριακής σκληρίας, της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και του δείκτη ενίσχυσης, με κλινικές, ηχοκαρδιογραφικές, βιοχημικές και αιμοδυναμικές παραμέτρους σε δείγμα 43 ασθενών με ΚΑ. Το βασικό συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι οι δύο δείκτες, αν και χρησιμοποιούνται συχνά από κοινού ως εκτιμητές της ίδιας ιδιότητας, φέρουν στο δείγμα αυτό ουσιωδώς διαφορετική κλινική πληροφορία.

Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος αναδείχθηκε πρωτίστως ως δείκτης ηλικίας ή γήρανσης, με την πολύ ισχυρή συσχέτισή της με την ηλικία να εξηγεί το μεγαλύτερο μέρος της διακύμανσής της. Μετά το στατιστικό έλεγχο για την ηλικία, η γνήσια πληροφορία της αποδείχθηκε κύρια αγγειακής φύσης, καθώς διατήρησε και ενίσχυσε τις συσχετίσεις της με την αρτηριακή πίεση, το δείκτη μάζας σώματος και τη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, ενώ οι αρχικές της συσχετίσεις με τους καρδιακούς βιοδείκτες και τη νεφρική λειτουργία αποδείχθηκαν αποτέλεσμα της κοινής εξάρτησης αυτής από την ηλικία.

Ο δείκτης ενίσχυσης, αντιθέτως, διατήρησε ανεξάρτητα από την ηλικία τις ισχυρές αιμοδυναμικές του συσχετίσεις με τον όγκο παλμού, τις συνολικές αγγειακές αντιστάσεις και την καρδιακή παροχή, αναδεικνύοντας τη φύση του ως δείκτη της σύζευξης αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας. Η σαφής αυτή αντιδιαστολή οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι δύο δείκτες δεν είναι ανταλλάξιμοι, αλλά συμπληρωματικοί, και ότι η ταυτόχρονη χρήση τους προσφέρει πληρέστερη εικόνα της αγγειακής κατάστασης από ό,τι ο καθένας μεμονωμένα (Chirinos and Sweitzer, 2017; Chirinos *et al.*, 2019).

Ένα εξίσου σημαντικό συμπέρασμα είναι ότι κανένας από τους δύο δείκτες δεν διέκρινε τους τρεις φαινοτύπους της ΚΑ, σε αντίθεση με τους καθιερωμένους καρδιακούς βιοδείκτες, το νατριουρητικό πεπτίδιο BNP και την τροπονίνη. Το εύρημα αυτό υπενθυμίζει ότι η ταξινόμηση με βάση το κλάσμα εξώθησης αποτυπώνει τη μυοκαρδιακή και όχι την αγγειακή λειτουργία, και ότι η αρτηριακή σκληρία είναι πιθανότατα χρησιμότερη ως συνεχής αγγειακός δείκτης παρά ως μέσο κατηγοριοποίησης (Kim and Jo, 2024).

Η χρήση του καθιερωμένου ουδού των 10m/sec επιβεβαίωσε με τη σειρά της τον ηλικιακό χαρακτήρα της ταχύτητας σφυγμικού κύματος στην αορτή, καθώς η διάκριση των ασθενών εκατέρωθεν της τιμής αυτής αναπαρήγαγε ουσιαστικά μια διαστρωμάτωση κατά ηλικία και μόνο. Το εύρημα αυτό υποδεικνύει ότι ένας ενιαίος ουδός, που προκύπτει από μελέτες σε

γενικό πληθυσμό, χρειάζεται προσεκτική ερμηνεία όταν εφαρμόζεται σε ηλικιωμένους ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιακή νόσο.

Από τις συννοσηρότητες, μόνο ο σακχαρώδης διαβήτης μετέβαλε σημαντικά την ταχύτητα σφυγμικού κύματος, εύρημα συμβατό με τον γνωστό ρόλο της δυσγλυκαιμίας στη δομική σκλήρυνση του αρτηριακού τοιχώματος. Επιπλέον, η σημαντικά υψηλότερη τιμή του δείκτη ενίσχυσης στις γυναίκες επιβεβαίωσε ένα σταθερό εύρημα της βιβλιογραφίας, αν και η συνύπαρξη μεγαλύτερης ηλικίας στις γυναίκες του δείγματος επιβάλλει προσεκτική ερμηνεία της διαφοράς αυτής.

Η υψηλή συχνότητα κολπικής μαρμαρυγής και βαλβιδοπάθειας στο δείγμα, αν και αντανακλά τη ρεαλιστική σύνθεση ενός πληθυσμού ΚΑ, υπενθυμίζει ότι οι δείκτες αρτηριακής σκληρίας δεν μετρώνται σε αγγειακό κενό. Οι καταστάσεις αυτές επηρεάζουν τη μορφολογία του σφυγμικού κύματος και τις συνθήκες πλήρωσης, και η επίδρασή τους πρέπει να λαμβάνεται υπόψη τόσο στο σχεδιασμό όσο και στην ερμηνεία ανάλογων μελετών.

Πέρα από τα επιμέρους ευρήματα, η εργασία αναδεικνύει μια ευρύτερη μεθοδολογική αρχή. Η πολύ ισχυρή εξάρτηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος από την ηλικία και η ανατροπή πολλών συσχετίσεων μετά τον έλεγχο για αυτήν καταδεικνύουν ότι, χωρίς ρητό έλεγχο για την ηλικία, οι συσχετίσεις των δεικτών αρτηριακής σκληρίας με κλινικές παραμέτρους μπορούν εύκολα να παρερμηνευθούν. Η συστηματική αναφορά των μεγεθών επίδρασης παράλληλα με τη στατιστική σημαντικότητα είναι επίσης σημαντική σε ένα μικρό δείγμα, όπου η απουσία σημαντικότητας δεν ισοδυναμεί με απουσία επίδρασης (Tomczak and Tomczak, 2014).

Σε κλινικό επίπεδο, τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της αναφοράς και των δύο δεικτών μαζί με την ηλικία και την αρτηριακή πίεση, ώστε η ερμηνεία να μην παραπλανάται από τη συγχυτική επίδραση της ηλικίας. Η σύνδεση της δομικής σκληρίας με τροποποιήσιμους παράγοντες, όπως η αρτηριακή πίεση, το σωματικό βάρος και ο διαβήτης, καταδεικνύει ότι η αρτηριακή σκληρία αποτελεί δυνητικό στόχο παρέμβασης και όχι απλώς αναπόφευκτη συνέπεια της γήρανσης (Vlachopoulos *et al.*, 2015; Williams *et al.*, 2018).

Σε πρακτικό επίπεδο, η παρούσα εργασία υποδεικνύει ότι η ταχύτητα σφυγμικού κύματος και ο δείκτης ενίσχυσης δεν θα πρέπει να αναφέρονται ως εναλλάξιμα μεγέθη, αλλά να ερμηνεύονται χωριστά και πάντοτε σε συνάρτηση με την ηλικία και την αρτηριακή πίεση του ασθενούς. Μια τέτοια διπλή και ηλικιακά ενημερωμένη ανάγνωση αποτρέπει τόσο την

υπερεκτίμηση της προγνωστικής αξίας της δομικής σκληρίας στους ηλικιωμένους όσο και την υποεκτίμηση της λειτουργικής πληροφορίας που προσφέρει ο δείκτης ενίσχυσης.

Οι μελλοντικές μελέτες θα ωφεληθούν από μεγαλύτερες, προοπτικές μελέτες με διαδοχικές μετρήσεις της αρτηριακής σκληρίας, ώστε να διερευνηθεί αν οι μεταβολές των δεικτών στο χρόνο προηγούνται της επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας ή απλώς τη συνοδεύουν. Η ταυτόχρονη καταγραφή της κεντρικής αρτηριακής πίεσης, παραμέτρων σύζευξης αριστερής κοιλίας και περιφερικής κυκλοφορίας και αντικειμενικών δεικτών έκβασης θα επιτρέψει να αποσαφηνιστεί ποιο τμήμα της πληροφορίας των δεικτών είναι πράγματι ανεξάρτητο και κλινικά αξιοποιήσιμο.

Τα συμπεράσματα αυτά πρέπει να σταθμιστούν έναντι των περιορισμών της μελέτης, και κυρίως του μικρού μεγέθους του δείγματος, του συγχρονικού σχεδιασμού και της υψηλής συχνότητας της βαλβιδοπάθειας, που περιορίζουν τη δυνατότητα γενίκευσης και την εξαγωγή αιτιολογικών συμπερασμάτων. Παρά τους περιορισμούς αυτούς, η εργασία προσφέρει μια προσεκτική, ηλικιακά ενημερωμένη ανάλυση που διακρίνει με σαφήνεια τη διαφορετική φύση των δύο δεικτών αρτηριακής σκληρίας σε ένα ρεαλιστικό, σύγχρονο μικτό πληθυσμό ασθενών με ΚΑ, και θέτει τις βάσεις για μεγαλύτερες, προοπτικές μελέτες που ενδεχόμενα θα αποσαφηνίσουν την προγνωστική τους αξία.

Βιβλιογραφία

- Aimo, A., Januzzi, J.L., Vergaro, G., Ripoli, A., Latini, R., Masson, S., Magnoli, M., Anand, I.S., Cohn, J.N., Tavazzi, L., Tognoni, G., Gravning, J., Ueland, T., Nymo, S.H., Brunner-La Rocca, H.-P., Genis, A.B., Lupón, J., de Boer, R.A., Yoshihisa, A., Takeishi, Y., Egstrup, M., Gustafsson, I., Gaggin, H.K., Eggers, K.M., Huber, K., Tentzeris, I., Tang, W.H.W., Grodin, J., Passino, C. and Emdin, M. (2018) 'Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure', *Circulation*, 137(3), pp. 286-297. Available at: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031560
- Alhalimi, T., Lim, J., Gourley, D. and Tanaka, H. (2021) 'Converting and Standardizing Various Measures of Arterial Stiffness to Pulse Wave Velocity', *Pulse (Basel)*, 9(3-4), pp. 72-82. Available at: 10.1159/000517872
- Almuwaqqat, Z., Claxton, J.S., Norby, F.L., Lutsey, P.L., Wei, J., Soliman, E.Z., Chen, L.Y., Matsushita, K., Heiss, G. and Alonso, A. (2021) 'Association of arterial stiffness with incident atrial fibrillation: a cohort study', *BMC Cardiovasc Disord*, 21(1), p. 247. Available at: 10.1186/s12872-021-02057-8
- Antza, C., Doundoulakis, I., Natsis, M. and Kotsis, V. (2018) 'Treatment of Early Vascular Ageing', *Curr Pharm Des*, 24(37), pp. 4385-4390. Available at: 10.2174/1381612825666181204120506
- Ayer, J.G., Harmer, J.A., Marks, G.B., Avolio, A. and Celermajer, D.S. (2010) 'Central arterial pulse wave augmentation is greater in girls than boys, independent of height', *J Hypertens*, 28(2), pp. 306-13. Available at: 10.1097/HJH.0b013e3283332286
- Bollache, E., Bargiotas, I., Giron, A., De Cesare, A., Soulat, G., Mousseaux, E. and Kachenoura, N. (2025) 'Noninvasive quantification of aortic wave reflection timing indices in aging: a study combining MRI and applanation tonometry', *J Hypertens*, 43(10), pp. 1658-1665. Available at: 10.1097/HJH.0000000000004088
- Borlaug, B.A. and Paulus, W.J. (2011) 'Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment', *Eur Heart J*, 32(6), pp. 670-9. Available at: 10.1093/eurheartj/ehq426
- Bozkurt, B., Coats, A.J.S., Tsutsui, H., Abdelhamid, C.M., Adamopoulos, S., Albert, N., Anker, S.D., Atherton, J., Bohm, M., Butler, J., Drazner, M.H., Michael Felker, G., Filippatos, G., Fiuzat, M., Fonarow, G.C., Gomez-Mesa, J.E., Heidenreich, P., Imamura, T., Jankowska, E.A., Januzzi, J., Khazanie, P., Kinugawa, K., Lam, C.S.P., Matsue, Y., Metra, M., Ohtani, T., Francesco Piepoli, M., Ponikowski, P., Rosano, G.M.C., Sakata, Y., Seferovic, P., Starling, R.C., Teerlink, J.R., Vardeny, O., Yamamoto, K., Yancy, C., Zhang, J. and Zieroth, S. (2021) 'Universal definition and classification of heart failure: a report of

the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association', *Eur J Heart Fail*, 23(3), pp. 352-380. Available at: [10.1002/ejhf.2115](https://doi.org/10.1002/ejhf.2115)

Brown, O.I., Drozd, M., McGowan, H., Giannoudi, M., Conning-Rowland, M., Gierula, J., Straw, S., Wheatcroft, S.B., Bridge, K., Roberts, L.D., Levelt, E., Ajjan, R., Griffin, K.J., Bailey, M.A., Kearney, M.T. and Cubbon, R.M. (2023) 'Relationship Among Diabetes, Obesity, and Cardiovascular Disease Phenotypes: A UK Biobank Cohort Study', *Diabetes Care*, 46(8), pp. 1531-1540. Available at: [10.2337/dc23-0294](https://doi.org/10.2337/dc23-0294)

Budoff, M.J., Alpert, B., Chirinos, J.A., Fernhall, B., Hamburg, N., Kario, K., Kullo, I., Matsushita, K., Miyoshi, T., Tanaka, H., Townsend, R. and Valensi, P. (2022) 'Clinical Applications Measuring Arterial Stiffness: An Expert Consensus for the Application of Cardio-Ankle Vascular Index', *Am J Hypertens*, 35(5), pp. 441-453. Available at: [10.1093/ajh/hpab178](https://doi.org/10.1093/ajh/hpab178)

Cameron, J.D., Asmar, R., Struijker-Boudier, H., Shirai, K., Sirenko, Y., Kotovskaya, Y. and Topouchian, J. (2013) 'Current and future initiatives for vascular health management in clinical practice', *Vasc Health Risk Manag*, 9, pp. 255-64. Available at: [10.2147/VHRM.S42947](https://doi.org/10.2147/VHRM.S42947)

Cameron, J.D. and Cruickshank, J.K. (2007) 'Glucose, insulin, diabetes and mechanisms of arterial dysfunction', *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 34(7), pp. 677-82. Available at: [10.1111/j.1440-1681.2007.04659.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04659.x)

Castiglione, V., Aimo, A., Vergaro, G., Saccaro, L., Passino, C. and Emdin, M. (2022) 'Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure', *Heart Fail Rev*, 27(2), pp. 625-643. Available at: [10.1007/s10741-021-10105-w](https://doi.org/10.1007/s10741-021-10105-w)

Chen, S.C., Lee, W.H., Hsu, P.C., Lin, M.Y., Lee, C.S., Lin, T.H., Voon, W.C., Lai, W.T., Sheu, S.H. and Su, H.M. (2016) 'Association of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity With Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation', *Am J Hypertens*, 29(3), pp. 348-56. Available at: [10.1093/ajh/hpv124](https://doi.org/10.1093/ajh/hpv124)

Chioncel, O., Lainscak, M., Seferovic, P.M., Anker, S.D., Crespo-Leiro, M.G., Harjola, V.P., Parissis, J., Laroche, C., Piepoli, M.F., Fonseca, C., Mebazaa, A., Lund, L., Ambrosio, G.A., Coats, A.J., Ferrari, R., Ruschitzka, F., Maggioni, A.P. and Filippatos, G. (2017) 'Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry', *Eur J Heart Fail*, 19(12), pp. 1574-1585. Available at: [10.1002/ejhf.813](https://doi.org/10.1002/ejhf.813)

Chirinos, J.A. (2012) 'Arterial stiffness: basic concepts and measurement techniques', J Cardiovasc Transl Res, 5(3), pp. 243-55. Available at: 10.1007/s12265-012-9359-6

Chirinos, J.A., Khan, A., Bansal, N., Dries, D.L., Feldman, H.I., Ford, V., Anderson, A.H., Kallem, R., Lash, J.P., Ojo, A., Schreiber, M., Sheridan, A., Strelsin, J., Teal, V., Roy, J., Pan, Q., Go, A.S., Townsend, R.R., Investigators, C.S. and Investigators, C.S. (2014) 'Arterial stiffness, central pressures, and incident hospitalized heart failure in the chronic renal insufficiency cohort study', Circ Heart Fail, 7(5), pp. 709-16. Available at: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001041

Chirinos, J.A., Kips, J.G., Jacobs, D.R., Jr., Brumback, L., Duprez, D.A., Kronmal, R., Bluemke, D.A., Townsend, R.R., Vermeersch, S. and Segers, P. (2012) 'Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis)', J Am Coll Cardiol, 60(21), pp. 2170-7. Available at: 10.1016/j.jacc.2012.07.054

Chirinos, J.A., Segers, P., Hughes, T. and Townsend, R. (2019) 'Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review', J Am Coll Cardiol, 74(9), pp. 1237-1263. Available at: 10.1016/j.jacc.2019.07.012

Chirinos, J.A. and Sweitzer, N. (2017) 'Ventricular-Arterial Coupling in Chronic Heart Failure', Card Fail Rev, 3(1), pp. 12-18. Available at: 10.15420/cfr.2017:4:2

Cohen, J.B., Schrauben, S.J., Zhao, L., Basso, M.D., Cvijic, M.E., Li, Z., Yarde, M., Wang, Z., Bhattacharya, P.T., Chirinos, D.A., Prenner, S., Zamani, P., Seiffert, D.A., Car, B.D., Gordon, D.A., Margulies, K., Cappola, T. and Chirinos, J.A. (2020) 'Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone', JACC Heart Fail, 8(3), pp. 172-184. Available at: 10.1016/j.jchf.2019.09.009

Coutinho, T., Pellikka, P.A., Bailey, K.R., Turner, S.T. and Kullo, I.J. (2016) 'Sex Differences in the Associations of Hemodynamic Load With Left Ventricular Hypertrophy and Concentric Remodeling', Am J Hypertens, 29(1), pp. 73-80. Available at: 10.1093/ajh/hpv071

Emmons-Bell, S., Johnson, C. and Roth, G. (2022) 'Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review', Heart, 108(17), pp. 1351-1360. Available at: 10.1136/heartjnl-2021-320131

Fernandes-Silva, M.M., Shah, A.M., Claggett, B., Cheng, S., Tanaka, H., Silvestre, O.M., Nadruz, W., Borlaug, B.A. and Solomon, S.D. (2018) 'Adiposity, body composition and ventricular-arterial stiffness in the elderly: the Atherosclerosis Risk in Communities Study', Eur J Heart Fail, 20(8), pp. 1191-1201. Available at: 10.1002/ejhf.1188

Ferruzzi, J., Madziva, D., Caulk, A.W., Tellides, G. and Humphrey, J.D. (2018) 'Compromised mechanical homeostasis in arterial aging and associated cardiovascular consequences', *Biomech Model Mechanobiol*, 17(5), pp. 1281-1295. Available at: 10.1007/s10237-018-1026-7

Fraser, A.G., Gillebert, T.C. and Leite-Moreira, A.F. (2017) 'Ventricular-arterial coupling in heart failure with preserved ejection fraction: the devil is in the details', *Cardiovasc Res*, 113(8), pp. 844-846. Available at: 10.1093/cvr/cvx107

Gatzka, C.D., Cameron, J.D., Dart, A.M., Berry, K.L., Kingwell, B.A., Dewar, E.M., Reid, C.M. and Jennings, G.L. (2001) 'Correction of carotid augmentation index for heart rate in elderly essential hypertensives. ANBP2 Investigators. Australian Comparative Outcome Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor- and Diuretic-Based Treatment of Hypertension in the Elderly', *Am J Hypertens*, 14(6 Pt 1), pp. 573-7. Available at: 10.1016/s0895-7061(00)01320-0

Goetze, J.P., Bruneau, B.G., Ramos, H.R., Ogawa, T., de Bold, M.K. and de Bold, A.J. (2020) 'Cardiac natriuretic peptides', *Nat Rev Cardiol*, 17(11), pp. 698-717. Available at: 10.1038/s41569-020-0381-0

Goh, S.Y. and Cooper, M.E. (2008) 'Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes', *J Clin Endocrinol Metab*, 93(4), pp. 1143-52. Available at: 10.1210/jc.2007-1817

Huang, W.M., Sung, S.H., Yu, W.C., Cheng, H.M., Huang, C.J., Guo, C.Y., Lu, D.Y., Lee, C.W. and Chen, C.H. (2019) 'Perturbations of pulsatile hemodynamics and clinical outcomes in patients with acute heart failure and reduced, mid-range or preserved ejection fraction', *PLoS One*, 14(8), p. e0220183. Available at: 10.1371/journal.pone.0220183

Jia, G. and Sowers, J.R. (2021) 'Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease', *Hypertension*, 78(5), pp. 1197-1205. Available at: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981

Keehn, L., Mangino, M., Spector, T., Chowienczyk, P. and Cecelja, M. (2023) 'Relation of Pulse Wave Velocity to Contemporaneous and Historical Blood Pressure in Female Twins', *Hypertension*, 80(2), pp. 361-369. Available at: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19311

Kemp, C.D. and Conte, J.V. (2012) 'The pathophysiology of heart failure', *Cardiovasc Pathol*, 21(5), pp. 365-71. Available at: 10.1016/j.carpath.2011.11.007

Kerby, D.S. (2014) 'The Simple Difference Formula: An Approach to Teaching Nonparametric Correlation', *Comprehensive Psychology*, 3 Available at: 10.2466/11.IT.3.1

Khan, M.S., Shahid, I., Bennis, A., Rakisheva, A., Metra, M. and Butler, J. (2024) 'Global epidemiology of heart failure', *Nat Rev Cardiol*, 21(10), pp. 717-734. Available at: 10.1038/s41569-024-01046-6

Kim, H.L. and Jo, S.H. (2024) 'Arterial Stiffness and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction', *J Korean Med Sci*, 39(23), p. e195. Available at: 10.3346/jkms.2024.39.e195

Kore, A.C., Joonsalu, T., Serg, M., Pauklin, P., Voitek, J., Roose, I., Eha, J. and Kampus, P. (2024) 'Implications of pulse wave velocity and central pulse pressure in heart failure with reduced ejection fraction', *Blood Press*, 33(1), p. 2359932. Available at: 10.1080/08037051.2024.2359932

Kovacs, A., Papp, Z. and Nagy, L. (2014) 'Causes and pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction', *Heart Fail Clin*, 10(3), pp. 389-98. Available at: 10.1016/j.hfc.2014.04.002

Lacolley, P., Regnault, V. and Avolio, A.P. (2018) 'Smooth muscle cell and arterial aging: basic and clinical aspects', *Cardiovasc Res*, 114(4), pp. 513-528. Available at: 10.1093/cvr/cvy009

Lau, E.S., Panah, L.G., Zern, E.K., Liu, E.E., Farrell, R., Schoenike, M.W., Namasivayam, M., Churchill, T.W., Curreri, L., Malhotra, R., Naylor, M., Lewis, G.D. and Ho, J.E. (2022) 'Arterial Stiffness and Vascular Load in HFpEF: Differences Among Women and Men', *J Card Fail*, 28(2), pp. 202-211. Available at: 10.1016/j.cardfail.2021.10.019

Laurent, S., Marais, L. and Boutouyrie, P. (2016) 'The Noninvasive Assessment of Vascular Aging', *Can J Cardiol*, 32(5), pp. 669-79. Available at: 10.1016/j.cjca.2016.01.039

Liao, C.F., Cheng, H.M., Sung, S.H., Yu, W.C. and Chen, C.H. (2011) 'Determinants of pressure wave reflection: characterization by the transit time-independent reflected wave amplitude', *J Hum Hypertens*, 25(11), pp. 665-71. Available at: 10.1038/jhh.2010.106

Lu, Y., Kiechl, S.J., Wang, J., Xu, Q., Kiechl, S., Pechlaner, R. and Global Pulse Wave Velocity Study, G. (2023) 'Global distributions of age- and sex-related arterial stiffness: systematic review and meta-analysis of 167 studies with 509,743 participants', *EBioMedicine*, 92, p. 104619. Available at: 10.1016/j.ebiom.2023.104619

Lu, Y., Pechlaner, R., Cai, J., Yuan, H., Huang, Z., Yang, G., Wang, J., Chen, Z., Kiechl, S. and Xu, Q. (2020) 'Trajectories of Age-Related Arterial Stiffness in Chinese Men and Women', *J Am Coll Cardiol*, 75(8), pp. 870-880. Available at: 10.1016/j.jacc.2019.12.039

Mammoto, A., Matus, K. and Mammoto, T. (2022) 'Extracellular Matrix in Aging Aorta', *Front Cell Dev Biol*, 10, p. 822561. Available at: 10.3389/fcell.2022.822561

McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Bohm, M., Burri, H., Butler, J., Celutkiene, J., Chioncel, O., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Crespo-Leiro, M.G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A.W., Jaarsma, T., Jankowska, E.A., Lainscak, M., Lam, C.S.P., Lyon, A.R., McMurray, J.J.V., Mebazaa, A., Mindham, R., Muneretto, C., Francesco Piepoli, M., Price, S., Rosano, G.M.C., Ruschitzka, F., Kathrine Skibelund, A. and Group, E.S.C.S.D. (2021) '2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure', Eur Heart J, 42(36), pp. 3599-3726. Available at: 10.1093/eurheartj/ehab368

Mensah, G.A., Fuster, V., Murray, C.J.L., Roth, G.A., Global Burden of Cardiovascular, D. and Risks, C. (2023) 'Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022', J Am Coll Cardiol, 82(25), pp. 2350-2473. Available at: 10.1016/j.jacc.2023.11.007

Nagarajan, V., Hernandez, A.V. and Tang, W.H. (2012) 'Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review', Heart, 98(24), pp. 1778-86. Available at: 10.1136/heartjnl-2012-301779

Nakano, H., Shiina, K., Takahashi, T., Fujii, M., Iwasaki, Y., Matsumoto, C., Yamashina, A., Chikamori, T. and Tomiyama, H. (2022) 'Bidirectional Longitudinal Relationships Between Arterial Stiffness and Hypertension Are Independent of Those Between Arterial Stiffness and Diabetes: A Large-Scale Prospective Observational Study in Employees of a Japanese Company', J Am Heart Assoc, 11(13), p. e025924. Available at: 10.1161/JAHA.121.025924

Nichols, W.W., Pierce, G.L. and Braith, R.W. (2007) 'Does hormone treatment alter arterial properties in postmenopausal women?', Expert Rev Endocrinol Metab, 2(5), pp. 653-665. Available at: 10.1586/17446651.2.5.653

Noels, H., van der Vorst, E.P.C., Rubin, S., Emmett, A., Marx, N., Tomaszewski, M. and Jankowski, J. (2025) 'Renal-Cardiac Crosstalk in the Pathogenesis and Progression of Heart Failure', Circ Res, 136(11), pp. 1306-1334. Available at: 10.1161/CIRCRESAHA.124.325488

Oki, T., Miyoshi, H., Oishi, Y., Mizuguchi, Y., Ara, N. and Iuchi, A. (2014) 'The impact of hypertension as a road to heart failure with preserved ejection fraction: diagnostic value of two-dimensional speckle tracking echocardiography for the early impairment of left atrial-left ventricular-arterial coupling', Curr Hypertens Rev, 10(4), pp. 177-88. Available at: 10.2174/1573402111666150206123245

Paulus, W.J. and Tschope, C. (2013) 'A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation', J Am Coll Cardiol, 62(4), pp. 263-71. Available at: 10.1016/j.jacc.2013.02.092

Pierce, G.L., Coutinho, T.A., DuBose, L.E. and Donato, A.J. (2022) 'Is It Good to Have a Stiff Aorta with Aging? Causes and Consequences', *Physiology (Bethesda)*, 37(3), pp. 154-173. Available at: [10.1152/physiol.00035.2021](https://doi.org/10.1152/physiol.00035.2021)

Plunde, O. and Back, M. (2022) 'Arterial Stiffness in Aortic Stenosis and the Impact of Aortic Valve Replacement', *Vasc Health Risk Manag*, 18, pp. 117-122. Available at: [10.2147/VHRM.S358741](https://doi.org/10.2147/VHRM.S358741)

Prabhu, S.D. (2007) 'Altered left ventricular-arterial coupling precedes pump dysfunction in early heart failure', *Heart Vessels*, 22(3), pp. 170-7. Available at: [10.1007/s00380-006-0954-9](https://doi.org/10.1007/s00380-006-0954-9)

Reddy, Y.N.V., Carter, R.E., Sorimachi, H., Omar, M., Popovic, D., Alogna, A., Jensen, M.D. and Borlaug, B.A. (2024) 'Dapagliflozin and Right Ventricular-Pulmonary Vascular Interaction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial', *JAMA Cardiol*, 9(9), pp. 843-851. Available at: [10.1001/jamacardio.2024.1914](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.1914)

Reference Values for Arterial Stiffness, C. (2010) 'Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'', *Eur Heart J*, 31(19), pp. 2338-50. Available at: [10.1093/eurheartj/ehq165](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165)

Savarese, G., Becher, P.M., Lund, L.H., Seferovic, P., Rosano, G.M.C. and Coats, A.J.S. (2023) 'Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology', *Cardiovasc Res*, 118(17), pp. 3272-3287. Available at: [10.1093/cvr/cvac013](https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013)

Shahim, B., Kapelios, C.J., Savarese, G. and Lund, L.H. (2023) 'Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review', *Card Fail Rev*, 9, p. e11. Available at: [10.15420/cfr.2023.05](https://doi.org/10.15420/cfr.2023.05)

Sharman, J.E., Lim, R., Qasem, A.M., Coombes, J.S., Burgess, M.I., Franco, J., Garrahy, P., Wilkinson, I.B. and Marwick, T.H. (2006) 'Validation of a generalized transfer function to noninvasively derive central blood pressure during exercise', *Hypertension*, 47(6), pp. 1203-8. Available at: [10.1161/01.HYP.0000223013.60612.72](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000223013.60612.72)

Sigala, E., Terentes-Printzios, D., Gardikioti, V., Baikoussis, N.G., Koumallos, N., Katsaros, A., Lozos, V., Kouerinis, I., Triantafyllou, K., Filis, K., Tsioufis, K. and Vlachopoulos, C. (2024) 'The Effect of Surgical Aortic Valve Replacement on Arterial Stiffness: Does the Valve Type Matter?', *J Pers Med*, 14(5) Available at: [10.3390/jpm14050509](https://doi.org/10.3390/jpm14050509)

Tanaka, T., Asami, M., Yahagi, K., Ninomiya, K., Okuno, T., Horiuchi, Y., Komiyama, K., Tanaka, J., Yokozuka, M., Miura, S., Aoki, J. and Tanabe, K. (2021) 'Prognostic impact of arterial stiffness following transcatheter aortic valve replacement', *J Cardiol*, 78(1), pp. 37-43. Available at: [10.1016/j.jjcc.2021.01.007](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2021.01.007)

Tentolouris, N., Christodoulakos, G., Lambrinoudaki, I., Mandalaki, E., Panoulis, C., Maridakis, C., Creatsas, G. and Katsilambros, N. (2005) 'Effect of hormone therapy on the elastic properties of the arteries in healthy postmenopausal women', *J Endocrinol Invest*, 28(4), pp. 305-11. Available at: 10.1007/BF03347195

Tomasoni, D., Adamo, M., Lombardi, C.M. and Metra, M. (2019) 'Highlights in heart failure', *ESC Heart Fail*, 6(6), pp. 1105-1127. Available at: 10.1002/ehf2.12555

Tomczak, M. and Tomczak, E. (2014) 'The need to report effect size estimates revisited. An overview of some recommended measures of effect size', *Trends in Sport Sciences*, 21(1), pp. 19-25.

Torjesen, A.A., Wang, N., Larson, M.G., Hamburg, N.M., Vita, J.A., Levy, D., Benjamin, E.J., Vasan, R.S. and Mitchell, G.F. (2014) 'Forward and backward wave morphology and central pressure augmentation in men and women in the Framingham Heart Study', *Hypertension*, 64(2), pp. 259-65. Available at: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03371

Townsend, R.R. (2019) 'Arterial Stiffness in CKD: A Review', *Am J Kidney Dis*, 73(2), pp. 240-247. Available at: 10.1053/j.ajkd.2018.04.005

Tsutsui, H., Albert, N.M., Coats, A.J.S., Anker, S.D., Bayes-Genis, A., Butler, J., Chioncel, O., Defilippi, C.R., Drazner, M.H., Felker, G.M., Filippatos, G., Fiuzat, M., Ide, T., Januzzi, J.L., Jr., Kinugawa, K., Kuwahara, K., Matsue, Y., Mentz, R.J., Metra, M., Pandey, A., Rosano, G., Saito, Y., Sakata, Y., Sato, N., Seferovic, P.M., Teerlink, J., Yamamoto, K. and Yoshimura, M. (2023) 'Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society', *Eur J Heart Fail*, 25(5), pp. 616-631. Available at: 10.1002/ehf.2848

Urbina, E.M., Isom, S., Bell, R.A., Bowlby, D.A., D'Agostino, R., Jr., Daniels, S.R., Dolan, L.M., Imperatore, G., Marcovina, S.M., Merchant, A.T., Reynolds, K., Shah, A.S., Wadwa, R.P., Dabelea, D. and Group, S.f.D.i.Y.S. (2019) 'Burden of Cardiovascular Risk Factors Over Time and Arterial Stiffness in Youth With Type 1 Diabetes Mellitus: The SEARCH for Diabetes in Youth Study', *J Am Heart Assoc*, 8(13), p. e010150. Available at: 10.1161/JAHA.118.010150

van Sloten, T.T., Boutouyrie, P., Lisan, Q., Tafflet, M., Thomas, F., Guibout, C., Climie, R.E., Pannier, B., Sharman, J.E., Laurent, S., Jouven, X. and Empana, J.P. (2018) 'Body Silhouette Trajectories Across the Lifespan and Vascular Aging', *Hypertension*, 72(5), pp. 1095-1102. Available at: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11442

van Sloten, T.T., Sedaghat, S., Laurent, S., London, G.M., Pannier, B., Ikram, M.A., Kavousi, M., Mattace-Raso, F., Franco, O.H., Boutouyrie, P. and Stehouwer, C.D.A. (2015)

'Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis', *J Am Coll Cardiol*, 66(19), pp. 2116-2125. Available at: 10.1016/j.jacc.2015.08.888

Vianna, C.A., Horta, B.L., Gonzalez, M.C., Franca, G.V.A., Gigante, D.P. and Barros, F.L. (2019) 'Association of pulse wave velocity with body fat measures at 30 y of age', *Nutrition*, 61, pp. 38-42. Available at: 10.1016/j.nut.2018.09.037

Virdis, A., Giannarelli, C., Neves, M.F., Taddei, S. and Ghiadoni, L. (2010) 'Cigarette smoking and hypertension', *Curr Pharm Des*, 16(23), pp. 2518-25. Available at: 10.2174/138161210792062920

Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K. and Stefanadis, C. (2010) 'Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis', *J Am Coll Cardiol*, 55(13), pp. 1318-27. Available at: 10.1016/j.jacc.2009.10.061

Vlachopoulos, C., Xaplanteris, P., Aboyans, V., Brodmann, M., Cifkova, R., Cosentino, F., De Carlo, M., Gallino, A., Landmesser, U., Laurent, S., Lekakis, J., Mikhailidis, D.P., Naka, K.K., Protogerou, A.D., Rizzoni, D., Schmidt-Trucksass, A., Van Bortel, L., Weber, T., Yamashina, A., Zimlichman, R., Boutouyrie, P., Cockcroft, J., O'Rourke, M., Park, J.B., Schillaci, G., Sillesen, H. and Townsend, R.R. (2015) 'The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society', *Atherosclerosis*, 241(2), pp. 507-32. Available at: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007

Vriend, E.M.C., Artola Arita, V., Menassa, M., Beigrezaei, S., Moll van Charante, E.P., van den Born, B.H. and Franco, O.H. (2025) 'Cardiovascular ageing definition: a scoping review on conceptual and operational frameworks', *Eur J Prev Cardiol*, Available at: 10.1093/eurjpc/zwaf741

Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D.L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S.E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G.Y.H., McManus, R., Narkiewicz, K., Ruschitzka, F., Schmieder, R.E., Shlyakhto, E., Tsioufis, C., Aboyans, V., Desormais, I. and Group, E.S.C.S.D. (2018) '2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension', *Eur Heart J*, 39(33), pp. 3021-3104. Available at: 10.1093/eurheartj/ehy339

Yavuz, Y.E., Soyulu, A. and Gurbuz, A.S. (2024) 'The relationship of systemic and pulmonary arterial parameters with HFpEF scores (H(2) FPEF, HFA-PEFF) and diastolic dysfunction parameters in heart failure patients with preserved ejection fraction', *J Clin Ultrasound*, 52(1), pp. 39-50. Available at: 10.1002/jcu.23572

Zheng, M., Zhang, X., Chen, S., Song, Y., Zhao, Q., Gao, X. and Wu, S. (2020) 'Arterial Stiffness Preceding Diabetes: A Longitudinal Study', *Circ Res*, 127(12), pp. 1491-1498. Available at: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317950

Zou, F., Levine, H., Mohanty, S., Natale, A. and Di Biase, L. (2025) 'Atrial Fibrillation-Induced Cardiomyopathy', *Card Electrophysiol Clin*, 17(1), pp. 13-18. Available at: 10.1016/j.ccep.2024.10.001