



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*

*«Καρδιακή Ανεπάρκεια Σταδίου Α: Στρατηγικές Πρόληψης»*

υπό

**Βασιλική Τασιοπούλου, M.D.**

Φοιτήτρια Μεταπτυχιακού

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

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

Λάρισα, Μάιος 2025



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



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ**  
**ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

**(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)**

---



**“Heart Failure Stage A: Prevention Strategies”**

«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:

**ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΤΑΣΙΟΠΟΥΛΟΥ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2025

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

***ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ***

***ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ***

***ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ***

**Επιβλέπων:**

Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (*Επιβλέπων*),
2. Ξανθόπουλος Ανδρέας, Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο  
Λάρισας
3. Χαμαϊδής Αικατερίνη, Διευθύντρια ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο  
Λάρισας

**“Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Heart Failure Stage A: Prevention Strategies”**

## **Ευχαριστίες**

Στους εν ενεργεία ακαδημαϊκούς που ξεκίνησαν να κάνουν έρευνα στέλνοντας γράμματα με το ταχυδρομείο.

Και στους πρωτοετείς φοιτητές που θα παραλάβουν διπλωματική πριν προλάβουν να καταλάβουν την ερώτηση που έθεσαν.

Για ιστορικούς λόγους: η παρούσα εργασία ολοκληρώθηκε σε 30 ώρες.

Βασιλική Τασιοπούλου

## Περίληψη

**Σκοπός:** Η παρούσα εργασία στοχεύει στη συστηματική ανασκόπηση των στρατηγικών πρωτογενούς πρόληψης της καρδιακής ανεπάρκειας σταδίου Α, σε τέσσερις κύριους άξονες: (1) τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου και φαρμακολογικές παρεμβάσεις, (2) κοινωνικοοικονομικοί και ψυχολογικοί προσδιοριστές, (3) βιοδείκτες και ομικές τεχνολογίες και (4) εφαρμογές μηχανικής μάθησης στην προγνωστική ιατρική.

**Μεθοδολογία:** Ακολουθήθηκε το πρωτόκολλο PRISMA για τη συστηματική αναζήτηση και επιλογή μελετών. Συμπεριλήφθηκαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, προοπτικές μελέτες και μετα-αναλύσεις που αξιολογούσαν παρεμβάσεις σε ασυμπτωματικούς ενήλικες με καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου.

**Αποτελέσματα:** Η συστηματική άσκηση μείωσε τον κίνδυνο κατά 63–66% (HR έως 0,34), ενώ η Μεσογειακή δίαιτα (OR=0,77), ο βέλτιστος ύπνος (HR=0,58) και η δαπαγλιφλοζίνη (HR=0,73) παρουσίασαν σημαντικά προστατευτικά αποτελέσματα. Το NT-proBNP  $\geq 450$  pg/mL σχετίστηκε με σχεδόν τετραπλάσιο κίνδυνο (HR=3,81), ενώ οι μεταλλάξεις TTNtv (HR=8,21) και τα μεταβολομικά προφίλ βελτίωσαν τη διαστρωμάτωση κινδύνου (AUC έως 0,88). Μοντέλα μηχανικής μάθησης όπως τα BEHRT, RETAIN και AI-ECG πέτυχαν AUC έως 0,93, με αξιοποίηση δεδομένων ηλεκτρονικών φακέλων και ηλεκτροκαρδιογραφήματος, αν και περιορίζονται από χαμηλή ερμηνευσιμότητα και έλλειψη εξωτερικής επικύρωσης.

**Συμπεράσματα:** Η καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου Α μπορεί να προληφθεί μέσω στοχευμένων συμπεριφορικών, φαρμακολογικών και κοινωνικών παρεμβάσεων. Οι τεχνολογικές εξελίξεις στη μεταβολομική, τη γενετική και την τεχνητή νοημοσύνη προσφέρουν νέες δυνατότητες πρόβλεψης και εξατομίκευσης, οι οποίες απαιτούν περαιτέρω αξιολόγηση πριν την ευρεία κλινική εφαρμογή.

**Λέξεις-κλειδιά:** Καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου Α, πρόληψη, μηχανική μάθηση, ομικές προσεγγίσεις, κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες

## Abstract

**Objective:** This study aims to systematically review primary prevention strategies for Stage A heart failure, focusing on four key domains: (1) modifiable risk factors and pharmacological interventions, (2) socioeconomic and psychological determinants, (3) biomarkers and omics technologies, and (4) machine learning applications in predictive medicine.

**Methods:** A PRISMA-based protocol was followed for the systematic search and selection of studies. Randomized clinical trials, prospective cohort studies, and meta-analyses were included, all examining interventions in asymptomatic adults with cardiometabolic risk factors.

**Results:** Regular physical activity reduced risk by 63–66% (HR as low as 0.34), while the Mediterranean diet (OR=0.77), optimal sleep (HR=0.58), and dapagliflozin (HR=0.73) showed significant protective effects. NT-proBNP  $\geq 450$  pg/mL was associated with nearly fourfold increased risk (HR=3.81), and TTNtv mutations (HR=8.21) along with metabolomic profiles improved risk stratification (AUC up to 0.88). Machine learning models such as BEHRT, RETAIN, and AI-ECG achieved AUCs up to 0.93 using electronic health records and ECG data, although limited by low interpretability and lack of external validation.

**Conclusions:** Stage A heart failure can be prevented through targeted behavioral, pharmacological, and social interventions. Advances in metabolomics, genomics, and artificial intelligence offer promising tools for prediction and personalization, though further validation is needed before clinical integration.

**Keywords:** Stage A heart failure, prevention, machine learning, omics approaches, socioeconomic factors

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

|                                                                         |   |
|-------------------------------------------------------------------------|---|
| Εισαγωγή.....                                                           | 1 |
| Κεφάλαιο 1 - Καρδιακή Ανεπάρκεια .....                                  | 1 |
| 1.1 Πρόληψη Καρδιακής Ανεπάρκειας και η σημασία της.....                | 1 |
| 1.2. Κύριοι στόχοι της εργασίας.....                                    | 1 |
| 1.3 Αναμενόμενα αποτελέσματα.....                                       | 2 |
| 1.4 Συνοπτική περιγραφή προσέγγισης του θέματος.....                    | 3 |
| 1.5 Ανασκόπηση βιβλιογραφίας.....                                       | 4 |
| 1.6 Βιβλιογραφική τεκμηρίωση της ανάγκης για τη μελέτη του θέματος..... | 6 |
| 1.7 Βιβλιογραφική τεκμηρίωση των θέσεων.....                            | 7 |

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| Κεφάλαιο 2 - Μεθοδολογία έρευνας.....                                | 8  |
| 2.1 Στόχος και μεθοδολογική προσέγγιση της μελέτης.....              | 8  |
| 2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....                            | 8  |
| 2.3 Στρατηγική αναζήτησης και περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης.....    | 10 |
| 2.4 Εξαγωγή δεδομένων.....                                           | 11 |
| 2.5 Ορισμοί.....                                                     | 12 |
| Κεφάλαιο 3 - Αποτελέσματα.....                                       | 14 |
| 3.1 Αποδοχή ή απόρριψη ερευνητικών υποθέσεων .....                   | 14 |
| 3.2 Τεκμηρίωση σχέσεων μεταβλητών.....                               | 14 |
| 3.3 Παρουσίαση αποτελεσμάτων.....                                    | 15 |
| 3.3.1 Τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κινδύνου και Πρωτογενής Πρόληψη..... | 15 |
| 3.3.2 Βιοδείκτες και Γενετική Προδιάθεση στην Εκτίμηση Κινδύνου..... | 22 |
| 3.3.3 Εφαρμογές Μηχανικής Μάθησης στην Πρόβλεψη Κινδύνου.....        | 26 |
| Κεφάλαιο 4 - Συζήτηση.....                                           | 30 |
| Κεφάλαιο 5 - Συμπεράσματα.....                                       | 33 |
| 5.1 Παρουσίαση κυρίων συμπερασμάτων.....                             | 33 |
| 5.2 Προτάσεις για περαιτέρω έρευνα.....                              | 34 |
| Περιορισμοί.....                                                     | 36 |
| Σύνοψη Μ.Δ.Ε.....                                                    | 37 |

|                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------|----|
| Βιβλιογραφία.....                                              | 38 |
| Παραρτήματα.....                                               | 43 |
| Παράρτημα 1: Συμπεριληφθέντα Άρθρα.....                        | 43 |
| Παράρτημα 2: Αποκλεισμένα – Παρωχημένα / Μη Πρωτότυπα.....     | 45 |
| Παράρτημα 3: Αποκλεισμένα – Εξειδίκευση / Χαμηλή Συνάφεια..... | 47 |
| Παράρτημα 4: Αποκλεισμένα – Τεχνικά / Μη Κλινικά.....          | 50 |
| Ερευνητικά εργαλεία.....                                       | 52 |

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Εισαγωγή

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) παραμένει ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας διεθνώς, επηρεάζοντας περισσότερα από 64 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως και επιβαρύνοντας σοβαρά τόσο την ποιότητα ζωής των ασθενών όσο τη λειτουργία των συστημάτων υγείας (1). Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το συνολικό κόστος της ΚΑ αναμένεται να υπερβεί τα 70 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως έως το 2030, γεγονός που καθιστά επιτακτική την ενίσχυση των προληπτικών στρατηγικών (2).

Η ανάγκη για έγκαιρη παρέμβαση είναι ιδιαίτερα κρίσιμη στο στάδιο Α της ΚΑ (HF-SA), το οποίο περιλαμβάνει άτομα χωρίς συμπτώματα ή δομικές αλλοιώσεις, αλλά με καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, παχυσαρκία και δυσλιπιδαιμία (3). Παρότι οι διεθνείς οδηγίες (ESC, ACC/AHA/HFSA) τονίζουν τη σημασία της παρέμβασης στο HF-SA, η εφαρμογή προληπτικών στρατηγικών στην κλινική πράξη συχνά αποδεικνύεται ανεπαρκής (3–5).

Τα εργαλεία εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως τα σκορ Framingham και ASCVD, παραμένουν διαδεδομένα στην πρωτογενή πρόληψη. Ωστόσο, δεν έχουν σχεδιαστεί για την ΚΑ και παρουσιάζουν περιορισμένη προγνωστική ακρίβεια, καθώς αγνοούν κοινωνικοοικονομικές μεταβλητές, μοριακούς και απεικονιστικούς δείκτες. Επιπλέον, βασίζονται σε στατικά δεδομένα, περιορίζοντας την προσαρμοστικότητα και την εξατομίκευση της πρόβλεψης (6).

Οι κοινωνικοοικονομικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες — όπως η φτώχεια, οι ανισότητες και η περιορισμένη πρόσβαση σε υγειονομικές δομές — επιβαρύνουν δυσανάλογα τους ευάλωτους πληθυσμούς και επηρεάζουν αρνητικά τόσο την πρόληψη όσο και την έκβαση της ΚΑ (7,8). Οι σύγχρονες οδηγίες υποδεικνύουν ότι μεταβλητές όπως το εισόδημα και η εκπαίδευση πρέπει να ενσωματώνονται στη λήψη ιστορικού και στον σχεδιασμό της προληπτικής φροντίδας (9).

Καθώς οι παραδοσιακές προσεγγίσεις κρίνονται ανεπαρκείς, αυξάνεται το ενδιαφέρον για τεχνολογίες όπως η πολυεπίπεδη μοριακή ανάλυση ομικών δεδομένων (omics) και η μηχανική μάθηση (ML), που υπόσχονται να ενισχύσουν σημαντικά την πρόληψη. Οι ομικές προσεγγίσεις, όπως η γονιδιωματική, διευκολύνουν την κατανόηση των μοριακών μηχανισμών και την

ανίχνευση γενετικής προδιάθεσης. Βιοδείκτες όπως τα BNP και NT-proBNP έχουν ήδη ενσωματωθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες, ενώ ο γενετικός έλεγχος συνιστάται σε περιπτώσεις υποψίας οικογενούς μυοκαρδιοπάθειας (3–5). Οι omics προσεγγίσεις μπορούν να εμπλουτίσουν αυτές τις πρακτικές με προγνωστική πληροφορία που ενδέχεται να αξιοποιηθεί μελλοντικά και στο HF-SA.

Η ML επιτρέπει την ανάλυση σύνθετων, ετερογενών δεδομένων — από κοινωνικά στοιχεία έως απεικονίσεις και γονιδιώματα — και ανιχνεύει προγνωστικά μοτίβα που διαφεύγουν των παραδοσιακών μεθόδων, με υψηλή ακρίβεια (10). Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η ενσωμάτωση βιοδεικτών σε μοντέλα ML βελτιώνει την προγνωστική τους ικανότητα, ενώ η αξιοποίηση omics ενδέχεται να οδηγήσει στον εντοπισμό νέων υποομάδων υψηλού κινδύνου και θεραπευτικών στόχων (6,11).

Οι οδηγίες του ACC/AHA αναγνωρίζουν τη σημασία των μοριακών εργαλείων και των βιοδεικτών, ιδίως σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό ή γενετικές μεταλλάξεις (5). Παράλληλα, ενθαρρύνουν την αξιολόγηση μοντέλων τεχνητής νοημοσύνης (AI), τα οποία θεωρούνται υποσχόμενα για την πρόβλεψη της ΚΑ, τη διαστρωμάτωση κινδύνου και τη φαινοτυπική ταξινόμηση ασυμπτωματικών ατόμων, χωρίς όμως να έχουν ακόμη ενσωματωθεί στις επίσημες συστάσεις λόγω της ανάγκης για περαιτέρω τεκμηρίωση και επικύρωση στην κλινική πράξη.

Συνεπώς, αν και οι τεχνολογίες omics και ML δεν έχουν ακόμη καθιερωθεί στην πρόληψη του HF-SA, η εντατική ερευνητική δραστηριότητα υποστηρίζει την προοπτική ενσωμάτωσής τους σε μελλοντικά, περισσότερο εξατομικευμένα και αποτελεσματικά μοντέλα πρόγνωσης και παρέμβασης.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η συστηματική ανασκόπηση και κριτική αξιολόγηση τόσο των παραδοσιακών όσο και των σύγχρονων στρατηγικών πρόληψης της HF-SA, με ιδιαίτερη έμφαση στον ρόλο που διαδραματίζουν — ή μπορούν να διαδραματίσουν — οι omics προσεγγίσεις και τα ML μοντέλα στην πρόωγη αναγνώριση, την εξατομικευμένη παρέμβαση και τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας στην κλινική πράξη.

# Κεφάλαιο 1 - Καρδιακή Ανεπάρκεια

## 1.1 Πρόληψη Καρδιακής Ανεπάρκειας Σταδίου Α και η σημασία της

Η σημασία της πρόληψης της ΚΑ αποτελεί κομβικό σημείο, καθώς το HF-SA είναι το μοναδικό στάδιο της νόσου που θεωρείται πλήρως αναστρέψιμο (1). Περιλαμβάνει ασθενείς που είναι ασυμπτωματικοί και δεν έχουν υποστεί ακόμα δομικές ή λειτουργικές αλλοιώσεις στην καρδιά, παρόλο που υπάρχουν παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης (1). Είναι ενδεικτικό ότι περίπου το 45% των ατόμων με υπέρταση στις ΗΠΑ και το 23% στην Κίνα ανήκουν στο στάδιο αυτό, υπογραμμίζοντας τις σημαντικές δυνατότητες της πρώιμης παρέμβασης και πρόληψης (12). Η έγκαιρη αναγνώριση και παρέμβαση μπορεί να προλάβει την εμφάνιση συμπτωμάτων και να μειώσει σημαντικά το οικονομικό και κοινωνικό βάρος της ΚΑ (8,13).

Ωστόσο, στην πράξη η πρόληψη παρουσιάζει σημαντικά κενά. Πολλοί ασθενείς εντοπίζονται μόνο αφού αναπτύξουν δομικές καρδιακές αλλοιώσεις ή συμπτώματα (7), ενώ τα κλασικά εργαλεία πρόβλεψης κινδύνου παρουσιάζουν περιορισμένη ευαισθησία, ειδικά για HFpEF (3). Επιπλέον, η ανεπαρκής προσήλωση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή όσο και στις παρεμβάσεις τροποποίησης τρόπου ζωής εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό εμπόδιο για την πρόληψη, παρά τη διαπιστωμένη σημασία της συμμόρφωσης για τη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων (12,14).

Σύγχρονες στρατηγικές, όπως η χρήση βιοδεικτών και η εφαρμογή της ML, ενισχύουν σημαντικά την ικανότητα πρώιμης πρόβλεψης στο HF-SA, διευκολύνοντας τη στοχευμένη πρόληψη σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (8,15). Πολυπαραγοντικές προσεγγίσεις που βασίζονται σε επιβαρυντικά χαρακτηριστικά κινδύνου και σε εξατομικευμένα μοντέλα παρέμβασης μπορούν να αναγνωρίσουν και να προλάβουν την εξέλιξη σε συμπτωματική ΚΑ ακόμη και σε άτομα που αρχικά εμφανίζονται ως χαμηλού κινδύνου (7,13).

Η αναγνώριση της διαφορετικής παθογένειας μεταξύ HFpEF και HFrEF επιπλέον ενισχύει την ανάγκη για εξειδικευμένες παρεμβάσεις στο HF-SA (3,7). Συνεπώς, η πρόληψη στο πρώιμο αυτό στάδιο αναδεικνύεται ως στρατηγικός στόχος, με τεράστια σημασία για την υγεία του πληθυσμού και τη βιωσιμότητα των συστημάτων φροντίδας.

## 1.2 Κύριοι στόχοι της εργασίας

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως κεντρικό σκοπό να καταγράψει και να αναλύσει με συστηματικό τρόπο τις στρατηγικές πρόληψης για HF-SA, εστιάζοντας αποκλειστικά σε δεδομένα από προοπτικές μελέτες παρατήρησης (cohort studies), τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs) και μετα-αναλύσεις.

Οι επιμέρους στόχοι διαμορφώνονται ως εξής:

- Αξιολόγηση τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου: Να αξιολογηθεί, βάσει επιλεγμένων προοπτικών μελετών και RCTs, η επίδραση της τροποποίησης παραγόντων όπως η διατροφή, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) στην πρόληψη νέων περιστατικών HF-SA.
- Ανάλυση επίδρασης κοινωνικών και ψυχοκοινωνικών παραγόντων: Να διερευνηθεί η συμβολή παραγόντων όπως το εισόδημα, η εκπαίδευση, το χρόνιο άγχος και η κατάθλιψη στον καρδιαγγειακό κίνδυνο και να εξεταστεί η δυνατότητα ενσωμάτωσής τους σε προγνωστικά εργαλεία.
- Διερεύνηση της προγνωστικής αξίας βιοδεικτών και omics: Να εκτιμηθεί η χρησιμότητα βιοδεικτών όπως το NT-proBNP, οι πρωτεϊνικοί και μεταβολικοί δείκτες, καθώς και οι γενετικοί δείκτες (γονιδιακές μεταλλάξεις, πολυγονιδιακά σκορ) στη διαστρωμάτωση του κινδύνου και την πρόωμη ανίχνευση.
- Αξιολόγηση της χρήσης και της ακρίβειας μοντέλων ML: Να εξεταστεί η ευαισθησία, η ειδικότητα και η κλινική εφαρμοσιμότητα αλγορίθμων ML που αναπτύχθηκαν και επικυρώθηκαν σε μεγάλες βάσεις δεδομένων για την πρόβλεψη HF-SA.

### **1.3 Αναμενόμενα αποτελέσματα**

Η παρούσα μελέτη αναμένεται να προσφέρει εμπειριστατωμένα και εφαρμόσιμα συμπεράσματα για την πρόληψη της HF-SA, εστιάζοντας στους ακόλουθους τομείς:

- Αποτελεσματικότητα παρεμβάσεων:

- ο Ποσοτικοποίηση της επίδρασης συγκεκριμένων τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου, όπως υπέρταση, διαβήτης, παχυσαρκία και φυσική δραστηριότητα, στην πρόληψη της HF-SA.
- Ρόλος κοινωνικών προσδιοριστών:
  - ο Επισήμανση των κοινωνικοοικονομικών και ψυχοκοινωνικών παραγόντων ως ανεξάρτητων παραμέτρων που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της πρόληψης.
- Χρησιμότητα προηγμένων βιοδεικτών:
  - ο Ανάδειξη της προγνωστικής αξίας βιοδεικτών (NT-proBNP, πρωτεομικοί, μεταβολομικοί δείκτες) για την έγκαιρη αναγνώριση ασθενών με προκλινικό κίνδυνο.
- Εφαρμογή και αξιοπιστία ML:
  - ο Εκτίμηση της ακρίβειας και της διαγνωστικής απόδοσης μοντέλων ML/AI σε σύγκριση με παραδοσιακά εργαλεία, με έμφαση στη δυνατότητα κλινικής αξιοποίησης τους.

Η σύνθεση αυτών των αποτελεσμάτων θα καταλήξει σε ένα πρακτικό πλαίσιο συστάσεων, στοχεύοντας στη βελτίωση της εξατομικευμένης προσέγγισης και στην ενίσχυση της κλινικής αποτελεσματικότητας στην πρόληψη της HF-SA.

#### **1.4 Συνοπτική περιγραφή προσέγγισης του θέματος**

Η μεθοδολογία της εργασίας ακολουθεί τις αρχές του πρωτοκόλλου PRISMA και αναπτύσσεται σε τρία διαδοχικά στάδια:

- Αναζήτηση και αρχική συλλογή δεδομένων:
  - ο Στοχευμένη αναζήτηση μελετών στις βάσεις PubMed, Semantic Scholar και Connected Papers με χρήση συνδυαστικών όρων: “heart failure stage A”, “prevention”, “biomarkers”, “machine learning”, “social determinants”.

- ο Καταγραφή και οργάνωση όλων των αρχικών ευρημάτων.
- Διαλογή και εφαρμογή κριτηρίων ένταξης/αποκλεισμού:
  - ο Εφαρμογή συγκεκριμένων κριτηρίων (πρωτογενής πρόληψη, κλινικά αποτελέσματα, cohort, RCT, meta-analysis).
  - ο Απόρριψη διπλοτύπων, μελετών σε ζώα και καθαρά εργαστηριακών ή πειραματικών μελετών χωρίς κλινική εφαρμογή.
- Εξαγωγή, κατηγοριοποίηση και σύνθεση δεδομένων:
  - ο Καταγραφή και κατηγοριοποίηση δεικτών αποτελεσματικότητας (HR, RR, AUC) ανά κατηγορία παρέμβασης: τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, ομικοί βιοδείκτες και μοντέλα ML/AI, κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες.
  - ο Ποιοτική ανάλυση μέσω θεματικής σύνθεσης των ευρημάτων.
  - ο Ποσοτική καταγραφή της αποτελεσματικότητας με βάση διαθέσιμα στατιστικά δεδομένα.

## 1.5 Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC (2021, 2023) και των AHA/ACC/HFSA (2022) αναγνωρίζουν το στάδιο A στο οποίο η ΚΑ μπορεί να προληφθεί πλήρως μέσω έγκαιρων παρεμβάσεων, δίνοντας έμφαση στην ανάγκη για στοχευμένες στρατηγικές πρωτογενούς πρόληψης (3,5). Η καθιερωμένη προσέγγιση πρόληψης επικεντρώνεται στον έλεγχο τροποποιήσιμων καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία και σακχαρώδης διαβήτης, με ενθάρρυνση στην αλλαγή του τρόπου ζωής και την κατάλληλη φαρμακοθεραπεία (Πίνακας 1) (9,14,15).

Τα κλασικά μοντέλα εκτίμησης κινδύνου συχνά αποτυγχάνουν να συλλάβουν την πολυπλοκότητα του μεμονωμένου καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς δεν λαμβάνουν υπόψη δυναμικούς ή εξειδικευμένους δείκτες. Ως απάντηση, πρόσφατες προσεγγίσεις εστιάζουν στην αξιολόγηση του απόλυτου και εξατομικευμένου κινδύνου, αξιοποιώντας προηγμένες τεχνικές ανάλυσης. Ενδεικτικά, ML μοντέλο βασισμένο σε δεδομένα ηλεκτροκαρδιογραφήματος πέτυχε AUC=0,93 για την ανίχνευση ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και υπερείχε του PCP-HF μοντέλου στην πρόβλεψη καρδιακής ανεπάρκειας (C=0,77 έναντι 0,72) (16). Παράλληλα, η

βιβλιογραφία αναδεικνύει τη σημασία της δυναμικής επαναξιολόγησης κινδύνου και της ενσωμάτωσης πολυπαραγοντικών εργαλείων στην καθημερινή κλινική πράξη (5).

Η χρήση βιοδεικτών προσφέρει σημαντικές δυνατότητες για βελτιωμένη διαστρωμάτωση κινδύνου. Δείκτες όπως το NT-proBNP, η τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας και η αλβουμινουρία έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ΚΑ, ενώ γενετικά δεδομένα, όπως πολυγονιδιακά σκορ και μεταλλάξεις στο γονίδιο TTN, ενισχύουν περαιτέρω την προγνωστική αξία (17,18).

Παράλληλα, η ταχύτατη πρόοδος ML επιτρέπει την ανάπτυξη αλγορίθμων υψηλής προγνωστικής ακρίβειας, αξιοποιώντας ετερογενή δεδομένα, από δημογραφικά και εργαστηριακά έως ηλεκτροκαρδιογραφήματα και κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες. Μελέτες έχουν δείξει ότι τέτοια ML μοντέλα μπορεί να υπερτερούν των παραδοσιακών μεθόδων, με AUC >0,80 για HFpEF και HFrEF (16). Παρόλο που η εφαρμογή τους στην κλινική πράξη είναι ακόμη περιορισμένη, οι δημοσιευμένες ενδείξεις υποστηρίζουν την κλινική τους αξία (10).

Ταυτόχρονα, η διεθνής βιβλιογραφία αναδεικνύει τη σημασία των κοινωνικών και περιβαλλοντικών καθοριστικών παραγόντων υγείας (social determinants of health – SDoH), οι οποίοι επηρεάζουν άμεσα την εμφάνιση και την πρόγνωση της ΚΑ. Παράγοντες όπως η φτώχεια, ο κοινωνικός αποκλεισμός, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, οι φυλετικές ανισότητες και το χρόνιο ψυχοκοινωνικό στρες αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και συμβάλλουν στις υγειονομικές ανισότητες (7). Η ενσωμάτωση των SDoH σε προγνωστικά και παρεμβατικά μοντέλα φαίνεται να βελτιώνει την κλινική ακρίβεια και την κοινωνική δικαιοσύνη.

Συνολικά, η βιβλιογραφία καταδεικνύει ότι η πρόληψη στην HF-SA απαιτεί πολυεπίπεδη, εξατομικευμένη προσέγγιση. Ο συνδυασμός κλασικών παραγόντων, βιοδεικτών, γενετικών και κοινωνικών δεδομένων, καθώς και τεχνολογιών πρόβλεψης, μπορεί να συμβάλει σε πιο αποτελεσματικές στρατηγικές πρωτογενούς πρόληψης.

Πίνακας 1: Στάδιο Α Καρδιακής Ανεπάρκειας – Συστάσεις AHA/ACC/HFSA 2022

| Παράγοντας Κινδύνου /                                     | Σύσταση                                                                                   | CoR | LOE |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| Πληθυσμός                                                 |                                                                                           |     |     |
| Αρτηριακή Υπέρταση                                        | Βέλτιστος έλεγχος της αρτηριακής πίεσης                                                   | I   | A   |
| ΣΔ2 με ΚΑΝ ή υψηλό ΚΚ                                     | Χορήγηση αναστολέων SGLT2                                                                 | I   | A   |
| Υφιστάμενη ΚΑΝ                                            | Ολιστική διαχείριση της καρδιαγγειακής νόσου                                              | I   | A   |
| Έκθεση σε καρδιοτοξικούς παράγοντες (π.χ. χημειοθεραπεία) | Πολυεπιστημονική εκτίμηση και διαχείριση                                                  | I   | C   |
| Συγγενείς πρώτου βαθμού με γενετική μυοκαρδιοπάθεια       | Γενετικός έλεγχος και συμβουλευτική                                                       | I   | C   |
| Ατομα με αυξημένο κίνδυνο ΚΑ                              | Έλεγχος με βιοδείκτες νατριουρητικών πεπτιδίων (π.χ. NT-proBNP)                           | IIa | B   |
| Ατομα με αυξημένο κίνδυνο ΚΑ                              | Εκτίμηση με επικυρωμένα πολυπαραγοντικά εργαλεία κινδύνου (π.χ. PCP-HF, Framingham, ARIC) | IIa | B   |

Συντομογραφίες: ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, ΚΑΝ: Αθηροσκληρωτική Καρδιαγγειακή Νόσο, ΚΚ: Καρδιαγγειακός Κίνδυνος, PCP-HF: Pooled Cohort Equations to Prevent Heart Failure, CoR: Class of Recommendation, LOE: Level of Evidence.

## 1.6 Βιβλιογραφική τεκμηρίωση της ανάγκης για τη μελέτη του θέματος

Η ανάγκη διερεύνησης στρατηγικών πρόληψης για την HF-SA τεκμηριώνεται από επιδημιολογικά, κοινωνικοοικονομικά και κλινικά δεδομένα. Παρόλ' αυτά, μεγάλο μέρος των ατόμων υψηλού κινδύνου διαφευγει της κλινικής αναγνώρισης, καθώς δεν παρουσιάζει συμπτώματα και δεν εντάσσεται σε υπάρχουσες διαγνωστικές ροές (14).

Η κλινική σημασία της υποδιάγνωσης επιτείνεται από το γεγονός ότι τόσο το HFpEF όσο και το HFrEF συνοδεύονται από υψηλή θνητότητα και συχνές επανεισαγωγές, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο μορφών (19). Το οικονομικό φορτίο της νόσου είναι επίσης τεράστιο: μόνο στις ΗΠΑ, το άμεσο κόστος ανά ασθενή ξεπερνά τα \$24.000 ετησίως (13), με μεγάλο μέρος του κόστους να εντείνεται από επιπλοκές και επανεισαγωγές.

Η πρόληψη στη HF-SA προσκρούει, επίσης, σε κοινωνικούς φραγμούς. Παράγοντες όπως η φτώχεια, η χαμηλή εκπαίδευση και η έλλειψη πρόσβασης σε φροντίδα υγείας συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΚΑ, καθώς επηρεάζουν την έκθεση σε παράγοντες κινδύνου και τη συμμόρφωση στις συστάσεις (12).

Τέλος, ενώ τα μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου έχουν βελτιωθεί, η εφαρμογή τους στην πράξη παραμένει περιορισμένη. Η ενσωμάτωση κλινικών δεδομένων, βιοδεικτών, γενετικών δεικτών και κοινωνικών παραμέτρων σε πιο δυναμικά εργαλεία πρόβλεψης μπορεί να προσφέρει μεγαλύτερη ακρίβεια, ωστόσο απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση της χρησιμότητάς τους σε ετερογενείς πληθυσμούς και σε διαφορετικά κλινικά περιβάλλοντα.

## 1.7 Βιβλιογραφική τεκμηρίωση των θέσεων

Η παρούσα μελέτη στηρίζεται σε σύγχρονες, επιστημονικά τεκμηριωμένες θέσεις, οι οποίες αντανακλούν τις εξελίξεις στη διερεύνηση, πρόβλεψη και πρόληψη της HF-SA.

Η ύπαρξη τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση, ο ΣΔ2 και η δυσλιπιδαιμία οδηγεί σε υποκλινική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και διαστολική δυσλειτουργία, αυξάνοντας έως και 4 φορές τον κίνδυνο εξέλιξης σε ΚΑ, ειδικά όταν οι παράγοντες αυτοί παραμένουν μη ελεγχόμενοι (5,6).

Η συστηματική ενσωμάτωση κοινωνικών και ψυχοκοινωνικών παραγόντων, όπως το εισόδημα, η εκπαίδευση, η πρόσβαση στη φροντίδα υγείας και το χρόνιο στρες, θεωρείται κρίσιμη, καθώς αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν άμεσα την έκβαση και την πρόσβαση σε προληπτικές παρεμβάσεις (7,20).

Η ενσωμάτωση κλινικών, βιοχημικών και γενετικών δεικτών όπως το NT-proBNP, οι τροπονίνες υψηλής ευαισθησίας, βελτιώνει σημαντικά την προγνωστική ακρίβεια. Σε μελέτες έχουν αναφερθεί τιμές c-index 0,82–0,88 για πολυπαραγοντικά μοντέλα που ενσωματώνουν omics και απεικονιστικά δεδομένα, έναντι 0,72 περίπου για τα παραδοσιακά εργαλεία (16,18).

Τα μοντέλα πρόβλεψης που βασίζονται σε ΑΙ και αλγόριθμους ML αποδίδουν εξαιρετικά υψηλή διακριτική ικανότητα, με AUC που φθάνει έως 0,93 σε εφαρμογές με ΗΚΓ και 0,88 σε νευρωνικά μοντέλα για πρόβλεψη νέων περιστατικών ΚΑ (10,16).

Τέλος, τα επιδημιολογικά δεδομένα αποκαλύπτουν την έκταση του προβλήματος. Σε μελέτη στην Κίνα, το 35,8% των ενηλίκων  $\geq 35$  ετών κατατάσσεται στο στάδιο Α, ενώ στις ΗΠΑ το 53% των ατόμων 47–62 ετών πληροί αντίστοιχα κριτήρια (6). Η υψηλή επίπτωση δείχνει ότι οι περισσότεροι υψηλού κινδύνου άνθρωποι παραμένουν χωρίς στοχευμένες παρεμβάσεις, ενισχύοντας την ανάγκη για νέες, συστηματικές στρατηγικές πρόληψης σε εθνικό επίπεδο.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Κεφάλαιο 2 - Μεθοδολογία έρευνας**

#### **2.1 Στόχος και μεθοδολογική προσέγγιση της μελέτης**

Η παρούσα εργασία στοχεύει στη συστηματική αξιολόγηση των στρατηγικών πρωτογενούς πρόληψης της HF-SA, μέσα από τέσσερις θεματικές ενότητες που αντανακλούν το εύρος των διαθέσιμων δεδομένων.

Παρεμβάσεις σε τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου: Αναλύθηκαν RCTs, cohort μελέτες και μετα-αναλύσεις σχετικές με παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής (διατροφή, φυσική δραστηριότητα, ύπνος, κάπνισμα, αλκοόλ) και στη ρύθμιση παραγόντων όπως υπέρταση, παχυσαρκία και διαβήτης. Καταγράφηκαν HR, RR και μέτρα επίδρασης, με εφαρμογή ποιοτικής σύνθεσης όταν τα δεδομένα ήταν περιορισμένα.

Κοινωνικοοικονομικοί και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες: Εξετάστηκε η επίδραση εισοδήματος, εκπαίδευσης, πρόσβασης σε περίθαλψη και παραγόντων όπως στρες ή κοινωνική υποστήριξη, με χρήση πολυμεταβλητών μοντέλων και αναλύσεων υποομάδων.

Μοριακοί δείκτες και omics: Αξιολογήθηκαν δεδομένα από NT-proBNP, τροπονίνες, μεταβολίτες και πολυγονιδιακά σκορ. Καταγράφηκαν c-index, AUC, ευαισθησία, ειδικότητα και αξιολογήθηκαν ML-βασισμένες ταξινομήσεις φαινοτύπων.

Εφαρμογές με ML αλγόριθμους: Καταγράφηκαν επιδόσεις εποπτευόμενων και μη μοντέλων (π.χ. random forest, deep learning, ECG-AI) και αξιολογήθηκε η εξηγησιμότητα, η βαθμονόμηση και η εφαρμοσιμότητά τους σε προληπτικά πρωτόκολλα.

Συνολικά, η σύνθεση των ευρημάτων σε αυτούς τους άξονες υποδεικνύει πώς η συνεργασία διαβιωτικών πρακτικών, τεχνολογικών εργαλείων και κοινωνικού πλαισίου μπορεί να ενισχύσει την πρόληψη της HF-SA.

#### **2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού**

Η επιλογή των μελετών βασίστηκε σε προκαθορισμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, με στόχο τη διασφάλιση της επιστημονικής εγκυρότητας και της θεματικής συνάφειας των δεδομένων.

Κριτήρια ένταξης (Παράρτημα 1):

- ο Μελέτες που αφορούν την πρωτογενή πρόληψη της HF-SA ή ασυμπτωματικών ατόμων με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.
- ο Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs), προοπτικές μελέτες (cohort), πολυκεντρικές μελέτες, μετα-αναλύσεις και εφαρμογές προγνωστικών μοντέλων.
- ο Εργασίες με επίκεντρο τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου (π.χ. υπέρταση, διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, τρόπος ζωής), μοριακούς/ομικούς βιοδείκτες (NT-proBNP, PRS), καθώς και μοντέλα ML (ML/AI).
- ο Δημοσιεύσεις στην αγγλική γλώσσα κατά την περίοδο 2020–2025. Επιλέχθηκαν κατ' εξαίρεση θεμελιώδεις μελέτες προ του 2020 όταν δεν υπήρχαν ισοδύναμες πρόσφατες.
- ο Άρθρα από έγκριτα, peer-reviewed περιοδικά, καταχωρημένα στο PubMed.

Κριτήρια αποκλεισμού (Παράρτημα 2, 3, 4):

- ο Μελέτες με μη πρωτότυπα ή παρωχημένα δεδομένα ή επικαλυπτόμενες δημοσιεύσεις από την ίδια ερευνητική ομάδα.
- ο Εργασίες που εστιάζουν κυρίως σε προχωρημένα στάδια ΚΑ (B–D) ή σε ειδικές καταστάσεις (π.χ. καρδιοτοξικότητα, προεκλαμψία) ή χωρίς σαφή σύνδεση με την πρόληψη στο HF-SA.
- ο Τεχνικές ή μεθοδολογικές δημοσιεύσεις χωρίς εφαρμογή σε πραγματικά κλινικά ή πληθυσμιακά δεδομένα.

Συνολικά αποκλείστηκαν 133 άρθρα:

- ο 44 (33,1%) λόγω παλαιότητας ή επικάλυψης δεδομένων
- ο 56 (42,1%) λόγω χαμηλής συνάφειας με το HF-SA
- ο 33 (24,8%) λόγω θεωρητικού ή τεχνικού περιεχομένου

Οι μελέτες κατατάχθηκαν σύμφωνα με την κύρια κατηγορία αποκλεισμού.

## 2.3 Στρατηγική αναζήτησης και περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης

Η συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στις 18 Απριλίου 2025 στη βάση δεδομένων PubMed, ακολουθώντας το πρωτόκολλο PRISMA. Συμπληρωματικά χρησιμοποιήθηκαν τα εργαλεία Elicit με αναζήτηση στη βάση δεδομένων Semantic Scholar και η πλατφόρμα Connected Papers για εντοπισμό επιπλέον σχετικών μελετών.

### Αναζήτηση στο PubMed

Ο αλγόριθμος αναζήτησης περιλάμβανε τα εξής:

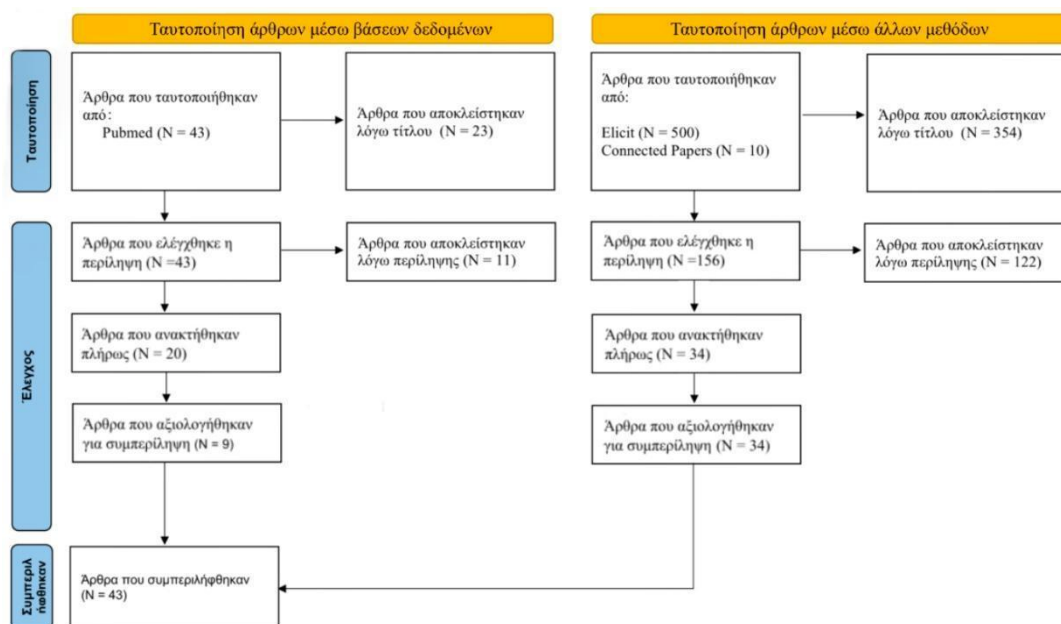
("heart failure" OR "HF") AND (("stage A" OR "asymptomatic" OR "preclinical") AND ("prevention" OR "intervention")) AND ("risk factors" OR "hypertension" OR "diabetes" OR "obesity" OR "dyslipidemia" OR "blood pressure" OR "smoking" OR "diet" OR "exercise" OR "biomarker" OR "omics" OR "artificial intelligence" OR "AI" OR "ML" OR "machine learning")

Εφαρμόστηκαν φίλτρα για δημοσιεύσεις: 2020–2025, humans, αγγλική γλώσσα, και τύπους μελετών όπως RCTs, cohort, meta-analyses, validation studies. Από 43 αρχικές εγγραφές, επιλέχθηκαν 20 τίτλοι, εκ των οποίων 9 συμπεριλήφθηκαν μετά από αξιολόγηση πλήρους κειμένου.

### Εργαλεία Elicit και Connected Papers

Τα εργαλεία αυτά επιλέχθηκαν για την ενίσχυση της αναζήτησης, καθώς ανέδειξαν σχετικές μελέτες που δεν εντοπίστηκαν μέσω PubMed, αξιοποιώντας θεματικές συνδέσεις ξεπερνώντας τον περιορισμό από τις λέξεις-κλειδιά. Επιπλέον, λόγω του διεπιστημονικού χαρακτήρα της μελέτης (ML, Omics), κρίθηκε απαραίτητη η χρήση εργαλείων που υπερβαίνουν τις παραδοσιακές ιατρικές βάσεις δεδομένων.

- Elicit (Semantic Scholar): Ερώτημα «What are prevention strategies for Stage A heart failure, emphasizing omics, machine learning, and emerging approaches?» στο Elicit προσέγγισε 500 άρθρα από το Semantic Scholar, από τα οποία αξιολογήθηκαν 146 και συμπεριλήφθηκαν 24.
- Connected Papers: Βάσει δύο seed articles (Upadhya et al. 2023, Hamid et al. 2025), εντοπίστηκαν και αξιολογήθηκαν 10 επιπλέον άρθρα.



Εικόνα 1: Διάγραμμα Ροής Επιλογής Άρθρων

Το σύνολο των μελετών που αξιολογήθηκαν ανήλθε σε 176, εκ των οποίων 43 πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση, ενώ 133 αποκλείστηκαν βάσει προκαθορισμένων κριτηρίων. Περιλήφθηκαν μόνο άρθρα από έγκριτα, peer-reviewed περιοδικά καταχωρημένα στο PubMed. Η πλήρης διαδικασία παρουσιάζεται στο διάγραμμα ροής (Εικόνα 1).

## 2.4 Εξαγωγή δεδομένων

Η εξαγωγή δεδομένων πραγματοποιήθηκε συστηματικά για κάθε συμπεριλαμβανόμενη μελέτη μέσω της συμπλήρωσης προτυποποιημένου πίνακα που περιλαμβάνει τα εξής πεδία (Πίνακας 2):

Πίνακας 2: Σύνοψη Αποτελεσμάτων των Συμπεριλαμβανόμενων Μελετών

| Πεδίο                           | Περιγραφή                                                                     |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Συγγραφέας (Έτος)               | Στοιχεία συγγραφέα και έτος δημοσίευσης                                       |
| Σκοπός Μελέτης                  | Στόχος ή ερευνητικό ερώτημα της μελέτης σχετικό με πρόληψη και HF-SA          |
| Τύπος μελέτης                   | Σχεδιασμός (RCT, cohort, μετα-ανάλυση κ.λπ.)                                  |
| Δείγμα & Πληθυσμός              | Άτομα με αναφερόμενο HF-SA ή ασυμπτωματικοί                                   |
| Κύρια Ευρήματα                  | Ποιοτικά και ποσοτικά αποτελέσματα (π.χ. HR, RR, AUC), βασικά συμπεράσματα    |
| Παράγοντας Κινδύνου             | Βασικός παράγοντας κινδύνου που εξετάστηκε (π.χ. διαβήτης, υπέρταση)          |
| Στατιστικές Μέθοδοι             | Περιγραφή στατιστικής ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκε                            |
| Κίνδυνος Συστηματικού Σφάλματος | Αξιολόγηση της πιθανότητας σφάλματος (χαμηλός, μέτριος, υψηλός)               |
| External Validation (EV) of ML  | Εξωτερική Επικύρωση μοντέλων (Ναι / Όχι)                                      |
| Model Calibration               | Βαθμός βαθμονόμησης/επικύρωσης μοντέλου (Ναι / Όχι)                           |
| SOPs                            | Ύπαρξη προτυποποιημένων διαδικασιών κατά τη διεξαγωγή της μελέτης (Ναι / Όχι) |

Η σύνθεση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε ως εξής:

- Ποσοτική σύνθεση: Σε περιπτώσεις επαρκών και ομοιογενών δεδομένων (RCTs, cohort, μετα-αναλύσεις), καταγράφηκαν συνοπτικά και παρουσιάστηκαν συγκεντρωτικά στατιστικά στοιχεία (HR, RR, AUC).
- Ποιοτική/περιγραφική σύνθεση: Όταν οι μελέτες ήταν περιορισμένες, ετερογενείς ή τα ποσοτικά δεδομένα ανεπαρκή, έγινε περιγραφική καταγραφή των βασικών ευρημάτων και των περιορισμών.

## 2.5 Ορισμοί

- Καρδιακή Ανεπάρκεια σταδίου Α (HF-SA): Άτομα χωρίς δομική καρδιοπάθεια ή συμπτώματα, αλλά με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου.

- Μηχανική Μάθηση (ML): Υποπεδίο της ΑΙ που χρησιμοποιεί αλγορίθμους για ανάλυση δεδομένων και δημιουργία προγνωστικών μοντέλων χωρίς ρητό προγραμματισμό.
- Ομικές Τεχνολογίες (Omics): Γονιδιωματική, μεταβολομική, πρωτεομική, επιγενετική — τεχνολογίες ανάλυσης πολλαπλών βιολογικών στρωμάτων με στόχο την ανακάλυψη μοριακών υπογραφών.
- NT-proBNP: Βιοδείκτης που παράγεται από το μυοκάρδιο υπό καταπόνηση και χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη και παρακολούθηση της ΚΑ.
- Polygenic Risk Score (PRS): Συνολική βαθμολογία γενετικού κινδύνου βάσει του αριθμού και της επίδρασης πολλαπλών γονιδιακών παραλλαγών που σχετίζονται με την ΚΑ.
- External Validation (EV): Εξωτερική επικύρωση προγνωστικού μοντέλου σε ανεξάρτητο δείγμα για έλεγχο της γενικευσιμότητας και αξιοπιστίας του.
- Model Calibration: Η διαδικασία ελέγχου του κατά πόσο οι προβλέψεις ενός μοντέλου αντιστοιχούν στις πραγματικές παρατηρούμενες εκβάσεις (π.χ. ποσοστά ΚΑ σε άτομα με εκτιμώμενο 30% κίνδυνο).

## Κεφάλαιο 3 - Αποτελέσματα

### 3.1 Αποδοχή ή απόρριψη ερευνητικών υποθέσεων

Η παρούσα ενότητα συνοψίζει τις προκαταρκτικές θέσεις ως προς την αποδοχή ή απόρριψη των αρχικών ερευνητικών υποθέσεων, με βάση τα δεδομένα που θα αναλυθούν στις επόμενες υποενότητες.

- Υπόθεση 1: Οι παρεμβάσεις σε τροποποιήσιμους παράγοντες (π.χ. υπέρταση, διατροφή, ΣΔ) μειώνουν τον κίνδυνο ΚΑ σταδίου Α.

Αποτέλεσμα: Αποδοχή, βάσει σημαντικών μειώσεων HR/RR σε RCTs και cohort studies.

- Υπόθεση 2: Κοινωνικοοικονομικοί και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες επηρεάζουν την πρόσβαση και την αποτελεσματικότητα προληπτικών στρατηγικών.

Αποτέλεσμα: Αποδοχή, λόγω τεκμηριωμένων ανισοτήτων στην πρόσβαση και στη συμμόρφωση.

- Υπόθεση 3: Οι βιοδείκτες ενισχύουν την πρόβλεψη και εξατομίκευση.

Αποτέλεσμα: Μερική αποδοχή, με AUC έως 0,88 αλλά περιορισμένη εφαρμοσιμότητα.

- Υπόθεση 4: Η ML υπερτερεί σε ακρίβεια πρόβλεψης έναντι των παραδοσιακών μοντέλων.

Αποτέλεσμα: Μερική αποδοχή, με AUC έως 0,93 αλλά χωρίς ευρεία κλινική εφαρμογή.

Οι τελικές θέσεις θα ενισχυθούν από τα επιμέρους ποσοτικά και ποιοτικά ευρήματα των επόμενων ενότητων.

### **3.2 Τεκμηρίωση σχέσεων μεταβλητών**

Η επιλογή των μεταβλητών που αξιολογούνται στην παρούσα μελέτη βασίζεται στη βιβλιογραφικά τεκμηριωμένη συσχέτισή τους με την παθογένεση, εξέλιξη και πρόληψη της HF-SA.

Οι τροποποιήσιμοι καρδιομεταβολικοί παράγοντες, όπως η υπέρταση, η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, αποτελούν κύριες αιτίες πρώιμης καρδιακής αναδιαμόρφωσης, υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και διαστολικής δυσλειτουργίας — μεταβολές που συνιστούν χαρακτηριστικά του HF-SA πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων (5,6,17). Η ρύθμισή τους έχει αποδειχθεί ότι προλαμβάνει την εξέλιξη σε συμπτωματική ΚΑ.

Οι κοινωνικοοικονομικοί και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες επιδρούν μέσω έμμεσων αλλά κρίσιμων μηχανισμών: περιορίζουν την πρόσβαση σε προληπτικές υπηρεσίες, μειώνουν τη συμμόρφωση και αυξάνουν το ψυχολογικό και βιολογικό stress, το οποίο έχει συσχετιστεί με δυσμενείς καρδιομεταβολικές προσαρμογές (7,8).

Οι ομικοί και γενετικοί βιοδείκτες, όπως το NT-proBNP, οι τροπονίνες και οι μεταβολίτες, αντανακλούν πρώιμες βιοχημικές και κυτταρικές αλλοιώσεις που προηγούνται της δομικής καρδιακής βλάβης. Γενετικές μεταλλάξεις, όπως οι TTNtv, συνδέονται με αυξημένο σχετικό κίνδυνο καρδιομυοπαθειών και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εξατομίκευση της πρόληψης σε ασυμπτωματικούς φορείς (18,20).

Τέλος, τα μοντέλα ML αξιοποιούν μεγάλα, ετερογενή δεδομένα (κλινικά, απεικονιστικά, ΗΚΓ, EMRs) για να εντοπίσουν μοτίβα κινδύνου που διαφεύγουν των παραδοσιακών μεθόδων. Η υψηλή ακρίβειά τους στην πρόβλεψη νέων περιστατικών ΚΑ ενισχύει τη χρήση τους σε πληθυσμούς σταδίου Α (16,20).

### **3.3 Παρουσίαση αποτελεσμάτων**

#### **3.3.1 Τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κινδύνου και Πρωτογενής Πρόληψη**

Η παρούσα ενότητα παρουσιάζει τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την αξιολόγηση τροποποιήσιμων συμπεριφορικών παραγόντων, ιατρικών και φαρμακευτικών παρεμβάσεων, και κοινωνικοοικονομικών και ψυχολογικών προσδιοριστών κινδύνου (Πίνακας 3).

#### Τρόπος Ζωής και Συμμόρφωση στη Θεραπεία

Η φυσική δραστηριότητα σχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου. Σύμφωνα με τους Ho et al., 150–300 λεπτά/εβδομάδα μέτριας έντασης άσκηση μείωσαν τον κίνδυνο κατά 63% (HR=0,37), ενώ 75–150 λεπτά έντονης άσκησης κατά 66% (HR=0,34), με φαινόμενο κορεσμού πέρα από τα 150 λεπτά (καμπύλη τύπου J) (21). Οι Florido et al. επιβεβαίωσαν ότι η αύξηση ή διατήρηση υψηλής δραστηριότητας συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο ΚΑ (22). Επιπλέον, στη μελέτη των Gulsin et al., σε άτομα με ΣΔ2, η αερόβια άσκηση βελτίωσε τη διαστολική λειτουργία, ενώ η χαμηλοθερμιδική διαίτα δεν ανέδειξε αντίστοιχα καρδιοπροστατευτικά αποτελέσματα (23).

Οι Hearon et al. κατέδειξαν ότι πρόγραμμα 12 μηνών διάλειμμα τιμής άσκησης υψηλής έντασης (HIIT) σε παχύσαρκους ενήλικες σταδίου Α αύξησε την ικανότητα άσκησης κατά 24% και τη μάζα της αριστερής κοιλίας, ενώ μείωσε τη συνολική λιπώδη μάζα, αλλά όχι σημαντικά το σπλαχνικό λίπος (24).

Ως προς τη διατροφή, η μετα-ανάλυση των Arayici et al. έδειξε ότι η υιοθέτηση Μεσογειακής διατροφής συνδέθηκε με μείωση του κινδύνου ΚΑ κατά 23% (OR = 0,77), ενώ η διαίτα DASH κατά 17% (OR = 0,83) (25). Επιπλέον, οι Li et al. κατέδειξαν ότι τα υγιεινά πρότυπα ύπνου, όπως πρωινός χρονότυπος, απουσία υπερυπνίας, 7–8 ώρες ύπνου και απουσία αϋπνίας, συσχετίστηκαν με έως και 42% μείωση του κινδύνου ΚΑ (HR=0,58, 95% CI: 0,49–0,70) σε δεδομένα UK Biobank (26).

Η διακοπή καπνίσματος μείωσε τον σχετικό κίνδυνο κατά 14% (HR = 0,86) συγκριτικά με τη συνέχιση της συνήθειας, με ανάλογο όφελος ακόμη και σε βαρείς καπνιστές (HR = 0,90) (27). Σχετικά με την κατανάλωση αλκοόλ, οι Qin et al. κατέδειξαν καμπύλη J, με μέγιστη μείωση κινδύνου για ΚΑ περίπου 20% σε άνδρες που κατανάλωναν έως 14 μονάδες/εβδομάδα και σε γυναίκες έως 7 μονάδες/εβδομάδα. Ωστόσο, η κατανάλωση μπίρας συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο, ιδίως στις γυναίκες, όπου η μέτρια κατανάλωση (7–13,9 μονάδες/εβδ.) αύξησε τον κίνδυνο κατά 29% (28). Αντίστοιχα, οι Arafa et al. περιέγραψαν J-σχήμα συσχέτισης, με αυξημένο κίνδυνο τόσο για αποχή (HR = 1,18) όσο και για υπερβολική χρήση (HR = 1,37), ειδικά στους άνδρες (29).

#### Ιατρική Διαχείριση Παραγόντων Κινδύνου

Η εντατική αντιυπερτασική θεραπεία σε ασυμπτωματικούς ενήλικες χωρίς ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, πολλοί εκ των οποίων πληρούσαν τα κριτήρια του σταδίου Α, συσχετίστηκε με μείωση της επίπτωσης πρώτου επεισοδίου οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (ADHF). Στη μελέτη SPRINT, στόχος συστολικής πίεσης <120 mmHg, σε σύγκριση με <140 mmHg, μείωσε τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ADHF κατά 36% (HR=0,63, 95% CI: 0,46–0,85, p=0,003), με συνεπή οφέλη σε όλες τις υποομάδες (30).

Σε άτομα με ΣΔ2 και χωρίς εγκατεστημένη ΚΑ, η εβδομαδιαία χορήγηση τιρζεπατίδη οδήγησε σε σημαντική μείωση HbA1c (έως -2,3%) και σωματικού βάρους (έως -11,2 kg), υποστηρίζοντας τη φαρμακευτική πρόληψη HF-SA (31). Η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε τη νοσηλεία για ΚΑ κατά 27% σε ασθενείς με ΣΔ2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, ανεξαρτήτως προηγούμενου ιστορικού ΚΑ (HR=0,73, 95% CI: 0,61–0,88, p=0,005) (32).

Η βαριατρική χειρουργική, σε διαβητικούς με παχυσαρκία, συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MACE), συμπεριλαμβανομένης της ΚΑ, σε σύγκριση με συντηρητική θεραπεία (HR=0,61, 95% CI: 0,55–0,69, p<0,001) (33). Επιπλέον, σύμφωνα με τους Mahajan et al., η παχυσαρκία αύξησε τον κίνδυνο ΚΑ (HR=1,73, 95% CI: 1,30–2,31, p<0,001), ενώ η ελεγχόμενη απώλεια βάρους βελτίωσε τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας και μείωσε τη μυοκαρδιακή μάζα (p<0,0001) (34).

Σε φαρμακολογικό επίπεδο, η σεμαγλουτίδη προκάλεσε μεγαλύτερη μείωση βάρους συγκριτικά με τη λιραγλουτίδη (-15,8% έναντι -6,4%, p<0,001), με αντίστοιχη βελτίωση του καρδιομεταβολικού προφίλ (35). Επιπλέον, η φινερενόνη μείωσε τη νοσηλεία για ΚΑ κατά 22% (HR=0,78, 95% CI: 0,66–0,92, p=0,003), τα καρδιαγγειακά συμβάματα κατά 14% (HR=0,86, p=0,0018), και την εξέλιξη νεφρικής βλάβης κατά 23% (HR=0,77, p=0,0002), προσφέροντας καρδιονεφρική προστασία σε ασθενείς με ΣΔ2 και ΧΝΑ, ανεξαρτήτως ιστορικού ΚΑ (36,37).

#### Κοινωνικοοικονομικοί και Ψυχολογικοί Παράγοντες Κινδύνου

Η κοινωνικοοικονομική υποβάθμιση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΚΑ. Σύμφωνα με μετα-ανάλυση 6,3 εκατομμυρίων ατόμων, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο σχετίστηκε με 62% υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ (HR=1,62, 95% CI 1,50–1,76), με αντίστοιχους κινδύνους για χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης (HR=1,66), εισοδήματος (HR=1,87) και επαγγελματικής θέσης (HR=1,54) (38).

Η σωρευτική έκθεση σε κοινωνικά καθοριζόμενες ευαλωτότητες (SDVs), όπως χαμηλό εισόδημα, μόρφωση και απουσία ασφάλισης, αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ

σε άτομα <65 ετών, με HR=1,85 για 1 SDV, HR=2,12 για 2 και HR=2,45 για  $\geq 3$  SDVs, συγκριτικά με άτομα χωρίς SDVs (39).

Η φυλή και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση επηρεάζουν δυσμενώς την πρόγνωση νεαρών ενηλίκων. Στη μελέτη CARDIA, η αθροιστική επίπτωση ΚΑ πριν τα 50 έτη ήταν 1,1% για μαύρες γυναίκες και 0,9% για μαύρους άνδρες, έναντι μόλις 0,08% και 0% αντίστοιχα σε λευκούς (40). Η υπέρταση, η παχυσαρκία και η νεφρική δυσλειτουργία ήταν οι κύριοι προγνωστικοί παράγοντες.

Η μελέτη MESA δεν ανέδειξε συσχέτιση ψυχοκοινωνικών παραγόντων με ΚΑ στο γενικό δείγμα (n=6.782), όμως μεταξύ ατόμων με αυτοαντιλαμβανόμενη κακή υγεία, υψηλά επίπεδα άγχους (HR=2,11), στρες (HR=2,25) και καταθλιπτικών συμπτωμάτων (HR=2,15) σχετίστηκαν με διπλάσιο κίνδυνο ΚΑ (41).

**Πίνακας 3: Αποτελέσματα Τροποποιήσιμων Παραγόντων Κινδύνου**

| Συγγραφέας<br>(Έτος) | Σκοπός Μελέτης                           | Τύπος<br>Μελέτης  | Δείγμα &<br>Πληθυσμός           | Κύρια Ευρήματα                                               | Κύριος Παρ.<br>Κινδύνου           | Στατιστικές<br>Μέθοδοι                                       | Risk<br>Bias         | EV<br>of<br>ML | Calibrati<br>on | SOPs |
|----------------------|------------------------------------------|-------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|-----------------|------|
| Florido<br>(2018)    | Αλλαγές PA και KA                        | Cohort            | 11.351                          | Συνιστώμενη<br>άσκηση → ↓31%<br>κίνδυνος KA                  | Καθιστική ζωή                     | Cox, Kaplan-Meier,<br>ANOVA                                  | Μέτριος              | Όχι            | Όχι             | Ναι  |
| Ho (2022)            | Σχέση PA με KA                           | Cohort            | 94.739                          | MPA → ισχυρή<br>μείωση κινδύνου<br>KA                        | Φυσική<br>αδράνεια                | Cox models,<br>splines, HRs                                  | Μέτριος              | Όχι            | Όχι             | Ναι  |
| Gulsin (2020)        | PA vs. δίαιτα σε ΣΔ2 με<br>υποκλινική KA | RCT<br>(PROBE)    | 87 ΣΔ2 + 36<br>υγιείς           | Η άσκηση<br>βελτιώνει<br>διαστολική<br>λειτουργία            | Παχυσαρκία,<br>αδράνεια           | t-test,<br>Mann-Whitney, $\chi^2$ ,<br>γραμ.<br>παλινδρόμηση | Χαμηλός<br>– μέτριος | Όχι            | Όχι             | Ναι  |
| Hearon<br>(2022)     | HIIT ± ω-3 σε σταδίου<br>Α KA            | RCT               | 80<br>παχύσαρκοι,<br>40–55 ετών | ↑ VO <sub>2</sub> max, LV<br>μάζα/όγκος, ↓<br>ολική λιπώδης· | Παχυσαρκία,<br>NT-proBNP,<br>cTnT | 2-way ANOVA,<br>Tukey                                        | Μέτριος              | Όχι            | Όχι             | Ναι  |
| Arayici<br>(2025)    | Μεσογειακή/DASH<br>δίαιτα και KA         | Meta-anal<br>ysis | 14 μελέτες,<br>424.502          | Μεσογειακή<br>δίαιτα → ↓23%,<br>DASH → ↓17%<br>KA            | Κακή<br>διατροφή                  | Random/fixed<br>effects<br>meta-analysis                     | Μέτριος<br>– υψηλός  | Όχι            | Όχι             | Όχι  |
| Li (2022)            | Ύπνος και κίνδυνος KA                    | Cohort            | 408.802                         | Υγιεινός ύπνος →<br>↓15% κίνδυνος<br>KA                      | Διαταραχές<br>ύπνου               | Fine-Gray,<br>πολυμεταβλητή<br>ανάλυση                       | Μέτριος              | Όχι            | Όχι             | Όχι  |

|                 |                                     |                |                                              |                                                                       |                              |                                                  |         |     |     |     |
|-----------------|-------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|---------|-----|-----|-----|
| Yoo (2023)      | Αλλαγές καπνίσματος και ΚΑ          | Cohort         | 778.608 καπνιστές                            | Διακοπή → ↓14%,<br>αύξηση → ↑6% ΚΑ                                    | Κάπνισμα                     | Cox models, IRs, πολυμεταβλητή                   | Μέτριος | Όχι | Όχι | Όχι |
| Qin (2025)      | Αλκοόλ & είδος στον κίνδυνο ΚΑ      | Cohort         | 407.014 (52% γυναίκες)                       | J-shaped σχέση – μύρα ↑ ΚΑ σε γυναίκες, κρασί ↓ κίνδυνο               | Αλκοόλ                       | Fine–Gray, splines, πολυμεταβλητά                | Μέτριος | Όχι | Όχι | Όχι |
| Arafa (2023)    | Κατανάλωση αλκοόλ & ΚΑ              | Cohort + Meta  | 2.712 άτομα, 40–92 ετών                      | ↑ ΚΑ σε αποχή & βαριά χρήση· J-σχέση· ↑κίνδυνος παχυσαρκία / κάπνισμα | Αλκοόλ, BMI, κάπνισμα        | Cox regression, meta-analysis                    | Χαμηλός | Όχι | Όχι | Ναι |
| Upadhyay (2023) | Εντατική μείωση ΑΠ για πρόληψη ΚΑ   | RCT            | 9.361 άτομα ≥50 ετών                         | HR 0.63 για ADHF                                                      | Υπέρταση                     | Cox, Kaplan–Meier                                | Χαμηλός | Όχι | Όχι | Ναι |
| Frias (2022)    | Τιρζεπατιδης με σεμαγλουτιδη σε ΣΔ2 | RCT            | 1879 ενήλικες με ΣΔ2, BMI ≥25, HbA1c 7–10.5% | ↓ HbA1c έως -2.3%, ↓ βάρος έως -11.2 kg                               | Κακή ρύθμιση ΣΔ2, παχυσαρκία | ANCOVA, MMRM, αναλύσεις ευαισθησίας ανά εκτίμηση | Χαμηλός | Όχι | Όχι | Ναι |
| Wiviott (2019)  | Δαπαγλιφλοζίνη και ΚΑ               | RCT            | 17.160 ΣΔ2, 90% χωρίς ΚΑ                     | HR 0.73 για ΚΑ                                                        | ΣΔ2                          | Cox, Kaplan–Meier                                | Χαμηλός | Όχι | Όχι | Όχι |
| Aminian (2019)  | Βαριατρική και ΚΑ/MACE              | Matched cohort | 13.722 ΣΔ2, BMI ≥30                          | HR 0.38 για ΚΑ                                                        | Παχυσαρκία, ΣΔ2              | Matching, Cox                                    | Μέτριος | Όχι | Όχι | Όχι |
| Mahajan (2020)  | Παχυσαρκία/απώλεια βάρους και ΚΑ    | Μετα-ανάλυση   | >375.000 άτομα                               | SMD -0.49 σε LV mass                                                  | Παχυσαρκία                   | Random effects, I <sup>2</sup>                   | Μέτριος | Όχι | Όχι | Όχι |

|                        |                                                        |               |                              |                                                                                      |                                       |                                                  |                   |     |     |     |
|------------------------|--------------------------------------------------------|---------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|-----|-----|-----|
| Rubino (2022)          | Σεμαγλουτίδη vs Λιραγλουτίδη                           | RCT           | 338 άτομα, BMI $\geq 30/27$  | -15.8% βάρος, CRP↓, HbA1c↓                                                           | Παχυσαρκία                            | ANCOVA, logistic reg.                            | Χαμηλός           | Όχι | Όχι | Όχι |
| Filippatos (2022)      | Φινερενόνη και ΚΑ                                      | Pooled RCT    | 13.026 ΣΔ2 + ΧΝΑ             | HR 0.78 για ΚΑ                                                                       | ΣΔ2, ΧΝΑ                              | Cox, Andersen-Gill                               | Χαμηλός           | Όχι | Όχι | Ναι |
| Agarwal (2022)         | Φινερενόνη και CV/νεφρικά                              | Pooled RCT    | 13.026 ΣΔ2 + ΧΝΑ             | HR 0.78 για ΚΑ, HR 0.86 για CV                                                       | ΣΔ2, ΧΝΑ                              | Cox, Aalen-Johansen                              | Χαμηλός           | Όχι | Όχι | Όχι |
| Bibbins-Domingo (2009) | Εντοπισμός πρόδρομων παραγόντων ΚΑ σε νεαρούς ενήλικες | Cohort        | 5.115 άτομα, 18-30 ετών, ΗΠΑ | ΚΑ 20x συχνότερη σε μαύρους· 75% με υπέρταση πριν τα 40                              | Υπέρταση, BMI, ΧΝΑ, διαβήτης, LVH     | Cox models, Kaplan-Meier, multivariate           | Χαμηλός           | Όχι | Όχι | Όχι |
| Pinheiro (2020)        | Επίδραση SDV στον κίνδυνο πρώτης νοσηλείας λόγω ΚΑ     | Cohort        | 25.790 $\geq 45$ ετών, ΗΠΑ   | 3+ SDV σχετίζονται με 2.5x κίνδυνο ΚΑ σε ηλικίες <65                                 | SDV                                   | Cox, Fine & Gray, Kaplan-Meier                   | Χαμηλός           | Όχι | Όχι | Όχι |
| Ogilvie (2016)         | Συσχέτιση ψυχοκοινωνικών παραγόντων με εμφάνιση ΚΑ     | Cohort        | 6.782 άτομα, 45-84 ετών, ΗΠΑ | Όχι συνολική συσχέτιση· 2x κίνδυνος σε άτομα με κακή υγεία & υψηλό στρες / κατάθλιψη | Κατάθλιψη, στρες, άγχος, εχθρότητα    | Cox models, πολυπαραγοντική ανάλυση              | Χαμηλός           | Όχι | Όχι | Όχι |
| Potter (2024)          | Συσχέτιση SES με κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ                  | Meta-analysis | 14 μελέτες, 6.356.821 άτομα  | Χαμηλό SES αυξάνει κίνδυνο ΚΑ: HR 1.62 (εκπαίδευση HR 1.66, εισόδημα HR 1.87)        | SES (εκπαίδευση, εισόδημα, επάγγελμα) | Random-effects meta-analysis, HR, I <sup>2</sup> | Μέτριος - Χαμηλός | Όχι | Όχι | Όχι |

Συντομογραφίες: ΧΝΑ: Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια, ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια, ΡΑ: Φυσική Δραστηριότητα, SES: Κοινωνικοοικονομική Κατάσταση, SDV: Κοινωνικά Προσδιοριζόμενες Ευαλωτότητες, LVH: Υπερτροφία Αριστερής Κοιλίας, CDV: Καρδιαγγειακή Νόσος, CMP: Καρδιομυοπάθεια, Risk Bias: Κίνδυνος Συστηματικού Σφάλματος, Παράγοντας Κινδύνου, EV of ML: Εξωτερική Επικύρωση (External Validation), Calibration: Βαθμονόμηση Προβλεπτικού Μοντέλου, SOPs: Τυποποιημένες Διαδικασίες Λειτουργίας.

### 3.3.2 Βιοδείκτες και Γενετική Προδιάθεση στην Εκτίμηση Κινδύνου

Η ενότητα αυτή παρουσιάζει ποσοτικά ευρήματα από μελέτες που εξέτασαν τη συσχέτιση βιοδεικτών, μεταβολικών και πρωτεϊνικών προφίλ καθώς και γενετικών χαρακτηριστικών με τον κίνδυνο εμφάνισης HF-SA (Πίνακας 4).

#### Κλασικοί Βιοδείκτες με Προγνωστική Αξία

Αυξημένα ή σταθερά αυξανόμενα επίπεδα NT-proBNP συσχετίζονται ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο ΚΑ και θνησιμότητας, ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ενήλικες χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Στη μελέτη ARIC των Tcheugui et al., άτομα με NT-proBNP  $\geq 450$  pg/mL είχαν HR=3,81 (95% CI: 3,01–4,81) για ΚΑ, συγκριτικά με τιμές  $<125$  pg/mL (42). Σε διαχρονική μελέτη των Jia et al., σταθερά αυξημένα επίπεδα NT-proBNP συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ΚΑ (HR=2,40, 95% CI: 2,00–2,88) και θνησιμότητας (HR=1,68, 95% CI: 1,47–1,91) (43).

Στη μελέτη SPRINT των Berry et al., εντατική ρύθμιση της συστολικής αρτηριακής πίεσης ( $<120$  mmHg) μείωσε τον κίνδυνο ΚΑ και θανάτου κατά 7,8% (95% CI: 3,3–11,3%) σε άτομα με αυξημένα επίπεδα NT-proBNP και hs-cTnT, συγκριτικά με 1,7% (95% CI: 0,8–2,3%) σε όσους δεν είχαν αυξημένους δείκτες (44). Παρόμοια, οι Huelsmann et al. στη μελέτη PONTIAC, σε ΣΔ2 με NT-proBNP  $>125$  pg/mL, εντατική νευροορμονική θεραπεία μείωσε τον κίνδυνο πρώτης νοσηλείας ή θανάτου από καρδιακή νόσο κατά 65% (HR=0,351, 95% CI: 0,127–0,975,  $p=0,044$ ) (45).

#### Νεότεροι Μεταβολικοί και Πρωτεϊνικοί Δείκτες

Μεταβολομική ανάλυση 168 μεταβολιτών με  $^1\text{H-NMR}$  των Oexner et al. σε 68.311 ασυμπτωματικούς ενήλικες από τη UK Biobank, ανέδειξε σημαντική προγνωστική αξία για ΚΑ (46). Η προσθήκη τους στο PCP-HF αύξησε το Harrell's C από 0,755 σε 0,768 ( $\Delta C=0,013$ , 95% CI: 0,004–0,022), βελτιώνοντας σημαντικά την προγνωστική ακρίβεια.

Αντίστοιχα, οι Emilsson et al. στη μελέτη AGES-RS, που έγινε σε 5.457 ηλικιωμένους με πάνελ 8–10 πρωτεϊνών, περιλαμβανομένων των NT-proBNP, TNNI3 και MMP12, προέβλεψαν με ακρίβεια μελλοντική ΚΑ (47). Ο συνδυασμός τους παρείχε C-index έως 0,80, επίδοση που υπερείχε του NT-proBNP και αναπαράχθηκε επιτυχώς και στην ανεξάρτητη μελέτη CHS (47).

#### Γενετική Προδιάθεση και Γονιδιωματική Προσέγγιση

Η μετα-ανάλυση GWAS των Rasooly et al. ανέδειξε 18 νέες γενετικές περιοχές και 10 πιθανά αιτιολογικά γονίδια για ΚΑ, τα οποία αποτελούν δυνητικούς στόχους παρέμβασης σε ασυμπτωματικούς πληθυσμούς HF-SA (48).

Σε αναλύσεις σε 200.619 ασυμπτωματικούς ενήλικες του UK Biobank χωρίς γνωστή ΚΑ, οι Asatryan et al. έδειξαν ότι η παρουσία παθογόνων μεταλλάξεων σε γονίδια καρδιομυοπάθειας (CMP-G) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιομυοπάθειας (HR=5,75, 95% CI: 4,58–7,23), καρδιαγγειακών συμβαμάτων (HR=1,29, 95% CI: 1,20–1,39) και θνησιμότητας (HR=1,13, 95% CI: 1,01–1,25) (49).

Οι Shetty et al. διαπίστωσαν ότι φορείς μεταλλάξεων TTNtv υψηλής έκφρασης (hiPSI) παρουσίασαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για κολπική μαρμαρυγή, ΚΑ ή θάνατο, με HR=2,23 σε άτομα χαμηλού και HR=8,21 σε άτομα υψηλού καρδιομεταβολικού κινδύνου (50).

Η μελέτη των Kozhevnikova et al., μέσω μεταβολομικής ανάλυσης 408 ασθενών στα διάφορα στάδια ΚΑ, ανέδειξε ακρίβεια AUC=0,91 για διάκριση σταδίου Α από Β και AUC=0,97 για Β από C, ενώ το μεταβολομικό προφίλ του cluster 3 συσχετίστηκε με 2,88 φορές υψηλότερη θνησιμότητα (51).

Τα δεδομένα αυτά καταγράφουν τη συμβολή κλασικών βιοδεικτών, μεταβολικών δεικτών και γενετικών παραμέτρων στη διαστρωμάτωση κινδύνου για HF-SA.

| Πίνακας 4: Αποτελέσματα Βιοδεικτών και Γενετικών Παραγόντων Κινδύνου |                                                    |                   |                        |                                                               |                                   |                             |                      |                |             |          |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------|----------------|-------------|----------|
| Συγγραφέας<br>(Έτος)                                                 | Σκοπός Μελέτης                                     | Τύπος<br>Μελέτης  | Δείγμα &<br>Πληθυσμός  | Κύρια Ευρήματα                                                | Κύριος Παρ.<br>Κινδύνου           | Στατιστικές<br>Μέθοδοι      | Risk Bias            | EV<br>of<br>ML | Calibration | SOP<br>s |
| Echouffo -<br>Tcheugui<br>(2022)                                     | NT-proBNP ως<br>δείκτης σε<br>ασυμπτωματικούς      | cohort            | 9.789 άτομα            | NT-proBNP $\geq 450 \rightarrow$<br>$\uparrow$ ΚΑ/θνησιμότητα | NT-proBNP                         | Cox, ANOVA,<br>spline       | Μέτριος              | Όχι            | Όχι         | ναι      |
| Jia X (2023)                                                         | Μεταβολή<br>NT-proBNP και<br>ΚΑ/θάνατος            | cohort            | 9.776 άτομα            | Επιμονή NT-proBNP<br>$\geq 125 \rightarrow \uparrow$ κίνδυνος | Μεταβολή<br>NT-proBNP             | Cox,<br>Kaplan-Meier        | Μέτριος              | Όχι            | Όχι         | ναι      |
| Berry (2021)                                                         | NT-proBNP &<br>hscTnT σε πρόβλεψη<br>ΚΑ            | RCT               | 8.828 άτομα            | Συνδυασμός<br>βιοδεικτών $\rightarrow$<br>$\uparrow$ πρόγνωση | NT-proBNP,<br>hscTnT              | Cox, ARR,<br>KM             | Χαμηλός<br>- μέτριος | Όχι            | Όχι         | ναι      |
| Huelsmann<br>(2013)                                                  | Προληπτική<br>θεραπεία σε<br>διαβητικούς           | RCT               | 300 άτομα              | Μείωση ΚΑ/θανάτου<br>με παρέμβαση                             | NT-proBNP                         | Cox,<br>Kaplan-Meier        | Χαμηλός<br>- μέτριος | Όχι            | Όχι         | ναι      |
| Oexner (2024)                                                        | Μεταβολομική<br>πρόβλεψη ΚΑ                        | cohort            | 68.311 άτομα           | Μεταβόλωμα ><br>PCP-HF                                        | <sup>1</sup> H-NMR<br>μεταβολίτες | Cox, elastic net            | Μέτριος              | Όχι            | Όχι         | ναι      |
| Emilsson<br>(2024)                                                   | Πρωτεΐνες ορού για<br>πρόβλεψη ΚΑ                  | cohort            | 5.457 +<br>3.484 άτομα | Πίνακας 10 πρωτεϊνών<br>$\rightarrow$ C-index έως 0.80        | Πρωτεΐνες<br>(SOMAscan)           | LASSO, Cox,<br>timeROC      | Χαμηλός<br>- μέτριος | Όχι            | Όχι         | ναι      |
| Rasooly<br>(2023)                                                    | GWAS/MR για<br>γενετικούς-πρωτεϊνικ<br>ούς δείκτες | meta-anal<br>ysis | 1.266.315<br>άτομα     | 18 GWAS loci, 10<br>πρωτεΐνες με αιτιότητα<br>(MR)            | GWAS loci &<br>pQTLs              | MR, GWAS,<br>colocalization | Μέτριος              | Όχι            | Όχι         | ναι      |
| Asatryan<br>(2024)                                                   | Κίνδυνος CMP σε<br>φορείς μεταλλάξεων              | cohort            | 200.619<br>άτομα       | CMP-G <sup>+</sup> $\rightarrow$ HR έως<br>5.75 για CMP       | Μεταλλάξεις<br>σε CMP<br>γονίδια  | Cox,<br>Kaplan-Meier        | Μέτριος              | Όχι            | Όχι         | ναι      |

|                                                                                                                                                                                                     |                                          |        |                                |                                                                  |                           |                            |         |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------|-----|-----|-----|
| Shetty (2024)                                                                                                                                                                                       | TTNtv & CV<br>κίνδυνος για KA/AF         | cohort | 179.752<br>άτομα               | TTNtv + PCE >7.5%<br>→ HR 8.21                                   | TTNtv + PCE               | Cox regression             | Μέτριος | Όχι | Όχι | όχι |
| Kozhevnikova<br>(2025)                                                                                                                                                                              | Μεταβολομική<br>ταξινόμηση σταδίων<br>KA | cohort | 408 άτομα<br>(130 στάδιο<br>A) | ML → AUC 0.93 για A<br>vs B, 4 clusters με<br>διαφορές επιβίωσης | Μεταβολίτες<br>(LC-MS/MS) | Random Forest,<br>Cox, PCA | Μέτριος | Όχι | Όχι | ναι |
| Συντομογραφίες: CMP: Μυοκαρδιοπάθεια, AF: Κολπική μαρμαρυγή, GWAS: Γονιδιωματική μελέτη συσχέτισης, Risk Bias: Κίνδυνος Συστηματικού Σφάλματος, EV of ML: Εξωτερική Επικύρωση (External Validation) |                                          |        |                                |                                                                  |                           |                            |         |     |     |     |

### 3.3.3 ML και Πρόβλεψη Κινδύνου Καρδιακής Ανεπάρκειας

Η ενότητα παρουσιάζει ποσοτικά δεδομένα από μελέτες που αξιολόγησαν την προγνωστική ικανότητα εργαλείων εκτίμησης κινδύνου HF-SA. Περιλαμβάνονται παραδοσιακά μοντέλα με παλινδρόμηση και σύγχρονες ML/AI προσεγγίσεις με δεδομένα από φακέλους, βιοδείκτες ή απεικονίσεις (Πίνακας 5).

#### Παραδοσιακά Μοντέλα Εκτίμησης Κινδύνου για την Πρωτογενή Πρόληψη

Τα παραδοσιακά μοντέλα RECODE και PCP-HF ανέδειξαν υψηλή διακριτική ικανότητα για πρόβλεψη ΚΑ σε ασυμπτωματικά άτομα. Το RECODE εμφάνισε  $C=0,75$  για ΚΑ και  $0,79$  για καρδιαγγειακή θνησιμότητα, ενώ στη Look AHEAD εκτίμησε τον 10ετή κίνδυνο στο  $4,4\%$  ( $C=0,76$ ), υπερέχοντας του UKPDS και των ACC/AHA μοντέλων (52). Το PCP-HF, σε δείγμα 33.010 ενηλίκων 30–80 ετών, παρουσίασε  $C=0,71–0,88$  και καλή βαθμονόμηση (GND  $p>0,05$ ), προσφέροντας προσαρμοσμένη πρόβλεψη ανά φύλο και φυλή (53).

#### Εξέλιξη των Μοντέλων Μηχανικής Μάθησης

Τα μοντέλα ML βελτίωσαν περαιτέρω την ακρίβεια. Ένα GRU-RNN σε διαδοχικά EHR δεδομένα είχε  $AUC=0,777$  για 12μηνιαία και  $AUC=0,883$  για 18μηνιαία πρόβλεψη ΚΑ, υπερτερώντας του logistic regression και MLP (54). Το RETAIN-RNN έφτασε  $AUC=0,822$  σε δείγμα 1,3 εκατ. ασθενών, διατηρώντας ακρίβεια σε διαγνωστικές υποομάδες και διασυννοριακή γενικευσιμότητα μεταξύ νοσοκομείων (55).

Το BEHRT, ένα transformer-based μοντέλο, πέτυχε  $AUROC=0,93$  και  $AUPRC=0,69$  για 6μηνιαία πρόβλεψη ΚΑ (56). Ξεχώρισε ως προς την εξηγησιμότητα και την ικανότητά του να εντοπίζει γνωστούς και νέους παράγοντες κινδύνου. Η ablation analysis ανέδειξε τη φαρμακευτική αγωγή και το ημερολογιακό έτος ως σημαντικότερους τροποποιητές κινδύνου από ότι η ηλικία (56).

Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την ανωτερότητα των σύγχρονων μοντέλων ML στην πρόβλεψη ΚΑ και την αναγκαιότητα ενσωμάτωσής τους σε προληπτικά πρωτόκολλα.

#### Ανίχνευση Υποκλινικών Δομικών Αλλοιώσεων μέσω AI

Αλγόριθμος CNN με δεδομένα ECG από την ομάδα Attia ανίχνευσε υποκλινική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ( $EF\leq 35\%$ ) με  $AUC=0.918$ , ευαισθησία  $82,5\%$  και ειδικότητα  $86,8\%$ , σε

3874 ασθενείς με TTE εντός 30 ημερών (57). Σε 5999 ασθενείς χωρίς TTE, η θετικότητα του αλγορίθμου ήταν 3,5%, με 32% από αυτούς να έχουν  $EF \leq 35\%$  και 27%  $EF = 35-50\%$ . Ο συνδυασμός με NT-proBNP  $\geq 125$  pg/mL βελτίωσε τη θετική προγνωστική αξία χωρίς απώλεια ευαισθησίας.

Το μοντέλο AI-ECG των Dhingra et al., σε πολυεθνικές βάσεις (YNHHS, UK Biobank, ELSA-Brasil), προέβλεψε ΚΑ με AUC από 0.718 έως 0.810, υπερβαίνοντας το PCP-HF (AUC=0.601) και βελτιώνοντας την αναταξινόμηση κινδύνου (NRI=21,9%–35,6%) (58). Άτομα με πιθανότητα  $>0.1$  είχαν έως και 23,5 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ.

Το oRSF-top20 μοντέλο των Segar et al. είχε C-index 0.88–0.89 στις ομάδες Black/White και 0.80–0.83 σε εξωτερική επικύρωση, ξεπερνώντας PCP-HF, ARIC-HF και MESA-HF (59). Σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες αποτέλεσαν οι NP, hs-cTn, FPG, Cornell voltage, εισόδημα και εκπαίδευση.

Προγνωστική Απεικόνιση: Ακτινογραφία και Ηχοκαρδιογραφία με ML

Το AI μοντέλο των Bhawe et al. ανίχνευσε υπερτροφία και διάταση αριστερής κοιλίας μέσω ακτινογραφιών θώρακος με AUC=0.80, ξεπερνώντας έμπειρους ακτινολόγους (ευαισθησία 71% έναντι 66%) (60).

Το μοντέλο e<sup>o</sup>VM των Kobayashi et al., με ηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά (e', LV mass, volume), ταξινόμησε ασυμπτωματικούς σε φαινότυπους με διαφορετικό κίνδυνο. Ο φαινότυπος D/S είχε HR=3.02 για ΚΑ, με βελτίωση C-index +3,7% έναντι ARIC-HF (61).

Τέλος, το AI-CAC™ μοντέλο χρησιμοποίησε CAC scans χωρίς σκιαγραφικό για αυτόματη μέτρηση κοιλοτήτων και προέβλεψε ΚΑ σε 15ετία με AUC=0.86, υπερβαίνοντας NT-proBNP (0.74) και Agatston score (0.71). Ο συνδυασμός AI-CAC+NT-proBNP βελτίωσε περαιτέρω την πρόβλεψη (NRI=0.46) (62).

Κλινικά Επικυρωμένα Εργαλεία ML

Το WATCH-DM, μοντέλο RSF για διαβητικούς χωρίς ΚΑ, παρουσίασε C-index=0.77 (ACCORD) και 0.74 (ALLHAT), με ικανοποιητική διαστρωμάτωση κινδύνου (1.1–17.4% in quintiles). Η απλοποιημένη έκδοση διατήρησε ακρίβεια (C-index=0.70) και προβλεπτική ικανότητα για HFrEF έναντι HFpEF (63).

**Πίνακας 5: Αποτελέσματα Εφαρμογής ML μοντέλων στην Πρόβλεψη Κινδύνου**

| Συγγραφέας<br>(Έτος) | Σκοπός Μελέτης                                    | Τύπος<br>Μελέτης                                       | Δείγμα &<br>Πληθυσμός                                         | Κύρια<br>Ευρήματα                                             | Κύριος Παρ.<br>Κινδύνου                        | Στατιστικές<br>Μέθοδοι                          | Risk<br>Bias | EV of<br>ML | Calibrat<br>ion | SOP<br>s |
|----------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------|-------------|-----------------|----------|
| Basu (2017)          | Πρόβλεψη<br>επιπλοκών ΣΔΤ2<br>(συμπερ. ΚΑ)        | Ανάλυση RCT<br>δεδομένων                               | 3 RCTs:<br>ACCORD,<br>DPPOS, Look<br>AHEAD<br>(~20.000 άτομα) | Υψηλή<br>C-statistic<br>(0.57–0.84),<br>καλύτερη από<br>UKPDS | HbA1c, ΣΑΠ,<br>ηλικία, HDL,<br>κάπνισμα        | Cox μοντέλα,<br>elastic net, GND,<br>NRI        | Χαμηλό<br>ς  | Ναι         | Ναι             | Όχι      |
| Khan (2019)          | Πρόβλεψη<br>10ετούς κινδύνου<br>ΚΑ                | Πληθυσμιακή<br>μελέτη με<br>derivation /<br>validation | 33.010<br>ασυμπτωματικοί<br>(30–80 ετών)<br>από 7 cohorts     | C-statistics έως<br>0.88, καλή<br>calibration                 | ΣΑΠ, BMI,<br>κάπνισμα,<br>QRS, γλυκόζη         | Cox μοντέλα,<br>GND, C-statistic                | Χαμηλό<br>ς  | Ναι         | Ναι             | Όχι      |
| Choi (2017)          | Πρόβλεψη πρώτης<br>διάγνωσης ΚΑ με<br>RNN         | Αναδρομική<br>μελέτη EMRs                              | 4.178 ΚΑ +<br>29.139 controls                                 | AUC έως 0.883,<br>GRU υπερέβη<br>άλλα μοντέλα                 | Δεδομένα<br>EMR (ICD,<br>meds κ.λπ.)           | GRU-RNN,<br>logistic, MLP,<br>SVM, CV           | Μέτριος      | Όχι         | Όχι             | Όχι      |
| Rasmy<br>(2019)      | Πρόβλεψη ΚΑ με<br>RNN σε μεγάλο<br>σύστημα        | Αναδρομική<br>μελέτη σε<br>EMR                         | 152.790 ΚΑ +<br>>1.1 εκατ.<br>controls                        | AUC 0.822,<br>καλή<br>γενικευσιμότητα                         | Πολυδιάστατα<br>EHR (ICD,<br>φάρμακα)          | RETAIN, LR,<br>AUC, stratified<br>analysis      | Μέτριος      | Ναι         | Όχι             | Όχι      |
| Rao (2022)           | Πρόβλεψη ΚΑ με<br>transformers &<br>εξηγησιμότητα | Αναδρομική<br>σε UK CPRD                               | 100.071 ασθενείς<br>(13% με ΚΑ)                               | AUROC 0.93,<br>AUPRC 0.69,<br>νέα συσχετίσεις                 | A-fib, ΣΔ,<br>φάρμακα,<br>λοιμώξεις,<br>LBBB   | BEHRT, cosine<br>sim, ablation,<br>perturbation | Μέτριος      | Όχι         | Όχι             | Όχι      |
| Attia (2019)         | Ανίχνευση EF<br>≤35% από ECG                      | Προοπτική<br>επικύρωση<br>CNN                          | 16.056 ECG<br>με/χωρίς TTE                                    | AUC 0.918,<br>86.8%<br>ευαισθησία                             | Δεδομένα<br>ECG (χωρίς<br>explicit<br>factors) | CNN με<br>Keras/Tensorflow,<br>AUC              | Χαμηλό<br>ς  | Όχι         | Όχι             | Όχι      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                             |                               |                                                  |                                            |                                                   |                             |         |     |     |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------|---------|-----|-----|-----|
| Dhingra (2025)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Πρόβλεψη ΚΑ από εικόνες ECG                 | Διεθνής μελέτη με AI εφαρμογή | YNHHS: 231.285, UKB: 42.141, ELSA-Brasil: 13.454 | HR έως 24x για θετικό AI-ECG, AUC έως 0.81 | Ηλικία, υπέρταση, ΣΔ2, ECG features               | Cox μοντέλα, Harrell C, NRI | Μέτριος | Ναι | Ναι | Όχι |
| Segar (2021)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Πρόβλεψη 10ετούς κινδύνου ΚΑ ανά φυλή       | Cohort με ML & RF             | JHS, ARIC, MESA, DHS: ~15.000                    | C-index 0.88<br>Μαύροι, 0.89<br>Λευκοί     | NP, troponin, Cornell voltage, κοινωνικοί δείκτες | oRSF, Cox, VIMP             | Μέτριος | Ναι | Ναι | Ναι |
| Bhave et al. (2024)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ανίχνευση SLVH/DLV από CXR                  | Αναδρομική μελέτη AI/CXR      | 71.589 CXR από 24.689 άτομα                      | AUC 0.79–0.80, υπεροχή vs ραδιολόγοι       | SLVH, DLV (δομικές βλάβες)                        | DenseNet-121, AUC, AUPRC    | Μέτριος | Ναι | Ναι | Ναι |
| Kobayashi et al. (2022)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Φαινότυποι ηχοκαρδιογραφίας και πρόβλεψη ΚΑ | Cohort με clustering & ML     | STANISLAS: 827, Malmö: 1.394                     | HR έως 3.02 για D/S phenotype              | D/S phenotype, BNP, IL-6, PWV                     | K-means, RF, Cox, NRI       | Μέτριος | Ναι | Ναι | Ναι |
| Naghavi et al. (2024)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Πρόβλεψη ΚΑ από όγκους καρδιακών θαλάμων    | Προοπτική σε MESA             | 5.750 από MESA cohort                            | AUC 0.86, NRI 0.46 vs NT-proBNP            | LV volume & mass (από CAC)                        | AUC, NRI, DeLong test       | Χαμηλός | Ναι | Ναι | Ναι |
| Segar et al. (2019)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Πρόβλεψη ΚΑ σε ΣΔ2 ασθενείς                 | ML με ACCORD trial            | 8.756 από ACCORD trial                           | C-index 0.72, valid in ALLHAT              | BMI, ηλικία, QRS, υπέρταση, CABG                  | RSF, Cox, HL test           | Χαμηλός | Ναι | Ναι | Ναι |
| CAC: Ασβέστωση Στεφανιαίων Αγγείων, CABG: Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη, EMR/EHR: Ηλεκτρονικός Ιατρικός Φάκελος,, MLP: Multi-Layer Perceptron, SVM: Support Vector Machine, DLV/SLVH: Δομικές Βλάβες Αριστερής Κοιλίας, D/S phenotype: Διαστολικός/Συστολικός φαινότυπος, EV of ML: Εξωτερική Επικύρωση (External Validation), Calibration: Βαθμονόμηση Προβλεπτικού Μοντέλου, SOPs: Τυποποιημένες Διαδικασίες Λειτουργίας, Risk Bias: Κίνδυνος Συστηματικού Σφάλματος |                                             |                               |                                                  |                                            |                                                   |                             |         |     |     |     |

## Κεφάλαιο 4 - Συζήτηση

Τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης αναδεικνύουν την καθοριστική σημασία της αλλαγής του τρόπου ζωής και της έγκαιρης ιατρικής παρέμβασης στην πρόληψη της HF-SA. Στο επίκεντρο των μη φαρμακευτικών στρατηγικών αναδείχθηκε η φυσική δραστηριότητα, η οποία καταγράφηκε ως ένας από τους πλέον ισχυρότερους προστατευτικούς παράγοντες. Σύμφωνα με τους Ho et al., εντατική άσκηση 75–150 λεπτών την εβδομάδα σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου κατά 66%, ενώ μέτριας έντασης άσκηση 150–300 λεπτών μείωσε τον κίνδυνο κατά 63% (21). Παράλληλα, η διατήρηση υψηλών επιπέδων δραστηριότητας συσχετίστηκε με χαμηλότερη επίπτωση ΚΑ σε βάθος χρόνου, όπως κατέδειξαν οι Florido et al. (22), εναρμονιζόμενη με τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες που τοποθετούν τη φυσική δραστηριότητα στον πυρήνα της πρόληψης.

Αντίστοιχα ενισχυτικά δεδομένα προέκυψαν και για τη διατροφή. Η υιοθέτηση της Μεσογειακής ή της DASH δίαιτας σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου κατά 23% και 17% αντίστοιχα (25). Επιπλέον, άλλες συμπεριφορές υγείας, όπως ο ποιοτικός ύπνος, η αποχή από το κάπνισμα και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, προσέφεραν σημαντική προστασία. Συγκεκριμένα, ο βέλτιστος ύπνος μείωσε τον κίνδυνο κατά 42%, ενώ η διακοπή καπνίσματος και η ελεγχόμενη κατανάλωση αλκοόλ συνέβαλαν σε ευνοϊκή προγνωστική εικόνα (26,27).

Σε ό,τι αφορά την ιατρική διαχείριση, η εντατική αντιυπερτασική θεραπεία επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητά της, με στόχο συστολικής πίεσης <120 mmHg να οδηγεί σε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 37% (30). Παράλληλα, η μελέτη των Frias et al. ανέδειξε ότι η τирζεπατίδη, πέραν της εντυπωσιακής γλυκαιμικής ρύθμισης, επιφέρει σημαντική απώλεια βάρους και βελτίωση μεταβολικών παραμέτρων σε ασθενείς με ΣΔ2 χωρίς ΚΑ, καθιστώντας την υποσχόμενη φαρμακευτική επιλογή για την πρόληψη HF-SA (31). Η δαπαγλιφλοζίνη αποδείχθηκε ότι μειώνει τη νοσηλεία για ΚΑ κατά 27% σε διαβητικούς υψηλού κινδύνου (32). Συμπληρωματικά, η χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας (33) και η φαρμακευτική απώλεια βάρους με σεμαγλουτίδη (35) προσέφεραν σημαντικά καρδιοπροστατευτικά αποτελέσματα. Ειδική μνεία αξίζει στη φινερενόνη, ένα σκεύασμα που αποδεδειγμένα προσφέρει συνδυασμένη καρδιονεφρική προστασία, μειώνοντας τη νοσηλεία για ΚΑ και επιβραδύνοντας τη νεφρική επιδείνωση (36,37).

Η παρουσία κοινωνικοοικονομικών και ψυχοκοινωνικών ανισοτήτων επιδρά σημαντικά στην επιτυχία ή αποτυχία των παρεμβάσεων. Παράγοντες όπως το χαμηλό εισόδημα, η περιορισμένη πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας, η μειωμένη συμμόρφωση και το χρόνιο στρες αναγνωρίζονται

ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες ΚΑ και απαιτούν την ενσωμάτωσή τους σε οποιαδήποτε μακροπρόθεσμη στρατηγική πρόληψης (38–41).

Η αξία των βιοδεικτών και των δεδομένων omics στη διαστρωμάτωση κινδύνου αναδείχθηκε σημαντική. Τα επίπεδα NT-proBNP  $\geq 450$  pg/mL συνδέθηκαν με έως και τετραπλάσιο κίνδυνο ΚΑ, ενώ σταθερά αυξανόμενες τιμές σχετίστηκαν με HR=2,40 για ΚΑ και HR=1,68 για θνησιμότητα, ανεξαρτήτως άλλων παραγόντων (42,43). Ο συνδυασμός NT-proBNP με hs-cTn ενίσχυσε τη διαστρωμάτωση στη SPRINT, ενώ στη PONTIAC η NT-proBNP-guided θεραπεία μείωσε τα συμβάματα κατά 65% (44,45).

Στο μοριακό επίπεδο, η μεταβολομική ανάλυση 168 μεταβολιτών βελτίωσε την ακρίβεια του PCP-HF μοντέλου ( $C=0,755 \rightarrow 0,768$ ), ενώ ένα απλουστευμένο μοντέλο με βάση μόνο την ηλικία, το φύλο και τους μεταβολίτες πλησίασε παρόμοια ακρίβεια ( $C=0,745$ ) (46). Στη μελέτη AGES-RS, η χρήση πάνελ πρωτεϊνών (π.χ. NT-proBNP, TNNI3, MMP12) οδήγησε σε C-index έως 0.80, αναπαραγόμενη και στη μελέτη CHS (47).

Αντίστοιχα, η γενετική προδιάθεση συνδέθηκε με σημαντικό κίνδυνο. Η παρουσία παθογόνων παραλλαγών  $CMP-G^+$  συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρδιομυοπάθειας (HR=5,75), καρδιαγγειακών συμβάντων (HR=1,29) και θανάτου (HR=1,13) (49), ενώ οι μεταλλάξεις TTNtv hiPSI αύξησαν δραματικά τον κίνδυνο σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (HR=8,21) (50). Η μελέτη των Kozhevnikova et al. ανέδειξε διαχωριστική ικανότητα μεταξύ σταδίων HF με ROC=0,91 για A→B και ROC=0,97 για B→C, ενώ ορισμένα μεταβολομικά κλάστερ συσχετίστηκαν με έως και τριπλάσιο κίνδυνο θανάτου (51).

Η ανάλυση των μοντέλων πρόβλεψης καταδεικνύει τη μετάβαση από στατικά επιδημιολογικά εργαλεία προς δυναμικά και ακριβέστερα μοντέλα ML/AI. Τα παραδοσιακά RECODE και PCP-HF παρουσίασαν καλή ακρίβεια ( $C=0.75$  και  $C=0.71-0.88$  αντίστοιχα) και κατάλληλη βαθμονόμηση, ενδείκνυνται δε για χρήση στην πρωτοβάθμια πρόληψη (52,53). Το GRU-RNN μοντέλο υπερείχε σταθερά έναντι των παραδοσιακών αλγορίθμων προβλέποντας έγκαιρα ΚΑ μέσω χρονικών προτύπων σε EHR, υποδεικνύοντας τη δυνατότητα έγκαιρης πρόληψης κατά το στάδιο A (54). Το μοντέλο RETAIN διατήρησε υψηλή ακρίβεια σε διαφορετικά νοσοκομεία και πληθυσμούς, ενισχύοντας τη δυνατότητα εφαρμογής μοντέλων RNN για πρόληψη ΚΑ σε ετερογενείς πληθυσμούς σταδίου A (55). Το BEHRT πέτυχε κορυφαία ακρίβεια (AUROC=0,93) και ανέδειξε νέους παράγοντες κινδύνου, ενισχύοντας την αξία των explainable AI μοντέλων στην εξατομικευμένη πρόληψη ΚΑ σταδίου A (56).

Σε επίπεδο απεικόνισης, τα μοντέλα CNN με ECG προσέφεραν AUC=0.918 και ευαισθησία 82,5% για υποκλινική δυσλειτουργία (57). Το AI-ECG προέβλεψε ΚΑ σε ασυμπτωματικούς με AUC έως 0.810 και NRI έως 35,6% (58). Το oRSF-top20 πέτυχε C=0.88–0.89 στην ανάπτυξη και έως 0.83 σε εξωτερική επικύρωση, με κοινωνικοοικονομικά και βιοδείκτες ως κορυφαίους παράγοντες (59). Η χρήση απεικονιστικών δεδομένων συνεχίζεται με επιτυχία σε CXR και ηχοκαρδιογραφήματα: το μοντέλο των Bhav et al. κατέγραψε AUROC=0.80, ξεπερνώντας 15 ακτινολόγους (60), ενώ το μοντέλο των Kobayashi et al. βελτίωσε την πρόβλεψη (C-index +3,7%) με φαινοτυπικά clusters (61). Το AI-CAC<sup>TM</sup> αξιοποιώντας CAC scans ανέδειξε AUC=0.86, ξεπερνώντας NT-proBNP (0.74) και Agatston (0.71) (62). Τέλος, το WATCH-DM, ένα RSF-based μοντέλο για διαβητικούς, επιβεβαιώθηκε σε ACCORD και ALLHAT με C=0.77 και 0.74 αντίστοιχα, προσφέροντας ευέλικτη εφαρμογή στην πρωτοβάθμια φροντίδα (65).

Αν και τα μοντέλα ML παρουσιάζουν εντυπωσιακή ακρίβεια, η εφαρμογή τους στην πρόληψη της ΚΑ συνοδεύεται από σημαντικές προκλήσεις. Η έλλειψη εξωτερικής επικύρωσης, η περιορισμένη ερμηνευσιμότητα, η εξάρτηση από ετερογενή ή μεροληπτικά δεδομένα και η αστάθεια απόδοσης σε διαφορετικές υποομάδες πληθυσμού ενδέχεται να περιορίσουν τη δυνατότητα γενίκευσής τους, τουλάχιστον άμεσα. Ως εκ τούτου, η χρήση τους απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση και θα πρέπει να συνοδεύεται από αυστηρή βαθμονόμηση, επαναληψιμότητα και τεκμηριωμένη ερμηνευσιμότητα. Μοντέλα όπως το oRSF-top20 και το BEHRT αποτελούν θετικά παραδείγματα, καθώς ενσωματώνουν τόσο κλασικούς όσο και κοινωνικούς παράγοντες κινδύνου, ενισχύοντας την ακρίβεια και την εφαρμοσιμότητα της πρόβλεψης.

Η προοπτική ενσωμάτωσης τέτοιων μοντέλων στην κλινική πράξη περιλαμβάνει τη χρήση εργαλείων όπως το ECG-AI και το AI-CAC<sup>TM</sup> σε ευκαιριακό προσυμπτωματικό έλεγχο και την ενσωμάτωσή τους σε ηλεκτρονικούς φακέλους υγείας με στόχο τη στοχευμένη παραπομπή. Παράλληλα, η χρήση AI που μπορεί να εξηγήσει τον τρόπο λειτουργίας του και η σταδιακή ενσωμάτωση πολυγονιδιακών σκορ και μεταβολικών δεικτών σε προγνωστικά μοντέλα αναμένεται να διευκολύνουν την αποδοχή τους από επαγγελματίες υγείας και να αυξήσουν την ακρίβεια εξατομικευμένων παρεμβάσεων.

Συνολικά, η ενσωμάτωση σύγχρονων εργαλείων πρόβλεψης που βασίζονται σε ML, βιοδείκτες και εξατομικευμένη ιατρική, σε συνδυασμό με συμπεριφορικές παρεμβάσεις και κοινωνική υποστήριξη, συνιστά μια πολυεπίπεδη και τεχνολογικά ενισχυμένη στρατηγική για την πρόληψη της HF-SA σε πληθυσμιακό επίπεδο. Η προώθηση της ισότητας, της διαφάνειας και της τεκμηριωμένης χρήσης των εργαλείων αυτών αποτελεί κρίσιμο βήμα για την αποτελεσματική εφαρμογή τους στα εθνικά συστήματα υγείας.

## Κεφάλαιο 5 - Συμπεράσματα

### 5.1 Παρουσίαση κυρίων συμπερασμάτων

Η παρούσα εργασία ανέδειξε την αξία ενός πολυπαραγοντικού και εξατομικευμένου πλαισίου πρόληψης για την HF-SA, βασισμένου σε δεδομένα υψηλής ποιότητας από κλινικές μελέτες, προγνωστικά μοντέλα, βιοδείκτες, γονιδιωματικές τεχνικές και εφαρμογές ΑΙ.

Η ισχυρότερη τεκμηρίωση αναδείχθηκε για τις παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής. Η συστηματική σωματική άσκηση, η υγιεινή διατροφή τύπου Μεσογειακής ή DASH, η επαρκής ποιότητα ύπνου, η αποχή από κάπνισμα και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκαν με σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΚΑ. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν ότι οι συμπεριφορικές παρεμβάσεις, όταν εφαρμόζονται με συνέπεια, μπορούν να λειτουργήσουν προληπτικά σε πληθυσμούς χωρίς εμφανή καρδιολογική νόσο.

Σε φαρμακευτικό επίπεδο, η εντατική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, η χρήση SGLT2 αναστολέων όπως η δαπαγλιφλοζίνη, οι αγωνιστές GLP-1 όπως η σεμαγλουτίδη, καθώς και η βαριατρική χειρουργική, προσφέρουν αξιόπιστες στρατηγικές για τον περιορισμό του κινδύνου καρδιακής απορρύθμισης, ειδικά σε πληθυσμούς με υψηλό μεταβολικό κίνδυνο. Η φινερενόνη, επιπλέον, αναδείχθηκε ως υποσχόμενος παράγοντας για συνδυασμένη καρδιονεφρική προστασία.

Η παρουσία κοινωνικοοικονομικών και ψυχοκοινωνικών ανισοτήτων επιδρά σημαντικά στην επιτυχία ή αποτυχία των παρεμβάσεων. Παράγοντες όπως το χαμηλό εισόδημα, η περιορισμένη πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας, η μειωμένη συμμόρφωση και το χρόνιο στρες αναγνωρίζονται ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες ΚΑ, και απαιτούν την ενσωμάτωσή τους σε οποιαδήποτε μακροπρόθεσμη στρατηγική πρόληψης.

Η προσθήκη βιοδεικτών όπως το NT-proBNP και το hs-cTn βελτιώνει τη διαστρωμάτωση κινδύνου και επιτρέπει την έγκαιρη ταυτοποίηση προκλινικών μορφών καρδιακής δυσλειτουργίας. Επιπλέον, η αξιοποίηση μεταβολομικών και πρωτεϊνομικών δεδομένων προσφέρει εναλλακτικά μοντέλα πρόβλεψης και συμβάλλει στην ανακάλυψη νέων θεραπευτικών στόχων. Σε γενετικό επίπεδο, τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ανίχνευση παθογόνων παραλλαγών σε γονίδια όπως TTN μπορεί να προσφέρει πληροφορίες πρόγνωσης ακόμα και σε ασυμπτωματικά άτομα.

Η ML και τα εργαλεία AI ενισχύουν περαιτέρω την ακρίβεια πρόβλεψης. Τα μοντέλα BEHRT, RETAIN και GRU-RNN απέδωσαν AUC έως 0.93, ενώ η ενσωμάτωση δεδομένων ECG, ηχωκαρδιογραφίας και ακτινογραφίας θώρακος απέδειξε τη δυνατότητα πρώιμης ανίχνευσης υποκλινικών αλλοιώσεων. Το WATCH-DM και το AI-CAC™ ενισχύουν την εφαρμοσιμότητα στην πρωτοβάθμια φροντίδα, χρησιμοποιώντας προσβάσιμα, μη επεμβατικά δεδομένα.

Συνολικά, η αποτελεσματική πρόληψη της HF-SA απαιτεί μια πολυεπίπεδη, προσαρμοσμένη και τεχνολογικά ενισχυμένη προσέγγιση, η οποία συνδυάζει τη βελτίωση των συμπεριφορικών και κοινωνικών συνθηκών, την έγκαιρη ιατρική παρέμβαση και την αξιοποίηση σύγχρονων εργαλείων πρόβλεψης. Αν και τα εργαλεία AI ενισχύουν την ακρίβεια πρόβλεψης, η περιορισμένη ερμηνευσιμότητα, η απουσία εξωτερικής επικύρωσης και η ανομοιογένεια των δεδομένων περιορίζουν τη γενικευσιμότητα και απαιτούν προσεκτική κλινική ενσωμάτωση

## **5.2 Προτάσεις για περαιτέρω έρευνα**

Η ενίσχυση της πρόληψης HF-SA απαιτεί έρευνα με στόχο τη γεφύρωση του χάσματος μεταξύ θεωρητικής γνώσης και πρακτικής εφαρμογής. Πρώτιστα, απαιτείται σχεδιασμός τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που να αξιολογούν την επίδραση παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής —όπως η διατροφή, ο ύπνος και η διαχείριση του στρες— με τελικά σημεία την ΚΑ και όχι μόνο ενδιάμεσους βιολογικούς δείκτες όπως το σάκχαρο και η χοληστερίνη.

Παράλληλα, απαιτείται η ενοποίηση και επικύρωση καθολικά αποδεκτών πρωτοκόλλων για τη χρήση βιοδεικτών και omics, τόσο σε επίπεδο διαστρωμάτωσης κινδύνου όσο και σε εξατομικευμένη πρόληψη. Τα πολυγονιδιακά σκορ κινδύνου θα πρέπει να αξιολογηθούν για την εφαρμογή τους σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη την εθνογενετική διαφοροποίηση.

Σημαντική είναι επίσης η εξωτερική επικύρωση των μοντέλων ML σε διαφορετικά συστήματα υγείας, καθώς και η αντιμετώπιση προκλήσεων όπως η ερμηνευσιμότητα και η προστασία της ιδιωτικότητας. Η μελλοντική ενσωμάτωση ML εργαλείων σε ηλεκτρονικούς φακέλους υγείας θα πρέπει να συνοδεύεται από μηχανισμούς κλινικής απόφασης που επιτρέπουν στοχευμένες παρεμβάσεις σε πραγματικό χρόνο.

Επιπλέον, η έρευνα πρέπει να επεκταθεί στην παρέμβαση επί των κοινωνικών προσδιοριστών υγείας, όπως η φτώχεια, η εκπαίδευση, η πρόσβαση στην υγειονομική φροντίδα και οι συνθήκες

στέγασης. Παρεμβάσεις που περιλαμβάνουν προγράμματα κοινοτικής υποστήριξης, βελτίωση της υγειονομικής παιδείας και πολιτικές ισότητας έχουν τη δυναμική να μεταβάλλουν καθοριστικά την επιδημιολογία της ΚΑ.

Τέλος, απαιτείται επένδυση σε μεθοδολογίες υβριδικών παρεμβάσεων (συμπεριφοράς, φαρμακολογικές και τεχνολογικές), οι οποίες να αξιολογούνται σε επίπεδο υγειονομικών συστημάτων και να τεκμηριώνονται με δείκτες κλινικής αποτελεσματικότητας, κόστους – οφέλους και υγειονομικής ισότητας.

## Περιορισμοί

Η παρούσα εργασία υπόκειται σε ορισμένους περιορισμούς που ενδέχεται να επηρεάζουν την εγκυρότητα και τη γενικευσιμότητα των συμπερασμάτων. Πρώτον, παρά την εφαρμογή αυστηρών κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού, αρκετές από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες δεν προσδιόριζαν ρητά τους συμμετέχοντες ως άτομα σταδίου Α, αλλά ως γενικά ασυμπτωματικούς, χωρίς επαρκή απεικονιστική επιβεβαίωση. Αυτό ενέχει τον κίνδυνο για εσφαλμένη ταξινόμηση και μειωμένη ακρίβεια των συμπερασμάτων.

Δεύτερον, η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε βάσει πρωτοκόλλου PRISMA στο PubMed, αλλά τα συμπληρωματικά εργαλεία Elicit και Connected Papers βασίζονται σε δυναμικούς αλγορίθμους AI. Η μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων μεταξύ επαναλήψεων περιορίζει τη διαφάνεια και την αναπαραγωγικότητα της αναζήτησης, ενώ καθιστά δυσχερέστερη την ανεξάρτητη επαλήθευση από τρίτους ερευνητές.

Τρίτον, η αξιολόγηση του συστηματικού σφάλματος πραγματοποιήθηκε ποιοτικά και αποτυπώθηκε στους σχετικούς πίνακες, βάσει χαρακτηριστικών σχεδιασμού των μελετών (τύπος, στατιστικές μέθοδοι, δειγματοληψία). Ωστόσο, δεν χρησιμοποιήθηκε τυποποιημένο εργαλείο όπως το ROBINS-I ή το RoB 2.0, γεγονός που περιορίζει την αντικειμενικότητα και συγκρισιμότητα της αξιολόγησης του bias μεταξύ διαφορετικών τύπων μελετών.

Τέταρτον, η εφαρμογή εργαλείων AI, παρότι πολλά υποσχόμενη, συνοδεύεται από σημαντικούς περιορισμούς. Πολλά από τα μοντέλα που αναλύθηκαν στερούνται εξωτερικής επικύρωσης, παρουσιάζουν ασταθή βαθμονόμηση σε διαφορετικούς πληθυσμούς και ενσωματώνουν δεδομένα που ενδέχεται να φέρουν προκατάληψη. Επιπλέον, η περιορισμένη ερμηνευσιμότητα των αλγορίθμων περιορίζει τη διαγνωστική εμπιστοσύνη και εγείρει ερωτήματα κανονιστικής συμμόρφωσης, προστασίας προσωπικών δεδομένων και νομικής υπευθυνότητας.

Τέλος, η πλειονότητα των μελετών προέρχεται από χώρες υψηλού εισοδήματος. Η απουσία αντιπροσωπευτικών δεδομένων από χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος περιορίζει τη δυνατότητα γενίκευσης των ευρημάτων σε διαφορετικά κοινωνικοοικονομικά ή υγειονομικά περιβάλλοντα.

## Σύνοψη Μ.Δ.Ε.

Η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάζει συστηματικά τις πιο τεκμηριωμένες στρατηγικές πρόληψης για την HF-SA, με εστίαση σε τέσσερις θεματικούς άξονες: τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, κοινωνικοοικονομικοί προσδιοριστές, βιοδείκτες/omics και μοντέλα πρόβλεψης με χρήση μηχανικής μάθησης. Η μελέτη ακολουθεί τη μεθοδολογία PRISMA και βασίζεται σε ανάλυση RCTs, cohort μελετών και μετα-αναλύσεων.

Τα αποτελέσματα αναδεικνύουν την αποτελεσματικότητα παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής, τη συμβολή φαρμακολογικών θεραπειών (SGLT2i, GLP-1 RA, φινερενόνη), και τη σημασία κοινωνικών παραγόντων όπως η φτώχεια και η εκπαίδευση. Επιπλέον, βιοδείκτες όπως το NT-proBNP και μεταβολομικά ή γενετικά δεδομένα βελτιώνουν τη διαστρωμάτωση κινδύνου, ενώ τα ML μοντέλα (BEHRT, RETAIN, AI-ECG) επιτυγχάνουν υψηλή ακρίβεια (AUC έως 0,93), αν και περιορίζονται από ερμηνευσιμότητα και απουσία επικύρωσης.

Η εργασία καταλήγει ότι η αποτελεσματική πρόληψη της HF-SA απαιτεί συνδυασμό συμπεριφορικών, κοινωνικών και τεχνολογικών παρεμβάσεων. Η ενσωμάτωση δεδομένων omics και μοντέλων τεχνητής νοημοσύνης ενδέχεται να ενισχύσει την πρόβλεψη και την εξατομίκευση, υπό την προϋπόθεση περαιτέρω ερευνητικής τεκμηρίωσης και αξιολόγησης στην κλινική πράξη.

## Βιβλιογραφία

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023 Jan 18;118(17):3272–87.
2. Wei C, Heidenreich PA, Sandhu AT. The economics of heart failure care. *Prog Cardiovasc Dis*. 2024 Jan;82:90–101.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627–39.
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2022 May 3 [cited 2025 May 6];145(18). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>
6. Upadhyaya B, Hegde S, Tannu M, Stacey RB, Kalogeropoulos A, Schocken DD. Preventing new-onset heart failure: Intervening at stage A. *Am J Prev Cardiol*. 2023 Dec;16:100609.
7. Powell-Wiley TM, Baumer Y, Baah FO, Baez AS, Farmer N, Mahlobo CT, et al. Social Determinants of Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2022 Mar 4;130(5):782–99.
8. Havranek EP, Mujahid MS, Barr DA, Blair IV, Cohen MS, Cruz-Flores S, et al. Social Determinants of Risk and Outcomes for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Sep;132(9):873–98.
9. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2019 Sep 10 [cited 2025 May 6];140(11). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000678>
10. Sidey-Gibbons JAM, Sidey-Gibbons CJ. Machine learning in medicine: a practical introduction. *BMC Med Res Methodol*. 2019 Dec;19(1):64.
11. Tanaka H. Future Perspectives for Management of Stage A Heart Failure. *J Atheroscler Thromb*. 2018 Jul 1;25(7):557–65.
12. Cai A, Zheng C, Qiu J, Fonarow GC, Lip GYH, Feng Y, et al. Prevalence of heart failure stages in the general population and implications for heart failure prevention: reports from the China Hypertension Survey 2012–15. *Eur J Prev Cardiol*. 2023 Sep 20;30(13):1391–400.
13. Urbich M, Globe G, Pantiri K, Heisen M, Bennison C, Wirtz HS, et al. A Systematic Review of Medical Costs Associated with Heart Failure in the USA (2014–2020). *Pharmacoeconomics*. 2020 Nov;38(11):1219–36.
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111–88.

15. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):4043–140.
16. Hamid A, Segar MW, Bozkurt B, Santos-Gallego C, Nambi V, Butler J, et al. Machine learning in the prevention of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2024 Oct 7;30(1):117–29.
17. Sinha A, Gupta DK, Yancy CW, Shah SJ, Rasmussen-Torvik LJ, McNally EM, et al. Risk-Based Approach for the Prediction and Prevention of Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2021 Feb;14(2):e007761.
18. Vogiatzi G, Lazaros G, Oikonomou E, Lazarou E, Vavuranakis E, Tousoulis D. Role of genetic testing in cardiomyopathies: A primer for cardiologists. *World J Cardiol*. 2022 Jan 26;14(1):29–39.
19. Upadhyia B, Willard JJ, Lovato LC, Rocco MV, Lewis CE, Oparil S, et al. Incidence and Outcomes of Acute Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction in SPRINT. *Circ Heart Fail*. 2021 Dec;14(12):e008322.
20. Echouffo-Tcheugui JB, Greene SJ, Papadimitriou L, Zannad F, Yancy CW, Gheorghiade M, et al. Population Risk Prediction Models for Incident Heart Failure: A Systematic Review. *Circ Heart Fail*. 2015 May;8(3):438–47.
21. Ho FK, Zhou Z, Petermann-Rocha F, Para-Soto S, Boonpor J, Welsh P, et al. Association Between Device-Measured Physical Activity and Incident Heart Failure: A Prospective Cohort Study of 94 739 UK Biobank Participants. *Circulation*. 2022 Sep 20;146(12):883–91.
22. Florido R, Kwak L, Lazo M, Nambi V, Ahmed HM, Hegde SM, et al. Six-Year Changes in Physical Activity and the Risk of Incident Heart Failure: ARIC Study. *Circulation*. 2018 May 15;137(20):2142–51.
23. Gulsin GS, Swarbrick DJ, Athithan L, Brady EM, Henson J, Baldry E, et al. Effects of Low-Energy Diet or Exercise on Cardiovascular Function in Working-Age Adults With Type 2 Diabetes: A Prospective, Randomized, Open-Label, Blinded End Point Trial. *Diabetes Care*. 2020 Jun 1;43(6):1300–10.
24. Heaton CM, Dias KA, MacNamara JP, Hieda M, Mantha Y, Harada R, et al. 1 Year HIIT and Omega-3 Fatty Acids to Improve Cardiometabolic Risk in Stage-A Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2022 Apr;10(4):238–49.
25. Arayici ME, Kilic ME, Yilmaz MB. High and Low Adherence to Mediterranean and DASH Diet Patterns and the Risk of Heart Failure: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Life*. 2025 Jan 7;15(1):63.
26. Li X, Xue Q, Wang M, Zhou T, Ma H, Heianza Y, et al. Adherence to a Healthy Sleep Pattern and Incident Heart Failure: A Prospective Study of 408 802 UK Biobank Participants. *Circulation*. 2021 Jan 5;143(1):97–9.
27. Yoo JE, Jeong SM, Yeo Y, Jung W, Yoo J, Han K, et al. Smoking Cessation Reduces the Risk of Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2023 Mar;11(3):277–87.
28. Qin H, Van Essen BJ, Ter Maaten JM, Voors AA. Alcohol consumption and incident heart failure in men and women. *Eur J Heart Fail*. 2025 Jan 20;ejhf.3587.
29. Arafa A, Kashima R, Kokubo Y, Teramoto M, Sakai Y, Nosaka S, et al. Alcohol consumption and the risk of heart failure: the Suita Study and meta-analysis of prospective cohort studies. *Environ Health Prev Med*. 2023;28(0):26–26.
30. Upadhyia B, Rocco M, Lewis CE, Oparil S, Lovato LC, Cushman WC, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Treatment on Heart Failure Events in the Systolic Blood Pressure Reduction Intervention Trial. *Circ Heart Fail*. 2017 Apr;10(4):e003613.

31. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 5;385(6):503–15.
32. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347–57.
33. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, Wolski KE, Brethauer SA, Schauer PR, et al. Association of Metabolic Surgery With Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Obesity. *JAMA*. 2019 Oct 1;322(13):1271.
34. Mahajan R, Stokes M, Elliott A, Munawar DA, Khokhar KB, Thiyagarajah A, et al. Complex interaction of obesity, intentional weight loss and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2020 Jan;106(1):58–68.
35. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O’Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jan 11;327(2):138.
36. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022 Feb 10;43(6):474–84.
37. Filippatos G, Anker SD, Pitt B, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, et al. Finerenone and Heart Failure Outcomes by Kidney Function/Albuminuria in Chronic Kidney Disease and Diabetes. *JACC Heart Fail*. 2022 Nov;10(11):860–70.
38. Potter EL, Hopper I, Sen J, Salim A, Marwick TH. Impact of socioeconomic status on incident heart failure and left ventricular dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J - Qual Care Clin Outcomes*. 2019 Apr 1;5(2):169–79.
39. Pinheiro LC, Reshetnyak E, Sterling MR, Levitan EB, Safford MM, Goyal P. Multiple Vulnerabilities to Health Disparities and Incident Heart Failure Hospitalization in the REGARDS Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020 Aug;13(8):e006438.
40. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, et al. Racial Differences in Incident Heart Failure among Young Adults. *N Engl J Med*. 2009 Mar 19;360(12):1179–90.
41. Ogilvie RP, Everson-Rose SA, Longstreth WT, Rodriguez CJ, Diez-Roux AV, Lutsey PL. Psychosocial Factors and Risk of Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2016 Jan [cited 2025 May 6];9(1). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002243>
42. Tcheugui JB, Zhang S, McEvoy JW, Ndumele CE, Hoogeveen RC, Coresh J, et al. Elevated NT-ProBNP as a Cardiovascular Disease Risk Equivalent: Evidence from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Med*. 2022 Dec;135(12):1461–7.
43. Jia X, Al Rifai M, Hoogeveen R, Echouffo-Tcheugui JB, Shah AM, Ndumele CE, et al. Association of Long-term Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide With Incident Heart Failure and Death. *JAMA Cardiol*. 2023 Mar 1;8(3):222.
44. Berry JD, Nambi V, Ambrosius WT, Chen H, Killeen AA, Taylor A, et al. Associations of High-Sensitivity Troponin and Natriuretic Peptide Levels With Outcomes After Intensive Blood Pressure Lowering: Findings From the SPRINT Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2021 Dec 1;6(12):1397.
45. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP Selected PreventiOn of cardiac eveNts in a populaTion of dIabetic patients without A history of Cardiac disease). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct;62(15):1365–72.

46. Oexner RR, Ahn H, Theofilatos K, Shah RA, Schmitt R, Chowienczyk P, et al. Serum metabolomics improves risk stratification for incident heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2024 Apr;26(4):829–40.
47. Emilsson V, Jonsson BG, Austin TR, Gudmundsdottir V, Axelsson GT, Frick EA, et al. Proteomic prediction of incident heart failure and its main subtypes. *Eur J Heart Fail.* 2024 Jan;26(1):87–102.
48. Rasooly D, Peloso GM, Pereira AC, Dashti H, Giambartolomei C, Wheeler E, et al. Genome-wide association analysis and Mendelian randomization proteomics identify drug targets for heart failure. *Nat Commun.* 2023 Jul 10;14(1):3826.
49. Asatryan B, Shah RA, Sharaf Dabbagh G, Landstrom AP, Darbar D, Khanji MY, et al. Predicted Deleterious Variants in Cardiomyopathy Genes Prognosticate Mortality and Composite Outcomes in the UK Biobank. *JACC Heart Fail.* 2024 May;12(5):918–32.
50. Shetty NS, Gaonkar M, Pampana A, Patel N, Li P, Arora G, et al. Titin truncating variants, cardiovascular risk factors and the risk of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Cardiovasc Res.* 2024 Jul 31;3(8):899–906.
51. Kozhevnikova MV, Belenkov YN, Shestakova KM, Ageev AA, Markin PA, Kakotkina AV, et al. Metabolomic profiling in heart failure as a new tool for diagnosis and phenotyping. *Sci Rep.* 2025 Apr 7;15(1):11849.
52. Basu S, Sussman JB, Berkowitz SA, Hayward RA, Yudkin JS. Development and validation of Risk Equations for Complications Of type 2 Diabetes (RECODE) using individual participant data from randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Oct;5(10):788–98.
53. Khan SS, Ning H, Shah SJ, Yancy CW, Carnethon M, Berry JD, et al. 10-Year Risk Equations for Incident Heart Failure in the General Population. *J Am Coll Cardiol.* 2019 May;73(19):2388–97.
54. Choi E, Schuetz A, Stewart WF, Sun J. Using recurrent neural network models for early detection of heart failure onset. *J Am Med Inform Assoc.* 2017 Mar 1;24(2):361–70.
55. Rasmy L, Wu Y, Wang N, Geng X, Zheng WJ, Wang F, et al. A study of generalizability of recurrent neural network-based predictive models for heart failure onset risk using a large and heterogeneous EHR data set. *J Biomed Inform.* 2018 Aug;84:11–6.
56. Rao S, Li Y, Ramakrishnan R, Hassaine A, Canoy D, Cleland J, et al. An Explainable Transformer-Based Deep Learning Model for the Prediction of Incident Heart Failure. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2022 Jul;26(7):3362–72.
57. Attia ZI, Kapa S, Yao X, Lopez-Jimenez F, Mohan TL, Pellikka PA, et al. Prospective validation of a deep learning electrocardiogram algorithm for the detection of left ventricular systolic dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019 May;30(5):668–74.
58. Dhingra LS, Aminorroaya A, Sangha V, Pedroso AF, Asselbergs FW, Brant LCC, et al. Heart failure risk stratification using artificial intelligence applied to electrocardiogram images: a multinational study. *Eur Heart J.* 2025 Mar 13;46(11):1044–53.
59. Segar MW, Jaeger BC, Patel KV, Nambi V, Ndumele CE, Correa A, et al. Development and Validation of Machine Learning–Based Race-Specific Models to Predict 10-Year Risk of Heart Failure: A Multicohort Analysis. *Circulation.* 2021 Jun 15;143(24):2370–83.
60. Bhawe S, Rodriguez V, Poterucha T, Mutasa S, Aberle D, Capaccione KM, et al. Deep learning to detect left ventricular structural abnormalities in chest X-rays. *Eur Heart J.* 2024 Jun 7;45(22):2002–12.
61. Kobayashi M, Huttin O, Magnusson M, Ferreira JP, Bozec E, Huby AC, et al. Machine Learning-Derived Echocardiographic Phenotypes Predict Heart Failure Incidence in Asymptomatic Individuals. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022 Feb;15(2):193–208.

62. Naghavi M, Reeves A, Budoff M, Li D, Atlas K, Zhang C, et al. AI-enabled cardiac chambers volumetry in coronary artery calcium scans (AI-CACTM) predicts heart failure and outperforms NT-proBNP: The multi-ethnic study of Atherosclerosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2024 Jul;18(4):392–400.
63. Segar MW, Vaduganathan M, Patel KV, McGuire DK, Butler J, Fonarow GC, et al. Machine Learning to Predict the Risk of Incident Heart Failure Hospitalization Among Patients With Diabetes: The WATCH-DM Risk Score. *Diabetes Care*. 2019 Dec 1;42(12):2298–306.

## Παραρτήματα

### Παράρτημα 1: Συμπεριληφθέντα Άρθρα

| Συγγραφέας      | Έτος | Σύντομος Τίτλος                          | Ανάκτηση | Βάση Αναζήτησης |
|-----------------|------|------------------------------------------|----------|-----------------|
| Florido         | 1    | 2018 Six-Year Changes in...              | Πλήρης   | PbM             |
| Ho              | 2    | 2022 Association Between Device...       | Πλήρης   | SS              |
| Gulsin          | 3    | 2020 Effects of low-energy...            | Πλήρης   | PbM             |
| Hearon          | 4    | 2022 1 Year HIIT...                      | Πλήρης   | PbM             |
| Arayici         | 5    | 2025 High and Low...                     | Πλήρης   | SS              |
| Li              | 6    | 2021 Adherence to a...                   | Πλήρης   | SS              |
| Yoo             | 7    | 2023 Smoking Cessation Reduces...        | Πλήρης   | SS              |
| Qin             | 8    | 2025 Alcohol consumption and...          | Πλήρης   | SS              |
| Arafa           | 9    | 2023 Alcohol consumption and...          | Πλήρης   | SS              |
| Upadhya         | 10   | 2017 Effect of Intensive...              | Πλήρης   | SS              |
| Frías           | 11   | 2021 Tirzepatide versus Semaglutide...   | Πλήρης   | SS              |
| Wiviott         | 12   | 2019 Dapagliflozin and Cardiovascular... | Πλήρης   | SS              |
| Aminian         | 13   | 2019 Association of Metabolic...         | Πλήρης   | SS              |
| Mahajan         | 14   | 2020 Complex interaction of...           | Πλήρης   | SS              |
| Rubino          | 15   | 2022 Effect of Weekly...                 | Πλήρης   | PbM             |
| Filippatos      | 16   | 2022 Finerenone and Heart...             | Πλήρης   | PbM             |
| Agarwal         | 17   | 2022 Cardiovascular and kidney...        | Πλήρης   | PbM             |
| Potter          | 18   | 2019 Impact of socioeconomic...          | Πλήρης   | SS              |
| Pinheiro        | 19   | 2020 Multiple Vulnerabilities to...      | Πλήρης   | SS              |
| Bibbins-Domingo | 20   | 2009 Racial Differences in...            | Πλήρης   | SS              |
| Ogilvie         | 21   | 2016 Psychosocial factors and...         | Πλήρης   | SS              |
| Tcheugui        | 22   | 2022 Elevated NT-ProBNP as...            | Πλήρης   | SS              |
| Jia             | 23   | 2023 Association of Long-term...         | Πλήρης   | SS              |
| Berry           | 24   | 2021 Associations of High-Sensitivity... | Πλήρης   | SS              |
| Huelsmann       | 25   | 2013 PONTIAC (NT-proBNP Selected...      | Πλήρης   | SS              |
| Oexner          | 26   | 2024 Serum metabolomics improves...      | Πλήρης   | SS              |

|              |    |      |                                     |        |     |
|--------------|----|------|-------------------------------------|--------|-----|
| Emilsson     | 27 | 2024 | Proteomic prediction of...          | Πλήρης | SS  |
| Rasooly      | 28 | 2023 | Genome-wide association analysis... | Πλήρης | SS  |
| Asatryan     | 29 | 2024 | Predicted Deleterious Variants...   | Πλήρης | SS  |
| Shetty       | 30 | 2024 | Titin truncating variants...        | Πλήρης | SS  |
| Kozhevnikova | 31 | 2025 | Metabolomic profiling in...         | Πλήρης | PbM |
| Basu         | 32 | 2017 | Development and validation...       | Πλήρης | PbM |
| Khan         | 33 | 2019 | 10-Year Risk Equations...           | Πλήρης | CP  |
| Choi         | 34 | 2017 | Using recurrent neural...           | Πλήρης | CP  |
| Rasmy        | 35 | 2018 | A study of generalizability...      | Πλήρης | CP  |
| Rao          | 36 | 2022 | An Explainable Transformer...       | Πλήρης | CP  |
| Attia        | 37 | 2019 | Prospective validation of...        | Πλήρης | CP  |
| Dhingra      | 38 | 2025 | Heart failure risk...               | Πλήρης | CP  |
| Segar        | 39 | 2021 | Development and Validation...       | Πλήρης | CP  |
| Bhave        | 40 | 2024 | Deep learning to...                 | Πλήρης | CP  |
| Kobayashi    | 41 | 2022 | ML-Derived Echocardiographic...     | Πλήρης | CP  |
| Naghavi      | 42 | 2024 | AI-enabled cardiac chambers...      | Πλήρης | PbM |
| Segar        | 43 | 2019 | Machine Learning to...              | Πλήρης | CP  |

Συντομογραφίες: PbM = PubMed, SS = Semantic Scholar, CP = Connected Pappers

## Παράρτημα 2: Αποκλεισμένα – Παρωχημένα / Μη Πρωτότυπα

| N | Περιοδικό                     | Πρώτος Συγγραφέας | Χρονιά | Σύντομος τίτλος                 | DOI                                    |
|---|-------------------------------|-------------------|--------|---------------------------------|----------------------------------------|
| 1 | Am Coll<br>Cardiol            | Yancy             | 2013   | 2013 ACCF/AHA guideline...      | 10.1016/j.jacc.2013.05.019             |
| 2 | Circulation                   | Kumar             | 2007   | Prevalence and prognostic...    | 10.1161/CIRCULATIONAH<br>A.106.666818  |
| 3 | J Card Fail<br>Eur J Prev     | Jorge             | 2016   | The prevalence of...            | 10.1016/j.cardfail.2016.05.001         |
| 4 | Cardiol<br>Circ Heart         | Morbach           | 2021   | Prevalence and determinants...  | 10.1177/2047487320915336               |
| 5 | Fail.                         | Gidding           | 2019   | Prevalence of American Heart... | 10.1161/CIRCULATIONAH<br>RE.118.005730 |
| 6 | Circulation<br>Adv<br>Physiol | Shah              | 2017   | Heart failure stages...         | A.116.023361                           |
| 7 | Educ                          | Santos-Parke<br>r | 2014   | Aerobic exercise and...         | 10.1152/advan.00088.2014               |

|    |                           |                |      |                                     |                                                                       |
|----|---------------------------|----------------|------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 8  | Hypertension              | Van Guilder GP | 2007 | Endothelin-1 vasoconstrictor...     | 10.1161/HYPERTENSIONA.107.088294<br>10.1161/CIRCULATIONAHA.109.914721 |
| 9  | Circulation JACC          | Shiroma        | 2010 | Physical activity and...            | 10.1016/j.jchf.2013.12.006                                            |
| 10 | Heart Fail                | Brinker        | 2014 | Association of cardiorespiratory... | 10.1136/hrt.2009.178426                                               |
| 11 | Heart J Am Heart          | Turkbey        | 2010 | Physical activity and...            | 10.1161/JAHA.114.001528                                               |
| 12 | Assoc                     | Andersson      | 2015 | Physical activity measured...       | 10.1136/openhrt-2020-001492                                           |
| 13 | Open Heart Am J           | Berdy          | 2021 | Associations between physical...    | 10.1016/j.jchf.2017.01.011                                            |
| 14 | Cardiol J Am Heart        | Pandey         | 2017 | Fitness in young adulthood...       | 10.1161/JAHA.120.016968                                               |
| 15 | Assoc J Am Heart          | Patel          | 2021 | Longitudinal associations of...     | 10.1161/JAHA.119.015601                                               |
| 16 | Assoc                     | Thangada       | 2021 | Cross-sectional associations...     | 10.1016/j.amjcard.2019.03.010                                         |
| 17 | Am J Cardiol              | Watson         | 2019 | Relation between cigarette...       | 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031912                                     |
| 18 | Circulation. Eur Heart J. | Kamimura       | 2018 | Cigarette smoking and...            | 10.1093/eurheartj/ehz066                                              |
| 19 | J. Circ Heart Fail        | Brouwers       | 2013 | Incidence and epidemiology...       | 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001885                                   |
| 20 | Fail                      | Ahmed          | 2015 | Risk of heart failure...            | 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002883                                   |
| 21 | Circ Heart Fail           | Eaton          | 2016 | Risk factors for incident...        | 10.1161/CIRCIMAGING.116.004950                                        |
| 22 | Circ Cardiovasc Imaging   | Nadruz         | 2016 | Smoking and cardiac...              | 10.1093/ntr/ntab049                                                   |
| 23 | Tob Induc Dis             | Skipina        | 2021 | Secondhand smoke exposure...        | 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009459                                   |
| 24 | Circ Heart Fail           | Andersson      | 2022 | Alcohol intake in...                | 10.1093/eurjhf/hfp037                                                 |
| 25 | Eur J Heart Fail          | Laonigro       | 2009 | Alcohol abuse and...                | 10.1038/nrcardio.2017.65                                              |
| 26 | Nature Reviews Cardiology | Dunlay         | 2017 | Epidemiology of heart...            | 10.1056/NEJMoa020245                                                  |
| 27 | N Engl J Med              | Kenchiah       | 2002 | Obesity and the risk...             | 10.1016/j.jchf.2018.07.009                                            |
| 28 | JACC                      | Rao            | 2018 | Adiposity and incident...           | 10.1016/j.jacc.2013.02.092                                            |
| 29 | Heart Fail J Am Coll      | Paulus         | 2013 | A novel paradigm for...             | 10.1016/j.jacc.2016.05.019                                            |
| 30 | Cardiol J Am Coll         | Kitzman        | 2016 | The HFpEF obesity...                | 10.4158/EP161365.GL                                                   |
| 31 | Endocr Pract              | Garvey         | 2016 | American Association of...          | 10.1016/S0140-6736(21)01443-4                                         |
| 32 | Lancet                    | Ludvik         | 2021 | Once-weekly tirzepatide...          |                                                                       |

|    |                              |             |      |                                   |                                    |
|----|------------------------------|-------------|------|-----------------------------------|------------------------------------|
| 33 | Circulation                  | Sundström J | 2017 | Weight loss and heart...          | 10.1161/CIRCULATIONAH A.116.025629 |
| 34 | Circulation                  | Khush       | 2007 | Effect of high-dose...            | 10.1161/CIRCULATIONAH A.106.625574 |
| 35 | Circulation                  | Grundy      | 2018 | 2018 AHA/ACC/... PCSK9 deficiency | 10.1161/CIR.0000000000000000 625   |
| 36 | Eur Heart J                  | Da          | 2021 | rewires...                        | 10.1093/eurheartj/ehab431          |
| 37 | Circulation N Engl J         | O'Donoghue  | 2022 | Long-term evolocumab...           | 10.1161/CIRCULATIONAH A.122.061620 |
| 38 | Med Expert Opinion on Orphan | Schwartz    | 2018 | Alirocumab and cardiovascular...  | 10.1056/NEJMoa1801174              |
| 39 | Drugs Circ Cardiovasc Qual   | Sweet       | 2015 | Diagnosis, prevalence...          | 10.1517/21678707.2015.1057494      |
| 40 | Outcomes Eur J Heart         | Akwo        | 2018 | Neighborhood deprivation...       | 10.1161/CIRCOUTCOMES.17.004052     |
| 41 | Fail                         | Hilditch    | 2012 | QRS duration...                   | 10.1093/eurjhf/hfs119              |
| 42 | JAMA J Am Coll               | Sjöström L  | 2012 | Bariatric surgery...              | 10.1001/jama.2011.1914             |
| 43 | Cardiol                      | Bangalore S | 2008 | Beta-blockers for primary...      | 10.1016/j.jacc.2008.05.057         |
| 44 | Circulation                  | Filipatos   | 2022 | Finerenone reduces...             | 10.1161/CIRCULATIONAH A.121.057983 |

### Παράρτημα 3: Αποκλεισμένα – Εξειδίκευση / Χαμηλή Συνάφεια

| N | Περιοδικό                     | Πρώτος Συγγραφέας | Χρονιά | Σύντομος τίτλος                 | DOI                                |
|---|-------------------------------|-------------------|--------|---------------------------------|------------------------------------|
| 1 | Circulation J Am Heart        | Gielen            | 2010   | Cardiovascular effects of...    | 10.1161/CIRCULATIONAH A.110.939959 |
| 2 | Assoc J Am Coll               | Gopal             | 2012   | Cigarette smoking exposure...   | 10.1016/j.ahj.2012.05.013          |
| 3 | Cardiol. JACC: Heart          | Avery             | 2012   | The population burden of...     | 10.1016/j.jacc.2012.07.022         |
| 4 | Failure N Engl J              | Pandey            | 2017   | Predictors and prognostic...    | 10.1016/j.jchf.2016.09.016         |
| 5 | Med                           | Kirchhof          | 2020   | Early rhythm-control...         | 10.1056/NEJMoa2019422              |
| 6 | Circulation                   | Barish            | 2019   | Management of cardiovascular... | 10.1161/CIRCULATIONAH A.118.039371 |
| 7 | Circulation Clin Med Insights | Witteles          | 2015   | Myocardial protection...        | 10.1161/CIRCULATIONAH A.115.010407 |
| 8 | Cardiol                       | Perez             | 2019   | Cancer therapy-related...       | 10.1177/1179546819866445           |
| 9 | Ann Oncol                     | Curigliano        | 2012   | Cardiovascular toxicity...      | 10.1093/annonc/mds293              |

|    |                                                   |                  |      |                                      |                                     |
|----|---------------------------------------------------|------------------|------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| 10 | J Am Soc<br>Echocardio<br>gr<br>European<br>Heart | Plana            | 2014 | Expert consensus for...              | 10.1016/j.echo.2014.07.012          |
| 11 | Journal                                           | Zamorano         | 2016 | ESC Position Paper...                | 10.1093/eurheartj/ehw211            |
| 12 | J Am Coll<br>Cardiol                              | Guglin           | 2019 | Randomized trial of<br>lisinopril... | 10.1016/j.jacc.2019.03.495          |
| 13 | Ther Clin<br>Risk<br>Manag                        | Korzeniowsk<br>a | 2019 | Is it possible to<br>prevent..       | 10.2147/TCRM.S203774                |
| 14 | J Am Coll<br>Cardiol                              | Ahmed            | 2014 | Pre-eclampsia and...                 | 10.1016/j.jacc.2014.02.529          |
| 15 | Eur J<br>Epidemiol                                | Brown            | 2013 | Cardiovascular disease<br>risk...    | 10.1007/s10654-012-9658-9           |
| 16 | Am J<br>Obstet<br>Gynecol                         | Rolnik           | 2022 | Prevention of<br>preeclampsia...     | 10.1016/j.ajog.2020.08.045          |
| 17 | Ther Adv<br>Respir Dis                            | Morgan           | 2018 | Defining the<br>relationship...      | 10.1177/1753465817750524            |
| 18 | J Am Coll<br>Cardiol                              | Fried            | 2003 | Renal insufficiency<br>as...         | 10.1016/S0735-1097(03)00163-3       |
| 19 | Nat Med                                           | Xu               | 2022 | Long-term<br>cardiovascula...        | 10.1038/s41591-022-01689-3          |
| 20 | Heart Fail<br>Rev                                 | Zuin             | 2021 | Risk of incident<br>heart...         | 10.1007/s10741-021-10095-9          |
| 21 | Cleve Clin<br>J Med                               | Sharma           | 2014 | Heart failure in<br>African...       | 10.3949/ccjm.81a.13045              |
| 22 | Circ Heart<br>Fail                                | Nayak            | 2020 | Complexity of HF<br>risk...          | 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007264 |
| 23 | Arch Intern<br>Med                                | Abramson         | 2001 | Depression and risk...               | 10.1001/archinte.161.14.1725        |
| 24 | Psychosom<br>Med                                  | Williams         | 2002 | Depression and risk...               | 10.1097/00006842-200201000-00002    |
| 25 | Eur J Heart<br>Fail.                              | Gustad           | 2014 | Anxiety, depression...               | 10.1002/ejhf.133                    |
| 26 | Cardiovasc<br>Psychiatry<br>Neurol                | Huffman          | 2013 | Depression and<br>cardiac...         | 10.1155/2013/695925                 |
| 27 | N Engl J<br>Med                                   | Gold             | 1988 | Clinical and<br>biochemical...       | 10.1056/NEJM198808183190706         |
| 28 | JAMA                                              | Chrousos         | 1992 | The concepts of<br>stress...         | 10.1001/jama.1992.03480090092034    |
| 29 | Heart Fail<br>Clin                                | Kop              | 2017 | Depression in heart...               | 10.1016/j.hfc.2016.07.011           |
| 30 | WHO                                               | WHO              | 2003 | Adherence to long...                 |                                     |
| 31 | Clin<br>Cardiol                                   | Naruke T         | 2025 | Role of Esaxerenone...               | 10.1002/clc.70137                   |
| 32 | BMJ Open                                          | Huette P         | 2025 | THOFAWATCH trial...                  | 10.1136/bmjopen-2024-097765         |

|    |                                                  |                        |      |                                        |                                                           |
|----|--------------------------------------------------|------------------------|------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 33 | J Vasc Surg                                      | Straus S               | 2025 | Smoking status and...<br>EVOLVED trial | 10.1016/j.jvs.2024.11.031                                 |
| 34 | JAMA                                             | Loganath K             | 2025 | early...<br>Carotid                    | 10.1001/jama.2024.22730                                   |
| 35 | J Vasc Surg                                      | Jabbour G              | 2024 | revascularization...<br>Chronotropic   | 10.1016/j.jvs.2024.08.024<br>10.1097/QAD.0000000000000000 |
| 36 | AIDS                                             | Oursler KK             | 2024 | incompetence...<br>AF symptoms &       | 3840<br>10.1016/j.amjcard.2024.02.02                      |
| 37 | Am J<br>Cardiol<br>BMC<br>Cardiovasc             | Lee SJ                 | 2024 | clinical...<br>Circulating             | 6<br>sphingolipids...                                     |
| 38 | Disord                                           | Brady EM               | 2024 | Ivabradine for                         | 10.1186/s12872-023-03623-y                                |
| 39 | Medicina<br>(Kaunas)<br>JMIR<br>Public<br>Health | Čiburienė E            | 2023 | anthracycline...                       | 10.3390/medicina59122140                                  |
| 40 | Surveill.                                        | Malden DE              | 2022 | NLP for COVID-19...                    | 10.2196/41529                                             |
| 41 | Eur J Heart<br>Fail                              | Potter E               | 2022 | Screening-guided...                    | 10.1002/ehhf.2428                                         |
| 42 | Int J<br>Cardiol                                 | Konishi M              | 2022 | Effect of febuxostat...                | 10.1016/j.ijcard.2021.11.076                              |
| 43 | Circulation                                      | Banovic M              | 2022 | SAVR vs<br>conservative...             | 10.1161/CIRCULATIONAH<br>A.121.057639                     |
| 44 | N Engl J<br>Med                                  | Pitt B                 | 2021 | Finerenone cardio...                   | 10.1056/NEJMoa2110956                                     |
| 45 | Circ J                                           | Okubo Y                | 2022 | Novel device for...                    | 10.1253/circj.CJ-20-1061                                  |
| 46 | J Vasc Surg                                      | Marmor RA              | 2021 | Anesthetic choice...                   | 10.1016/j.jvs.2021.03.037                                 |
| 47 | N Engl J<br>Med                                  | Sadoff J               | 2021 | Safety & efficacy...                   | 10.1056/NEJMoa2101544                                     |
| 48 | Cardiovasc<br>Diabetol                           | Nicholls SJ            | 2021 | Apabetalone & HF...                    | 10.1186/s12933-020-01199-x                                |
| 49 | J Korean<br>Med Sci                              | Kim SW                 | 2021 | COVID-19 cohort...                     | 10.3346/jkms.2021.36.e12                                  |
| 50 | J Am Coll<br>Cardiol                             | Thavendiran<br>athan P | 2021 | Strain-guided cancer...                | 10.1016/j.jacc.2020.11.020                                |
| 51 | Trials                                           | Nanni O                | 2020 | PROTECT trial...                       | 10.1186/s13063-020-04527-4                                |
| 52 | Am J<br>Hypertens                                | Levy PD                | 2020 | Lower BP goals...                      | 10.1093/ajh/hpaa108                                       |
| 53 | Heart<br>Vessels                                 | Pan JA                 | 2020 | Long-term<br>febuxostat...             | 10.1007/s00380-020-01619-8                                |
| 54 | Br J Gen<br>Pract                                | Kaasenbrood<br>F       | 2020 | Opportunistic AF...                    | 10.3399/bjgp20X708161                                     |
| 55 | Eur J Heart<br>Fail                              | Pellicori P            | 2020 | Spironolactone<br>effects...           | 10.1002/ehhf.1716                                         |
| 56 | Eur Heart J<br>Acute<br>Cardiovasc<br>Care       | Khan AA                | 2020 | Targeting LVEDP...                     | 10.1177/2048872618819657                                  |

#### Παράρτημα 4: Αποκλεισμένα – Τεχνικά / Μη Κλινικά

| N  | Περιοδικό                  | Πρώτος Συγγραφέας | Χρονιά | Σύντομος τίτλος                 | DOI                                                              |
|----|----------------------------|-------------------|--------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 1  | RCM Intell                 | Yasmin            | 2021   | AI in the diagnosis...          | 10.31083/j.rcm2204121                                            |
| 2  | Based Med Curr Heart       | Randall           | 2022   | 12 challenges in...             | 10.1016/j.ibmed.2022.100068                                      |
| 3  | Fail Rep Phys Med          | Meijs             | 2023   | Phenotypical clusters...        | 10.1007/s11897-023-00615-z                                       |
| 4  | Biol Eur J Heart           | Huff              | 2021   | DL interpretation in...         | 10.1088/1361-6560/abcd17                                         |
| 5  | Fail. Front Cardiovasc     | Khan              | 2023   | AI and heart...                 | 10.1002/ejhf.2994                                                |
| 6  | Med                        | Sun               | 2022   | ML vs statistical...            | 10.3389/fcvm.2022.812276<br>10.1161/01.CIR.0000085166.44904.79   |
| 7  | Circulation.               | Wang              | 2003   | Natural history...              |                                                                  |
| 8  | medRxiv. Eur Heart J       | Dhingra           | 2024   | AI risk stratification...       | 10.1101/2024.04.02.24305232                                      |
| 9  | Digit Hypertens            | Tromp             | 2024   | Nurse-led cardiac...            | 10.1093/ehjdh/ztad079                                            |
| 10 | Res Eur Heart J            | Firima            | 2024   | Community echocardiography...   | 10.1038/s41440-023-01559-6                                       |
| 11 | Digit Health JACC          | Myhre             | 2023   | External validation of...       | 10.1093/ehjdh/ztad072                                            |
| 12 | Heart Fail JACC            | Nitesh            | 2022   | ML for device...                | 10.1016/j.jchf.2022.06.011                                       |
| 13 | Heart Fail. BMC Med Inform | Amir              | 2022   | Remote speech...                | 10.1016/j.jchf.2021.08.008                                       |
| 14 | Decis Mak ESC Heart        | Li                | 2023   | ML models to...                 | 10.1186/s12911-023-02240-1                                       |
| 15 | Fail. . PLoS               | Wang              | 2021   | ML prediction of...             | 10.1002/ehf2.13627<br>10.1371/journal.pone.026088                |
| 16 | ONE NeurIPS                | Duong             | 2021   | Statewide HIE-based...          | 5                                                                |
| 17 | Conf Proc Circ Heart       | Choi              | 2016   | RETAIN model for...             | 10.48550/arXiv.1608.05745<br>10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010879 |
| 18 | Fail Curr Heart            | Kaur              | 2024   | ECG DL model...                 |                                                                  |
| 19 | Fail Rep Patterns (N       | Bergamasco        | 2022   | Epidemiology of...              | 10.1007/s11897-022-00542-5                                       |
| 20 | Y Circ Cardiovasc Qual     | Gavidia           | 2024   | Early AF warning...             | 10.1016/j.patter.2024.100970                                     |
| 21 | Outcomes Eur J Heart       | Ng                | 2016   | Early HF...                     | 10.1161/CIRCOUTCOMES.16.002797                                   |
| 22 | Fail Eur Heart J Digit     | Segar             | 2021   | Development and validation...   | 10.1002/ejhf.3120                                                |
| 23 | Health                     | Akbilgic          | 2021   | ECG-AI: Electrocardiographic... | 10.1093/ehjdh/ztad080                                            |

|    |                                                               |                      |      |                                                |                                         |
|----|---------------------------------------------------------------|----------------------|------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 24 | Front<br>Cardiovasc<br>Med                                    | Hinrichs             | 2024 | Artificial<br>intelligence-based...            | 10.3389/fcvm.2024.1345678               |
| 25 | Front<br>Cardiovasc<br>Med                                    | Sabov                | 2022 | Improving predictive...<br>Predicting incident | 10.3389/fcvm.2022.804123                |
| 26 | Can J<br>Cardiol<br>Int J<br>Environ<br>Res Public<br>Health. | Tison                | 2021 | heart...                                       | 10.1016/j.cjca.2021.08.006              |
| 27 |                                                               | Guo C, et al.        | 2021 | The comprehensive<br>machine...                | 10.3390/ijerph18094943                  |
| 28 |                                                               | Ambale-Ven<br>katesh | 2017 | Cardiovascular<br>event...                     | 10.1161/CIRCRESAHA.117.<br>311312       |
| 29 | Circ Res<br>Eur Heart<br>J.<br>JACC                           | Elias                | 2022 | Deep<br>learning-enabled...                    | 10.1093/eurheartj/ehac341               |
| 30 | Heart Fail<br>Circ Heart<br>Fail.                             | Westerhuis           | 2023 | Machine learning for...                        | 10.1016/j.jchf.2022.12.006              |
| 31 |                                                               | Bavishi              | 2020 | Predictive accuracy<br>of...                   | 10.1161/CIRCHEARTFAILU<br>RE.119.006462 |
| 32 | J Card Fail<br>J Am Coll<br>Cardiol                           | Sahle                | 2017 | Risk prediction<br>models...                   | 10.1016/j.cardfail.2017.03.00<br>5      |
| 33 |                                                               | Cleland              | 2009 | Plasma concentration<br>of...                  | 10.1016/j.jacc.2009.06.041              |

## Ερευνητικά εργαλεία

**PubMed:** Διεθνής επιστημονική βάση δεδομένων για ιατρικά άρθρα – χρησιμοποιήθηκε για αναζήτηση πρωτογενών μελετών.

**Semantic Scholar:** Επιστημονική μηχανή αναζήτησης που αξιοποιεί AI για την ανάλυση και κατάταξη δημοσιεύσεων – χρησιμοποιήθηκε συμπληρωματικά για τον εντοπισμό μελετών με βάση θεματική συνάφεια και επιστημονική επιρροή.

**Elicit:** Βοηθός έρευνας βασισμένος στην AI – χρησιμοποιήθηκε για την αυτόματη πρόταση άρθρων που απαντούν σε συγκεκριμένα ερευνητικά ερωτήματα και για την προκαταρκτική αξιολόγηση της συνάφειας και ποιότητας των μελετών.

**Connected Papers:** Εργαλείο χαρτογράφησης σχετικών επιστημονικών άρθρων – χρησιμοποιήθηκε για εύρεση επιπλέον μελετών μέσω θεματικών συνδέσεων.

**PRISMA:** Τυποποιημένο πρωτόκολλο για συστηματικές ανασκοπήσεις – χρησιμοποιήθηκε για την καταγραφή της διαδικασίας ένταξης και αποκλεισμού μελετών.

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ  
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

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