

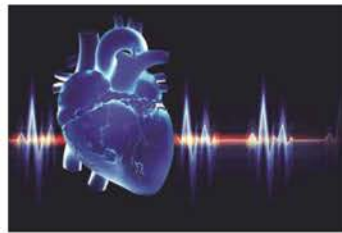


**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ -  
ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»  
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)**

---



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**«Οι μεταβολές του εύρους κατανομής ερυθρών (RDW) στην καρδιακή  
ανεπάρκεια»**

**υπό**

**Ξανθοπούλου Σοφίας**

Ειδικευόμενης Καρδιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

**«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»**

Λάρισα, Ιανουάριος 2023

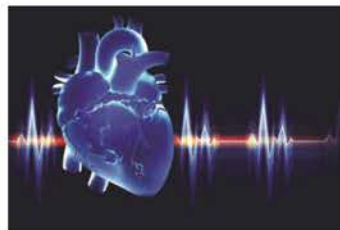


**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ – ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ – ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ**  
**ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**  
**(MSc in Heart Failure – Cardio-oncology – Cardiac Rehabilitation)**

---



**«Red blood cell Distribution Width (RDW) variations in patients with  
heart failure»**

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:   ΞΑΝΘΟΠΟΥΛΟΥ ΣΟΦΙΑ

**ΞΑΝΘΟΠΟΥΛΟΥ ΣΟΦΙΑ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

***ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ***

***ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ***

***ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ***

**Επιβλέπων:**

*Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Σκουλαρίγκης Ιωάννης, *Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),*
2. Ξανθόπουλος Ανδρέας, *Επιμελητής Β' Καρδιολογικής Κλινικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,*
3. Μιχάλης Παπαμιχάλης, *Επιμελητής Α' Καρδιολογικής Κλινικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

**Αναπληρωματικό μέλος:**

*Αικατερίνη Χαμαϊδής, Επιμελήτρια Β' Καρδιολογικής Κλινικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

**«Red blood cell Distribution Width (RDW) variations in patients with heart failure»**

## Ευχαριστίες

*Η παρούσα διπλωματική εργασία έλαβε χώρα στο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γεώργιος Παπανικολάου», στην Καρδιολογική Κλινική, κατά το έτος 2022.*

*Η ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής αυτής εργασίας θα ήταν αδύνατη χωρίς την πολύτιμη βοήθεια του συμβούλου καθηγητή μου, κυρίου Ανδρέα Ξανθοπούλου, καθώς και του επιβλέποντος καθηγητή μου, κυρίου Ιωάννη Σκουλαρίκη, καθηγητή καρδιολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.*

*Χρωστάω, επίσης, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην δρ. Αλεξία Σταυράτη, διευθύντρια στην Καρδιολογική Κλινική του Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου», η συμβολή της οποίας ήταν πολύτιμη στη σύλληψη και διεκπεραίωση του ερευνητικού πρωτοκόλλου. Την ευχαριστώ βαθύτατα για την προθυμία της και τη χρόνο που αφιέρωσε για να μου δώσει σημαντικά στοιχεία και εξηγήσεις πάνω στο θέμα. Ευχαριστώ, επίσης, βαθύτητα τον δρ. Ιωάννη Ζαρίφη, Συντονιστή Διευθυντή της Καρδιολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου», που μου επέτρεψε τη συλλογή και αξιοποίηση στοιχείων των νοσηλευόμενων ασθενών της Καρδιολογικής Κλινικής.*

*Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω από καρδιάς την οικογένειά μου, την μητέρα μου Κυριακή Μαυρομμάτη, τον πατέρα μου Χαράλαμπο Ξανθοπούλο και τη θεία μου Δέσποινα Μαυρομμάτη, για την αμέριστη στήριξη και συμπαράστασή τους, καθόλη τη διάρκεια αυτής της δύσκολης διαδρομής, από την αρχή της σταδιοδρομίας μου μέχρι και σήμερα. Η βοήθεια και υποστήριξή τους ήταν ανεκτίμητη, και δεν θα τα είχα καταφέρει χωρίς αυτούς.*

Ξανθοπούλου Σοφία

## «Οι μεταβολές του εύρους κατανομής ερυθρών (RDW) στην καρδιακή ανεπάρκεια»

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια, ο δείκτης Εύρος Κατανομής Ερυθρών - RDW έχει μελετηθεί και αποδειχθεί ως ένα αξιόπιστο και ισχυρό εργαλείο πρόβλεψης της δυσμενούς έκβασης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Στόχος της μελέτης αυτής είναι η αξιολόγηση και η απόδειξη της προγνωστικής αξίας του δείκτη αυτού σε μια μικρή σειρά ασθενών που νοσηλεύονται για καρδιακή ανεπάρκεια.

Η εργασία αυτή αποτελεί μια προοπτική μελέτη παρατήρησης που συμπεριέλαβε 50 διαδοχικούς ασθενείς με συμπτώματα οξείας απορρύθμισης χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας ή οξείας νεοδιαγνωσθείσας καρδιακής ανεπάρκειας, που εισήχθησαν από το τμήμα επειγόντων περιστατικών και επαναξιολογήθηκαν μετά από 2 μήνες. Τα στοιχεία που αξιολογήθηκαν κατά την εισαγωγή ήταν η τιμή του εύρους κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων, το υπερηχογραφικό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ο λόγος E/E' της διαμιτροειδικής ροής, η λειτουργική κλάση κατά NYHA, και η εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε το σύνθετο καταληκτικό σημείο της επανανοσηλείας για απορρύθμιση Καρδιακής Ανεπάρκειας και του θανάτου από κάθε αιτία, όποιο συνέβαινε πρώτο.

Η μέση τιμή του RDW ήταν  $15.61 \pm 1.92$  και η διάμεση τιμή σχεδόν ίδια με τη μέση τιμή, ενώ δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών μετρήσεων εισαγωγής, εξιτηρίου και επανεξέτασης στους δύο μήνες. Στο διάστημα αυτό πέντε ασθενείς απεβίωσαν και δεκαέξι επανανοσηλεύτηκαν, ενώ με βάση την καμπύλη επιβίωσης διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με  $RDW \geq 15.5$  έχουν βραχύτερη επιβίωση, χωρίς όμως το αποτέλεσμα να είναι στατιστικά σημαντικό ( $p=0.191$ ). Ταυτόχρονα φάνηκε ότι οι επανανοσηλείες των ασθενών δεν επηρεάζονται από την τιμή του RDW ( $p=0.898$ ). Ως προς το σύνθετο καταληκτικό σημείο της επανανοσηλείας και του θανάτου, παρότι η διαφοροποίηση στους ασθενείς με υψηλό RDW είναι εμφανής, οριακά δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0.074$ ). Ακόμη, το BNP, ο λόγος E/E' και το RDW, ως μεμονωμένες μεταβλητές, αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες θνησιμότητας ( $p<0.05$ ), αλλά στο πολυπαραγοντικό μοντέλο, μόνο το BNP και ο λόγος E/E' φαίνεται να αποτελούν στατιστικά σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες θνησιμότητας.

Συμπερασματικά, η μεταβλητή RDW φάνηκε πως δεν αποτελεί στατιστικά σημαντικό δείκτη πρόγνωσης κινδύνου, σύμφωνα με τα δεδομένα και τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης.

**Λέξεις Κλειδιά:** Καρδιακή Ανεπάρκεια, Εύρος Κατανομής Ερυθρών αιμοσφαιρίων, βιοδείκτης, πρόγνωση, δυσμενής έκβαση

## ABSTRACT

Red Blood Cell Distribution Width – RDW has been meticulously studied and reported to be a reliable and powerful predictor of adverse outcomes in patients with heart failure. The aim of this study was to evaluate the prognostic value of the RDW in a small cohort of hospitalized heart failure patients.

The current was a prospective observational study which included 50 consecutive patients with symptoms of acute decompensated chronic heart failure or acute de novo heart failure, admitted from the emergency department and reevaluated after 2 months. Evaluation at admission included red blood cell distribution width, echocardiographic left ventricular ejection fraction and E/E' ratio of transmitral flow, functional classification according to NYHA, and six-minute walk test. The primary end point was defined as the combined end point of rehospitalization for heart failure decompensation and all-cause mortality, whichever occurred first.

The mean value of RDW was  $15.61 \pm 1.92$ , while there was no statistically significant difference between the three measurements at admission, discharge and re-evaluation at two months. During follow-up period, five deaths occurred and sixteen re-hospitalizations. Based on the survival curve, patients with admission RDW values  $\geq 15.5$  exhibited a trend towards better outcomes (all-cause death and heart failure rehospitalization) ( $p=0.074$ ). The univariate analysis revealed BNP, E/E' ratio and RDW, as predictors of mortality ( $p<0.05$ ). However, in the multivariate model, only BNP and E/E' ratio were found to be statistically important predictors of mortality.

In conclusion, RDW was not a statistically significant prognostic indicator, according to the data and limitations of the present study. Larger studies are needed.

**Key Words:** Heart Failure, Red blood cell Distribution Width, biomarker, prognosis, poor outcome

## ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

|           |                                                                                    |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|
| RDW-SD/CV | Red Blood Cell Distribution Width- Standard Deviation/<br>Coefficient of Variation |
| NYHA      | New York Heart Association                                                         |
| NTproBNP  | N-terminal pro hormone B-type Natriuretic Peptide                                  |
| 6-MWT     | 6-Minutes Walking Test                                                             |
| Hs-CRP    | High sensitivity C- reactive protein                                               |
| MCV       | Mean Corpuscular Volume                                                            |
| IL-6      | Interleukin- 6                                                                     |
| TKE       | Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών αιμοσφαιρίων                                            |
| TNF-a     | Tumor Necrosis Factor-a                                                            |
| GFR       | Glomerular Filtration Rate                                                         |
| ICD       | Implantable Cardioverter Defibrillator                                             |
| CRT-D     | Cardiac Resynchronization Therapy – Defibrillator                                  |
| LVAD      | Left Ventricular Assist Device                                                     |
| BMI       | Body Mass Index                                                                    |
| ESC       | European Society of Cardiology                                                     |
| ROC curve | Receiver Operating Characteristic curve                                            |

## Πίνακας Περιεχομένων

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....                                                                                            | 6  |
| ABSTRACT .....                                                                                            | i  |
| ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ .....                                                                                        | ii |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....                                                                                            | 1  |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....                                                                                         | 3  |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – Το RDW ως προγνωστικός δείκτης στην Καρδιακή Ανεπάρκεια.....                                 | 3  |
| 1.1 Η Καρδιακή Ανεπάρκεια.....                                                                            | 3  |
| 1.1.1 Ορισμός Καρδιακής Ανεπάρκειας.....                                                                  | 3  |
| 1.1.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία.....                                                                        | 3  |
| 1.1.3 Επίπτωση και Επιπολασμός Καρδιακής Ανεπάρκειας.....                                                 | 4  |
| 1.1.4 Θνητότητα και Κόστος Νοσηλείας στην Καρδιακή Ανεπάρκεια .....                                       | 5  |
| 1.1.5 Καρδιακή Ανεπάρκεια με Διατηρημένο Κλάσμα Εξώθησης .....                                            | 6  |
| 1.2 Ανεύρεση ενός προγνωστικού δείκτη στην Καρδιακή Ανεπάρκεια.....                                       | 7  |
| 1.2.1 Σύγχρονοι στόχοι στην Καρδιακή Ανεπάρκεια .....                                                     | 7  |
| 1.2.2. Το RDW ως νέος προγνωστικός δείκτης στην Καρδιακή Ανεπάρκεια.....                                  | 7  |
| 1.3 Απόδειξη της προγνωστικής αξίας του RDW στην Καρδιακή Ανεπάρκεια .....                                | 8  |
| 1.3.1. Η Υπόθεση.....                                                                                     | 8  |
| 1.3.2. Αναμενόμενα Αποτελέσματα .....                                                                     | 8  |
| 1.4 Συνοπτική περιγραφή Ερευνητικού Πρωτοκόλλου.....                                                      | 9  |
| 1.5 Βιβλιογραφική Ανασκόπηση.....                                                                         | 11 |
| 1.5.1. Τι είναι το RDW? .....                                                                             | 11 |
| 1.5.2. Μέχρι πρότινος χρήση του RDW .....                                                                 | 12 |
| 1.5.3. Από τι επηρεάζεται η τιμή του RDW?.....                                                            | 13 |
| 1.5.4. Συσχέτιση του RDW με τη φλεγμονή.....                                                              | 14 |
| 1.5.5. Η φλεγμονή, κοινός παθοφυσιολογικός παράγοντας της αύξησης RDW και της Καρδιακής Ανεπάρκειας ..... | 15 |
| 1.6 Ανοιχτά Ζητήματα στη χρήση του RDW .....                                                              | 16 |
| 1.6.1 RDW-CV ή RDW-SD ; .....                                                                             | 16 |
| 1.6.2. Σύνδεση RDW με τη φλεγμονή και την Καρδιακή Ανεπάρκεια.....                                        | 17 |
| 1.6.3 Ενδονοσοκομειακή μεταβολή του RDW.....                                                              | 18 |
| 1.6.4 Λοιπά Ζητήματα.....                                                                                 | 18 |
| 1.7 Βιβλιογραφική Τεκμηρίωση της προγνωστικής αξίας του RDW .....                                         | 18 |
| 1.7.1. Μελέτη CHARM : Η Αρχή .....                                                                        | 18 |
| 1.7.2. Το RDW στη Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια.....                                                         | 19 |
| 1.7.3 Το RDW στην Οξεία Απορρύθμιση Καρδιακής Ανεπάρκειας .....                                           | 20 |
| 1.7.4 Συσχέτιση με υπερηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους.....                                                 | 21 |
| 1.7.5 Ενδονοσοκομειακή Μεταβολή του RDW σε Οξεία Καρδιακή Ανεπάρκεια .....                                | 22 |
| 1.7.6 Μακροπρόθεσμες μεταβολές του RDW στη Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια .....                               | 23 |

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.7.7 Συσχέτιση του RDW με άλλους προγνωστικούς εργαστηριακούς δείκτες .....      | 24 |
| 1.7.8 Διαφορές στην προγνωστική αξία του RDW στις διάφορες καρδιακές νόσους ..... | 24 |
| 1.7.9 Το RDW στην Προχωρημένη Καρδιακή Ανεπάρκεια .....                           | 25 |
| 1.7.10 Το RDW στα προγνωστικά Scores στην Καρδιακή Ανεπάρκεια .....               | 25 |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....                                                                | 27 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ .....                                        | 27 |
| 2.1. Στόχος της μελέτης .....                                                     | 27 |
| 2.2. Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού .....                                       | 28 |
| 2.2.1. Υπό μελέτη πληθυσμός .....                                                 | 28 |
| 2.2.2. Κριτήρια Αποκλεισμού .....                                                 | 28 |
| 2.3. Μεθοδολογία Μελέτης .....                                                    | 29 |
| 2.3.1. Συλλογή Δεδομένων .....                                                    | 29 |
| 2.3.3 Β-τύπου Νατριουρητικό Πεπτίδιο .....                                        | 30 |
| 2.3.4 Υπερηχογραφική Μελέτη .....                                                 | 30 |
| 2.3.5 NYHA και 6 Minutes Walking Test .....                                       | 30 |
| 2.3.6 Follow – up .....                                                           | 31 |
| 2.3.7 Πρωτογενές Καταληκτικό Σημείο .....                                         | 31 |
| 2.4. Εξαγωγή Δεδομένων .....                                                      | 31 |
| 2.4.1 Στατιστική Μέθοδος/Ανάλυση .....                                            | 31 |
| 2.5. Ορισμοί .....                                                                | 32 |
| 2.5.1. Ορισμοί Καρδιακής Ανεπάρκειας .....                                        | 32 |
| 2.5.2. Ορισμοί Συννοσηροτήτων .....                                               | 32 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....                                                   | 34 |
| 3.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά .....                                              | 34 |
| 3.2 Διερεύνηση Μεταβλητότητας του RDW .....                                       | 37 |
| 3.3 Ανάλυση επιβίωσης .....                                                       | 38 |
| 3.4 Συσχέτιση Μεταβλητών .....                                                    | 43 |
| 3.5 Καμπύλες επιβίωσης .....                                                      | 44 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....                                                       | 45 |
| Περιορισμοί στη μελέτη .....                                                      | 47 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ .....                                                     | 48 |
| 5.1. Κύρια Συμπεράσματα .....                                                     | 48 |
| ΣΥΝΟΨΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ .....                                  | 49 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....                                                                | 50 |

## Κατάλογος Πινάκων

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Πίνακας 1. Κατανομή ποσοτικών χαρακτηριστικών ασθενών .....                         | 34 |
| Πίνακας 2. Κατανομή ποιοτικών χαρακτηριστικών ασθενών .....                         | 34 |
| Πίνακας 3. Κατανομή καρδιολογικών δεικτών .....                                     | 35 |
| Πίνακας 4. Κατανομή συννοσηροτήτων .....                                            | 35 |
| Πίνακας 5. Κατανομή φαρμακευτικής αγωγής .....                                      | 36 |
| Πίνακας 6. Κατανομή βιοχημικών δεικτών .....                                        | 36 |
| Πίνακας 7. Κατανομή μεταβλητής RDW .....                                            | 37 |
| Πίνακας 8. Σύγκριση μεταξύ των τριών μετρήσεων της RDW .....                        | 38 |
| Πίνακας 9. Cox μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή παλινδρόμηση .....                   | 38 |
| Πίνακας 10. Σύγκριση χαρακτηριστικών ασθενών ως προς τις κατηγορίες RDW .....       | 39 |
| Πίνακας 11. Σύγκριση καρδιολογικών χαρακτηριστικών ως προς τις κατηγορίες RDW ..... | 40 |
| Πίνακας 12. Σύγκριση βιοχημικών χαρακτηριστικών ως προς τις κατηγορίες RDW .....    | 41 |
| Πίνακας 13. Συσχέτιση μεταξύ μεταβλητών .....                                       | 43 |

## Κατάλογος Διαγραμμάτων

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| Διάγραμμα 1. Θηκόγραμμα RDW .....                          | 37 |
| Διάγραμμα 2. Καμπύλη ROC .....                             | 39 |
| Διάγραμμα 3. Καμπύλη θνησιμότητας .....                    | 44 |
| Διάγραμμα 4. Καμπύλη επανανοσηλείας .....                  | 44 |
| Διάγραμμα 5. Καμπύλη επανανοσηλείας και θνησιμότητας ..... | 45 |

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όπως είναι γνωστό, το ετερογενές κλινικό σύνδρομο της Καρδιακής Ανεπάρκειας αποτελεί ένα πανδημικό φαινόμενο εδώ και τουλάχιστον 25 χρόνια. Στις μέρες μας, ο αριθμός των ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια αυξάνεται διαρκώς, γεγονός που οφείλεται στις καλύτερες διαγνωστικές μεθόδους και αποτελεσματικές θεραπείες, που παρατείνουν το προσδόκιμο επιβίωσης των πασχόντων ασθενών.

Στην προσπάθεια βελτίωσης της προγνωστικής ικανότητας στους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια προτάθηκαν κατά καιρούς διάφοροι βιοδείκτες, με ιδιαίτερη ανάδειξη του δείκτη Εύρος Κατανομής Ερυθρών Αιμοσφαιρίων – RDW ως σημαντικού, αξιόπιστου και ευκόλως προσβάσιμου προγνωστικού δείκτη για την έκβαση των ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια. Ο δείκτης αυτός αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο της γενικής εξέτασης αίματος, αντανakλώντας το βαθμό ανισοκυττάρωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ μέχρι πρότινος είχε χρησιμοποιηθεί στην κατηγοριοποίηση των διαφόρων αναιμιών. Υψηλές τιμές του RDW υποδεικνύουν την παρουσία μεγάλης ετερογένειας στο μέγεθος των ερυθρών αιμοσφαιρίων και σχετίζονται με δυσμενέστερη έκβαση των ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια.

Η πρώτη μελέτη που έθεσε τα θεμέλια της συσχέτισης του Εύρους Κατανομής Ερυθρών αιμοσφαιρίων – RDW με την έκβαση των ασθενών με Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια ήταν η μελέτη CHARM, το 2006. Η μελέτη αυτή ανέδειξε, μεταξύ μιας πληθώρας δεικτών, την ισχυρή προγνωστική αξία του RDW στους ασθενείς αυτούς, ανεξαρτήτως κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, υποδεικνύοντας πως υψηλότερες τιμές RDW σχετίζονται ισχυρότερα με τις επανανοσηλείες και τη θνητότητα σε σχέση με χαμηλότερες τιμές. Στο πλαίσιο αυτό κινήθηκε μεγάλος αριθμός μελετών που επακολούθησαν, με την πλειοψηφία αυτών να επιβεβαιώνουν τα ευρήματα της μελέτης CHARM. Απέδειξαν πως το RDW ήταν ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας δυσμενούς έκβασης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ακόμη και όταν συγκρινόταν με άλλες ευρέως διαδεδομένες παραμέτρους κινδύνου, όπως η λειτουργική κλάση κατά NYHA, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, η νεφρική λειτουργία και τα νατριουρητικά πεπτίδια.

Έπειτα, ακολούθησαν μελέτες οι οποίες διερεύνησαν και απέδειξαν την ισχυρή προγνωστική αξία του δείκτη RDW και στους ασθενείς με επεισόδιο οξείας απορρύθμισης Καρδιακής Ανεπάρκειας. Υπέδειξαν την ύπαρξη ισχυρής συσχέτισης μεταξύ υψηλής τιμής RDW κατά την εισαγωγή και το εξιτήριο, και θνητότητας στον 1 χρόνο στους ασθενείς αυτούς, ενώ ταυτόχρονα υποστηρίχθηκε πως και η ενδονοσοκομειακή μεταβολή του RDW στον πληθυσμό αυτόν παρέχει πληροφορίες για την έκβαση.

Επιπροσθέτως, αξιοσημείωτη αποδείχθηκε η προγνωστική αξία της υψηλής τιμής RDW ως παράγοντα δυσμενούς έκβασης σε ασθενείς που προορίζονται για εμφύτευση καρδιοανατάκτη-απινιδωτή, συσκευής καρδιακού επανασυγχρονισμού, συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας καθώς και σε ασθενείς που προορίζονται για μεταμόσχευση καρδιάς.

Μεγάλης σημασίας αποδείχθηκε ακόμη η εύρεση προγνωστικών σκορ, που ενσωμάτωσαν τον δείκτη RDW, μαζί με άλλες απλές παραμέτρους, προβλέποντας με ασφάλεια τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία, όπως η επανανοσηλεία και η θνητότητα από κάθε αιτία, στον έναν χρόνο, τόσο στους ασθενείς με οξεία (AHFRS) όσο και στους ασθενείς με χρόνια (LHFRS) Καρδιακή Ανεπάρκεια.

Μέσα από μια προοπτική μελέτη παρατήρησης ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια, σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η επιβεβαίωση ή η απόρριψη της συσχέτισης της υψηλής τιμής του Εύρους Κατανομής Ερυθρών –RDW με τη δυσμενή έκβαση στους ασθενείς αυτούς. Συγκεκριμένα, θα μελετηθεί τόσο η ενδονοσοκομειακή μεταβολή του RDW στους ασθενείς που εισάγονται από το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών με συμπτώματα απορρύθμισης Καρδιακής Ανεπάρκειας, όσο και η μεταβολή της τιμής του RDW μέχρι την επανεκτίμηση στους δύο μήνες. Η σημασία της μελέτης αυτής έγκειται στην δυνατότητα που δίνεται στους κλινικούς καρδιολόγους να προβλέψουν την έκβαση των ασθενών με έναν απλό και εύχρηστο εργαστηριακό δείκτη, και να αποτρέψουν πιθανή επανανοσηλεία ή κλινική επιδείνωση, ενισχύοντας την φαρμακευτική αγωγή, εντατικοποιώντας τις επανεκτιμήσεις ή εμφυτεύοντας απινιδιστές και συσκευές υποβοήθησης της καρδιάς στον κατάλληλο χρόνο.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – Το RDW ως προγνωστικός δείκτης στην Καρδιακή Ανεπάρκεια**

#### **1.1 Η Καρδιακή Ανεπάρκεια**

##### **1.1.1 Ορισμός Καρδιακής Ανεπάρκειας**

Η καρδιακή ανεπάρκεια, μετά από παγκόσμια ομοφωνία το 2021, ορίζεται ως ένα ετερογενές, πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο με συμπτώματα ή/και σημεία που οφείλονται στη μειωμένη ικανότητα της καρδιάς να εξωθεί αίμα στην περιφέρεια ή/και να πληρώνεται με αυτό [1]. Επιβεβαιώνεται δε από υψηλές τιμές νατριουρητικών πεπτιδίων ή/και από αντικειμενικές ενδείξεις πνευμονικής ή συστηματικής συμφόρησης [2]. Διαφορετικά, χαρακτηρίζεται από τη λειτουργική ή/και δομική δυσλειτουργία της καρδιάς που οδηγεί σε ελαττωμένη και ανεπαρκή καρδιακή παροχή ή σε ικανοποιητική καρδιακή παροχή, δευτεροπαθώς της ενεργοποίησης αντιρροπιστικών νευροορμονικών μηχανισμών, σε βάρος αυξημένων πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, κατά την ηρεμία ή/και κατά την άσκηση [2][3].

##### **1.1.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία**

Η Καρδιακή Ανεπάρκεια αποτελεί, επίσημα πλέον, ένα παγκόσμιο, απειλητικό για τη ζωή, και κοστοβόρο κλινικό σύνδρομο, με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα, πτωχή πρόγνωση, λειτουργική ικανότητα και ποιότητα ζωής για τους ίδιους τους ασθενείς [4][5]. Επηρεάζει σήμερα περίπου 64,3 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, συγκριτικά με 26 εκατομμύρια το 2016 [4][5].

Σήμερα, η Καρδιακή Ανεπάρκεια αποτελεί κυρίαρχη αιτία νοσηλείας των ασθενών άνω των 65 ετών, συνιστώντας το 1%-2% του συνόλου των νοσηλείων στον Δυτικό κόσμο [4]. Σύμφωνα με στοιχεία από τα δεδομένα του Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών, το 80% των νοσηλευόμενων με Καρδιακή Ανεπάρκεια, εισάγεται από το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, με την πλειοψηφία αυτών να προσέρχεται λόγω οξείας απορρύθμισης, με συμπτώματα συμφόρησης και ανάγκη για ενδοφλέβια διούρηση, παρά με εικόνα αναπνευστικής ανεπάρκειας, κυκλοφορικής καταπληξίας ή κακοήθους

αρρυθμίας [6]. Ταυτόχρονα, η Καρδιακή Ανεπάρκεια συνδέεται με το μεγαλύτερο ποσοστό επανανοσηλείας από κάθε αιτία εντός 30 ημερών (γύρω στο 20-25%)[7]. Ωστόσο, μόνο το 35% των επανανοσηλειών εντός 30 ημερών οφείλεται στην Καρδιακή Ανεπάρκεια, με το μισό ποσοστό αυτών να οφείλεται σε καρδιαγγειακή αιτία[7].

### **1.1.3 Επίπτωση και Επιπολασμός Καρδιακής Ανεπάρκειας**

Η παρατηρούμενη αυτή σταδιακή άνοδος του επιπολασμού, με παράλληλη σταθεροποίηση της επίπτωσης της Καρδιακής Ανεπάρκειας, οφείλεται αφενός στο μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής του γενικού πληθυσμού, και αφετέρου στη χρησιμοποίηση καλύτερων και πιο εξελιγμένων διαγνωστικών τεχνικών[4][7]. Τα δύο αυτά δεδομένα, σε συνδυασμό με την εφαρμογή αποτελεσματικότερων και σωτήριων φαρμακευτικών και θεραπευτικών επιλογών, παρατείνουν το προσδόκιμο ζωής των ασθενών, μετά τη διάγνωση της Καρδιακής Ανεπάρκειας [4][7]. Κομμάτι αυτής της ανόδου αποτελεί επίσης και η καλύτερη πλέον αναγνώριση της Καρδιακής Ανεπάρκειας με Διατηρημένο Κλάσμα Εξώθησης, ως σημαντικού υποτύπου στην παθογένεια της Καρδιακής Ανεπάρκειας [7].

Σύμφωνα με ανασκόπηση του 2020, μελέτες έδειξαν πως στις ανεπτυγμένες χώρες ο επιπολασμός της Καρδιακής Ανεπάρκειας εκτιμάται στο 1% - 2% του γενικού πληθυσμού [7]. Ωστόσο, σε μετα-ανάλυση βασισμένη σε υπερηχογραφικά στοιχεία, ο επιπολασμός στον γενικό πληθυσμό ανεδείχθη σχεδόν διπλάσιος, στο 4,2%, αποδεικνύοντας ότι το ήμισυ των περιπτώσεων Καρδιακής Ανεπάρκειας παραμένει αδιάγνωστο, με το 76% των περιπτώσεων αυτών να αποτελεί περιπτώσεις Καρδιακής Ανεπάρκειας με Διατηρημένο Κλάσμα Εξώθησης [7]. Αντίστοιχα, η επίπτωση της Καρδιακής Ανεπάρκειας στις ανεπτυγμένες χώρες φτάνει σε 1 με 9 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα το χρόνο, με συνεχή καθοδική τάση [7]. Ειδικότερα, η μείωση αυτή φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες και στους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια με Ελαττωμένο Κλάσμα Εξώθησης, σε σχέση με τους άνδρες και τους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια με Διατηρημένο Κλάσμα Εξώθησης [7].

Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα επιδημιολογικά στοιχεία από τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2021, στην Ευρώπη, η αύξηση του επιπολασμού φτάνει το 1% σε ηλικίες <55 ετών, και μέχρι >10% σε ηλικίες άνω των 70 ετών [3]. Κατά αντιστοιχία, η επίπτωση της Καρδιακής Ανεπάρκειας αφορά 3/1000 ανθρώπους όλων των ηλικιακών ομάδων το

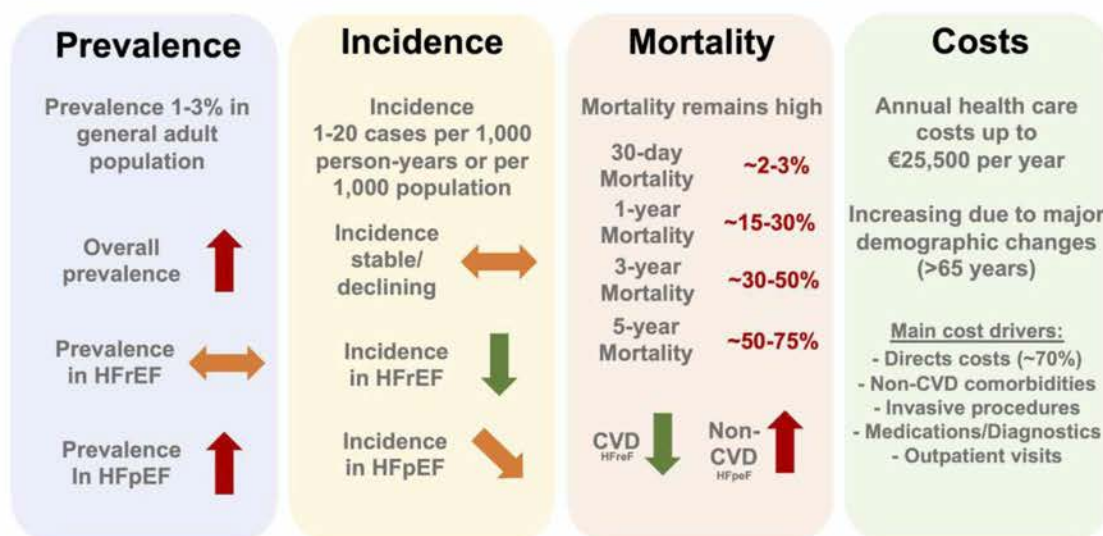
χρόνο ή αλλιώς 5/1000 ενήλικους ασθενείς το χρόνο [3]. Σύμφωνα με την έρευνα HFA Atlas, που συνέλλεξε δεδομένα από το 2018 μέχρι και το 2019, ο επιπολασμός στην Ελλάδα αφορά 10/1000 ανθρώπους, ενώ η επίπτωση 4/1000 ανθρώπους [8]. Ακόμη, ο επιπολασμός της Καρδιακής Ανεπάρκειας στις ΗΠΑ και στη Νότιο Αμερική αφορά το 2,4-3% και 1% αντίστοιχα, ενώ η επίπτωση στις ίδιες περιοχές αφορά 2,2-3,3 στους 1000 κατοίκους και 1,9 στους 1000 κατοίκους αντίστοιχα [4].

#### **1.1.4 Θνητότητα και Κόστος Νοσηλείας στην Καρδιακή Ανεπάρκεια**

Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία, η Καρδιακή Ανεπάρκεια παραμένει σημαντική αιτία θνητότητας και θνησιμότητας, με ποσοστό θνητότητας κοντά στο 50% στα 5 χρόνια [9] ενώ σύμφωνα με μια πρόσφατη μεγάλη μετα-ανάλυση η επιβίωση των ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια από κάθε αιτία εκτιμάται στο 87%, 73%, 57% και 35% στον 1, 2, 5 και 10 χρόνια αντίστοιχα [7]. Όσον αφορά στην αιτιολογία, μια σύγχρονη μελέτη ανέδειξε την διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και την μυοκαρδιοπάθεια προκαλούμενη από φάρμακα να κατέχουν τον μικρότερο και τον μεγαλύτερο, αντίστοιχα, κίνδυνο θανάτου από κάθε αιτία, ενώ οι ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια εξακολουθούν να κατέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου σε σχέση με τις άλλες μορφές Καρδιακής Ανεπάρκειας [10].

Συνεχώς αυξανόμενα διατηρούνται και τα ετήσια νοσήλια (πάνω από 25.500 ευρώ το χρόνο), που εκτιμώνται ότι θα υπερδιπλασιαστούν μέχρι το 2030. Αυτό οφείλεται κυρίως στην άνοδο του γηρασκόμενου πληθυσμού, καθώς και στην ύπαρξη πολλαπλών συννοσηροτήτων, με ανάδυση της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης ως κύριας μορφής του συνδρόμου αυτού [4][7].

## Global Burden of Heart Failure



EIKONA (1) : Επισκόπηση του παγκόσμιου φορτίου της Καρδιακής Ανεπάρκειας, νέα δεδομένα σχετικά με τον Επιπολασμό, την Επίπτωση, τη Θνητότητα και το Κόστος νοσηλείας παγκοσμίως [4]

### 1.1.5 Καρδιακή Ανεπάρκεια με Διατηρημένο Κλάσμα Εξώθησης

Στις μέρες μας, μεγάλη μερίδα των ασθενών που διαγιγνώσκονται με Καρδιακή Ανεπάρκεια εμφανίζουν Διατηρημένο Κλάσμα Εξώθησης [7]. Το κλινικό αυτό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, με υπερηχογραφικά όμως σημεία διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης [11].

Το προφίλ των ασθενών αυτών είναι πιο πιθανό να χαρακτηρίζεται από γυναίκες, μεγαλύτερης ηλικίας, παχύσαρκες, με προχωρημένη λειτουργική κλάση κατά New York Heart Association (NYHA), καρδιαγγειακές συννοσηρότητες (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, κολπική μαρμαρυγή, κυρίως πρόσφατης έναρξης) καθώς και μη καρδιαγγειακές (αναιμία, χρόνια νεφρική νόσος, χρόνιες πνευμονοπάθειες, υποθυρεοειδισμός, καρκίνος και άλλες) [5][11]. Αντίθετα, η κυριότερη μορφή Καρδιακής Ανεπάρκειας με χαμηλό κλάσμα εξώθησης παραμένει η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, επηρεάζοντας κυρίως άντρες όλου του ηλικιακού φάσματος, οι οποίοι εμφανίζουν μεγαλύτερη προδιάθεση στη στεφανιαία νόσο [5][9].

## **1.2 Ανεύρεση ενός προγνωστικού δείκτη στην Καρδιακή Ανεπάρκεια**

### **1.2.1 Σύγχρονοι στόχοι στην Καρδιακή Ανεπάρκεια**

Καθώς η Καρδιακή Ανεπάρκεια αποτελεί μία προοδευτικά επιδεινούμενη, χρόνια νόσο, με πολύ πτωχή πρόγνωση, οι στόχοι που τίθενται είναι πολλοί και σαφείς [4][12]. Μείζονος σημασίας είναι η βαθύτερη κατανόηση των αιτιών επανανοσηλείας των ασθενών αυτών, η εύρεση αποτελεσματικών θεραπειών, στοχευμένων στις ανάγκες του κάθε ασθενούς, η θεσμοθέτηση σαφών στρατηγικών πρόληψης, η βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών μέσω απλών αλλά αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών, καθώς επίσης και η μείωση του οικονομικού φορτίου νοσηλείας των ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια [4][12].

Στην παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία γίνεται εκτενής αναφορά στη βελτίωση της πρόγνωσης της έκβασης, μέσω της επιτακτικής ανάγκης εύρεσης ενός προγνωστικού δείκτη που θα προβλέπει εύκολα και με ασφάλεια τα κλινικά αποτελέσματα των ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια και θα αναγνωρίζει τους ασθενείς υψηλού κινδύνου, που θα μπορέσουν να επωφεληθούν από εξελιγμένες θεραπείες[12][13][14]. Υπάρχουν ποικίλες παράμετροι και βιοδείκτες που θα μπορούσαν να προταθούν για το στόχο αυτόν, ωστόσο οι περισσότερες είναι δαπανηρές και όχι εύκολα προσβάσιμες[15].

### **1.2.2. Το RDW ως νέος προγνωστικός δείκτης στην Καρδιακή Ανεπάρκεια**

Τις τελευταίες δεκαετίες, πληθώρα μελετών έχει αναδείξει την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της αύξησης του εύρους κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (Red blood cell Distribution Width-δείκτης RDW) με δυσμενή βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα κλινικά αποτελέσματα στους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια [12][16]. Σύμφωνα με τη διεθνή και την ελληνική βιβλιογραφία, μια υψηλή τιμή RDW αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου θνητότητας από κάθε αιτία, με υψηλό κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, καθώς και προγνωστικό δείκτη επανανοσηλείας στους ασθενείς με οξεία, χρόνια και προχωρημένη Καρδιακή Ανεπάρκεια [13][17][18].

Το αξιοσημείωτο στην ανακάλυψη αυτή αποτελεί το μειωμένο κόστος, η εύκολη πρόσβαση και η ευρεία χρήση της παραμέτρου αυτής, καθώς αποτελεί αναπόσπαστο

κομμάτι της καθιερωμένης γενικής εξέτασης αίματος [17]. Ο δείκτης εύρους κατανομής ερυθρών (RDW) αποτελεί μέτρο ανισοκυττάρωσης, δηλαδή ένα μέτρο της μεταβλητότητας του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που μέχρι πρότινος χρησιμοποιούνταν, ως επί το πλείστον, στην ταξινόμηση των αναιμιών και στη διαφορική διάγνωση της μικροκυτταρικής αναιμίας [12][17].

Ως εκ τούτου, στόχος της παρούσας εργασίας είναι η επιβεβαίωση ή η απόρριψη της ισχυρής προγνωστικής ικανότητας της παραμέτρου αυτής να προβλέπει τον κίνδυνο εμφάνισης δυσμενών αποτελεσμάτων στους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια, μέσω της μελέτης των μεταβολών του εύρους κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων – RDW στους ασθενείς αυτούς.

### **1.3 Απόδειξη της προγνωστικής αξίας του RDW στην Καρδιακή Ανεπάρκεια**

#### **1.3.1. Η Υπόθεση**

Ποικίλες μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν υποστηρίξει και αποδείξει την ισχυρή συσχέτιση του Εύρους Κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων – RDW με την πρόβλεψη της έκβασης των ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένης της Καρδιακής Ανεπάρκειας [18]. Έχει αποδειχθεί ότι το RDW προβλέπει τη θνητότητα σε ένα έτος μετά από ένα επεισόδιο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ παράλληλα υψηλές τιμές RDW προβλέπουν πτωχά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, ανεξαρτήτως από την αναιμική κατάσταση των ασθενών [11].

#### **1.3.2. Αναμενόμενα Αποτελέσματα**

Με βάση τα βιβλιογραφικά στοιχεία που παρατίθενται στην παρούσα διπλωματική εργασία, στόχος της προοπτικής αυτής μελέτης παρατήρησης είναι η επιβεβαίωση ή η απόρριψη της συσχέτισης του Εύρους Κατανομής Ερυθρών – RDW με τη δυσμενή έκβαση σε ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια.

Συγκεκριμένα, αναμένεται να αναδειχθεί, κατόπιν παρακολούθησης των ασθενών, πώς ο δείκτης RDW μεταβάλλεται στους ασθενείς με Οξεία και Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια, από την πρώτη εκτίμηση κατά τη προσέλευση στο Τμήμα Επειγόντων

Περιστατικών, πρώτον, μέχρι το εξιτήριο και, δεύτερον, μέχρι την επανεκτίμηση κατά το Follow-up στους δύο μήνες. Ακόμη, θα διερευνηθεί με ποιον τρόπο η μεταβολή του επηρεάζει την πρόγνωση των ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια, γεγονός που αντικατοπτρίζει το ποσοστό των ασθενών που θα φτάσουν ή όχι στο σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο.

Επιπλέον, επιδιώκεται η απόδειξη της υπόθεσης πως η αύξηση της τιμής του RDW, σε συνδυασμό με άλλες αιματολογικές, υπερηχογραφικές, και κλινικές παραμέτρους, σχετίζεται ισχυρά και προβλέπει τον κίνδυνο δυσμενούς έκβασης στους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ή χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια, με πρωτεύον καταληκτικό σημείο τον καρδιαγγειακό θάνατο ή θάνατο από κάθε αιτία, και τις επανανοσηλείες λόγω οξείας απορρύθμισης ή προοδευτικά επιδεινούμενης χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας, οποιοδήποτε συνέβαινε πρώτο.

Τέλος, θα μελετηθεί πώς η παράμετρος αυτή συσχετίζεται με τις μεταβολές άλλων προγνωστικών δεικτών όπως το BNP, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ο λόγος E/E' της διαμυοειδικής ροής και η εξάλεπτη δοκιμασία κόπωσης, ενώ επίσης θα μελετηθεί κατά πόσο το RDW και κυρίως το Δ-RDW αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα πρώιμης καρδιαγγειακής θνητότητας σε σχέση με τις άλλες μελετώμενες παραμέτρους.

## **1.4 Συνοπτική περιγραφή Ερευνητικού Πρωτοκόλλου**

Για την απόδειξη της προαναφερθείσας υπόθεσης, το ερευνητικό πρωτοκόλλο ήταν το ακόλουθο. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο τριτοβάθμιο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γεώργιος Παπανικολάου», και συνέλεξε στοιχεία 50 συνεχόμενων ασθενών, άνω των 18 ετών, που εισήχθησαν από το Τμήμα των Επειγόντων Περιστατικών με συμπτώματα Οξείας Νεοδιαγνωσθείσας Καρδιακής Ανεπάρκειας ή Οξείας Απορρύθμισης ή Προοδευτικά Επιδεινούμενης Χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας, με διατηρημένο, μετρίως επηρεασμένο ή χαμηλό κλάσμα εξώθησης, και έχριζαν νοσηλείας, στο διάστημα από 15 Ιουλίου 2022 μέχρι και 30 Νοεμβρίου 2022. Οι βασικές παράμετροι που μετρήθηκαν και αξιολογήθηκαν ήταν η κλινική εκτίμηση του ασθενούς, όπως προκύπτει από το ιστορικό, τη λειτουργική κλάση κατά New York Heart Association, το βάρος σώματος και τις συννοσηρότητες (αρτηριακή υπέρταση,

σακχαρώδης διαβήτης, κολπική μαρμαρυγή, κάπνισμα, στεφανιαία νόσος). Ακόμη, καταγράφηκαν εργαστηριακές παράμετροι, όπως ο αιματολογικός δείκτης του εύρους κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW)(λαμβάνόμενο από τη γενική εξέταση αίματος ρουτίνας), το νατριουρητικό πεπτίδιο BNP, η νεφρική λειτουργία, και πολλές άλλες. Επιπλέον, καταγράφηκαν και υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες όπως το Κλάσμα εξώθησης της Αριστερής Κοιλίας και ο λόγος E/E' της διαμυοειδικής ροής. Τέλος, εκτιμήθηκε η λειτουργική ικανότητα κόπωσης όπως αυτή εκτιμάται με την εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (6MWT).

Η συλλογή των προαναφερθέντων στοιχείων έγινε κατά την εισαγωγή των ασθενών από το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών στην Καρδιολογική Κλινική καθώς και κατά την επαναξιολόγηση (follow-up) στους δύο μήνες μετά την εισαγωγή τους στην Καρδιολογική Κλινική. Ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο ορίστηκε ο θάνατος από κάθε αιτία και η επανανοσηλεία για απορρύθμιση Καρδιακής Ανεπάρκειας, μέχρι το χρόνο της επαναξιολόγησης στους δύο μήνες.

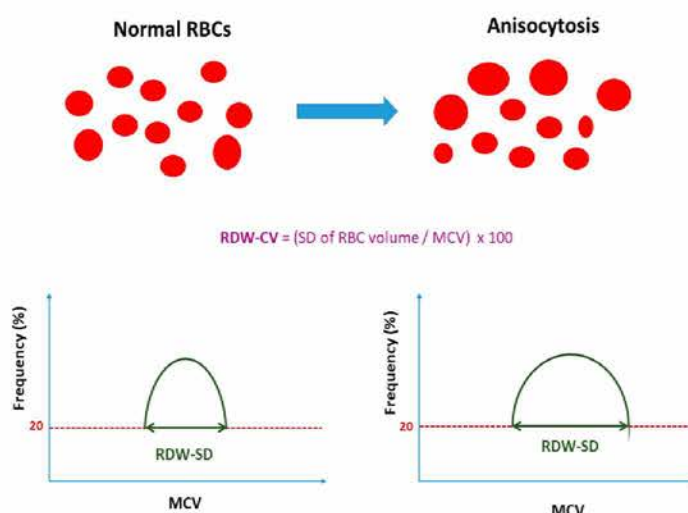
Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με αιμοσφαιρίνη < 10g/DL, ασθενείς που έλαβαν αναπλήρωση με B12, φυλλικό οξύ, πρόσφατη μετάγγιση αίματος ή ενδοφλέβιο σίδηρο (τους τελευταίους 3 μήνες), ασθενείς με σήψη, ενεργό καρκίνο, νεφρική ανεπάρκεια υπό τεχνητό νεφρό, άνοια, μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, και ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο τους τελευταίους τρεις μήνες.

Για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας ελήφθη έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου, ενώ δεν ζητήθηκε έγκριση από τους συμμετέχοντες ασθενείς καθώς η παρούσα μελέτη αποτελεί απλή μελέτη παρατήρησης.

## 1.5Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

### 1.5.1.Τι είναι το RDW?

Το εύρος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων- RDW αποτελεί έναν αξιόπιστο, ποσοτικό δείκτη ανισοκυττάρωσης, αντισταθμίζοντας την ποικιλομορφία του μεγέθους του πληθυσμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων[17]. Η παράμετρος αυτή μπορεί να εκφραστεί είτε σε απόλυτη τιμή ως η τυπική απόκλιση (Standard Deviation - SD) του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW - SD), η οποία μετράται υπολογίζοντας το πλάτος σε επίπεδο ύψους 20% στο ιστόγραμμα κατανομής του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων [19], είτε ως συντελεστής διακύμανσης (Coefficient of Variation - CV) του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW - CV) [20]. Ο τελευταίος έχει πλέον καθιερωθεί να υπολογίζεται διαιρώντας την τυπική απόκλιση του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων με το μέσο όγκο ερυθρών αιμοσφαιρίων, πολλαπλασιαζόμενο επί 100, για να εκφραστεί ως ποσοστό ( $\text{RDW-CV} = \text{RDW-SD} / \text{MCV} \times 100$ ) [19][20].



Εικόνα (2) : Ορισμός και Υπολογισμός του εύρους κατανομής ερυθρών. Στην περίπτωση της ανισοκυττάρωσης, το RDW αυξάνεται. [18]

Οι φυσιολογικές τιμές κυμαίνονται μεταξύ  $90 \pm 10$  fL για το MCV, από 39-46 fL [18] για το RDW-SD και  $13.4 \pm 1.2$  για το RDW-CV, οι οποίες όμως συχνά μπορεί να μεταβάλλονται ανάλογα με τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους και τους διάφορους αυτοματοποιημένους αιματολογικούς αναλυτές που κυκλοφορούν στο εμπόριο[20][21]. Ως εκ τούτου κάθε εργαστήριο, ανάλογα με τον αυτοματοποιημένο αναλυτή που

χρησιμοποιεί, έχει καθιερώσει τις δικές του ακριβείς τιμές αναφοράς της παραμέτρου αυτής [22].

### **1.5.2.Μέχρι πρότινος χρήση του RDW**

Ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του 1980, το εύρος κατανομής ερυθρών είχε προταθεί και χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη, σε συνδυασμό με τον μέσο όγκο των ερυθρών (MCV), στην ταξινόμηση και υποκατηγοριοποίηση των αναιμιών, όπως παραδείγματος χάρη στη διάκριση της σιδηροπενικής αναιμίας από την ετερόζυγο β θαλασσαιμία[11][21]. Πρωτοπαθείς παθήσεις του μυελού των οστών καθώς και γενετικές ανωμαλίες, όπως η απλαστική αναιμία και οι διάφορες θαλασσαιμίες αντίστοιχα, εμφανίζουν φυσιολογική τιμή RDW. Αντίθετα, οι διάφορες διατροφικές ελλείψεις βιταμινών καθώς και η σιδηροβλαστική αναιμία, συνδέονται με μεγαλύτερο βαθμό ανισοκυττάρωσης, και μάλιστα με πρόωμη αύξηση του RDW, ανεξαρτήτως της ύπαρξης αναιμίας εξ αρχής, χωρίς απαραίτητα μεταβολή του MCV στα αρχικά στάδια της αναιμίας [19][21]. Λόγω της μεγάλης αποδοχής αυτού του είδους κατάταξης και διαφορικής διάγνωσης, ο δείκτης RDW προστέθηκε, την εποχή εκείνη, στην ρουτίνα πολλών εργαστηρίων, αποτελώντας πλέον σήμερα αναπόσπαστο κομμάτι της γενικής εξέτασης αίματος [23].

Έκτοτε, ο δείκτης αυτός εξετάστηκε σε πολλές μελέτες ασθενών και επανειλημμένως αποδείχθηκε πως μπορεί να προβλέψει τη θνητότητα σε πληθώρα παθολογικών καταστάσεων όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η περιφερική αγγειακή νόσος, η πνευμονική υπέρταση, η χρόνια πνευμονική νόσος, το τραύμα και η σήψη [17][18][24]. Πρώτη η μελέτη CHARM απέδειξε την ισχυρή προγνωστική αξία του RDW στη δυσμενή έκβαση των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ανάμεσα σε 36 άλλες εργαστηριακές μεταβλητές [25].

### 1.5.3. Από τι επηρεάζεται η τιμή του RDW?

Όπως έχει αναφερθεί, οι υψηλές τιμές του RDW υποδεικνύουν την παρουσία μεγάλης ετερογένειας στο μέγεθος των ερυθρών αιμοσφαιρίων [11]. Ως εκ τούτου, οποιαδήποτε διαταραχή οδηγεί σε μη αποδοτική ερυθροποίηση ή αυξημένη καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, προκαλώντας ανισοκυττάρωση, συνδέεται με αύξηση της τιμής του RDW [17][26]. Αξίζει ακόμη να αναφερθεί πως η μείωση της τιμής του RDW δεν είναι συνηθισμένη, και δεν φαίνεται να έχει κλινική σημασία [19][20].

Έχουν περιγραφεί πολλές αιματολογικές παθήσεις που σχετίζονται με αυξημένες τιμές του RDW. Τέτοιες είναι, αφενός, οι διατροφικές ελλείψεις όπως η έλλειψη σιδήρου, η έλλειψη βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος, και αφετέρου, οποιαδήποτε δυσλειτουργία του μυελού των οστών, η αιμολυτική αναιμία, η κληρονομική σφαιροκυττάρωση, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, κ.α. [11][22]. Ιδιαίτερη μορφή αποτελεί η μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, με την χαρακτηριστική παρουσία σχιστοκυττάρων στο επίχρισμα περιφερικού αίματος, με στοιχεία να την ενοχοποιούν για αξιοσημείωτη αύξηση του RDW σε έναν στους 10 ασθενείς με προσθετική βαλβίδα [21].

Διάφορες μελέτες αναδεικνύουν, επίσης, τη συσχέτιση των αυξημένων τιμών RDW με παθήσεις όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ο καρκίνος (ιδίως του παχέος εντέρου), η χρόνια νεφρική νόσος, η χρόνια ηπατική νόσος, το μεταβολικό σύνδρομο και τα αυτοάνοσα νοσήματα [11][22]. Επιπλέον, από τα διαθέσιμα δεδομένα έχει προταθεί η συσχέτιση της αύξησης της τιμής του RDW με τη χορήγηση ερυθροποιητίνης, την μεγάλη ηλικία (ιδίως μετά την ηλικία των 60 ετών) [22], τη μαύρη φυλή, τη φυσική άσκηση καθώς και την εγκυμοσύνη, ενώ η συσχέτιση μεταξύ ανισοκυττάρωσης και φύλου παραμένει αμφίλογη στις διάφορες επιδημιολογικές έρευνες [19]. Σημαντικό παράγοντα αύξησης της τιμής του RDW αποτελεί ακόμη η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων [14][21]. Τέλος, χαρακτηριστική είναι η συσχέτιση του RDW με τη συστηματική φλεγμονή [26].

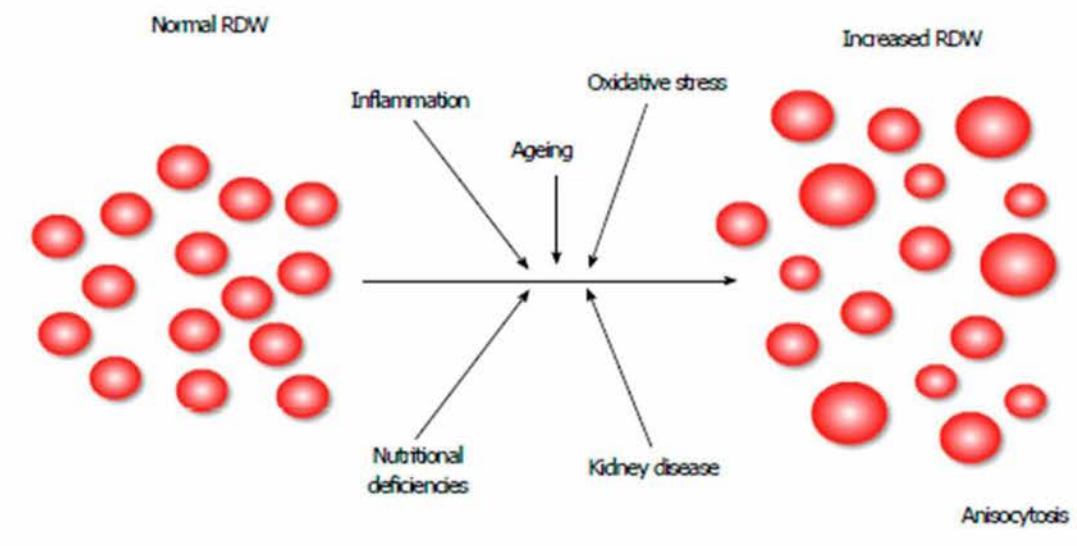
#### 1.5.4.Συσχέτιση του RDW με τη φλεγμονή

Η ανισοκυττάρωση αντανακλά σε σημαντικό βαθμό τη διαταραχή στην ομοιόσταση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, μέσω της μη αποδοτικής ερυθροποίησης και κατ' επέκταση της μειωμένης επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων [13]. Έχει προταθεί πως η διαταραχή αυτή οφείλεται κατά βάση στη φλεγμονή, στο οξειδωτικό στρες, στη βράχυνση του μήκους των τελομερών μέσω της διαδικασίας γήρανσης, στην πτωχή σε βιταμίνες διατροφή, την επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, τη δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση, με άμεση συνέπεια την αύξηση του RDW[13].

Όσον αφορά στη φλεγμονή, ιδιαίτερη σύνδεση αναγνωρίστηκε ανάμεσα στη φλεγμονή και στην ανισοκυττάρωση, καθώς οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες επιδρούν συνήθως άμεσα και ανασταλτικά στο μυελό των οστών, με πρώιμη απελευθέρωση άωρων ερυθροκυττάρων [20][27][28]. Ακόμη, έχει αναφερθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του RDW και φλεγμονωδών δεικτών όπως η hs -CRP[27], η TKE [27][29], η IL-6, τα λευκά αιμοσφαίρια και το ινωδογόνο, σε αντίθεση με τον παράγοντα νέρωσης όγκων - TNFa[16][18].

Πέρα από τη φλεγμονώδη διαδικασία, έχει προταθεί πως και η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος οδηγεί σε αύξηση του RDW, μέσω παρεμπόδισης της ωρίμανσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων[18]. Αυτό συμβαίνει λόγω της στενής αλληλεπίδρασης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος με τον μυελό των οστών, με οποιαδήποτε διαταραχή στην επικοινωνία μεταξύ τους να επηρεάζει αρνητικά την αιμοποιητική και ανοσολογική του απάντηση [18].

Επομένως, ο δείκτης RDW ευκρινώς αντανακλά τόσο τη δυσλειτουργία του μυελού των οστών όσο και τη συστηματική φλεγμονή, καταστάσεις οι οποίες ανευρίσκονται στην Καρδιακή Ανεπάρκεια και συνδέονται με δυσμενή έκβαση στους ασθενείς αυτούς[17].



Εικόνα (3) : Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πρόκλησης ανισοκυττάρωσης [20]

#### 1.5.5. Η φλεγμονή, κοινός παθοφυσιολογικός παράγοντας της αύξησης RDW και της Καρδιακής Ανεπάρκειας

Ένα μεγάλο κομμάτι της πρόσφατης βιβλιογραφίας έχει αναδείξει την ισχυρή συσχέτιση της αναιμίας και της ανισοκυττάρωσης με δυσμενείς εκβάσεις στην Καρδιακή Ανεπάρκεια, λόγω του γεγονότος ότι οι δύο αυτές παθήσεις μοιράζονται κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς [16][18]. Μηχανισμοί που έχουν προταθεί είναι η φλεγμονή, η ενεργοποίηση νευροορμονικών μηχανισμών, το οξειδωτικό στρες, οι διατροφικές ελλείψεις βιταμινών, η ανεπαρκής παραγωγή ερυθροποιητίνης, η μειωμένη κινητοποίηση και απόδοση σιδήρου (κυρίως ως συνέπεια της αναιμίας χρόνιας νόσου), η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ( $GFR < 55 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) (17)[22] και η επίδραση των συννοσηροτήτων [11][14]. Όλοι οι μηχανισμοί, που μπορούν να οδηγήσουν σε αναιμία, διαταραχή στην αιμοποίηση, ανισοκυττάρωση και αύξηση του RDW, συχνά συνυπάρχουν και στους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια [13][16][30] και συνδέονται με σοβαρή νόσο και χειρότερη πρόγνωση (25)[26]. Ωστόσο, ο σαφής παθοφυσιολογικός μηχανισμός αύξησης του RDW (ανισοκυττάρωσης) στην Καρδιακή Ανεπάρκεια [18][20] και ο μηχανισμός που συνδέει την αυξημένη αυτή τιμή με τη θνητότητα και τη θνησιμότητα, παραμένει ασαφής [28][31].

Η Καρδιακή Ανεπάρκεια συνδέεται άμεσα με την ενεργοποίηση μονοπατιών μεσολαβούμενων από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (όπως η ιντερλευκίνη 6, η

ιντερλευκίνη 1β, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων [32]), που απευθείας επηρεάζουν τον μυελό των οστών και το μεταβολισμό του σιδήρου, απελευθερώνοντας πρώιμα ερυθροκύτταρα στην περιφέρεια και επηρεάζοντας την έκβαση [14][18]. Ακόμη, από την Καρδιακή Ανεπάρκεια ενεργοποιούνται άμεσα το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και νευροορμονικοί μηχανισμοί, οι οποίοι επιδρούν απευθείας στη λειτουργία του μυελού των οστών, με συνέπεια, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, την αιμοποιητική και ανοσιακή απόκλιση και την περαιτέρω εξέλιξη της νόσου [18][33].

## **1.6 Ανοιχτά Ζητήματα στη χρήση του RDW**

Πληθώρα μελετών σήμερα έχει αναδείξει το δείκτη Εύρος Κατανομής Ερυθρών (RDW) ως ένα σημαντικό προγνωστικό εργαλείο στην κλινική πράξη, με μεγάλη ικανότητα πρόβλεψης της δυσμενούς έκβασης σε ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια. Ωστόσο, υπάρχει κι ένας σημαντικός αριθμός αντικρουόμενων μελετών, από τις οποίες δεν είναι ξεκάθαρο αν οι μεταβολές του RDW μπορούν να συσχετισθούν με την έκβαση, ενώ ταυτόχρονα αναδεικνύουν ορισμένα ανοιχτά ζητήματα και περιορισμούς της χρήσης του RDW, που ακόμη δεν έχουν διερευνηθεί και απαντηθεί.

### **1.6.1 RDW-CV ή RDW-SD ;**

Ορισμένα απ αυτά τα ανοιχτά ζητήματα είναι, πρώτον, το γεγονός ότι δεν υπάρχει διεθνής και κοινή συναίνεση στον τρόπο που θα υπολογίζεται το RDW (standard deviation ή coefficient of variation) και ποια από τις δύο παραμέτρους θα χρησιμοποιείται ως βιοδείκτης [18]. Μέχρι και σήμερα δεν υπάρχει κοινή αποδοχή για το αν το RDW πρέπει να εκφράζεται ως τυπική απόκλιση (SD) ή ως συντελεστής διακύμανσης (CV) του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων [22].

Στο πλαίσιο αυτό, ο δρ. Horne και οι συνεργάτες του, βασιζόμενοι στα αποτελέσματα της μελέτης τους το 2015, απέδειξαν ότι το RDW-SD εμφάνιζε ανωτερότητα και ισχυρότερη συσχέτιση με την θνητότητα από κάθε αιτία σε σχέση με το RDW-CV[24]. Η θεωρία αυτή αρχικά βασίστηκε στην εξάρτηση του RDW-CV από το μέσο όγκο ερυθρών, καθώς το τελευταίο αποτελεί παρονομαστή στον υπολογισμό του πρώτου [22][24]. Ακόμη φάνηκε πως το 1SD –RDW ήταν ανεξάρτητο από όλες τις άλλες παραμέτρους της γενικής εξέτασης αίματος και άλλες μεταβλητές [24].

Δεύτερον, δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα κοινές και διεθνείς τιμές αναφοράς, καθώς η τιμή του RDW εξαρτάται από τη μέθοδο υπολογισμού αλλά και από τον αναλυτή που χρησιμοποιείται[18][22].

#### **1.6.2. Σύνδεση RDW με τη φλεγμονή και την Καρδιακή Ανεπάρκεια**

Τρίτον, όσον αφορά τη συσχέτιση του RDW με τη φλεγμονή, ο δρ. Lippi και οι συνεργάτες του, το 2009, ανέδειξαν ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ του RDW και 2 φλεγμονωδών δεικτών, της hs-CRP και της TKE [27]. Η συσχέτιση αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική ακόμη και μετά τον αποκλεισμό των ασθενών με αναιμία [27]. Το 2010, ο δρ. Allen και οι συνεργάτες του επίσης υποστήριζαν πως υψηλότερη τιμή RDW φαίνεται να αντανakλά βιοχημικά στοιχεία αυξημένης φλεγμονής και διαταραγμένης κινητοποίησης του σιδήρου, υποδηλώνοντας ότι η υψηλή τιμή RDW μπορεί να αποτελεί σημαντικό στοιχείο στην παθοφυσιολογική εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας [16].

Το αποτέλεσμα των μελετών αυτών όμως έρχεται σε αντίθεση με τη μελέτη των δρ. Pascual et al το 2009, οι οποίοι βρήκαν αδύναμη συσχέτιση μεταξύ CRP και RDW[26]. Στην άποψη αυτή προσχωρεί και η μελέτη των δρ, Van Kimmenade et al. το 2010 από την οποία δεν προέκυψε αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ υψηλών τιμών RDW με την παρουσία φλεγμονής, διατροφικών ελλείψεων ή μετάγγισης [32]. Το ίδιο ισχύει με τη μελέτη των Lappe et al. το 2011 οι οποίοι ανέδειξαν πως η CRP επηρεάζει ελάχιστα τη συσχέτιση του RDW με τη θνητότητα [31]. Τέλος, το 2021, ο δρ. Ξανθόπουλος και οι συνεργάτες του, υποστήριξαν, και από την πλευρά τους, πως φλεγμονώδεις βιοδείκτες όπως τα λευκά αιμοσφαίρια και η CRP δεν σχετίζονται ή σχετίζονται ασθενώς, αντίστοιχα, με το RDW οπότε και δεν συμπεριλήφθηκαν στο τελικό μοντέλο της μελέτης [28].

Από την άλλη πλευρά, το 1983 ο δρ Bessman και οι συνεργάτες του απέδειξαν πως οι διατροφικές ελλείψεις, όπως η σιδηροπενία, η έλλειψη βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος, προκαλούν πάντα αύξηση της εύρους κατανομής των ερυθρών, ανεξαρτήτως συνυπάρχουσας αναιμίας και παρά τις φυσιολογικές τιμές του μέσου όγκου των ερυθρών[21]. Επιπλέον, μέχρι και σήμερα παραμένει ασαφής ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός της αύξησης του RDW στην καρδιακή ανεπάρκεια [18][34].

### **1.6.3 Ενδονοσοκομειακή μεταβολή του RDW**

Η ενδονοσοκομειακή μεταβολή του RDW ως προγνωστικός δείκτης παραμένει αμφιλεγόμενη. Αρχικές μελέτες έδειξαν πως το Δ-RDW κατά τη νοσηλεία στο νοσοκομείο παρείχε μεγαλύτερη προγνωστική ικανότητα για πρόβλεψη της έκβασης, σε σχέση με μία μοναδική τιμή στην εισαγωγή ή το εξιτήριο [34][35]. Σε πλήρη αντίθεση, η μελέτη του δρ. Ξανθόπουλου και των συνεργατών του, το 2019, απέδειξε πως οι τιμές του RDW κατά τη διάρκεια της νοσηλείας δεν αναμένεται να μεταβληθούν, ειδικά όταν η νοσηλεία είναι βραχεία [29].

### **1.6.4 Λοιπά Ζητήματα**

Επιπρόσθετα, υπάρχουν ασαφή δεδομένα για τη χρήση του RDW στην καθοδήγηση της θεραπείας στους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια [18], ενώ παράλληλα δεν έχει βρεθεί συγκεκριμένη θεραπεία που να μειώνει αποτελεσματικά την τιμή του RDW[22]. Ακόμη, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα της προγνωστικής συμβολής του RDW στον τομέα της καρίδο – ογκολογίας [18].

## **1.7 Βιβλιογραφική Τεκμηρίωση της προγνωστικής αξίας του RDW**

### **1.7.1.Μελέτη CHARM : Η Αρχή**

Το 2006, η μελέτη CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) εξέτασε τη συσχέτιση μεταξύ αιμοσφαιρίνης, κλινικών/εργαστηριακών παραμέτρων και έκβασης σε 2653 τυχαιοποιημένους, συμπτωματικούς ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, μέσω πολυμεταβλητών αναλύσεων[25]. Με την ολοκλήρωσή της, ανέδειξε για πρώτη φορά την προγνωστική αξία της αναιμίας στους ασθενείς αυτούς, ανεξαρτήτως κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας [14]. Η μεγάλη αξία της μελέτης CHARM έγκειται στο γεγονός ότι ήταν η μοναδική, μεγάλη προοπτική μελέτη, ανάμεσα σε πληθώρα προοπτικών μελετών στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, που συμπεριέλαβε και ανέλυσε ένα ευρύ φάσμα εργαστηριακών δεικτών συσχετίζοντάς τους με την πρόγνωση των ασθενών αυτών [14][25]. Αξιοσημείωτη είναι ακόμη η διαπίστωση πως υψηλότερες τιμές RDW συσχετίζονται ισχυρότερα με τη θνητότητα και τις επανανοσηλείες σε σχέση με

χαμηλότερες τιμές, ενώ ταυτόχρονα το RDW συμπεριλήφθηκε στους ισχυρότερους προγνωστικούς δείκτες, με εξαιρέσεις την ηλικία και την καρδιομεγαλία να εμφανίζουν καλύτερη ανεξάρτητη συσχέτιση με την έκβαση [14][17].

### **1.7.2. Το RDW στη Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια**

Μετά τη δημοσίευση της μελέτης CHARM, Ο δρ. Felker και οι συνεργάτες του, το 2007 επεδίωξαν να ταυτοποιήσουν νέους εργαστηριακούς προγνωστικούς δείκτες για τους ασθενείς με Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια, βασιζόμενοι στα αποτελέσματα του προγράμματος CHARM[14]. Μετά την ανάλυση των δεδομένων αυτών και τη δημιουργία μια νέας βάσης δεδομένων, γνωστή ως Duke Databank, υπήρξαν οι πρώτοι που ταυτοποίησαν και επιβεβαίωσαν την υπόθεση πως το αυξημένο RDW αποτελεί έναν καινούριο, ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αυξημένης θνητότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς με χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια[14]. Συγκεκριμένα, από την επεξεργασία των δεδομένων φάνηκε πως κάθε αύξηση του RDW κατά 1 SD συνδεόταν με 17% αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ή επανανοσηλείας για Καρδιακή Ανεπάρκεια και 12% αυξημένο κίνδυνο θανάτου από κάθε αιτία [14][20][22].

Ακόμη, κατέληξαν πως το RDW φάνηκε να συσχετίζεται στατιστικά ισχυρότερα με την έκβαση σε σχέση με άλλες ευρέως διαδεδομένες παραμέτρους κινδύνου, όπως η λειτουργική κλάση κατά NYHA, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και η νεφρική λειτουργία[14]. Παράλληλα, από τις κλινικές μεταβλητές μόνο η ηλικία και η καρδιομεγαλία έδειξαν ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση με την έκβαση [14].

Το 2009, Ο δρ. Forhecz και οι συνεργάτες του σε μια ακόμη προοπτική μελέτη επιβεβαίωσαν τις παρατηρήσεις του δρ Felker και των συνεργατών του, αποδεικνύοντας πως το RDW ήταν ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας δυσμενούς έκβασης στους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια, εμφανίζοντας ανεξάρτητη και ισχυρότερη στατιστική σχέση με τη θνητότητα από κάθε αιτία συγκριτικά με το NTproBNP[36]. Ακόμη, υποστήριξαν πως η αιμοσφαιρίνη ήταν μη σημαντικός προγνωστικός παράγοντας έκβασης συγκριτικά με το RDW και NTproBNP, καθώς και ότι το RDW διαφαίνεται ως διακεκριμένος δείκτης αναιμίας χρονίας νόσου που επιπλέκεται με σιδηροπενία στους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια [36].

Στην ίδια πορεία κινήθηκαν και τα αποτελέσματα της μελέτης των δρ. Allen και συνεργατών, το 2010 που, με τη σειρά τους, απέδειξαν την ισχυρή συσχέτιση του RDW με την πρόγνωση των ασθενών με Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια (θνητότητα από κάθε αιτία και επανανοσηλεία), ακόμη και μετά την συνεκτίμηση άλλων ευρέως χρησιμοποιούμενων παραμέτρων [16].

### **1.7.3 Το RDW στην Οξεία Απορρύθμιση Καρδιακής Ανεπάρκειας**

Το 2009, Ο δρ. Pascual και οι συνεργάτες του, σε μια προοπτική μελέτη, εξέτασαν πρώτοι την προγνωστική αξία του RDW στην μακροπρόθεσμη έκβαση ασθενών με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας, σε σύγκριση με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και την αναιμική κατάσταση [26]. Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα της μελέτης CHARM και απέδειξαν ότι υψηλότερες τιμές RDW κατά το εξιτήριο συνδέονταν με δυσμενέστερη μακροπρόθεσμη έκβαση, ανεξαρτήτως από τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και την αναιμική κατάσταση [26]. Ακόμη, ανέδειξαν συσχέτιση ανάμεσα στο RDW και τη σοβαρότητα της Καρδιακής Ανεπάρκειας, βασισμένη στη λειτουργική κλάση κατά NYHA, ενώ, αντίθετα με προηγούμενες μελέτες (dr Lippi et al, 2009), βρήκαν αδύναμη συσχέτιση μεταξύ RDW και CRP. Τέλος, αποδείχθηκε ότι το RDW ήταν καλύτερος και πρωιμότερος προγνωστικός δείκτης της έκβασης από την αιμοσφαιρίνη, προτού εκείνη επηρεαστεί, καθώς αντανάκλα τα αρχικά βήματα στην διαδικασία της αναιμίας [26].

Λίγο αργότερα, το 2010 ο δρ. van Kimmenade και οι συνεργάτες του επίσης απέδειξαν τη σημαντική συσχέτιση μεταξύ υψηλού RDW και θνητότητας στον 1 χρόνο στους ασθενείς με επεισόδιο Οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας, ενώ για πρώτη φορά ανέδειξαν ότι η συσχέτιση αυτή παραμένει σημαντική, ανεξαρτήτως της τιμής του BNP και της φλεγμονώδους κατάστασης [32][37]. Επομένως, ο συνδυασμός αυτών των δύο διαγνωστικών δεικτών αποτελεί ισχυρό προγνωστικό εργαλείο, με την αύξηση και των δυο δεικτών να υποδεικνύει υψηλή θνητότητα ενώ με τη μείωσή τους, καλύτερα αποτελέσματα[32].

Το 2013, ο δρ. Ferreira και οι συνεργάτες του απέδειξαν πως το αυξημένο RDW κατά την εισαγωγή και η αύξηση του NTproBNP τις τρεις πρώτες μέρες της θεραπείας προβλέπουν ισχυρά τη μειωμένη διουρητική απάντηση[38]. Σημαντική ακόμα ήταν και η απόδειξη της προγνωστικής ικανότητας του RDW, κατά την εισαγωγή από τα ΤΕΠ,

για πρόβλεψη της πρώιμης θνητότητας των ασθενών με οξεία δύσπνοια, ανεξαρτήτως αιτίας, από τον δρ. Hong και τους συναδέλφους του, το 2012[39].

Ο δρ. Σωτηρόπουλος και οι συνεργάτες του, το 2016, απέδειξαν πρώτοι την προγνωστική αξία του RDW στους ασθενείς με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, υποδεικνύοντας πως το RDW μπορεί να βοηθήσει στη διαστρωμάτωση κινδύνου ήδη από την εισαγωγή [40], ενώ ταυτόχρονα υψηλές τιμές RDW συνδέονται με αυξημένη θνητότητα στον ένα χρόνο [37][40].

Ο δρ. Turcato και οι συνεργάτες του, το 2018, έδειξαν πως ο συνδυασμός του RDW με ευρέως χρησιμοποιούμενες παραμέτρους όπως το BNP, η κρεατινίνη, το νάτριο, το χλώριο, μπορεί να βελτιώσει την προγνωστική ικανότητα για θνητότητα σε 30 μέρες των ασθενών που εισάγονται απ τα ΤΕΠ με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας [37].

Ακόμη, το 2017, ο δρ. Ξανθόπουλος και οι συνεργάτες του απέδειξαν τη σημαντική προγνωστική αξία του RDW στους διαβητικούς ασθενείς με οξεία απορρύθμιση Καρδιακής Ανεπάρκειας και διερεύνησαν τις μακροπρόθεσμες μεταβολές του RDW στους ασθενείς αυτούς [41]. Ακόμη, απέδειξαν πως οι μακροπρόθεσμες μεταβολές του RDW εμφανίζουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια, γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στο υψηλότερο φλεγμονώδες φορτίο των ασθενών και με τις δύο συννοσηρότητες [41]. Λίγο αργότερα, το 2021, απέδειξαν ακόμη ότι το RDW ήταν σημαντικά αυξημένο στους ηλικιωμένους νοσηλευόμενους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, γεγονός που συσχετίστηκε τόσο με την ύπαρξη αναιμίας όσο και με την οξεία απορρύθμιση Καρδιακής Ανεπάρκειας και την Κολπική Μαρμαρυγή[28].

#### **1.7.4 Συσχέτιση με υπερηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους**

Το 2009, ο δρ. Oh και οι συνεργάτες του μελέτησαν πρώτοι τη συσχέτιση του RDW με αιμοδυναμικές υπερηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους στους ασθενείς με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας [42]. Ανακάλυψαν μια καινούρια, και ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες κινδύνου, συσχέτιση των υψηλών τιμών RDW με τον αυξημένο λόγο E/E' στους ασθενείς αυτούς [42], γεγονός που σχετίζεται με

αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και πτωχή πρόγνωση, ανεξαρτήτως κλάσματος εξώθησης [43]. Ακόμη, απέδειξαν ότι το RDW ήταν σημαντικά συνδεδεμένο με άλλες υπερηχογραφικές παραμέτρους, όπως το LAVI (Left Atrial Volume Index) και το E vel (Peak Velocity of early diastolic filling) στους ασθενείς με Οξεία Καρδιακή Ανεπάρκεια, και πως θα μπορούσε να αποτελεί καινούριο προγνωστικό δείκτη αυξημένων πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, ανεξάρτητα από το NTproBNP, στους ασθενείς αυτούς [42]. Τέλος, για πρώτη φορά, απέδειξαν πως το RDW είναι συγκρίσιμο και εμφανίζει προσθετική αξία με το NTproBNP στην πρόβλεψη τις τιμές E/E' της διαμυτροειδικής ροής >15 στους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια [42].

Ο δρ.Celik και οι συνεργάτες του, το 2012 απέδειξαν, επίσης, ότι η τιμή του RDW είναι αυξημένη στους ασθενείς με διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια και πως υψηλότερες τιμές RDW συνδέονται με υψηλότερες τιμές NTproBNP και αυξημένες πιέσεις πλήρωσης αριστερής κοιλίας[11]. Αναφέρουν πως το γεγονός αυτό πιθανότατα συνδέεται με αυξημένη νευροορμονική ενεργοποίηση, διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, και αυξημένες πιέσεις πλήρωσης, παρά με την αυξημένη φλεγμονή[11]. Οι ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία εμφάνισαν υψηλότερες τιμές RDW[11], γεγονός που είχε αρχικά υποστηριχθεί από τους Forchez et al. το 2009, θεωρώντας την επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ως πιθανό μηχανισμό αύξησης του RDW στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με ή χωρίς διαστολική δυσλειτουργία [36].

#### **1.7.5 Ενδονοσοκομειακή Μεταβολή του RDW σε Οξεία Καρδιακή Ανεπάρκεια**

Το 2016, ο δρ.Ferreira και οι συνεργάτες του μελέτησαν πρώτοι τις δυναμικές μεταβολές του RDW κατά τη νοσηλεία των ασθενών με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ μέχρι πρότινος αξιολογούνταν μία και μοναδική τιμή της παραμέτρου για την πρόβλεψη της έκβασης [17]. Κατέληξαν στο συμπέρασμα πως μια αυξημένη τιμή του RDW στην εισαγωγή και στο εξιτήριο προσέδιδε περισσότερες πληροφορίες για την έκβαση σε σχέση με την τιμή του εξιτηρίου μόνο[17]. Συγκεκριμένα, ανέδειξαν ότι η αύξηση της τιμής του RDW από την εισαγωγή μέχρι το εξιτήριο συνδεόταν ανεξάρτητα με μεσοπρόθεσμη δυσμενή έκβαση, ειδικά αν η τιμή του εξιτηρίου ήταν μεγαλύτερη από 15% ή δεν είχε επιτευχθεί αιμοσυμπύκνωση[17]. Ακόμη μια τιμή  $\Delta$ -RDW >0 και μια τιμή εξιτηρίου RDW >15%, μόνες ή σε συνδυασμό, έδιναν

περισσότερες πληροφορίες για την έκβαση, επι προσθέτως με την αιμοσυμπύκνωση[17]. Τέλος, συμπεράναν πως η τιμή του RDW και της αιμοσφαιρίνης συνδέονται αντίστροφα, με μία αύξηση του RDW και μία μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά τη νοσηλεία να σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση [17].

Επίσης, το 2016, ο δρ. Uemura και οι συνεργάτες του, απέδειξαν πως οι μεταβολές του RDW κατά τη νοσηλεία προέβλεπαν ανεξάρτητα τη δυσμενή έκβαση (καρδιαγγειακός θάνατος και θάνατος από κάθε αιτία) στους ασθενείς με οξεία απορρύθμιση Καρδιακής Ανεπάρκειας [35]. Ακόμη, οι μεταβολές στο RDW κατά τη νοσηλεία είχαν μεγαλύτερη στατιστική συσχέτιση με τα κλινικά αποτελέσματα σε σχέση με το RDW στην εισαγωγή, την αιμοσφαιρίνη και το BNP[35].

Παρόμοια αποτελέσματα είχε δείξει πριν λίγα χρόνια, το 2013, και η μελέτη των δρ. Makhoui και των συνεργατών, με την υποστήριξη της θέσης ότι το RDW είναι μια δυναμική μεταβλητή, με ταχεία ενδονοσοκομειακή μεταβολή, και η αύξηση της τιμής του κατά τη νοσηλεία των ασθενών με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας συνδέεται ισχυρά με δυσμενή κλινική έκβαση [34]. Αντίστοιχα, μια μείωση της τιμής του RDW κατά τη νοσηλεία συσχετίστηκε με καλύτερα κλινικά αποτελέσματα [34].

Τέλος, το 2012, ο δρ. Oh και οι συνεργάτες του απέδειξαν πως οι ασθενείς με θετική μεταβολή του RDW, από την εισαγωγή μέχρι και ένα μήνα μετά το εξιτήριο, εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερη καρδιαγγειακή θνητότητα και επανανοσηλείες για Καρδιακή Ανεπάρκεια συγκριτικά με αυτούς χωρίς θετική μεταβολή RDW [44].

#### **1.7.6 Μακροπρόθεσμες μεταβολές του RDW στη Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια**

Το 2012, ο δρ. Cauthen και οι συνεργάτες απέδειξαν, πρώτον, την ικανότητα του RDW να προβλέπει τη μακροπρόθεσμη έκβαση ανεξάρτητα από την παρουσία καρδιακής, αιματολογικής ή νεφρικής νόσου. Δεύτερον, συσχέτισαν πρώτοι την προοδευτική αύξηση της τιμής του RDW στο χρόνο, μέσω επαναλαμβανόμενων μετρήσεων και όχι σε μεμονωμένη αξιολόγηση, με πτωχή πρόγνωση, ακόμη και με φυσιολογική αρχική μέτρηση, ενώ αντίθετα, η μακροπρόθεσμη μείωση της τιμής του RDW συνδέθηκε με καλύτερη έκβαση[45].

Το 2022, ο Alem και οι συνεργάτες του, μελετώντας τον πληθυσμό της Σαουδικής Αραβίας, απέδειξαν πως μία μόνο περιστασιακή εκτίμηση της τιμής του RDW έχει

προγνωστική αξία για τη θνητότητα από κάθε αιτία, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα στους ασθενείς με Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια, ενώ μεγάλη σημασία έχει επίσης και η αυξητική τάση της τιμής αυτής κατά την πάροδο του χρόνου[46]. Ακόμη, στη μελέτη αυτή, η χρησιμότητα του RDW στην πρόβλεψη του κλινικού αποτελέσματος ήταν ανώτερη από άλλες υπερηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους [46], γεγονός που είχε προηγουμένως υποστηριχθεί και από τον δρ Kawasoe et al το 2018 [15].

#### **1.7.7 Συσχέτιση του RDW με άλλους προγνωστικούς εργαστηριακούς δείκτες**

Το 2018, ο δρ Kawasoe και οι συνεργάτες εκτίμησαν και απέδειξαν την προγνωστική αξία του συνδυασμού του RDW και του BNP στην πρόβλεψη της καρδιαγγειακής έκβασης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [15]. Οι υψηλές τιμές RDW και BNP στην εισαγωγή μπορούν μεμονωμένα να προβλέψουν την καρδιαγγειακή θνητότητα, αλλά ο συνδυασμός τους αποδείχθηκε πιο χρήσιμος και ισχυρός δείκτης στην πρόβλεψη του αποτελέσματος συγκριτικά με το καθένα ξεχωριστά [15].

Το 2022, ο δρ. Rahmini και οι συνεργάτες του προσπάθησαν πρώτοι να αποδείξουν την προγνωστική αξία του λόγου αιμοσφαιρίνη/RDW, καθώς και οι δύο παράμετροι αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες έκβασης στην Καρδιακή Ανεπάρκεια, είτε με μειωμένο είτε με διατηρημένο Κλάσμα Εξώθησης[13]. Απέδειξαν πως ένα χαμηλότερο πηλίκιο HB/RDW προβλέπει ισχυρά και ανεξάρτητα μειωμένη επιβίωση, επανανοσηλείες και θάνατο [13] και παράλληλα ταυτοποιεί ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, με χειρότερη λειτουργική κατάσταση, μεγαλύτερο βαθμό συννοσηροτήτων, αυξημένη φλεγμονή και με μεγαλύτερο κίνδυνο κλινικής επιδείνωσης[13].

#### **1.7.8 Διαφορές στην προγνωστική αξία του RDW στις διάφορες καρδιακές νόσους**

Το 2015, ο δρ Zhang και οι συνεργάτες του απέδειξαν πως το RDW αποτελεί προγνωστικό παράγοντα θνητότητας στους ασθενείς με ισχαιμική και διατακτική καρδιακή ανεπάρκεια, κάτι που δεν αποδείχθηκε για τη βαλβιδική καρδιακή ανεπάρκεια[12]. Συγκεκριμένα, η συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια και αυξημένο RDW, ενώ ο συνδυασμός RDW και NTproBNP παρείχε καλύτερη πρόγνωση στους ασθενείς αυτούς σε σχέση με

το NTproBNP μόνο[12]. Το ίδιο αποδείχθηκε και για τους ασθενείς με διατατική Καρδιακή Ανεπάρκεια, ωστόσο ο συνδυασμός των δύο δεν παρείχε περισσότερες πληροφορίες για την πρόγνωση σε σχέση με το NTproBN μόνο του[12]. Τέλος, η συνολική επιβίωση ήταν η ίδια σε όλους τους ασθενείς με βαλβιδική Καρδιακή Ανεπάρκεια ανεξαρτήτως RDW[12].

#### **1.7.9 Το RDW στην Προχωρημένη Καρδιακή Ανεπάρκεια**

Το 2017, ο δρ. Dabbah και οι συνεργάτες του, μελέτησαν πρώτοι την προγνωστική ικανότητα του RDW στους ασθενείς που προορίζονταν για εμφύτευση καρδιοανατάκτη- απινιδωτή (ICD) και ανέδειξαν ότι οι υψηλές τιμές RDW, στους ασθενείς αυτούς, αποτελούν δείκτη δυσμενούς έκβασης και συνδέονται με υψηλά ποσοστά θανάτων ή ακαταλληλότητας της θεραπείας με ICD[47]. Σε ασθενείς με προχωρημένη Καρδιακή Ανεπάρκεια που προορίζονταν για θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT-D), οι αυξημένες τιμές RDW συσχετίστηκαν με δυσμενή μακροπρόθεσμα αποτελέσματα (δρ. Rickard et al., 2012)[48], ενώ σε άλλη μελέτη αποδείχθηκε πως μια υψηλή τιμή RDW συσχετίστηκε με πτωχή απάντηση στην εμφύτευση CRT-D (δρ. Celikyurt et al., 2012)[49]. Το 2015, ο δρ. Toraz και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι οι υψηλές τιμές RDW πριν και μετά την εμφύτευση CRT-D σχετίζονται ανεξάρτητα με αυξημένη θνητότητα από κάθε αιτία [50].

Ακόμη, το 2016, ο δρ. Miller και οι συνεργάτες του, ανακάλυψαν πως σε ασθενείς με συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVADs) υπήρχε ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ υψηλών τιμών RDW πριν την εμφύτευση και θνητότητας σε ένα χρόνο κατά το follow up [51]. Τέλος, το 2016, ο δρ. Szygyla και οι συνεργάτες του απέδειξαν πως μια υψηλή τιμή του RDW πριν την ορθοτοπική μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα μετεγχειρητικής, μακροπρόθεσμης θνητότητας από κάθε αίτιο στους ασθενείς αυτούς [52].

#### **1.7.10 Το RDW στα προγνωστικά Scores στην Καρδιακή Ανεπάρκεια**

Το 2017, ο δρ. Ξανθόπουλος και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν ένα απλό, ανέξοδο και εύκολα απομνημονεύσιμο προγνωστικό σκορ που μπορεί να υπολογιστεί κατά την εισαγωγή των ασθενών με οξεία απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, από το

τιμήμα επειγόντων περιστατικών προβλέποντας αξιόπιστα την επανανοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια και τη θνητότητα από κάθε αιτία στον ένα χρόνο [53]. Το σκορ αυτό, γνωστό ως Acute Heart Failure Risk Score (AHFRS) συμπεριλαμβάνει παράγοντες όπως η απουσία υπέρτασης (φάνηκε να έχει προστατευτικό ρόλο σε σχέση με την υπόταση), ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και τιμή του RDW εισαγωγής >15%, λαμβάνοντας 2,1 και 1 βαθμούς αντίστοιχα για την παρουσία κάθε παράγοντα [53]. Όσο μεγαλύτερο ήταν το σκορ, τόσο ισχυρότερη αποδείχθηκε και η συσχέτιση με τα παραπάνω καταληκτικά σημεία [53].

Έπειτα το 2018, σε μια νέα αναδρομική μελέτη, που συμπεριέλαβε περιπατητικούς ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, οι ίδιοι επιστήμονες απέδειξαν την προγνωστική ικανότητα του Larissa Heart Failure Risk Score (LHFRS) στη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών αυτών [54]. Το προγνωστικό αυτό σκορ, που περιλαμβάνει τις ίδιες παραμέτρους με το AHFRS, αποδείχθηκε, εν τέλει, ικανό και αξιόπιστο στην πρόβλεψη της έκβασης τόσο σε ασθενείς με οξεία όσο και σ' αυτούς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια [54]. Έπειτα, το 2020, η προγνωστική αξία του LHFRS, επικυρώθηκε από μια μεγαλύτερη μελέτη σε Ιάπωνες ασθενείς, που εισήχθησαν στο νοσοκομείο λόγω οξείας απορρύθμισης καρδιακής ανεπάρκειας [55]. Οι ασθενείς με υψηλότερο σκορ εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία (επανανοσηλεία και θάνατος από κάθε αιτία) με συνέπεια το σκορ αυτό να αναδειχθεί σε σημαντικό προγνωστικό εργαλείο στους ασθενείς αυτούς [55].

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ**

#### **2.1. Στόχος της μελέτης**

Ο στόχος της προοπτικής αυτής μελέτης παρατήρησης είναι εκτίμηση και αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας του Εύρους Κατανομής Ερυθρών αιμοσφαιρίων–RDW στην πρόβλεψη της δυσμενούς έκβασης στους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια.

Συγκεκριμένα, μελετήθηκε, κατόπιν παρακολούθησης των ασθενών, πώς ο δείκτης RDW μεταβάλλεται στους ασθενείς με Οξεία και Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια, από την πρώτη εκτίμηση κατά τη προσέλευση στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, πρώτον, μέχρι το εξιτήριο και, δεύτερον, μέχρι την επανεκτίμηση κατά το Follow-up στους δύο μήνες. Κατόπιν παρακολούθησης, διερευνήθηκε με ποιον τρόπο η μεταβολή ή μη του RDW επηρεάζει την πρόγνωση των ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια, γεγονός που αντικατοπτρίζει το ποσοστό των ασθενών έφθασαν ή όχι στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο.

Επιπλέον, αξιολογήθηκε η συσχέτιση της αύξησης της τιμής του RDW, σε συνδυασμό με άλλες αιματολογικές, υπερηχογραφικές, και κλινικές παραμέτρους, με την ικανότητα πρόβλεψης του κινδύνου δυσμενούς έκβασης στους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ή χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια, με πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία τον καρδιαγγειακό θάνατο ή θάνατο από κάθε αιτία, και τις επανανοσηλείες λόγω οξείας απορρύθμισης ή προοδευτικά επιδεινούμενης χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας.

Τέλος, μελετήθηκε πώς η παράμετρος αυτή συσχετίζεται με τις μεταβολές άλλων προγνωστικών δεικτών όπως το BNP, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ο λόγος E/E' της διαμιτροειδικής ροής και η εξάλεπτη δοκιμασία κόπωσης, ενώ επίσης εκτιμήθηκε κατά πόσο το RDW και κυρίως το ΔRDW αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα πρώιμης καρδιαγγειακής θνητότητας σε σχέση με τις άλλες μελετώμενες παραμέτρους.

## **2.2. Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού**

### **2.2.1.Υπό μελέτη πληθυσμός**

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 50 διαδοχικοί ασθενείς, άνω των 18 ετών, οι οποίοι προσήλθαν στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του τριτοβάθμιου Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Γεώργιος Παπανικολάου», με συμπτώματα Οξείας Νεοδιαγνωσθείσας Καρδιακής Ανεπάρκειας ή Οξείας Απορρύθμισης Χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας και έχριζαν νοσηλείας στην Καρδιολογική Κλινική ή στη Στεφανιαία Μονάδα του Νοσοκομείου. Η συλλογή των ασθενών έγινε με βάση τη διάγνωση Καρδιακής Ανεπάρκειας σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, και ήταν ανεξάρτητη του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Η συλλογή των δεδομένων διήρκησε από τις 15 Ιουλίου 2022 μέχρι και τις 30 Νοεμβρίου 2022, ενώ ο χρόνος επανεκτίμησης ορίστηκε στους δύο μήνες από την αρχική εκτίμηση στα Τμήμα Επειγόντων. Από τους 50 ασθενείς, 2 ασθενείς δεν παρουσιάστηκαν κατά το Follow-up, ούτε κατέστη δυνατή η τηλεφωνική επικοινωνία μαζί τους.

### **2.2.2.Κριτήρια Αποκλεισμού**

Προκειμένου να αποφευχθεί η επίδραση άλλων παραγόντων στην τιμή του RDW και στα καταληκτικά σημεία, από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με αναιμία (αιμολυτική ή μη) με αιμοσφαιρίνη <10g/DL, ασθενείς που έλαβαν αναπλήρωση με B12, φυλλικό οξύ, πρόσφατη μετάγγιση αίματος ή ενδοφλέβιο σίδηρο (τους τελευταίους 3 μήνες), ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο τους τελευταίους τρεις μήνες, ασθενείς με σήψη, ενεργό καρκίνο, νεφρική ανεπάρκεια υπό τεχνητό νεφρό, ηπατική δυσλειτουργία με χολερυθρίνη > 3mg/dl, σοβαρή αρθρίτιδα, ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, άνοια, μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, καθώς και εγκυμονούσες γυναίκες.

## **2.3. Μεθοδολογία Μελέτης**

### **2.3.1. Συλλογή Δεδομένων**

Η βασική εκτίμηση των ασθενών, που εισήχθησαν από το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών και πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια, περιελάμβανε στοιχεία των ασθενών όπως η ηλικία, το φύλο, τον δείκτη μάζας σώματος, το ατομικό αναμνηστικό, την κλινική εξέταση, τον εργαστηριακό έλεγχο, τον υπερηχογραφικό έλεγχο και την εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης. Εκτός από τον βασικό εργαστηριακό έλεγχο που αξιολογήθηκε κατά την εισαγωγή, όλα τα υπόλοιπα στοιχεία ελήφθησαν την επομένη της εισαγωγής.

### **2.3.2. Εργαστηριακός Έλεγχος – Ανάλυση Βιοδεικτών**

Ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος αποκτήθηκε από τις αιματολογικές εξετάσεις ρουτίνας κατά την εισαγωγής των ασθενών από το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του νοσοκομείου, και περιελάμβανε τη γενική εξέταση αίματος, το BNP, και βιοχημικές παραμέτρους όπως γλυκοζη, ουρία, κρεατινίνη, κάλιο, νάτριο, τρανσαμινάσεις. Η τιμή του RDW ελήφθη από την τυπική, αυτοματοποιημένη γενική εξέταση αίματος. Επιπρόσθετες παράμετροι όπως λιπιδαιμικό προφίλ, ουρικό οξύ, φερίτίνη, B12, φυλλικό οξύ, θυρεοειδοτρόπος ορμόνη και CRP αποκτήθηκαν από τον πλήρη αιματολογικό έλεγχο της επομένης της εισαγωγής.

Η γενική εξέταση αίματος εκτελέστηκε από αναλυτές Sysmex XN-2000 και περιελάμβανε την τιμή του RDW. Ως RDW θεωρήθηκε το RDW-CV (ο συντελεστής διακύμανσης του όγκου των ερυθρών), υπολογιζόμενο από την εξίσωση [τυπική απόκλιση του μέσου όγκου ερυθρών διά τον μέσο όγκο ερυθρών επί τοις εκατό], με φυσιολογικές τιμές αναφοράς 11,5-14,5 % , μετρούμενο από τους αναλυτές του συγκεκριμένου νοσοκομείου.

Ο δείκτης GFR (ρυθμός σπειραματικής διήθησης) υπολογίστηκε από την απλοποιημένη μέθοδο CrClCockcroft- Gault, ενώ ο δείκτης BMI (δείκτης μάζας σώματος) από την εξίσωση [μάζα σε χιλιόγραμμα δια ύψος σε μέτρα στο τετράγωνο].

### 2.3.3 Β-τύπου Νατριουρητικό Πεπτίδιο

Το Β-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο παράγεται κατά βάση από τα μυοκαρδιακά κύτταρα, κυρίως των κοιλιών, σε απάντηση υψηλών πιέσεων πλήρωσης και αυξημένης τοιχωματικής τους τάσης, και έπειτα εκκρίνεται στη συστηματική κυκλοφορία[15]. Η τιμή του BNP επηρεάζεται επί νεφρικής δυσλειτουργίας, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια και συνυπάρχουσα χρόνια νεφρική νόσο, με συνέπεια να υπερεκτιμάται ως βιοδείκτης στη σοβαρή Καρδιακή Ανεπάρκεια στους ασθενείς αυτούς [15].

### 2.3.4 Υπερηχογραφική Μελέτη

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε 2D - υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση την επομένη της εισαγωγής τους στην Καρδιολογική Κλινική ή στη Στεφανιαία Μονάδα. Το μηχάνημα που χρησιμοποιήθηκε για την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη ήταν το GEE-95. Το κλάσμα εξώθησης υπολογίστηκε με την μέθοδο Simpsonbiplane, ενώ ο λόγος E/e' υπολογίστηκε με βάση την πρώιμη ταχύτητα διαμυτροειδικής ροής E προς την πρώιμη ιστική ταχύτητα e'. Ένας λόγος E/E' στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα < 8 αποκλείει τις αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, ενώ ένας λόγος E/e' > 15 προβλέπει αυξημένες πιέσεις με ειδικότητα 100% και αποτελεί ίσως την πιο σημαντική παράμετρο για τη διάγνωση διαστολικής δυσλειτουργίας [56].

### 2.3.5 NYHA και 6 Minutes Walking Test

Η καρδιακή ανεπάρκεια ταξινομείται ανάλογα με τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας σε 4 λειτουργικές κατηγορίες (I-IV κατά NYHA), οι οποίες έχουν και προγνωστική βαρύτητα, με την τέταρτη να εμφανίζει χειρότερη πρόγνωση[12][57]. Ένας αξιόπιστος δείκτης εκτίμησης της κλινικής βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας είναι η δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών, όπου καταγράφεται σε μέτρα η απόσταση που μπορεί να διανύσει ο ασθενής σε 6 λεπτά[57]. Αποτελεί αντικειμενικό στοιχείο μειωμένης ικανότητας για άσκηση, όταν η απόσταση που διανύει ο ασθενής είναι μικρότερη των 300 μέτρων [58].

### **2.3.6 Follow – up**

Μετά το εξιτήριο, οι ασθενείς κλήθηκαν για επανεκτίμηση στους δύο μήνες, μετρούμενοι από την πρώτη ημέρα νοσηλείας τους, και επανεκτιμήθηκαν κλινικώς (λειτουργική κατάσταση κατά NYHA, αρτηριακή πίεση, δείκτης μάζας σώματος) και εργαστηριακώς, με επαναληπτική εξέταση αίματος (αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, RDW) και βιοχημικής ανάλυσης (ουρία, κρεατινίνη, κάλιο, νάτριο). Για όσους ασθενείς δεν μπόρεσαν να παρευρεθούν στην κλινική, έγινε τηλεφωνική επικοινωνία και ηλεκτρονική αποστολή των εξετάσεων.

### **2.3.7 Πρωτογενές Καταληκτικό Σημείο**

Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε το σύνθετο της θνητότητας από κάθε αιτία και της επανανοσηλείας για απορρύθμιση Καρδιακής Ανεπάρκειας, οποιοδήποτε συνέβαινε πρώτο, μέχρι το follow-up σε διάρκεια δύο μηνών. Μετά το εξιτήριο, κατγράφηκαν 16 επανανοσηλείες και 5 θάνατοι.

## **2.4. Εξαγωγή Δεδομένων**

### **2.4.1 Στατιστική Μέθοδος/Ανάλυση**

Αρχικά, εφαρμόστηκε περιγραφική στατιστική, με τα ποιοτικά δεδομένα να παρουσιάζονται με απόλυτες και σχετικές συχνότητες, ενώ οι ποσοτικές μεταβλητές με τη μέση τιμή και τυπική απόκλιση καθώς και με τη διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος. Για την εξαγωγή συμπερασμάτων εφαρμόστηκαν επίσης δοκιμασίες σύγκρισης μέσων τιμών. Καθώς οι στατιστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται έχουν ορισμένες προϋποθέσεις εφαρμογής, εφαρμόστηκαν δοκιμασίες ελέγχου της μορφής των κατανομών με τις δοκιμασίες Kolmogorov – Smirnov και Shapiro – Wilk. Για τη σύγκριση των μεταβολών, μεταξύ των σταδίων μέτρησης του δείκτη RDW, που κατανέμεται κανονικά, χρησιμοποιήθηκε η διαδικασία t-test για ζευγαρωτές παρατηρήσεις. Ενώ για τις συγκρίσεις των υπόλοιπων δημογραφικών, καρδιολογικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών των ασθενών μεταξύ των ομάδων της RDW, εφαρμόστηκαν τόσο οι παραμετρικές δοκιμασίες t-test για ανεξάρτητα δείγματα όσο και οι μη – παραμετρικές δοκιμασίες Mann – Whitney στις

μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Για την κατηγοριοποίηση της μεταβλητής RDW και την εύρεση του άριστου σημείου τομής, με την καλύτερη τιμή ευαισθησίας και ειδικότητας, εφαρμόστηκε ανάλυση καμπύλης ROC. Η αναλογική ανάλυση παλινδρόμησης (Cox proportional regression analysis) εφαρμόστηκε για την εκτίμηση της προβλεπτικής ικανότητας κινδύνου ορισμένων καρδιολογικών δεικτών. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο IBM SPSS ver. 25 και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5% ( $p=0,05$ ).

## **2.5. Ορισμοί**

### **2.5.1.Ορισμοί Καρδιακής Ανεπάρκειας**

Ως Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια, σύμφωνα με τα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC), ορίζεται το ιστορικό γνωστής καρδιακής ανεπάρκειας ή η σταδιακή εισβολή των συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας [3].

Ως Οξεία απορρύθμιση Καρδιακής Ανεπάρκειας ορίζεται η αιφνίδια ή προοδευτική έναρξη σημείων και συμπτωμάτων επιδεινούμενης Καρδιακής Ανεπάρκειας που καταλήγουν σε μη προγραμματισμένη νοσηλεία στο Νοσοκομείο, συμπεριλαμβανομένης και της νεοδιαγνωσθείσας οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας [2][3].

Ως νοσηλεία για Καρδιακή Ανεπάρκεια θεωρήθηκε η παραμονή των ασθενών για τουλάχιστον μία νύχτα στο Νοσοκομείο, προκαλούμενη από την επιδείνωση των συμπτωμάτων Καρδιακής Ανεπάρκειας και η οποία έχρηζε κλιμάκωσης της από του στόματος διουρητικής αγωγής ή τη χορήγηση ενδοφλέβιας διουρητικής αγωγής [2][53].

### **2.5.2. Ορισμοί Συννοσηροτήτων**

Η Αρτηριακή Υπέρταση ορίστηκε ως το ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης υπό θεραπεία τα τελευταία 3 χρόνια [28] ή η μέτρηση Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης μεγαλύτερης από 140mmHg ή Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης μεγαλύτερης από 90mmHg σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις [35].

Η Κολπική μαρμαρυγή ορίστηκε ως η εύρεση ηλεκτροκαρδιογραφικών στοιχείων Κολπικής Μαρμαρυγής κατά την είσοδο ή/και ιστορικό θεραπείας για Κολπική Μαρμαρυγή[28].

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης ορίστηκε με βάση τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας [11] ή ως η θεραπεία με αντιδιαβητικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, τα τελευταία 3 χρόνια [28].

Ως αναιμία ορίστηκε, στην παρούσα μελέτη, η αναφερόμενη στο ιστορικό αναιμία και σχετική θεραπεία τα τελευταία τρία χρόνια ή αιμοσφαιρίνη εισαγωγής <10g/dL[28].

Ως χρόνια νεφρική νόσος ορίστηκε η υψηλή τιμή κρεατινίνης(>1.2 mg/dL) σε 3 συνεχόμενες μετρήσεις τα τελευταία 3 χρόνια που επιβεβαιώνεται στην εισαγωγή [28].

Η δυσλιπιδαιμία ορίστηκε ως ολική χοληστερόλη μεγαλύτερη από 220 mg/dL, τριγλυκερίδια μεγαλύτερα από 150 mg/dL, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη μεγαλύτερη από 140 mg/dL, και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη μικρότερη από 40 mg/dL, ή η λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής [35].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 –ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 3.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Αρχικά, κρίνεται χρήσιμη η διερεύνηση των χαρακτηριστικών του δείγματος των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη. Στα αποτελέσματα του επόμενου πίνακα, διαπιστώνεται ότι η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 73, 82 ± 12,81 έτη, ενώ οι μισοί ασθενείς ήταν πάνω από 76,5 έτη. Η μέση νοσηλεία ήταν 6,96 ± 5,18 μέρες ενώ το 25% των ασθενών παρέμεινε για νοσηλεία πάνω από 8,25 μέρες. Τέλος, διαπιστώνεται ότι υπάρχουν αρκετοί υπέρβαροι ασθενείς, καθώς οι μισοί από αυτούς έχουν Δείκτη Μάζας Σώματος πάνω από 28,53kg/m<sup>2</sup>.

Πίνακας 1. Κατανομή ποσοτικών χαρακτηριστικών ασθενών

|                  | Mean ± SD     | Median [Q1 - Q3]      |
|------------------|---------------|-----------------------|
| Ηλικία (έτη)     | 73,82 ± 12,81 | 76,5 [62,75 - 84]     |
| Νοσηλεία (μέρες) | 6,96 ± 5,18   | 5 [4 - 8,25]          |
| BMI              | 29,62 ± 6,14  | 28,53 [25,23 - 34,39] |

BMI: Body Mass Index

Το 54% των ασθενών ήταν άνδρες. Η πλειονότητα των ασθενών, και συγκεκριμένα το 70%, είχαν αριστερή Καρδιακή Ανεπάρκεια, το 28% ολική Καρδιακή Ανεπάρκεια και 1 άτομο είχε δεξιά Καρδιακή Ανεπάρκεια. Επίσης στο 28% των ασθενών η Καρδιακή Ανεπάρκεια ήταν ισχαιμική, στο 66% μη ισχαιμική, και μικτή σε ποσοστό 6%. Επίσης, στο 54% των ασθενών ευρέθη κολπική μαρμαρυγή, στο 40% φλεβοκομβικός ρυθμός και στο 6% βηματοδοτικός ρυθμός.

Πίνακας 2. Κατανομή ποιοτικών χαρακτηριστικών ασθενών

|              |                                                                                         |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Φύλο (%)     | Άνδρας 27 (54)                                                                          |
| Μορφή ΚΑ (%) | Ολική ΚΑ 14 (28)<br>Αριστερή ΚΑ 35 (70)<br>Δεξιά ΚΑ 1 (2)                               |
| Αίτιο ΚΑ (%) | Ισχαιμική 14 (28)<br>Μη ισχαιμική 33 (66)<br>Μικτή 3 (6)                                |
| ECG (%)      | Βηματοδοτικός ρυθμός 3 (6)<br>Κολπική Μαρμαρυγή 27 (54)<br>Φλεβοκομβικός ρυθμός 20 (40) |

ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια, ECG: Electrocardiogram

Στα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται η κατανομή των καρδιολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών. Όσον αφορά στην αρτηριακή πίεση, τόσο η συστολική όσο και η διαστολική κινούνται σε φυσιολογικά επίπεδα.

Πίνακας 3. Κατανομή καρδιολογικών δεικτών

|               | Mean $\pm$ SD      | Median [Q1 - Q3]     |
|---------------|--------------------|----------------------|
| SBP (mmHg)    | 113,5 $\pm$ 20,76  | 110 [100 - 121,25]   |
| DBP (mmHg)    | 67,3 $\pm$ 9,16    | 70 [60 - 70]         |
| SPO2 (%)      | 94,12 $\pm$ 3,96   | 95 [92,75 - 97]      |
| HR (bpm)      | 75,94 $\pm$ 19,59  | 72,5 [63,75 - 81,25] |
| EF            | 37,7 $\pm$ 12,05   | 35 [28,75 - 50]      |
| E/E'          | 16,78 $\pm$ 7,12   | 15 [12 - 21]         |
| 6-MWT 1 (m)   | 142,34 $\pm$ 101,9 | 150 [40 - 230]       |
| 1η TAPSE (cm) | 1,76 $\pm$ 0,29    | 1,8 [1,5 - 2]        |

SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, SPO2: Oxygen Saturation, HR: Heart Rate, EF: Ejection Fraction, TAPSE: Tricuspid Annulus Plane Systolic Excursion

Όσον αφορά στις συννοσηρότητες, σύμφωνα με τα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα, το 56% παρουσίαζε Αρτηριακή Υπέρταση, το 30% Σακχαρώδη Διαβήτη, το 58% Κολπική Μαρμαρυγή και το 38% Στεφανιαία Νόσο. Υψηλά ποσοστά ασθενών παρουσίασαν υπερουριχαιμία και δυσλιπιδαιμία 54% και 42% αντίστοιχα. Επίσης το 30% των ασθενών ήταν καπνιστές. Σημαντικό είναι επίσης το ποσοστό των ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), το οποίο ανέρχεται στο 18%. Ποσοστό επίσης 18% εμφάνιζε θυρεοειδοπάθεια και 10% αγγειοπάθεια. Τέλος, το 18% είχε ιστορικό αγγειοπλαστικής (PCI – Percutaneous Coronary Intervention) και το 16% ιστορικό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG –Coronary Artery Bypass Graft). Μόλις το 6% δήλωσε ότι καταναλώνει αλκοόλ.

Πίνακας 4. Κατανομή συννοσηροτήτων

|                     |         |
|---------------------|---------|
| A.Y. (%)            | 28 (56) |
| Σ.Δ. (%)            | 15 (30) |
| K.M. (%)            | 29 (58) |
| Σ.N. (%)            | 19 (38) |
| Κάπνισμα (%)        | 15 (30) |
| ΔΛΔ (%)             | 21 (42) |
| N.A. (%)            | 15 (30) |
| Αγγειοπάθεια (%)    | 5 (10)  |
| ΥΠΡΧ (%)            | 27 (54) |
| Θυρεοειδοπάθεια (%) | 9 (18)  |
| PCI (%)             | 9 (18)  |

|            |        |
|------------|--------|
| CABG (%)   | 8 (16) |
| Αλκοόλ (%) | 3 (6)  |
| ΧΑΠ (%)    | 9 (18) |

Ο επόμενος πίνακας αποτυπώνει τη φαρμακευτική αγωγή, όπου συχνότερη είναι η λήψη Β αναστολέων και διουρητικών.

Πίνακας 5. Κατανομή φαρμακευτικής αγωγής

|                       |         |
|-----------------------|---------|
| RAAS inh (%)          | 31 (62) |
| B blocker(%)          | 47 (94) |
| MRA (%)               | 34 (68) |
| Διουρητικά (%)        | 47 (94) |
| SGLT-2 inh (%)        | 19 (38) |
| Αντιπηκτικά (%)       | 33 (66) |
| Στατίνη (%)           | 29 (58) |
| Αντιαιμοπεταλιακά (%) | 14 (28) |
| Ιβαμπραδίνη (%)       | 0 (0)   |
| Αμιωδαρόνη (%)        | 2 (4)   |
| Διγοξίνη (%)          | 2 (4)   |

RAAS-inh: Renin-angiotensin-aldosterone System inhibitors, B blocker: Beta blocker, MRA: Mineralocorticoid Receptor Antagonist, SGLT-inh: Sodium-glucose Cotransporter-2 inhibitors

Στον επόμενο πίνακα παρουσιάζονται οι μέσες τιμές, η τυπική απόκλιση, η διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος για τους βιοχημικούς δείκτες στο σύνολο του δείγματος των ασθενών.

Πίνακας 6. Κατανομή βιοχημικών δεικτών

|                             | Mean ± SD       | Median [Q1 - Q3]        |
|-----------------------------|-----------------|-------------------------|
| GLU (mg/dl)                 | 130,82 ± 52,24  | 116 [97,75 - 140,5]     |
| UREA (mg/dl)                | 55,94 ± 31,13   | 46 [38,75 - 62,25]      |
| CREAT (mg/dl) 1             | 1,27 ± 0,45     | 1,17 [0,96 - 1,53]      |
| GFR (ml/min) 1 <sup>η</sup> | 63,2 ± 27,6     | 59,94 [41,68 - 82,7]    |
| K (mmol/l)                  | 4,43 ± 0,59     | 4,36 [3,98 - 4,88]      |
| NA (mmol/l)                 | 138,76 ± 4,62   | 139 [136 - 142]         |
| SGOT (U/L)                  | 32,68 ± 29,22   | 24 [16,75 - 38]         |
| SGPT U/L)                   | 28,64 ± 33,82   | 17 [11,75 - 27,5]       |
| CHO (mg/dl)                 | 138,68 ± 41,81  | 127,5 [112,25 - 175,25] |
| TRG (mg/dl)                 | 108,96 ± 50,34  | 94 [77,5 - 129]         |
| LDL (mg/dl)                 | 81,55 ± 33,85   | 77 [58 - 93,5]          |
| HDL mg /dl)                 | 40,2 ± 11,84    | 39 [31 - 45,5]          |
| URIC ACID (mg/dl)           | 7,67 ± 2,58     | 7,4 [5,8 - 9,65]        |
| TSH (μUI/ml)                | 2,2 ± 2,06      | 1,86 [0,9 - 2,64]       |
| BNP (pg/ml)                 | 1000,6 ± 945,66 | 723,5 [404,75 - 1371,5] |

|                   |                |                        |
|-------------------|----------------|------------------------|
| CRP (mg/dl)       | 2,06 ± 3,84    | 0,8 [0,26 - 1,84]      |
| trop (pg/dl)      | 90,44 ± 148,7  | 37 [16,75 - 122,75]    |
| Φερριτίνη (ng/ml) | 94,24 ± 94,65  | 80,75 [39,53 - 100,35] |
| B12 (pg/ml)       | 378,5 ± 194,64 | 334,5 [237,75 - 422,5] |
| Φυλλικό           | 9,91 ± 9,37    | 6,54 [5,36 - 11,42]    |

GLU: glucose, CREAT: creatinine, K: potassium, Na: Sodium, SGOT/SGPT: serum glutamic-oxaloacetic transaminase/ pyruvate transaminase, CHO: total cholesterol, TRG: triglycerides, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, TSH: thyroid-stimulating hormone, trop: troponin

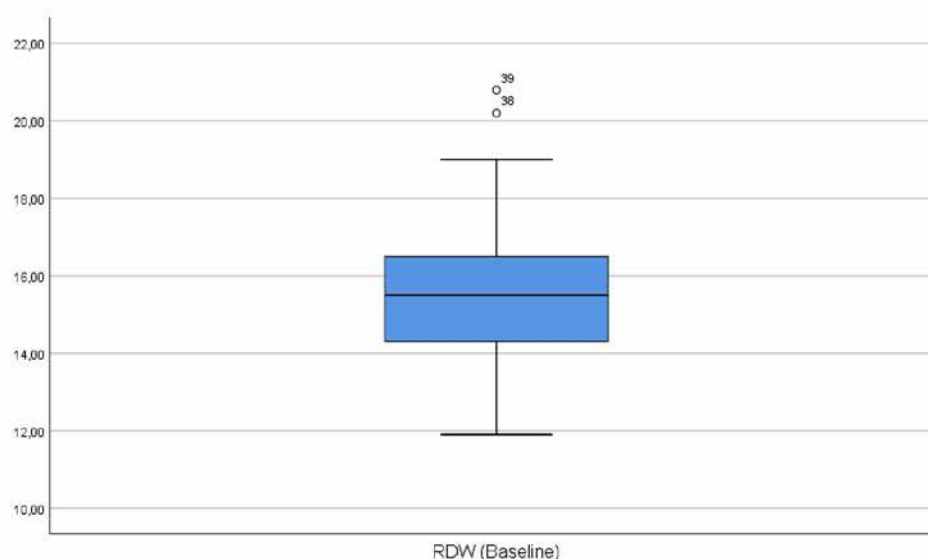
### 3.2 Διερεύνηση Μεταβλητότητας του RDW

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διεξοδική διερεύνηση της μεταβλητής RDW. Ως εκ τούτου, στον επόμενο πίνακα παρουσιάζεται η κατανομή της μεταβλητής αυτής, με μικρότερη τιμή το 11,90 και μέγιστη το 20,80, και ένα εύρος κατανομής περίπου 9 μονάδες. Η μέση τιμή είναι  $15,61 \pm 1,92$  και η διάμεση σχεδόν ίδια με τη μέση τιμή.

Πίνακας 7. Κατανομή μεταβλητής RDW

|                | Mean ± SD        | Median [Q1 - Q3]     | Min   | Max   |
|----------------|------------------|----------------------|-------|-------|
| RDW (Baseline) | $15,61 \pm 1,92$ | 15,5 [14,28 - 16,73] | 11,90 | 20,80 |

Το 50% των ασθενών έχουν RDW κάτω από 15,5 ενώ το ενδοτεταρτημοριακό εύρος είναι από 14,28 έως 16,73, ενώ σύμφωνα με το επόμενο διάγραμμα υπάρχουν 2 ασθενείς με ακραίες υψηλές τιμές.



Διάγραμμα 1. Θηκόγραμμα RDW

Στη συνέχεια και καθώς η μεταβλητή RDW κατανέμεται κανονικά, σύμφωνα με τη δοκιμασία Kolmogorov- Smirnov και Shapiro Wilk, εφαρμόζεται η δοκιμασία σύγκρισης μέσων τιμών, t-test για ζευγαρωτές παρατηρήσεις, όπου στα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα, διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών μετρήσεων, εισαγωγής, εξιτηρίου και επανεξέτασης μετά το δίμηνο.

Πίνακας 8. Σύγκριση μεταξύ των τριών μετρήσεων της RDW

|                | N  | Mean $\pm$ SD    | 95% δ.ε.      | p     |
|----------------|----|------------------|---------------|-------|
| RDW (Baseline) | 50 | 15,52 $\pm$ 1,86 | (14,99 16,04) | 0,351 |
| RDW (Exit)     | 50 | 15,41 $\pm$ 1,88 | (14,87 15,94) |       |
| RDW (Baseline) | 43 | 15,52 $\pm$ 1,86 | (14,99 16,04) | 0,854 |
| RDW Follow-up) | 43 | 15,69 $\pm$ 2,14 | (15,03 16,35) |       |
| RDW (Exit)     | 43 | 15,41 $\pm$ 1,88 | (14,87 15,94) | 0,757 |
| RDW Follow-up) | 43 | 15,69 $\pm$ 2,14 | (15,03 16,35) |       |

### 3.3 Ανάλυση επιβίωσης

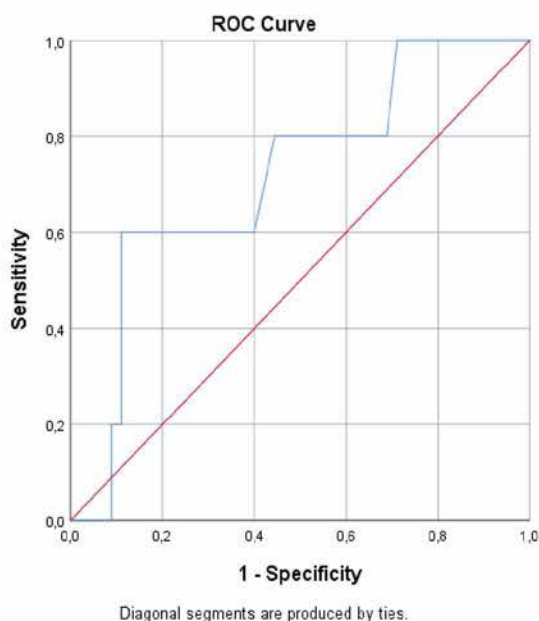
Στο επόμενο στάδιο, εφαρμόζεται διερεύνηση της προβλεπτικής ικανότητας της μεταβλητής RDW με εφαρμογή ανάλυσης επιβίωσης. Εφαρμόζοντας την ανάλυση Cox Proportional Regression για τις μεταβλητές BNP, E/E', RDW και NYHA, παρατηρούμε στα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα, ότι ως μεμονωμένες μεταβλητές το BNP, το E/E' και το RDW είναι προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου ( $p < 0,05$ ). Αλλά στο πολυπαραγοντικό υπόδειγμα, παρατηρούμε ότι μόνο το BNP και ο λόγος E/E' είναι στατιστικά σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες θνησιμότητας. Η μεταβλητή RDW δεν αποτελεί στατιστικά σημαντικό δείκτη πρόγνωσης κινδύνου, σύμφωνα με τα δεδομένα και τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης.

Πίνακας 9. Cox μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή παλινδρόμηση

|             | Μονομεταβλητή          |              | Πολυμεταβλητή         |              |
|-------------|------------------------|--------------|-----------------------|--------------|
|             | Hazard ratio (95% δ.ε) | p            | Hazardratio (95% δ.ε) | p            |
| BNP (pg/ml) | 1,001 (1,000 1,001)    | <b>0,003</b> | 1,001 (1,000 1,002)   | <b>0,043</b> |
| E/E'        | 1,132 (1,010 1,268)    | <b>0,032</b> | 1,128 (1,007 1,263)   | <b>0,037</b> |
| RDW         | 1,498 (1,009 2,222)    | <b>0,045</b> | 1,467 (0,734 2,931)   | 0,278        |
| NYHA        | 1,612 (0,363 7,168)    | 0,530        |                       |              |

δ.ε.: διάστημα εμπιστοσύνης

Για την αξιολόγηση των δεικτών επιβίωσης εφαρμόστηκε επίσης κατηγοριοποίηση της μεταβλητής RDW η οποία πραγματοποιήθηκε, σύμφωνα με τα παρακάτω αποτελέσματα της ανάλυσης καμπύλης ROC και τα δεδομένα του πίνακα συντεταγμένων για την ευαισθησία και ειδικότητα. Το άριστο σημείο (κατώφλι) για την κατηγοριοποίηση της μεταβλητής RDW, με βάση τα δεδομένα της μελέτης μας, είναι το 15,5. Χαρακτηριστικό είναι ότι αυτή η τιμή είναι η διάμεση τιμή και κοντά στο μέσο όρο



Διάγραμμα 2. Καμπύλη ROC

Σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση της μεταβλητής RDW, διαπιστώνεται στα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα ότι τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος της παρούσας μελέτης δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ( $p > 0,05$ ).

Πίνακας 10. Σύγκριση χαρακτηριστικών ασθενών ως προς τις κατηγορίες RDW

|                  | N  | Mean $\pm$ SD     | Median [Q1 - Q3]      | P     |
|------------------|----|-------------------|-----------------------|-------|
| Ηλικία           |    |                   |                       | 0,771 |
| RDW < 15,5       | 26 | 74,35 $\pm$ 13,55 | 79 [59,75 - 84,75]    |       |
| RDW $\geq$ 15,5  | 24 | 73,25 $\pm$ 12,21 | 75 [63,5 - 84]        |       |
| Νοσηλεία (μέρες) |    |                   |                       | 0,731 |
| RDW < 15,5       | 26 | 6,85 $\pm$ 5,15   | 4,5 [3,75 - 9]        |       |
| RDW $\geq$ 15,5  | 24 | 7,08 $\pm$ 5,32   | 6,5 [4 - 8]           |       |
| BMI              |    |                   |                       | 0,749 |
| RDW < 15,5       | 26 | 29,25 $\pm$ 5,35  | 27,46 [25,33 - 32,05] |       |
| RDW $\geq$ 15,5  | 24 | 30,02 $\pm$ 6,99  | 29,46 [24,98 - 35,92] |       |

Στη συνέχεια, παρατηρώντας τα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα, διαπιστώνεται ότι, εκτός από τη μεταβλητή TAPSE, δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα καρδιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών μεταξύ των δύο κατηγοριών του RDW.

Πίνακας 11. Σύγκριση καρδιολογικών χαρακτηριστικών ως προς τις κατηγορίες RDW

|                 | N  | Mean $\pm$ SD       | Median [Q1 - Q3]   | <i>p</i>     |
|-----------------|----|---------------------|--------------------|--------------|
| SBP (mmHg)      |    |                     |                    | 0,107        |
| RDW < 15,5      | 26 | 117,50 $\pm$ 20,75  | 120 [100 - 130]    |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 109,17 $\pm$ 20,31  | 110 [100 - 120]    |              |
| DBP (mmHg)      |    |                     |                    | 0,139        |
| RDW < 15,5      | 26 | 68,08 $\pm$ 6,94    | 70 [60 - 70]       |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 66,46 $\pm$ 11,18   | 70 [60 - 70]       |              |
| SPO2 (%)        |    |                     |                    | 0,267        |
| RDW < 15,5      | 26 | 93,85 $\pm$ 3,84    | 95 [92 - 96]       |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 94,42 $\pm$ 4,15    | 96 [94 - 97]       |              |
| HR (bpm)        |    |                     |                    | 0,494        |
| RDW < 15,5      | 26 | 77,58 $\pm$ 21,33   | 75 [63 - 82,5]     |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 74,17 $\pm$ 17,8    | 70 [61,25 - 83,75] |              |
| EF 1            |    |                     |                    | 0,945        |
| RDW < 15,5      | 26 | 37,88 $\pm$ 11,85   | 37,5 [25 - 50]     |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 37,5 $\pm$ 12,51    | 35 [30 - 50]       |              |
| E/E' 1          |    |                     |                    | 0,256        |
| RDW < 15,5      | 26 | 15,39 $\pm$ 6,59    | 14 [11 - 21]       |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 18,39 $\pm$ 7,52    | 17 [12,25 - 21]    |              |
| 6-MWT 1 (m)     |    |                     |                    | 0,184        |
| RDW < 15,5      | 26 | 164,78 $\pm$ 111,19 | 150 [40 - 250]     |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 120,83 $\pm$ 89,2   | 90 [40 - 195]      |              |
| TAPSE (cm)      |    |                     |                    | <b>0,036</b> |
| RDW < 15,5      | 26 | 1,84 $\pm$ 0,28     | 1,85 [1,7 - 2]     |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 1,67 $\pm$ 0,27     | 1,8 [1,4 - 1,8]    |              |

Όσον αφορά τα αποτελέσματα από τη σύγκριση, τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών που διαφοροποιούνται στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο κατηγοριών RDW, είναι η χοληστερίνη, το BNP και το επίπεδο της βιταμίνης B12 ( $p < 0,05$ ). Στις υπόλοιπες μεταβλητές δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 12. Σύγκριση βιοχημικών χαρακτηριστικών ως προς τις κατηγορίες RDW

|                 | N  | Mean $\pm$ SD      | Median [Q1 - Q3]        | <i>p</i>     |
|-----------------|----|--------------------|-------------------------|--------------|
| GLU (mg/dl)     |    |                    |                         | 0,336        |
| RDW < 15,5      | 26 | 141,96 $\pm$ 66,05 | 120 [103 - 149]         |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 118,75 $\pm$ 27,94 | 112,5 [95,75 - 137,25]  |              |
| UREA (mg/dl)    |    |                    |                         | 0,232        |
| RDW < 15,5      | 26 | 50,88 $\pm$ 24,17  | 45 [35 - 57,75]         |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 61,42 $\pm$ 37     | 49 [43 - 66]            |              |
| CREAT (mg/dl) 1 |    |                    |                         | 0,808        |
| RDW < 15,5      | 26 | 1,24 $\pm$ 0,42    | 1,16 [0,97 - 1,46]      |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 1,29 $\pm$ 0,48    | 1,17 [0,94 - 1,6]       |              |
| GFR (ml/min) 1η |    |                    |                         | 0,786        |
| RDW < 15,5      | 26 | 61,34 $\pm$ 24,24  | 50,39 [44 - 77,65]      |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 65,22 $\pm$ 31,24  | 63,25 [37,86 - 91,67]   |              |
| K (mmol/l)      |    |                    |                         | 0,923        |
| RDW < 15,5      | 26 | 4,43 $\pm$ 0,61    | 4,36 [3,91 - 4,95]      |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 4,43 $\pm$ 0,57    | 4,3 [4,05 - 4,83]       |              |
| NA (mmol/l)     |    |                    |                         | 0,526        |
| RDW < 15,5      | 26 | 139,15 $\pm$ 4,45  | 139,5 [136,75 - 142,25] |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 138,33 $\pm$ 4,85  | 139 [136 - 141]         |              |
| SGOT (U/L)      |    |                    |                         | 0,071        |
| RDW < 15,5      | 26 | 32,38 $\pm$ 36,67  | 20 [14,75 - 25,25]      |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 33 $\pm$ 18,88     | 28,5 [19 - 42,25]       |              |
| SGPT U/L)       |    |                    |                         | 0,566        |
| RDW < 15,5      | 26 | 27,31 $\pm$ 37,01  | 14,5 [11,75 - 25]       |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 30,08 $\pm$ 30,72  | 18,5 [9,75 - 44]        |              |
| CHO (mg/dl)     |    |                    |                         | <b>0,049</b> |
| RDW < 15,5      | 26 | 152,23 $\pm$ 47,07 | 147,5 [114,5 - 197,25]  |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 124 $\pm$ 29,72    | 121 [105,5 - 134,75]    |              |
| TRG (mg/dl)     |    |                    |                         | 0,070        |
| RDW < 15,5      | 26 | 120,62 $\pm$ 57,74 | 113,5 [79,75 - 145,25]  |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 95,78 $\pm$ 37,38  | 83 [71 - 99]            |              |
| LDL (mg/dl)     |    |                    |                         | 0,225        |
| RDW < 15,5      | 26 | 89,27 $\pm$ 40,35  | 85,5 [55,5 - 119,5]     |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 72,83 $\pm$ 22,35  | 75 [60 - 83]            |              |
| HDL mg /dl)     |    |                    |                         | 0,074        |
| RDW < 15,5      | 26 | 43,46 $\pm$ 13,11  | 40,5 [33,5 - 51,25]     |              |
| RDW $\geq$ 15,5 | 24 | 36,52 $\pm$ 9,16   | 36 [29 - 42]            |              |

Πίνακας 12. (συνέχεια)

|                    | N  | Mean $\pm$ SD         | Median [Q1 - Q3]        | <i>p</i>     |
|--------------------|----|-----------------------|-------------------------|--------------|
| URIC ACID (mg/dl)  |    |                       |                         | 0,476        |
| RDW < 15,5         | 26 | 7,49 $\pm$ 2,56       | 7,1 [5,4 - 9,7]         |              |
| RDW $\geq$ 15,5    | 24 | 7,87 $\pm$ 2,64       | 8,4 [6,2 - 9,7]         |              |
| TSH ( $\mu$ UI/ml) |    |                       |                         | 0,332        |
| RDW < 15,5         | 26 | 2,17 $\pm$ 1,42       | 2,18 [1,08 - 2,72]      |              |
| RDW $\geq$ 15,5    | 24 | 2,23 $\pm$ 2,62       | 1,54 [0,86 - 2,33]      |              |
| BNP (pg/ml)        |    |                       |                         | <b>0,031</b> |
| RDW < 15,5         | 26 | 731,23 $\pm$ 678,89   | 576,5 [281,5 - 858,25]  |              |
| RDW $\geq$ 15,5    | 24 | 1292,42 $\pm$ 1110,56 | 954,5 [526,75 - 1721,5] |              |
| CRP (mg/dl)        |    |                       |                         | 0,395        |
| RDW < 15,5         | 26 | 1,93 $\pm$ 3,57       | 0,67 [0,14 - 1,44]      |              |
| RDW $\geq$ 15,5    | 24 | 2,2 $\pm$ 4,18        | 0,83 [0,32 - 2,67]      |              |
| trop (pg/dl)       |    |                       |                         | 0,808        |
| RDW < 15,5         | 26 | 65,88 $\pm$ 80,13     | 38 [16,75 - 74]         |              |
| RDW $\geq$ 15,5    | 24 | 117,04 $\pm$ 196,74   | 36,5 [16,25 - 140]      |              |
| Φερριτίνη (ng/ml)  |    |                       |                         | 0,306        |
| RDW < 15,5         | 26 | 103,07 $\pm$ 87,89    | 82,65 [41,63 - 113,25]  |              |
| RDW $\geq$ 15,5    | 24 | 84,62 $\pm$ 102,72    | 58,3 [36,48 - 97,88]    |              |
| B12 (pg/ml)        |    |                       |                         | <b>0,009</b> |
| RDW < 15,5         | 26 | 290,07 $\pm$ 83,85    | 292 [221 - 365]         |              |
| RDW $\geq$ 15,5    | 24 | 525,89 $\pm$ 239,82   | 545 [304,5 - 646,5]     |              |
| Φυλλικό            |    |                       |                         | 0,231        |
| RDW < 15,5         | 26 | 7,53 $\pm$ 3,39       | 5,9 [5,18 - 10,47]      |              |
| RDW $\geq$ 15,5    | 24 | 13,61 $\pm$ 14,05     | 9,03 [5,66 - 17,15]     |              |

### 3.4 Συσχέτιση Μεταβλητών

Από την ανάλυση συσχέτισης και τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον επόμενο πίνακα διαπιστώνεται ότι η μεταβλητή RDW έχει θετικά σημαντική συσχέτιση με τη μεταβλητή BNP, ενώ παράλληλα παρατηρείται και μία στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση της μεταβλητής BNP με τη μεταβλητή EF (κλάσμα εξώθησης). Επίσης υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της CRP με το RDW στη δίμηνη επανεξέταση, και αρνητική συσχέτιση της CRP με τη εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης. Όσον αφορά στην μεταβλητή RDW, αυτή δεν συσχετίζεται με τη εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης.

Πίνακας 13. Συσχέτιση μεταξύ μεταβλητών

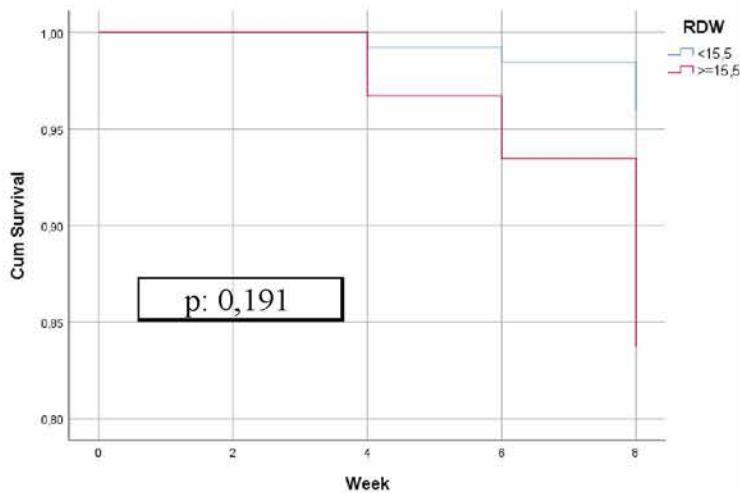
|                |   | RDW (Baseline) | RDW (Exit)    | RDW Followup) | E/E'   | BNP (pg/ml)    | CRP (mg/dl)   | 6-MWT (m) |
|----------------|---|----------------|---------------|---------------|--------|----------------|---------------|-----------|
| RDW (Exit)     | r | <b>,911**</b>  |               |               |        |                |               |           |
|                | p | 0,000          |               |               |        |                |               |           |
| RDW Follow-up) | r | <b>,760**</b>  | <b>,842**</b> |               |        |                |               |           |
|                | p | 0,000          | 0,000         |               |        |                |               |           |
| E/E'           | r | 0,267          | 0,241         |               |        |                |               |           |
|                | p | 0,083          | 0,12          | 0,069         |        |                |               |           |
| BNP (pg/ml)    | r | <b>,403**</b>  | <b>,421**</b> | <b>,385*</b>  | 0,193  |                |               |           |
|                | p | 0,004          | 0,002         | 0,011         | 0,215  |                |               |           |
| CRP (mg/dl)    | r | 0,187          | 0,205         | <b>,329*</b>  | 0,186  | 0,244          |               |           |
|                | p | 0,199          | 0,158         | 0,031         | 0,238  | 0,092          |               |           |
| 6-MWT (m)      | r | -0,185         | -0,237        | -0,171        | -0,078 | -0,156         | <b>-,321*</b> |           |
|                | p | 0,214          | 0,108         | 0,28          | 0,627  | 0,295          | 0,03          |           |
| EF             | r | 0,027          | -0,004        | -0,106        | -0,116 | <b>-,391**</b> | -0,006        | -0,127    |
|                | p | 0,85           | 0,979         | 0,5           | 0,459  | 0,005          | 0,966         | 0,395     |

\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

\* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

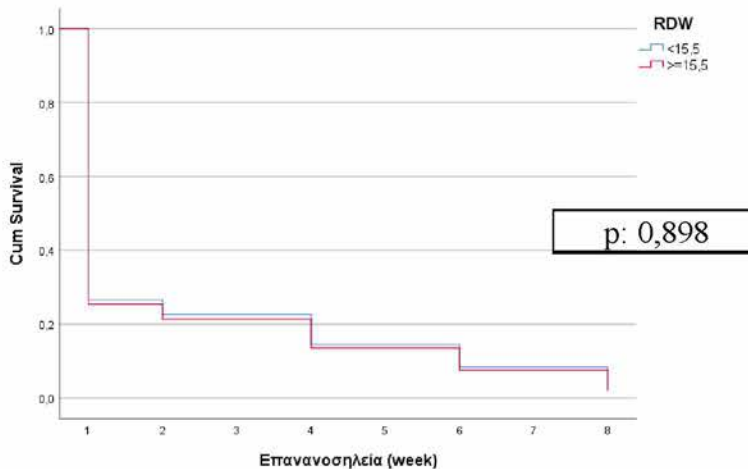
### 3.5 Καμπύλες επιβίωσης

Σύμφωνα με τα δεδομένα της παρούσας μελέτης, στη δίμηνη επανεξέταση πέντε (5) ασθενείς απεβίωσαν. Οι καμπύλες επιβίωσης αξιολογήθηκαν με την κατηγοριοποίηση της RDW και σημείο τομής το 15,5. Στο παρακάτω διάγραμμα διαπιστώνεται μια ένδειξη ότι οι ασθενείς με  $RDW \geq 15,5$  έχουν μικρότερο χρόνο επιβίωσης, χωρίς όμως το αποτέλεσμα να είναι στατιστικά σημαντικό ( $p > 0,05$ ).



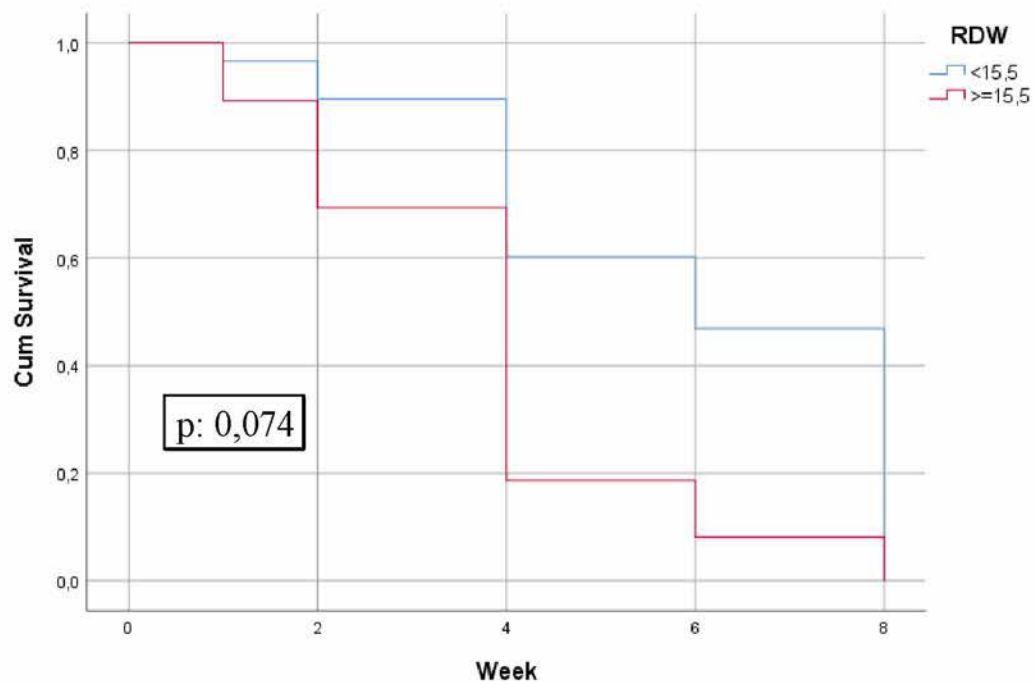
Διάγραμμα 3. Καμπύλη θνησιμότητας

Κατά το χρονικό διάστημα από το εξιτήριο μέχρι την επανεξέταση υπήρξαν 16 επανανοσηλείες, ποσοστό 32% των ασθενών. Από την ανάλυση για την πρόβλεψη της RDW για επανανοσηλεία, σύμφωνα με τα δεδομένα του παρακάτω διαγράμματος, διαπιστώνεται ότι οι επανανοσηλείες των ασθενών δεν επηρεάζονται από την τιμή του RDW.



Διάγραμμα 4. Καμπύλη επανανοσηλείας

Στο παρακάτω διάγραμμα διαπιστώνεται μία διαφοροποίηση ήδη από τη δεύτερη εβδομάδα μετά το εξιτήριο στην ομάδα με υψηλό RDW, όσον αφορά το σύνθετο καταληκτικό σημείο της επανανοσηλείας και του θανάτου. Παρότι αυτή η διαφοροποίηση είναι εμφανής, οριακά δεν είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 0,05( $p = 0,074$ ).



Διάγραμμα 5. Καμπύλη επανανοσηλείας και θνησιμότητας

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 –ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη αυτή, αρχικά, απέδειξε πως δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τιμών του RDW-CV κατά την εισαγωγή μέχρι το εξιτήριο. Το γεγονός αυτό, συμφωνεί με τη μελέτη του δρ. Ξανθόπουλου και των συνεργατών (2019), ως προς τη μη μεταβολή των τιμών του RDW κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, ειδικά όταν αυτή είναι βραχεία [29]. Ωστόσο, έρχεται σε πλήρη αντίθεση με τη μελέτη του δρ. Makhoul (2013), ο οποίος απέδειξε μια ταχεία ενδονοσοκομειακή μεταβολή της τιμής RDW, της οποίας η αύξηση συνδέεται στενά με δυσμενή κλινική έκβαση.

Επιπλέον, αποδείχθηκε πως και η μεταβολή της τιμής του RDW-CV στους δύο μήνες, κατά την επαναξιολόγηση, δεν ήταν στατιστικά σημαντική και δεν υπήρξε ισχυρή συσχέτιση με τη δυσμενή έκβαση και τις επανανοσηλείες των ασθενών στο χρονικό αυτό διάστημα. Το εύρημα μπορεί να συσχετισθεί με τα αποτελέσματα του δρ. Oh(2012) ο οποίος ανέδειξε πως μια θετική μεταβολή του RDW, από την εισαγωγή μέχρι και ένα μήνα μετά το εξιτήριο, σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερη καρδιαγγειακή θνητότητα και κίνδυνο επανανοσηλείας, συγκριτικά με μία μη θετική μεταβολή του RDW [44].

Ακόμη, ο δρ. Ferreira (2016) και ο δρ. Uemura (2016) κατέδειξαν πως η αύξηση της τιμής του RDW από την εισαγωγή μέχρι το εξιτήριο συνδεόταν ανεξάρτητα με τη μεσοπρόθεσμη δυσμενή έκβαση [17][35], ειδικά αν η τιμή του εξιτηρίου ήταν μεγαλύτερη από 15% [17]. Στη μελέτη αυτή, ωστόσο, η μεταβλητή RDW δεν αποτέλεσε στατιστικά σημαντικό δείκτη πρόγνωσης δυσμενούς έκβασης, σύμφωνα με τα δεδομένα και τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης, καθώς παρατηρήθηκε μια ένδειξη ότι οι ασθενείς με  $RDW \geq 15,5$  έχουν βραχύτερη επιβίωση, χωρίς όμως το αποτέλεσμα να είναι στατιστικά σημαντικό, ενώ παράλληλα οι επανανοσηλείες των ασθενών φαίνεται να μην επηρεάστηκαν από την τιμή του RDW. Όσον αφορά το σύνθετο καταληκτικό σημείο, παρότι διαπιστώθηκε μία εμφανής διαφοροποίηση στην ομάδα με υψηλό RDW ως προς τη δυσμενή έκβαση, οριακά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p 0,074$ ).

Όσον αφορά στις συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών, ο δρ. Oh (2009) ανακάλυψε μια συσχέτιση υψηλών τιμών RDW και αυξημένου λόγου E/E' στους ασθενείς με απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας, γεγονός που σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση, [42], η οποία όμως δεν αποδείχθηκε στη συγκεκριμένη μελέτη. Θετικά σημαντική συσχέτιση αποδείχθηκε μόνο μεταξύ της μεταβλητής RDW και της μεταβλητής BNP, χωρίς ωστόσο να μπορεί να προβλεφθεί η συσχέτιση με τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί εν μέρει με τους δρ Oh [42] και δρ Celik [11] οι οποίοι αποδεικνύουν την προσθετική αξία του RDW με το BNP στην προγνωστική ικανότητα, την οποία συσχετίζουν όμως με υψηλές πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.

Αποδείχθηκε, ακόμη, πως οι υψηλές τιμές του BNP, του λόγου E/E' και του RDW, ως μεμονωμένες μεταβλητές, αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες θνητότητας ( $p<0,05$ ) και πως υπάρχει θετική συσχέτιση του RDW μόνο με το BNP, και όχι με το λόγο E/E' ή με την εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης. Υποστηρικτική στα ευρήματα αυτά είναι η μελέτη του dr Kawasoe (2018), η οποία υποδεικνύει πως οι υψηλές τιμές RDW και BNP στην εισαγωγή μπορούν μεμονωμένα να προβλέψουν την καρδιαγγειακή θνητότητα, με τον συνδυασμό τους, όμως, να αποδεικνύεται χρησιμότερος και ισχυρότερος δείκτης πρόβλεψης του αποτελέσματος, συγκριτικά με το καθένα ξεχωριστά [15].

Όπως προαναφέρθηκε, το εύρος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων - RDW αποτελεί έναν αξιόπιστο, ποσοτικό δείκτη ανισοκυττάρωσης που αντανάκλα την ποικιλομορφία του μεγέθους του πληθυσμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων [17]. Οποιαδήποτε διαταραχή προκαλεί μη αποδοτική ερυθροποίηση ή αυξημένη καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, συνδέεται με αύξηση της τιμής του RDW [17][26], ενώ ιδιαίτερη σύνδεση αναγνωρίστηκε ανάμεσα στη φλεγμονή και στην ανισοκυττάρωση, καθώς οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες επιδρούν συνήθως άμεσα και ανασταλτικά στο μυελό των οστών, με πρόωμη απελευθέρωση άωρων ερυθροκυττάρων [20][27][28]. Στην παρούσα μελέτη, ωστόσο δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του RDW με δείκτες φλεγμονής, όπως η CRP ( $p: 0,395$ ), ενώ αντίθετα αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της τιμής  $RDW \geq 15,5\%$  με τα υψηλά επίπεδα της βιταμίνης B12 ( $p<0,05$ ). Η ασθενής συσχέτιση RDW με τη φλεγμονή συμφωνεί με τις μελέτες των dr. Pascual et al. (2009) [26], των dr. Van Kimmenade et al. (2010) [32] και των dr. Larpe et al. (2011) οι οποίοι ανέδειξαν πως η CRP επηρεάζει ελάχιστα τη συσχέτιση του RDW με τη θνητότητα[31].

## Περιορισμοί στη μελέτη

Η συγκεκριμένη μελέτη είχε αρκετούς περιορισμούς. Πρώτον, λόγω του μικρού διαθέσιμου χρόνου εκπόνησης της διπλωματικής, ο αριθμός των συμμετεχόντων ήταν μικρός και ο χρόνος επανεξέτασης ήταν σύντομος (2 μήνες). Ως εκ τούτου, περιορίστηκε σημαντικά ο αριθμός των πρωτογενών καταληκτικών σημείων. Δεύτερον, λόγω της μεγάλης ηλικίας ορισμένων ασθενών και της διαμονής κάποιων σε μακρινές περιοχές, δεν ήταν δυνατή από όλους η διενέργεια αιματολογικών εξετάσεων στο χώρο του Νοσοκομείου αναφοράς, με αποτέλεσμα τη διενέργεια των επαναληπτικών αιματολογικών εξετάσεων σε διαφορετικό εργαστήριο και την ηλεκτρονική αποστολή των αποτελεσμάτων. Τρίτον, δεν μετρήθηκαν σε όλους τους ασθενείς η βιταμίνη B12 και το φυλλικό οξύ, που φαίνεται εξίσου να αποτελούν αίτια ανισοκυττάρωσης. Τέταρτον, δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ασθενείς με αιμοσφαιρίνη  $<10$  g/dl, οπότε δεν είναι γνωστή η συμβολή του δείκτη RDW στην πρόβλεψη της έκβασης των ασθενών αυτών.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

### 5.1. Κύρια Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, με βάση τα ανωτέρω δεδομένα, συνάγεται πως δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών μετρήσεων των τιμών του RDW κατά την εισαγωγή, το εξιτήριο και την επανεξέταση στους δύο μήνες. Ακόμη, αποδείχθηκε πως η μεταβλητή RDW δεν αποτελεί στατιστικά σημαντικό δείκτη πρόγνωσης της έκβασης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, σύμφωνα με τα δεδομένα και τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης. Το αποτέλεσμα αυτό πιθανότατα οφείλεται στο σύντομο χρονικό διάστημα επαναξιολόγησης των ασθενών, καθώς και στο μικρό δείγμα ασθενών για εξαγωγή συμπερασμάτων.

Ακόμη, οι τιμές του BNP, ο λόγος E/E' και το RDW, ως μεμονωμένες μεταβλητές, φάνηκε πως αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες θνησιμότητας ( $p < 0,05$ ), αλλά στο πολυπαραγοντικό υπόδειγμα, μόνο το BNP και ο λόγος E/E' φάνηκε να σχετίζονται ισχυρά με την πρόβλεψη της δυσμενούς έκβασης. Ακόμη, η μεταβλητή RDW φάνηκε να έχει θετικά σημαντική συσχέτιση με τη μεταβλητή BNP, και μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το E/E' και την εξάλεπτη δοκιμασία κόπωσης.

Τέλος, το άριστο σημείο (κατώφλι) για την κατηγοριοποίηση της μεταβλητής RDW, με βάση τα δεδομένα της μελέτης, καταγράφηκε στο 15,5%. Στις δύο κατηγορίες που προκύπτουν, φάνηκε ότι τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των υπό μελέτη ασθενών, δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά, ενώ αντίθετα, από τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών, η τιμή της χοληστερίνης, το BNP και τα επίπεδα της βιταμίνης B12 φάνηκαν να διαφοροποιούνται στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο αυτών κατηγοριών του RDW.

## 5.2. Προτάσεις για περαιτέρω έρευνα

Σε μελλοντικές μελέτες, θα ήταν ενδιαφέρουσα η διερεύνηση των μεταβολών της τιμής RDW εκφραζόμενης ως τυπικής απόκλισης (RDW-SD) και η συσχέτισή της με την προβλεπτική ικανότητα δυσμενούς έκβασης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, δεδομένου ότι μελέτες απέδειξαν ότι το RDW-SD εμφανίζει ανωτερότητα και ισχυρότερη συσχέτιση με την θνητότητα από κάθε αιτία σε σχέση με το RDW-CV [24]

Στόχο επόμενων μελετών μπορεί να αποτελέσει επίσης η συσχέτιση των δεικτών φλεγμονής, όπως η CRP, με το RDW-CV και RDW-SD και η συνδυαστική τους προβλεπτική ικανότητα στην έκβαση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

Τέλος, μπορεί μελλοντικά να μελετηθεί η συσχέτιση του δείκτη RDW με τις μεταβολές των επιπέδων της βιταμίνης B12, καθώς στη μελέτη αυτή φάνηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση αυξημένων τιμών και των δύο παραμέτρων ως προς την έκβαση.

## ΣΥΝΟΨΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Εν κατακλείδι, αποδείχθηκε πως δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων των τιμών του RDW κατά την εισαγωγή, το εξιτήριο και την επανεξέταση στους δύο μήνες, καθώς και ότι δεν μπορεί να προβλεφθεί με ασφάλεια η δυσμενής έκβαση των ασθενών στο χρονικό αυτό διάστημα, γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στο σύντομο χρονικό διάστημα επαναξιολόγησης των ασθενών και στο μικρό δείγμα των συμμετεχόντων ασθενών.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tan LB, Williams SG, Tan DK, et al. So many definitions of heart failure: are they all universally valid? A critical appraisal. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:217–28
2. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. 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* 2021;23:352–380
3. McDonagh T.A, Metra M, Adamo M, Gardner R.S, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42: 3599-3726
4. Savarese G, Becher P, Lund L, Seferovic P, Rosano G, Coats A. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2022; 00: 1–16
5. Savarese G, Lund L. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2017;3(1):7–11
6. Hollenberg S, Stevenson LW. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(15): 1966-2011
7. Groenewegen A, Rutten F, Mosterd A, Hoes A. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020; 22:1342–1356
8. Seferovic P, Vardas P, Jankowska E, Maggioni A, Timmis A, Milinkovic I, et al. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *European Journal of Heart Failure*. 2021; 23: 906–914
9. Stretti L, Zippo D, Coats A. JS, Anker M, von Haehling S, Metra M, Tomasoni D. A year in heart failure: an update of recent findings. *ESC Heart Failure*. 2021; 8: 4370–4393
10. Spitaleri G, Zamora E, Cediel G, Codina P, Santiago-Vacas E, Domingo M, et al. Cause of Death in Heart Failure Based on Etiology: Long-Term Cohort Study of All-Cause and Cardiovascular Mortality. *J. Clin. Med*. 2022; 11: 784
11. Celik A, Koc F, Kadi H, Ceyhan K, Erkorkmaz U, Burucu T, Karayakali M, et al. Relationship between red cell distribution width and echocardiographic parameters in patients with diastolic heart failure. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2012; 28: 165-172
12. Zhang Y, Wang Y, Kang J.S, Yu J.X, Yin S.J, Cong X.F, et al. Differences in the predictive value of red cell distribution width for the mortality of patients with heart failure due to various heart diseases. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2015; 12: 647-654
13. Rahamim E, Zwas D.R, Keren A, Elbaz-Greener G, Ibrahimli M, Amir O et al. The Ratio of Hemoglobin to Red Cell Distribution Width: A Strong Predictor of Clinical Outcome in Patients with Heart Failure. *J. Clin. Med*. 2022; 11: 886
14. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50: 40-7.
15. Kawasoe S, Kubozono T, Ojima S, Miyata M, Ohishi M. Combined Assessment of the Red Cell Distribution Width and B-type Natriuretic Peptide: A More Useful Prognostic Marker of Cardiovascular Mortality in Heart Failure Patients. *Intern Med*. 2018; 57: 1681-1688
16. Allen L, Felker M, Mehra M, Chiong J, Dunlap S, Ghali J, et al. Validation and Potential Mechanisms of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Heart Failure. *J Card Fail*. 2010; 16(3): 230–238

17. Ferreira J.P, Girerd N, Arrigo M, Bettencourt Medeiros P, Bento Ricardo M, Almeida T, et al. Enlarging Red Blood Cell Distribution Width During Hospitalization Identifies a Very High-Risk Subset of Acutely Decompensated Heart Failure Patients and Adds Valuable Prognostic Information on Top of Hemoconcentration. *Medicine*. 2016; 95(14):e3307
18. Xanthopoulos A, Giamouzis G, Dimos A, Skoularigki E, Starling R.C, Skoularigis J and Triposkiadis F. Red Blood Cell Distribution Width in Heart Failure: Pathophysiology, Prognostic Role, Controversies and Dilemmas. *J. Clin. Med*. 2022; 11: 1951
19. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015; 52(2): 86–105
20. Lippi G, Turcato G, Cervellin G, Sanchis-Gomar F. Red blood cell distribution width in heart failure: A narrative review. *World J Cardiol*. 2018; 10(2): 6-14
21. Bessman J.D, Gilmer P.R, Gardner F.H. Improved Classification of Anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol*. 1983; 80: 322-326
22. Fava C, Cattazzo F, Hu Z-D, Lippi G, Montagnana M. The role of red blood cell distribution width (RDW) in cardiovascular risk assessment: useful or hype?. *AnnTransl Med* 2019;7(20):581
23. Buttarello M, Plebani M. Automated Blood Cell Counts. *Am J Clin Pathol*. 2008;130:104-116
24. Horne B, Muhlestein J, Bennett S, Muhlestein J.B, Ronnow B, May H, et al. Association of the dispersion in red blood cell volume with mortality. *Eur J Clin Invest*. 2015; 45 (6): 541–549
25. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2006;113:986 –94
26. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano- Fernandez S, Sanchez-Mas J, et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2009;11:840e6
27. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 628-632
28. Xanthopoulos A, Tryposkiadis K, Dimos A, Bourazana A, Zagouras A, Iakovis N, et al. Red blood cell distribution width in elderly hospitalized patients with cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2021; 13(9): 503-513
29. Xanthopoulos A, Papamichalis M, Zajichek A, Milinovich A, Kattan MW, Skoularigis J, et al. In-hospital red blood cell distribution width change in patients with heart failure. *Eur. J. Heart Fail*. 2019, 21, 1659–1661
30. Hullin R, Barras N, Abdurashidova T, Monney P, Regamey J. Red cell distribution width and prognosis in acute heart failure: ready for prime time!. *Internal and Emergency Medicine*. 2019; 14:195–197
31. Lappé JM, Horne BD, Shah SH, May HT, Muhlestein JB, Lappé DL, et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal, comparison population. *Clin Chim Acta*. 2011; 412: 2094-2099
32. Van Kimmenade R, Mohammed A, UthamalingamS, van der Meer P, Felker M, Januzzi J. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2010; 12: 129–136
33. BraunwaldE, Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2148-59
34. Makhoul B, Khourieh A, Kaplan M, Bahouth F, Aronson D, Azzam Z. Relation between changes in red cell distribution width and clinical outcomes in acute decompensated heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2013; 167: 1412–1416

35. Uemura Y, Shibata R, Takemoto K, Uchikawa T, Koyasu M, Watanabe H, et al. Elevation of red blood cell distribution width during hospitalization predicts mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Journal of Cardiology*. 2016; 67: 268–273
36. Forhecz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohaszka Z, Janoskuti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J* 2009; 158: 659e66
37. Turcato G, Cervellin G, Bonora A, Prati D, Zorzi E, Ricci G, et al. Red Blood Cell Distribution Width improves reclassification of patients admitted to the emergency department with acute decompensated heart failure, *J Med Biochem* 2018; 37 (3) : 299-306
38. Ferreira J.P, Santos M, Almeida S, Marques I, Bettencourt P, Carvalho H. Tailoring diuretic therapy in acute heart failure: Insight into early diuretic response predictors. *Clin. Res. Cardiol*. 2013; 102: 745–753
39. Hong N, Oh J, Kang S.M, Kim S.Y, Won H, Youn J.C. et al. Red blood cell distribution width predicts early mortality in patients with acute dyspnea. *Clin. Chim Acta*. 2012; 413: 992–997
40. Sotiropoulos K, Yerly P, Monney P, Garnier A, Regamey J, Hugli O, et al. Red cell distribution width and mortality in acute heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2016; 3: 198–204
41. Xanthopoulos A, Giamouzis G, Melidonis A, Kitai T, Paraskevopoulou E, Paraskevopoulou P, et al. Red blood cell distribution width as a prognostic marker in patients with heart failure and diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16:81
42. Oh J, Kang SM, Hong N, Choi JW, Lee SH, Park S, et al. Relation between red cell distribution width with echocardiographic parameters in patients with acute heart failure. *J Card Fail* 2009;15:517e22
43. Somaratne JB, Whalley GA, Gamble GD, Doughty RN. Restrictive filling pattern is a powerful predictor of heart failure events postacute myocardial infarction and in established heart failure: a literaturebased meta-analysis. *JCardFail*2007;13:346e52
44. Oh, J.; Kang, S.M.; Won, H.; Hong, N.; Kim, S.Y.; Park, S.; Lee, S.H.; Jang, Y.; Chung, N. Prognostic value of change in red cell distribution width 1 month after discharge in acute decompensated heart failure patients. *Circ. J*. 2012, 76, 109–116
45. Cauthen CA, Tong W, Jain A, Tang WH. Progressive rise in red cell distribution width is associated with disease progression in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2012; 18:146-152
46. Alem M, Alshehri A, Alshehri M, AlElaiw M, Almaa A, Bustami R. Red Blood Cell Distribution Width (RDW) in Chronic Heart Failure: Does it have a Prognostic Value in Every Population?.*Electron J Gen Med*. 2022;19(1):em338
47. Dabbah S, Chertin L, Khateeb A, Rosenfeld I, Suleiman M, Halabi M. Red cell distribution width predicts death and appropriate therapy in patients with implantable cardioverter defibrillator: A simple measurement with prognostic value in a variety of diseases, may help in better selection of patients who will benefit the most from this device. *Pacing Clin. Electrophysiol*.2017; 40: 1384–1388
48. Rickard J, Kumbhani D.J, Gorodeski E.Z, Martin D.O, Grimm R.A., Tchou P, et al. Elevated red cell distribution width is associated with impaired reverse ventricular remodeling and increased mortality in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Congest. Heart Fail*. 2012; 18: 79–84
49. Celikyurt U, Agacdiken A, Sahin T, Kozdag G, Vural A, Ural D. Association between red blood cell distribution width and response to cardiac resynchronization therapy. *J. Interv. Card. Electrophysiol*. 2012; 35: 215–218.
50. Topaz G, Haim M, Kusniec J, Kazum S, Goldenberg G, Golovchiner G, et al. Association between red cell distribution width and mortality after cardiac resynchronization therapy. *Isr. Med. Assoc. J*. 2015; 17: 505–509.

51. Miller P.E, Houston B.A, Schneider A.L, Bush A.L, Whitman G.J, Stevens G.R, et al. Associations of preimplant red blood cell distribution width with clinical outcomes among individuals with left ventricular assist devices. *ASAIO J.* 2016; 62: 677–683
52. Szygula-Jurkiewicz B, Szczurek W, Skrzypek M, Nadziakiewicz P, Siedlecki L, Zakliczynski M, et al. Red blood cell distribution width in end-stage heart failure patients is independently associated with all-cause mortality after orthotopic heart transplantation. *Transplant. Proc.* 2018; 50: 2095–2099.
53. Xanthopoulos A, Giamouzis G, Tryposkiadis K, Paraskevopoulou E, Paraskevopoulou P, Karagiannis G, et al. A simple score for early risk stratification in acute heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2017; 230: 248–254
54. Xanthopoulos A, Tryposkiadis K, Giamouzis G, Konstantinou D, Giannakoulas G, Karvounis H, et al. Larissa Heart Failure Risk score: A proposed simple score for risk stratification in chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20: 614–616.
55. Kitai T, Xanthopoulos A, Tang W.H.W, Kaji S, Furukawa Y, Oishi S., et al. Validation of the Larissa Heart Failure Risk score for risk stratification in acute heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2020; 307: 119–124.
56. Hayley BD, Burwash IG. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction: role of echocardiography. *Curr Opin Cardiol.* 2012;27(2):169-80
57. Καραγιάννης Α. «Εσωτερική Παθολογία». 5<sup>η</sup> έκδοση. University Studio Press. Θεσσαλονίκη. 2017.σελίδα 230
58. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ et al. The sixminute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996; 110:325–332

## **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ**

Για τη συλλογή των δεδομένων των ασθενών χρησιμοποιήθηκε χειρόγραφη φόρμα συμπλήρωσης όλων των στοιχείων και χαρακτηριστικών των ασθενών, ενώ τα στοιχεία στη συνέχεια καταχωρήθηκαν σε βάση δεδομένων τύπου Excel. Η επεξεργασία όλων των δεδομένων έγινε, τέλος, με το στατιστικό πακέτο IBM SPSS ver. 25.

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ**  
**ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

*<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>*