

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Jakub Baran

Association between cerebral and supraaortic arteries flow parameters
and cognitive impairment in patients with aortic stenosis.

Analiza związku pomiędzy parametrami przepływu mózgowego oraz
tętnic obwodowych a zaburzeniami funkcji poznawczych u pacjentów
ze zwężeniem zastawki aortalnej

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Anna Kabłak–Ziembicka

Promotor pomocniczy: Dr hab. n. med. Jakub Podolec

Praca wykonana w Klinice Kardiologii Interwencyjnej IK UJ CM

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Źmudka

Dyrektor Instytutu Kardiologii UJ-CM: Prof. dr hab. n. med. Jacek Legutko

Kraków, rok 2022

Podziękowania

Mojej Pani Promotor, Profesor Annie Kablak-Ziembickiej serdecznie dziękuję za wyznaczanie celów naukowych, wyrozumiałość, nieocenioną pomoc i wsparcie w trakcie realizacji pracy naukowej.

Mojemu Promotorowi Pomocniczemu, Panu Docentowi Jakubowi Podolcowi za poświęcony czas i pomoc w realizacji pracy.

Pragnę również podziękować Panu Profesorowi Krzysztofowi Żmudce oraz Panu Profesorowi Jackowi Legutko za umożliwienie mi realizacji pracy naukowej.

Ponadto pragnę podziękować mojej Żonie Joannie, za nieocenione wsparcie oraz cierpliwość.

Spis treści

ROZWINIĘCIE SKRÓTÓW	4
I. WSTĘP	5
II. CELE PRACY	8
III. MATERIAŁ I METODYKA BADANIA	9
3.1 Materiał badania	9
3.2 Metodyka badania.....	10
IV. WYKAZ PRAC SKŁADAJĄCYCH SIĘ NA DYSERTACJĘ.....	14
V. WYNIKI.....	15
5.1. ‘Assessment of the Willis circle flow changes and the severity of degenerative aortic stenosis and cognitive impairment’.	15
5.2. ‘Importance of increased arterial resistance in risk prediction in patients with cardiovascular risk factors and degenerative aortic stenosis’	17
5.3. ‘Association of increased vascular stiffness with cardiovascular death and heart failure episodes following intervention on symptomatic degenerative aortic stenosis’	19
5.4. ‘Serum and vascular stiffness biomarkers associated with the severity of degenerative aortic valve stenosis and cardiovascular outcomes’	21
VI. DYSKUSJA	23
VII. WNIOSKI.....	32
VIII. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	33
IX. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM (SUMMARY).....	38
X. PRACE WCHODZĄCE W SKŁAD DYSERTACJI	42
Artykuł numer 1.....	42
Artykuł numer 2.....	49
Artykuł numer 3.....	59
Artykuł numer 4.....	69
XI. LITERATURA.....	82
XII. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW.....	89

ROZWINIĘCIE SKRÓTÓW

AT - ang. acceleration time, czas akceleracji

AVR - ang. aortic valve replacement, wymiana zastawki aortalnej

BF - ang. blood flow, przepływ krwi

CABG - ang. coronary artery bypass grafting, pomostowanie aortalno-wieńcowe

CBF - ang. cerebral blood flow, całkowity przepływ mózgowy

cf-PVW - ang. carotid-femoral pulse wave velocity, szyjno-udowa prędkość fali tętna

CHF - ang. chronic heart failure, przewlekła niewydolność serca

CI - ang. confidence interval, przedział ufności

CVD - ang. cardiovascular death, zgon sercowo-naczyniowy

DAS - ang. degenerative aortic stenosis, degeneracyjne zwężenie zastawki aortalnej

EDV - ang. end diastolic velocity, prędkość końcowo-rozkurczowa

HFpEF - ang. heart failure with preserved ejection fraction, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową

HR - ang. hazard ratio, hazard względny

IC - ang. internal carotid artery, tętnica szyjna wewnętrzna

IQR - ang. interquartile range, przedział międzykwartyłowy

LVEF - ang. left ventricular ejection fraction, frakcja wyrzutowa mięśnia lewej komory

MACCE - ang. major adverse cardiac and cerebral events, poważne incydenty sercowe i mózgowie

OMT - ang. optimal medical therapy, optymalne leczenie zachowawcze

OR - ang. odds ratio, iloraz szans

PCI - ang. percutaneous coronary intervention, angioplastyka wieńcowa

PSV - ang. peak systolic velocity, maksymalna prędkość

SAVR - ang. surgical aortic valve replacement, chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej

SD - ang. standard deviation, odchylenie standardowe

TAV - ang. time average velocity, uśredniona prędkość

TAVI - ang. transcatheter aortic valve implantation, przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej

TAVR - ang. transcatheter aortic valve replacement, przezcewnikowa wymiana zastawki aortalnej

VA - ang. vertebral artery, tętnica kręgową

I. WSTĘP

Degeneracyjne zwężenie zastawki aortalnej (DAS – Degenerative Aortic Stenosis) jest najczęstszą zastawkową wadą serca wymagającą interwencji w Europie i Ameryce Północnej. Wyróżnia się dwa rodzaje zwężenia zastawki: postać ze zwapnieniem zastawki (zwyrodnieniowa) oraz wrodzone zwężenie zastawki. Najczęstszą formą jest postać przebiegająca ze zwapnieniem (degeneracyjna) i obejmuje około 2-7% populacji osób powyżej 65. roku życia i aż 10% osób powyżej 80. roku życia [1]. Do powstania zwężenia zastawki aortalnej dochodzi w wyniku zwyrodnienia płatków oraz procesów zapalno-proliferacyjnych, co wpływa na dużą nieprzewidywalność przebiegu i progresji tej wady [2,3,4]. W badaniach klinicznych stwierdzono silną korelację pomiędzy wiekiem pacjentów a częstością występowania zwężenia zastawki. W konsekwencji obserwowanego gwałtownego starzenia się społeczeństw krajów europejskich i USA następuje szybki przyrost nowych przypadków wady, co staje się istotnym klinicznym wyzwaniem dla współczesnej medycyny.

Niezwykle istotny jest fakt, iż DAS przebiega w dwóch fazach: pierwszej bezobjawowej lub skąpoobjawowej, a przez to łatwej do przeoczenia, w trakcie której wzrasta stopniowo gradient przezastawkowy a tym samym przeciążenie lewej komory serca oraz drugiej objawowej, gdy rozwijają się cechy pogłębiającej się niewydolności serca oraz hipoperfuzji wielonarządowej [5]. W momencie pojawienia się objawów niewydolności serca dochodzi do gwałtownego spadku przeżycia i uważa się, że rokowanie jest gorsze niż w przypadku wielu chorób nowotworowych [6].

Do powszechnie znanych objawów związanych z DAS zalicza się spadek tolerancji wysiłku, dolegliwości stenokardialne, zawroty głowy i omdlenia. Zawroty głowy i omdlenia najczęściej są konsekwencją spadku napływu krwi do mózgu, a więc zmniejszonego przepływu mózgowego i w konsekwencji w skrajnych przypadkach mogą prowadzić do epizodów niedokrwienia mózgu.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) echokardiografia jest metodą z wyboru w rozpoznawaniu, monitorowaniu progresji DAS oraz kwalifikacji do zabiegu interwencyjnego [1]. W badaniu echokardiograficznym ocenie podlega zarówno zastawka jak i funkcja mięśnia serca. W sytuacji granicznego lub istotnego bezobjawowego zwężenia decyzja o kwalifikacji do zabiegu operacyjnego jest dużym wyzwaniem klinicznym. W takim przypadku, wg aktualnych wytycznych ESC pomocniczą rolę pełni badanie wysiłkowe, ocena szybkości progresji zwężenia, ocena nasilenia zwapnień zastawki w badaniu tomografii komputerowej oraz osoczowe stężenie peptydu

natriuretycznego NT-pro-BNP [1]. W aktualnym piśmiennictwie pojawiają się doniesienia na temat przydatności osoczowych cytokin i białek w ocenie rokowania u pacjentów z DAS.

Abstrahując od zagadnień czysto kardiologicznych, wraz z narastającym zwężeniem DAS spada ilość krwi przedostająca się przez zastawkę do aorty, a co się z tym wiąże, spada przepływ we wszystkich naczyniach obwodowych, powodując niedokrwienie wielonarządowe.

Szczególnie wrażliwym na zmniejszenie przepływu krwi jest ośrodkowy układ nerwowy. W warunkach fizjologicznych przepływ krwi w obrębie mózgowia jest utrzymywany na stałym poziomie dzięki mechanizmom autoregulacji. W razie większego zapotrzebowania metabolicznego dochodzi do wazodylatacji małych tętnic, co zwiększa przepływ krwi przez mózgowie. Celem autoregulacji jest utrzymanie mózgowego ciśnienia perfuzyjnego na poziomie 60 do 160 mmHg [7]. Zjawisko redukcji przepływu mózgowego zostało opisane m.in. w chorobie Alzheimera oraz epizodach niedokrwienia mózgu [8,9].

Przewlekły proces zaburzonego przepływu w tętnicach szyjnych i kręgowych ulega w określonych granicach zjawisku autoregulacji. Spadek przepływu mózgowego prowadzi konsekwentnie do pogorszenia funkcji mózgu objawiającej się zaburzeniami funkcji poznawczych, a nawet demencji naczyniopochodnej. Upośledzenie funkcji poznawczych jest zjawiskiem bezpośrednio rzutującym na codzienne funkcjonowanie pacjenta tak w sferze osobistej jak i społecznej, a pogorszenie relacji interpersonalnych może w konsekwencji prowadzić do bardzo niekorzystnego zjawiska wykluczenia społecznego.

Zagadnienie dotyczące interakcji serce – mózg u chorych z DAS stanowi stosunkowo nowy i słabo poznany problem kliniczny, który leży w kręgu zainteresowań wielu specjalizacji medycznych (choroby wewnętrzne, geriatria, kardiologia, neurologia), jak i dziedzin pozamedycznych (psychologia, socjologia).

W związku z tym, u pacjentów z DAS ocena funkcji poznawczych oraz poszerzenie wiedzy na temat parametrów przepływu do i wewnątrz mózgowego wydaje się być równie interesującym i aktualnym wyzwaniem klinicznym, jak sama ocena stopnia DAS i decyzja o postępowaniu terapeutycznym. W dostępnej literaturze praktycznie nie ma danych dotyczących tego bardzo złożonego i interesującego zagadnienia z kręgu kilku dziedzin nauki.

Mając na uwadze fakt, iż DAS jest jednoznacznie związane z zjawiskiem populacyjnego starzenia się, należy w tym miejscu zwrócić szczególną uwagę na proces utraty włókien elastycznych i wzrostu komponenty kolagenowej naczyń tętniczych. Analogicznie jak degeneracja zastawki jest to proces związany z wiekiem i prowadzi do narastającej sztywności naczyń tętniczych, a w konsekwencji wzrostu ciśnienia tętniczego

[10]. Z punktu widzenia klinicznego należy zaznaczyć, że sztywność naczyń jest dobrze poznany czynnik rokowniczy, w tym śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej [11].

Wg aktualnych wytycznych złotym standardem oceny sztywności dużych naczyń tętniczych jest pomiar szyjno-udowej prędkości fali tętna (cf-PWV - carotid-femoral pulse wave velocity) i jej punkt odcięcia na poziomie $> 10\text{m/s}$ jako wykładnik zwiększonej sztywności i marker rokowniczy. Jednocześnie wytyczne podkreślają, iż rutynowe wykonywanie cf-PWV w codziennej ocenie klinicznej jako niepraktyczne i niezalecane [12]. Warto w tym miejscu zaznaczyć, iż zjawisko progresji sztywności naczyniowej, jak również samego DAS jest związane nie tylko z procesem starzenia, ale również pozostałymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego [13,14,15].

Badanie ultrasonograficzne tętnic dogłowych i wewnątrzmożgowych dostarcza jednoczasowej oceny zarówno grubości kompleksu intima-media, obecności blaszek miażdżycowych, ich morfologii, jak również parametrów przepływu wliczając ocenę indeksów oporu naczyniowego, takich jak indeks oporu (RI – Resistive Index), indeks pulsacyjny (PI – Pulsatile Index) będącego wyznacznikiem ich sztywności. Dodatkowo należy podkreślić rolę oceny ultrasonograficznej tętnic dogłowych w aspekcie stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego [16,17,18], jak również jednoznaczne zalecenie konieczności przeprowadzenia badania w sytuacji obecności szmeru w badaniu fizykalnym tętnic szyjnych [12]. Pacjenci z podwyższoną sztywnością naczyń wykazują zwiększoną śmiertelność oraz doznają zdarzeń sercowo-naczyniowych w młodszym wieku [10]. Natomiast w dostępnej literaturze brak jest wystarczających danych na temat związku DAS z oporem naczyniowym ocenianym za pomocą ultrasonografii naczyń domożgowych. Wobec tego stanowi to zagadnienie wartę zbadania i rozstrzygnięcia. Dodatkowo szczególnie interesujący wydaje się być potencjalny związek oporu naczyniowego ze zdarzeniami klinicznymi i rokowaniem w populacji pacjentów z DAS. DAS jest chorobą postępującą w której uczestniczą cytokiny i czynniki zapalne związane z osteogenezą, często prowadzące również do zwłóknień w obrębie miokardium i ściany naczyniowej [19,20]. Niezwykle interesującym wydaje się zagadnienie, w jaki sposób wzajemnie wpływają na siebie biomarkery osoczowe, parametry sztywności naczyń oraz progresja DAS.

Podsumowując, w dobie starzejących się społeczeństw krajów rozwiniętych, holistyczna ocena pacjenta z DAS oparta o dodatkowe nieinwazyjne parametry z uwzględnieniem funkcji poznawczych, biomarkerów osoczowych oraz krążenia mózgowego wydaje się być potencjalnie niezbędna w procesie diagnostyczno-leczniczym.

II. CELE PRACY

Cel główny badania

Celem głównym badania była ocena związku pomiędzy stopniem zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej a parametrami przepływu wewnątrzczaszkowego, tętnic dogłowych oraz funkcji poznawczych, a także próba wyodrębnienia nowych czynników sercowo-naczyniowych i markerów laboratoryjnych mających wpływ na rokowanie w populacji pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.

Cele szczegółowe

- a) Ocena parametrów przepływu w tętnicach szyjnych i kręgowych, całkowitego przepływu mózgowego oraz prędkości przepływu w tętnicach koła Willisa w zależności od stopnia zwężenia zastawki aortalnej
- b) Porównanie funkcji poznawczych u pacjentów z ujemnym wywiadem w kierunku udaru mózgu, TIA oraz demencji na podłożu chorób neurodegeneracyjnych w zależności od przepływu mózgowego i stopnia zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej
- c) Poszukiwanie wskaźników klinicznych związanych z pogorszeniem funkcji poznawczych u pacjentów z zwężeniem zastawki aortalnej
- d) Próba identyfikacji markerów obrazowych i klinicznych związanych z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji 2,5-letniej w zależności od stopnia zwężenia zastawki aortalnej
- e) Ocena wpływu oporu naczyniowego na śmiertelność sercowo-naczyniową oraz epizody niewydolności serca w grupie pacjentów poddanych interwencji zabiegowej w zakresie zastawki aortalnej w przebiegu jej zwężenia w obserwacji 3 letniej
- f) Próba identyfikacji osoczowych i naczyniowych biomarkerów u chorych poddanych interwencjom na zastawce aortalnej w 4-letniej obserwacji

III. MATERIAŁ I METODYKA BADANIA

3.1 Materiał badania

Do badania włączono łącznie 278 kolejnych pacjentów z DAS hospitalizowanych w latach 2016-2021 w Klinice Kardiologii Interwencyjnej UJ CM, w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II. Grupę kontrolną stanowiło 137 pacjentów z czynnikami ryzyka miażdżycy, bez zwężenia zastawki aortalnej. Obserwację pacjentów zakończono definitywnie w lutym 2022.

Chorzy w grupie badanej zostali podzieleni na trzy grupy w zależności od stopnia zaawansowania DAS zgodnie obowiązującą klasyfikacją kryteriów echokardiografii ESC/EACVI 2017 [21] jako łagodne, umiarkowane i ciężkie zwężenie zastawki aortalnej.

Wyniki badań przedstawiono w czterech podgrupach pacjentów obejmujących następująco:

- 82 pacjentów z DAS oraz 52 pacjentów bez zwężenia zastawki aortalnej u których przeprowadzono ocenę przepływów mózgowych i funkcji kognitywnych („Assessment of the Willis circle flow changes and the severity of degenerative aortic stenosis and cognitive impairment”)
- 267 pacjentów z DAS oraz 137 z czynnikami ryzyka miażdżycy, u których oceniono sztywność naczyń i czynniki rokownicze zdarzeń sercowo-naczyniowych („Importance of Increased Arterial Resistance in Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Risk Factors and Degenerative Aortic Stenosis”)
- 246 pacjentów z DAS kierowanych do interwencji na zastawce, u których poszukiwano czynników ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego i epizodów niewydolności serca („Association of Increased Vascular Stiffness with Cardiovascular Death and Heart Failure Episodes Following Intervention on Symptomatic Degenerative Aortic Stenosis”)
- 137 pacjentów z DAS kierowanych do leczenia zabiegowego u których dodatkowo oznaczono cytokiny osoczowe celem oceny ich znaczenia rokowniczego („Serum and vascular stiffness biomarkers associated with the severity of degenerative aortic valve stenosis and cardiovascular outcomes”)

Kryteria włączenia stanowiły: wiek pacjenta powyżej 18 rż., obecność zwężenia zastawki aortalnej w grupie badanej, obecność czynników ryzyka miażdżycy w grupie kontrolnej, wykonanie angiografii tętnic wieńcowych.

Ogólne kryteria wyłączenia stanowiły: istotne zwężenie (>50% średnicy naczynia) w zakresie którejkolwiek tętnicy szyjnej lub kręgowej, przetrwałe lub utrwalone migotanie przedsionków, przebyty udar mózgu lub epizod TIA, świeży lub niedawny zawał serca (do 3 miesięcy po ostrym incydencie wieńcowym), niestabilność hemodynamiczna: NYHA IV lub ostra niewydolność serca, LVEF < 50%, dyssekcja aorty, istotna współtowarzyszająca choroba zastawkowa, brak świadomej zgody.

3.2 Metodyka badania

Ocena kliniczna

Wszyscy pacjenci zostali poddani ocenie klinicznej z uwzględnieniem występowania objawów sercowo-naczyniowych wg klasyfikacji CCS i NYHA oraz współtowarzyszących czynników ryzyka miażdżycy.

Ocena echokardiograficzna

Każdy pacjent poddany został szczegółowemu badaniu echokardiograficznemu zgodnie z wytycznymi ESC/EACVI. Ocena zastawki aortalnej objęła: morfologię zastawki (ilość płatków oraz stopień zwapnienia), obecność fali zwrotnej oraz parametry ilościowe. W tabeli numer 1 przedstawiono kryteria podziału stopnia zwężenia zastawki aortalnej.

Tabela nr 1. Klasyfikacja zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej wg ESC/EACVI

	łagodne zwężenie	umiarkowane zwężenie	ciężkie zwężenie
prędkość przepływu (m/s)	2.6-2.9	3.0-4.0	≥4.0
średni gradient przezastawkowy (mmHg)	<20	20-40	≥40
pole ujścia (cm ²)	>1.5	1-1.5	<1
indeksowane pole ujścia (cm ² /m ²)	>0.85	0.6-0.85	<0.6
indeks prędkości	>0.5	0.25-0.5	<0.25

Ocena ultrasonograficzna

U pacjentów wykonano ultrasonograficzne badanie tętnic szyjnych i kręgowych metodą podwójnego obrazowania (tzw. Doppler Duplex - DDUS). W trakcie badania zostały ocenione: maksymalna prędkość skurczowa (PSV), prędkość końcowo-rozkurczowa (EDV), uśredniona prędkość TAV, indeks pulsacji wg wzoru: $PI = \frac{PSV - EDV}{[(PSV + 2EDV)/3]}$, indeks oporu wg wzoru: $RI = \frac{PSV - EDV}{PSV}$. Pomiar uśrednionej prędkości (TAV) oparto o

minimum 3 cykli pracy serca. Celem oceny pola powierzchni przekroju naczynia wg wzoru $A = \pi(d/2)^2$ został wykonany pomiar średnicy naczynia. Z uwagi na pulsacyjny charakter przepływu i związaną z tym zmianę średnicy, wykonano uśredniony pomiar z minimum 3 cykli pracy serca. Przepływ (BF) został oceniony wg wzoru $BF = TAV \text{ średni} \times A \text{ średni}$. Finalnie pomiar przepływu mózgowego (CBF) oszacowany został jako suma przepływu w tętnicach szyjnych wewnętrznych i kręgowych. Ponadto, z prawego i lewego okna skroniowego wykonywano badanie USG doppler-duplex tętnic mózgowych (TCCD) z oceną parametrów przepływu w postaci PI, RI oraz czasu akceleracji prędkości (AT).

Ocena funkcji poznawczych

Ocenę funkcji poznawczych oparto o 2 testy psychologiczne: Mini Mental State Examination-MMSE oraz Montreal Cognitive Assessment-MoCA. Ocena została przeprowadzona przez psychologa zaślepionego na dane kliniczne badanych osób.

Oba zastosowane testy stanowią powszechnie stosowane w praktyce klinicznej narzędzie w ocenie funkcji poznawczych.

MMSE składa się z kilkunastu prób oceniających: orientację w miejscu i czasie, zapamiętywanie 3 wyrazów, uwagę i zdolność liczenia, przypominanie (odtwarzanie wcześniej zapamiętanych wyrazów po krótkim odstępie czasu), nazywanie przedmiotów, wykonywanie poleceń słownych, pisanie i kopiowanie figur. Maksymalny wynik wynosi 30 punktów. Dodatkowo wynik MMSE skorygowano w zależności od wieku i długości edukacji badanych.

Test MoCa ocenia pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze (fragment części B Testu Kreślenia Drogi, próba oceniająca płynność słowną, ocena podobieństwa pomiędzy parami słów), zdolności wzrokowo-przestrzenne (kopiowanie sześcienu, rysunek zegara z zaznaczeniem godziny 10 po 11), pamięć krótkotrwałą (badany powtarza dwukrotnie listę 5 słów) i odroczoną (w tym rozpoznawanie), uwagę (badany odtwarza ciąg cyfr wprost i wspak, odnajduje w ciągu liter literę A, odejmuje seryjnie 7 od 100), zdolności językowe (nazywanie 3 rysunków zwierząt, powtarzanie dwóch zdań, płynność słowna (badany wymienia jak najwięcej słów na literę F), myślenie abstrakcyjne (ocena podobieństwa między parami słów) oraz orientację co do miejsca i czasu. Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania wynosi 30.

Uzyskanie odpowiednio 20 i 14 pkt. dla MMSE i MoCA stanowiło kryterium wykluczenia sugerujące ciężką demencję.

Ocena biomarkerów osoczowych

Po uzyskaniu świadomej zgody, spełnieniu kryteriów włączenia, od pacjentów pobrano krew z żyły odłokciowej. W ciągu 30 minut od pobrania, osocze poddano odwirowaniu (1600 x g w czasie 15 minut, w temperaturze 4°C). Następnie uzyskaną surowicę bezpośrednio zamrożono w temperaturze -70°C i zachowano do czasu analizy. Stężenie cytokin oznaczono metodą ELISA, za pomocą komercyjnie dostępnych zestawów: chemokina CCL5 (RANTES/CCL5)(DRN00B), proproteinowa konwertaza subtilizyny/kexiny 9 (PCSK9) (DPC900), Endotelina-1(ET-1) (DET100), podjednostka alfa receptora interleukiny-6 (IL6R α)(DR600), Galektyna-3(Gal-3) (BMS279-4), czynnik piąty różnicowania wzrostu (GDF-15) (EHGDF15), rozpuszczalny receptor dla urokinazowego aktywatora plazminogenu (uPAR) (EHPLAUR).

Obserwacja odległa

W trakcie obserwacji pacjenci zostali poddaniu kontroli w aspekcie wystąpienia zdarzeń klinicznych pod postacią zgonu sercowo-naczyniowego (CVD – Cardiovascular Death), zawału serca oraz udaru mózgu (MACCE – Major Adverse Cardiac and Cerebral Events) oraz epizodów niewydolności serca (CHF – Chronic Heart Failure) wymagających hospitalizacji. CVD zdefiniowano jako zakończone zgonem: niedokrwienny udar mózgu, zawał mięśnia serca, ostra niewydolność serca lub nagły zgon sercowo naczyniowy (nagły lub niespodziewany zgon jeśli nie stwierdzono innej przyczyny w badaniu pośmiertnym). MACCE zdefiniowano jako zakończony zgonem lub niepowodujący śmierci udar, zawał serca, ostra niewydolność serca lub zgon sercowo-naczyniowy (każdy nagły lub niespodziewany zgon, jeśli nie udowodniono innej przyczyny w badaniu pośmiertnym). CHF zdefiniowano jako nowo rozpoznaną ostrą niewydolność serca lub zaostrzenie przewlekłej niewydolności wymagającej hospitalizacji i wdrożenia leczenia diuretycznego, wazoaktywnego lub inotropowego. Okres obserwacji wyniósł do 48 miesięcy.

Metody statystyczne

W ocenie rozkładu zmiennych o charakterze ciągłym zastosowano test Shapiro-Wilka. Wartości tych zmiennych zostały przedstawione jako średnia $\pm$ odchylenie standardowe (SD) lub mediana wraz z przedziałem międzykwartylowym (IQR). Zmienne jakościowe zaprezentowano w postaci częstości i odsetka. Do oceny zmiennych o charakterze ciągłym, uwzględniając ich charakter rozkładu (normalny vs niezgodny z normalny), wykorzystano odpowiednio następujące testy: test t-Studenta, test U Manna-Whitney'a oraz analizę wariancji-ANOVA. Test χ^2 wykorzystano do porównania w grupach zmiennych

jakościowych. W ocenie korelacji funkcji kognitywnych z przepływem mózgowym jak również pomiędzy RI i PI wykorzystano współczynnik korelacji rang Spearmana.

Na podstawie krzywych ROC wyznaczano optymalne wartości RI i PI wskazujące na zwiększoną sztywność naczyniową oraz wartości Gal-3 w predykcji epizodów niewydolności serca. Jednoczynnikowa analiza regresji, z następującą wieloczynnikowa analiza regresji (uwzględniono zmienne w analizie jednoczynnikowej z $p < 0.1$) zostały zastosowane w ocenie czynników związanych z statusem kognitywnym, w ocenie czynników związanych z sztywnością naczyniową (RI i PI) oraz czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie z DAS. Wyniki analizy regresji przedstawiono w postaci ilorazu szans (OR) z 95% przedziałem ufności (CI). Współczynniki ryzyka (HR) złożonego punktu końcowego (HF i CVD) z 95% przedziałami ufności (CI) zostały przedstawione jako wynik wystandaryzowanej na wiek wieloczynnikowej regresji Cox-a, poprzedzonej analizą jednoczynnikową. Analiza przeżycia została wykonana w oparciu o model Kaplana-Meier'a. Analiza statystyczna została przeprowadzona przy użyciu oprogramowania: Statistica wersja 13.3 oraz R Statistic Language 3.6.3.

IV. WYKAZ PRAC SKŁADAJĄCYCH SIĘ NA DYSERTACJĘ

„Assessment of the Willis circle flow changes and the severity of degenerative aortic stenosis and cognitive impairment”

Baran J, Przewłocki T, Podolec J, Gryglicka K, Badacz R, Gackowski A, Pieniążek P, Legutko J, Żmudka K, Kabłak-Ziembicka A. Kardiologia Polska. 2021; 79(1): 46-52.
(wskaźnik IF ISI 3.108; punktacja MNiSW: 100.000)

„Importance of Increased Arterial Resistance in Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Risk Factors and Degenerative Aortic Stenosis”

Baran J, Kleczyński P, Niewiara Ł, Podolec J, Badacz R, Gackowski A, Pieniążek P, Legutko J, Żmudka K, Przewłocki T, Kabłak-Ziembicka A. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(10): 2109.
(wskaźnik IF ISI 4.242; punktacja MNiSW: 140.000)

„Association of Increased Vascular Stiffness with Cardiovascular Death and Heart Failure Episodes Following Intervention on Symptomatic Degenerative Aortic Stenosis”

Baran J, Kabłak-Ziembicka A, Kleczyński P, Alfieri O, Niewiara Ł, Badacz R, Pieniążek P, Legutko J, Żmudka K, Przewłocki T, Podolec J. Journal of Clinical Medicine. 2022 ;11(8):2078.
(wskaźnik IF ISI 4.242; punktacja MNiSW: 140.000)

„Serum and vascular stiffness biomarkers associated with the severity of degenerative aortic valve stenosis and cardiovascular outcomes”

Baran J, Niewiara Ł, Podolec J, Siedliński M, Józefczuk E, Bernacik A, Badacz R, Przewłocki T, Pieniążek P, Żmudka K, Legutko J, Kabłak-Ziembicka A. Journal of Cardiovascular Development and Disease. 2022, 8, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>
Praca przyjęta do druku
(wskaźnik IF ISI 3.948; punktacja MNiSW: 20.000)

V. WYNIKI

5.1. W publikacji o tytule: „**Assessment of the Willis circle flow changes and the severity of degenerative aortic stenosis and cognitive impairment**” oceniono parametry przepływu tętniczego w zakresie koła Willisa, całkowity przepływ mózgowy oraz funkcje poznawcze w grupie pacjentów z degeneracyjnym zwężeniem zastawki aortalnej (DAS). Pacjentów z zwężeniem zastawki aortalnej podzielono na dwie grupy w zależności od stopnia zwężenia zastawki: grupa I - 41 pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej (z $AVA_i < 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) oraz grupa II - 41 pacjentów z nieciężkim zwężeniem zastawki aortalnej ($AVA_i = 0,51\text{--}0,99 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Grupę kontrolną stanowili 52 pacjenci z prawidłową zastawką aortalną.

W obu badanych grupach z DAS stwierdzono podobny wiek chorych oraz udział kobiet i mężczyzn. Nie obserwowano również istotnych różnic w częstości występowania czynników ryzyka miażdżycy (nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca typu 2, nikotynizm), przebytego zawału mięśnia sercowego, przewlekłej choroby nerek oraz istotnej miażdżycy naczyń wieńcowych. U chorych z niekrytycznym DAS częściej odnotowano przebyte interwencje sercowe. W grupie kontrolnej w porównaniu do pacjentów z DAS stwierdzono różnice w częstości występowania nadciśnienia tętniczego (76,9% vs 93,9%; $p=0,004$), dyslipidemii (82,7% vs 93,9%; $p=0,039$), choroby wieńcowej (61,5% vs 26,8%; $p<0,001$), przebytego zawału mięśnia sercowego (42,3% vs 11%; $p<0,001$), jak również przebytych interwencji sercowych (50% vs 26,8%; $p=0,006$).

U wszystkich pacjentów oceniono całkowity przepływ mózgowy (CBF) za pomocą oceny ultrasonograficznej, będący sumą przepływu (BF) w obu tętnicach szyjnych wewnętrznych i kręgowych. Dodatkowo przez oba okna skroniowe przeprowadzono ocenę przepływu krwi w proksymalnych odcinkach tętnic koła Willisa (WC): środkowej, przedniej i tylnej mózgu a następnie oszacowano indeks pulsacji (PI) i oporu (RI) oraz czas akceleracji (AT). Do analizy uwzględniono uśrednioną wartość z wszystkich tętnic koła Willisa.

U pacjentów z Grupy I i II w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono istotnie niższe wartości średniego CBF, odpowiednio: $1,37 \pm 0,32 \text{ l/min}$ oraz $1,5 \pm 0,44 \text{ l/min}$ vs $1,71 \pm 0,21 \text{ l/min}$; ($p < 0,001$). Podobnie odnotowano wyższe średnie wartości AT ($212 \pm 20\text{ms}$ oraz $161 \pm 33\text{ms}$ vs $86 \pm 21\text{ms}$; $p < 0,001$), RI ($0,64 \pm 0,07$ oraz $0,65 \pm 0,06$ vs $0,59 \pm 0,05$; $p < 0,001$), oraz PI ($1,13 \pm 0,21$ oraz $1,16 \pm 0,17$ vs $0,99 \pm 0,12$; $p < 0,001$).

Parametry oporu naczyniowego (RI oraz PI) istotnie korelowały z gradientem przezastawkowym, zarówno średnim (RI: $r = -0,331$, $p = 0,003$, PI: $r = -0,293$, $p = 0,009$), jak i maksymalnym (RI: $r = -0,316$, $p = 0,005$, PI: $r = -0,265$, $p = 0,02$). Stwierdzono istotną korelację pomiędzy wartością zindeksowanej powierzchni zastawki AVA_i a średnim

RI ($r = 0,296$, $p = 0,009$) oraz średnim PI ($r = 0,267$, $p = 0,02$).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą I i II z DAS a wynikiem testów kognitywnych. Ponadto wyniki liczbowe testu MoCA i MMSE nie wykazywały związku z parametrami przepływu wewnątrzmoźgowego takimi jak AT, RI, PI oraz CBF. Natomiast wyniki zarówno MoCA jak i MMSE były gorsze u chorych z cukrzycą ($p = 0,014$ i $p = 0,011$), przewlekłą chorobą nerek ($p = 0,022$ i $p = 0,065$) oraz niższą LVEF ($p = 0,018$ i $p = 0,059$). U osób starszych stwierdzono zależność z gorszym wynikiem testu MoCA ($r = -0,242$, $p = 0,04$). Zależności te utrzymały swoją istotność statystyczną w analizie regresji wieloczynnikowej.

Cukrzyca (OR: 1,29; 95%CI: 1,09–1,52; $p = 0,002$), przewlekła choroba nerek (OR: 1,24; 95%CI: 1,19–1,29; $p = 0,05$), wiek (OR: 1,23; 95%CI: 1,1–1,37; $p = 0,036$) i LVEF (OR: 1,16; 95%CI: 1,02–1,32; $p = 0,002$), były niezależnie związane z wynikiem MoCA. Natomiast dla MMSE stwierdzono związek z cukrzycą (OR: 1,29; 95%CI: 1,05–1,6; $p = 0,021$) i przewlekłą chorobą nerek (OR: 1,32; 95%CI: 1,07–1,64; $p = 0,012$).

Uzyskane wyniki pozwoliły na wyciągnięcie wniosku, że jakość funkcji kognitywnych zależy przede wszystkim od współistnienia czynników ryzyka miażdżycy, pogorszenia funkcji nerek i LVEF, natomiast nie zależy od stopnia zwężenia zastawki aortalnej. Pomimo faktu, że parametry przepływu mózgowego były istotnie niższe u pacjentów z DAS w porównaniu do pacjentów bez zwężenia.

5.2. W publikacji o tytule „Importance of Increased Arterial Resistance in Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Risk Factors and Degenerative Aortic Stenosis” oceniono wpływ oporu naczyniowego na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów z DAS i grupie pacjentów bez zwężenia zastawki z obecnymi czynnikami ryzyka miażdżycy.

Do badania włączono 404 pacjentów, w tym 267 stanowili pacjenci z umiarkowanym i ciężkim DAS. Grupę kontrolą stanowiło 137 pacjentów z czynnikami ryzyka miażdżycy bez istotnej wady serca.

Do Grupy z DAS włączano pacjentów z co najmniej umiarkowanym zwężeniem zastawki aortalnej ($AVA < 1,5 \text{ cm}^2$), zachowaną funkcją skurczową mięśnia lewej komory ($LVEF \geq 50\%$) oraz wykonanym badaniem koronarografii. Do Grupy z CRF włączono pacjentów bez stwierdzonej wady aortalnej, z zachowaną $LVEF \geq 50\%$, zakwalifikowanych do diagnostyki inwazyjnej tętnic wieńcowych.

U wszystkich chorych wykonano ocenę wskaźników oporu naczyniowego w postaci średniego RI i średniego PI w zakresie tętnic szyjnych wewnętrznych i kręgowych. Analizie poddane zostały uśrednione wartości z wszystkich czterech odcinków tętnic domózgowych.

Wszyscy pacjenci zostali poddani ocenie echokardiograficznej zgodnie z wytycznymi European Association of Cardiovascular Imaging z szczególnym uwzględnieniem oceny parametrów wady zastawki aortalnej i funkcji skurczowej.

Pacjenci zostali poddani obserwacji odległej w średnim okresie 2,5-lat, z uwzględnieniem występowania epizodów niewydolności serca wymagających hospitalizacji (CHF) i zdarzeń sercowo-mózgowych (MACCE).

Obie grupy nie różniły się istotnie pod względem rozpowszechnienia czynników ryzyka miażdżycy z wyjątkiem hiperlipidemii, która występowała częściej w grupie z DAS (95,9% vs 79,6%, $p < 0,001$). Pacjenci z DAS byli istotnie starsi w stosunku do pacjentów bez wady aortalnej (74,5 vs 70,0 lat, $p = 0,001$). Dodatni wywiad przebytego zawału mięśnia sercowego był częstszy w grupie bez wady zastawki aortalnej (31,4 vs 20,2%, $p = 0,002$). W zakresie parametrów echokardiograficznych obie grupy nie różniły się pod względem LVEF ($60,1 \pm 6,6\%$ vs $60 \pm 10\%$, $p = 0,263$), ze znikającymi różnicami w zakresie parametrów zastawki aortalnej.

Stwierdzono, że pacjenci z DAS mają istotnie wyższe średnie wartości RI i PI w porównaniu do grupy kontrolnej (RI: $0,73 \pm 0,06$ vs $0,64 \pm 0,05$, $p < 0,001$; PI: $1,45 \pm 0,23$ vs $1,14 \pm 0,16$, $p < 0,001$). Zależność ta występowała także w zakresie każdego z analizowanych naczyń.

Porównując pacjentów z umiarkowanym i ciężkim DAS, średnie wartości RI ($0,70 \pm 0,06$ vs, $0,74 \pm 0,06$; $p = 0,001$) i PI ($1,34 \pm 0,21$ vs, $1,47 \pm 0,23$; $p = 0,002$) były istotnie niższe z umiarkowanym DAS.

Na podstawie analizy ROC wyznaczono optymalne wartości indeksów RI i PI, które wyniosły odpowiednio: dla RI $\geq 0,7$ (czułość-80,5%, specyficzność-78,8%) oraz dla PI $\geq 1,3$ (czułość 81,3%, specyficzność 79,6%).

W analizie jednoczynnikowej regresji krokowej wstecznej, a następnie analizie wieloczynnikowej wykazano związek pomiędzy RI $\geq 0,7$ i PI $\geq 1,3$ a wiekiem, płcią żeńską, cukrzycą i występowaniem zwężenia zastawki aortalnej. Wieloczynnikowa analiza metodą regresji krokowej wstecznej wykazała, że obecność umiarkowanego lub ciężkiego DAS jest niezależnym czynnikiem rokowniczym podwyższonych oporów naczyniowych.

W 2,5 letniej obserwacji odnotowano 68 zdarzeń sercowo-naczyniowych (CHF-MACCE). W grupie kontrolnej wystąpiło 16 (11,7%) zdarzeń a w grupie DAS 52 CHF-MACCE (19,5%) ($p = 0,047$). Podwyższone RI i PI stwierdzano istotnie częściej w grupie pacjentów z CHF-MACCE zarówno w grupie kontrolnej jak i grupie DAS. W przypadku 9 pacjentów spośród 172 z stwierdzonym RI $< 0,7$ w porównaniu do 59 spośród 232 z RI $\geq 0,7$ (5,2% vs 25,4%, $p < 0,001$), podczas gdy epizody CHF-MACCE stwierdzono wśród 9 z 161 pacjentów z PI $< 1,3$ w porównaniu do 59 spośród 245 pacjentów z PI $\geq 1,3$ (5,6% vs 24,1%, $p < 0,001$). Analiza jednoczynnikowa metodą regresji logistycznej wykazała związek pomiędzy ryzykiem wystąpienia CHF-MACCE a wiekiem, płcią żeńską, cukrzycą, nadciśnieniem, zwężeniem zastawki aortalnej, RI $\geq 0,7$ i PI $\geq 1,3$. W analizie wieloczynnikowej jedynie podwyższone opory naczyniowe (RI $\geq 0,7$ OR: 1,25, 95%CI: 1,13–1,37, $p < 0,001$, PI $\geq 1,3$ OR: 1,21, 95%CI: 1,10–1,34; $p < 0,001$) i wiek (OR: 1,13, 95%CI: 1,03–1,25; $p = 0,014$) utrzymały związek z ryzykiem CHF-MACCE.

W podsumowaniu podwyższone wartości oporów naczyniowych są niezależnym czynnikiem ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i epizodów zaostrzenia niewydolności serca. U chorych z DAS podwyższone opory naczyniowe występują istotnie częściej niż u chorych z czynnikami ryzyka miażdżycy bez DAS.

5.3. W publikacji o tytule „Association of Increased Vascular Stiffness with Cardiovascular Death and Heart Failure Episodes Following Intervention on Symptomatic Degenerative Aortic Stenosis” celem była ocena oporu naczyniowego w aspekcie predykcji zgonów sercowo-naczyniowych i zaostrzenia niewydolności serca w grupie pacjentów poddanych leczeniu interwencyjnemu zwężenia zastawki aortalnej (DAS).

Badana populacja składała się z 246 pacjentów z ciężkim objawowym zwężeniem zastawki aortalnej (pole powierzchni zastawki, AVA < 1,0 cm²) zakwalifikowanych do leczenia zabiegowego na zastawce. 119 pacjentów zostało poddanych zabiegowi przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI), natomiast 127 pacjentów poddano operacji chirurgicznej wymiany zastawki (AVR). Następnie pacjentów poddano 36 miesięcznej obserwacji w aspekcie wystąpienia złożonego punktu końcowego, to jest zgonu sercowo-naczyniowego (CVD) i epizodów niewydolności serca (HF) wymagających hospitalizacji.

Wszyscy pacjenci zostali poddani ocenie echokardiograficznej zgodnie z wytycznymi European Association of Cardiovascular Imaging ze szczególnym uwzględnieniem oceny parametrów wady zastawki aortalnej i funkcji skurczowej lewej komory. Na podstawie oceny ultrasonograficznej w zakresie obu tętnic szyjnych wewnętrznych i kręgowych wyznaczono parametry oporu naczyniowego w postaci indeksów RI i PI. W dalszej analizie uwzględniono uśrednione wartości RI i PI.

Pacjenci poddani TAVI byli starsi względem pacjentów poddanych AVR ($80,5 \pm 5,8$ lat vs $69,3 \pm 7,2$, $p < 0,001$). W grupie pacjentów TAVI odnotowano większy odsetek kobiet niż mężczyzn 71,4% vs 59,1% ($p = 0,042$). Rozkład czynników ryzyka sercowo-naczyniowego był porównywalny w obu grupach. Pacjenci zakwalifikowani do TAVI częściej wykazywali objawy w III klasie wg NYHA w porównaniu do grupy AVR (64,7% vs 20,5%, $p < 0,001$). Ponadto odnotowano istotnie wyższy odsetek chorych z podwyższonymi wartościami $RI \geq 0,7$ oraz $PI \geq 1,3$ (91,6%) w grupie TAVI w porównaniu do grupy AVR (78,2%) ($p < 0,001$). Po przebytej interwencji zastawkowej pacjentów poddano dalszej obserwacji w średnim czasie $29,3 \pm 10,4$ miesięcy. Złożony punkt końcowy wystąpił u 29 (24,4%) pacjentów poddanych TAVI, uwzględniając 21 (17,7%) przypadków CVD i 8 (6,7%) epizodów HF (6,7%). W grupie AVR punkt końcowy wystąpił u 15 pacjentów (11,8%), w tym 7 CVD (5,5%) i 8 HF (6,3%).

Wśród pacjentów poddanych TAVI, u których wystąpiły zdarzenia (CVD i /lub HF), u wszystkich stwierdzono przed zabiegiem podwyższone wartości oporu naczyniowego,

natomiast wartości $RI \geq 0,7$ i $PI \geq 1,3$ stwierdzono u 80 z 90 (88,9%) pacjentów bez zdarzeń sercowo-naczyniowych ($p = 0,116$). Analogicznie w grupie AVR, u 14 spośród 15 (93,3%) pacjentów ze złożonym punktem końcowym obserwowano podwyższone wartości oporu naczyniowego w porównaniu do 79 z 112 (70,5%) pacjentów bez incydentu ($p = 0,061$).

Biorąc pod uwagę całą grupę chorych (TAVI plus AVR) pacjenci z podwyższonym oporem naczyniowym istotnie częściej doświadczali zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu do pacjentów bez zdarzeń ($p = 0,011$). Jednak wartości median i rozstępu międzykwartylowego dla RI i PI w poszczególnych podgrupach (AVR i TAVI) wśród pacjentów z incydemem w porównaniu do pacjentów bez zdarzeń, ze względu na duży rozrzut wartości, nie wykazały znamiennych różnic.

W analizie przeżycia Kaplana-Mayera dla całej badanej populacji stwierdzono roczne przeżycie wynoszące 90,5% dla pacjentów z $RI \geq 0,7$ i $PI \geq 1,3$ w porównaniu do 97,1% dla tych z prawidłowym oporem. Natomiast w 3-letnim okresie obserwacji dane te wyniosły odpowiednio: 78% i 97,1% ($p = 0,014$). W obrębie podgrupy TAVI i podgrupy AVR, pacjenci z podwyższonym oporem naczyniowym charakteryzowali się gorszym przeżyciem wolnym od incydentów sercowo-naczyniowych, nie uzyskano jednak istotności statystycznej.

W jednoczynnikowej analizie ryzyka metodą Coxa, czynnikami potencjalnie związanymi z zwiększonym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego były: zwiększony opór naczyniowy (HR: 7,97; 95%CI: 1,10 - 57,9; $p = 0,04$), wiek (HR: 1,05; 95%CI: 1,01 - 1,09; $p = 0,024$), płeć żeńska (HR: 1,90; 95%CI: 0,94 - 3,85; $p = 0,074$), miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych (HR: 1,76; 95%CI: 0,91 - 3,42; $p = 0,094$) oraz objawy w klasie NYHA III (HR: 1,73; 95%CI: 0,96 - 3,13; $p = 0,069$). Wieloczynnikowa analiza metodą Coxa potwierdziła niezależny związek pomiędzy ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych a miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych (HR: 2,22; 95%CI: 1,12 - 4,39; $p = 0,023$) oraz trend do zależności z podwyższonymi wartościami oporów naczyniowych (HR: 7,12; 95%CI: 0,97 - 52,5; $p = 0,054$).

W podsumowaniu, pacjenci zakwalifikowani do TAVI mieli istotnie częściej stwierdzany podwyższony opór naczyniowy w porównaniu do pacjentów kierowanych do AVR oraz częściej występował u nich złożony punkt końcowy.

W całej grupie chorych (TAVI plus AVR) pacjenci z podwyższonym oporem naczyniowym istotnie częściej doświadczali zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wartości $RI \geq 0,7$ i $PI \geq 1,3$ są związane z niższym przeżyciem wolnym od zdarzeń sercowo-naczyniowych w analizie Kaplana-Mayera.

5.4. W publikacji o tytule: „**Serum and vascular stiffness biomarkers associated with the severity of degenerative aortic valve stenosis and cardiovascular outcomes**” celem była ocena związku pomiędzy zaawansowaniem DAS a biomarkerami osocзовymi, jak również próba wyodrębnienia spośród nich tych, które miały związek ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w obserwacji odległej.

Do badania włączono 137 pacjentów z DAS. W momencie włączenia do badania u 45 chorych stwierdzono umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej (AVA pomiędzy 1,01-1,5 cm²), a u 93 pacjentów ciężkie zwężenie zastawki aortalnej (AVA < 1,0 cm²).

U wszystkich chorych wykonano ocenę wskaźników oporu naczyniowego w postaci (średniego RI i PI) w zakresie tętnic dogłównych, ocenę echokardiograficzną zgodnie z wytycznymi European Association of Cardiovascular Imaging oraz pobrano krew celem oznaczenia wybranych biomarkerów osocзовych.

Pacjenci z ciężkim DAS zostali zakwalifikowani do leczenia interwencyjnego (SAVR lub TAVR), natomiast pacjenci z umiarkowanym DAS zostali zakwalifikowani do optymalnego leczenia zachowawczego (OMT – optimal medical treatment) i ścisłej kontroli w aspekcie progresji wady. W wyniku obserwacji u 16 chorych wystąpiła progresja wady do ciężkiego zwężenia i chorzy ci zostali zakwalifikowani do leczenia interwencyjnego na zastawce.

Pacjenci zostali poddani obserwacji odległej w okresie 4 lat, w aspekcie progresji DAS oraz występowania złożonego punktu w postaci epizodów niewydolności serca wymagających hospitalizacji (CHF) i/lub zgonu sercowo-naczyniowego (CVD).

W chwili włączenia do badania, pacjenci z ciężkim vs umiarkowanym DAS nie różnili się istotnie pod względem wieku, struktury płci oraz rozpowszechnienia czynników ryzyka miażdżycy z wyjątkiem częstości występowania hiperlipidemii ($p = 0,04$) oraz miażdżycy tętnic kończyn dolnych ($p = 0,034$). W odniesieniu do parametrów echokardiograficznych, obie grupy różniły się w zakresie stopnia zwężenia zastawki aortalnej, grubości mięśnia lewej komory oraz LVEF. Podobnie istotnie częściej odnotowano występowanie zaawansowanych objawów w klasie NYHA III w grupie z ciężkim DAS ($p < 0,001$). Stwierdzono ponadto istotne różnice w osocзовym stężeniu biomarkerów takich jak: ET-1 ($p = 0,001$), IL-6R α ($p < 0,001$), NT-pro-BNP ($p = 0,004$) oraz uPAR ($p = 0,031$).

W grupie pacjentów z umiarkowanym DAS, u których doszło do progresji wady, odnotowano istotnie wyższe wartości RANTES/CCL5 ($p = 0,006$).

Ostatecznie spośród 137 chorych, 88 pacjentów zakwalifikowano do zabiegu SAVR, 20 do TAVR, natomiast 29 pacjentów z umiarkowanym DAS zakwalifikowano do ścisłej grupy obserwacyjnej i kontynuacji farmakoterapii.

Chorzy z grupy TAVR w stosunku do pozostałych byli starsi, częściej u ich obserwowano objawy w klasie NYHA III oraz napadowe migotanie przedsionków. W grupie TAVR odnotowano również istotnie wyższe wartości oporu naczyniowego. Ponadto wartości stężenia kreatyniny, NT-pro-BNP, Gal-3, ET-1 były istotnie wyższe w grupie pacjentów poddanych TAVR w stosunku do pacjentów z SAVR i OMT. Stwierdzono istotną zależność pomiędzy wartościami oporu naczyniowego a stężeniem ET-1 ($r = 0,724$, $p < 0,001$) oraz Gal-3 ($r = 0,674$, $p < 0,001$).

W trakcie 4-letniej obserwacji odnotowano 17 (12,4%) CVD i 23 (16,8%) epizodów CHF.

W analizie jednoczynnikowej Coxa stwierdzono związek pomiędzy występowaniem CVD a stężeniem osoczowych ET-1, IL-6R α , NT-proBNP, hs-TnT, kreatyniny oraz miażdżycą tętnic kończyn dolnych i klasą NYHA III vs. I/II. W wyniku analizy wieloczynnikowej ryzyka metodą Coxa, niezależny związek z ryzykiem wystąpienia CVD utrzymał się dla wszystkich w/w parametrów z wyjątkiem NT-pro-BNP.

Na występowanie CHF miały natomiast wpływ parametry oporu naczyniowego, płeć żeńska, powierzchnia lewego przedsionka, funkcja rozkurczowa lewej komory oraz stężenie Gal-3. Za pomocą krzywej ROC wykreślono punkt odcięcia dla wartości Gal-3 najlepiej charakteryzujący ryzyko wystąpienia CHF (dla wartości powyżej 11,5 ng/ml wykazano czułość i specyficzność wynoszącą 87 % oraz 51%). Dla wartości stężenia Gal-3 > 11,5 ng/ml ryzyko incydentów CHF było o 12% wyższe w porównaniu do niższych wartości Gal-3 (HR: 1,12; 95%CI: 1,01-1,25; $p = 0,033$).

Podsumowując, uzyskane wyniki pozwoliły na wyciągnięcie wniosków iż cytokiny biorące udział w kalcyfikacji, osteogenezie i procesie zapalnym samej zastawki aortalnej są związane z zaawansowaniem DAS, parametrami sztywności naczyń obwodowych, jak i rokowaniem odległym.

Parametry oporu naczyniowego istotnie korelują z stężeniem białek odpowiedzialnych za występowanie zgonów sercowo-naczyniowych i epizodów zaostrzenia niewydolności serca.

Dodatkowo parametry uszkodzenia mięśnia lewej komory w przebiegu DAS takie jak ET-1, NT-proBNP i hs-TnT związane są z ryzykiem CVD, podczas gdy parametry oporu naczyniowego, płeć żeńska oraz Gal-3 zwiększały ryzyko CHF.

VI. DYSKUSJA

Postępująca zmiana struktury wieku społeczeństw krajów rozwiniętych, charakteryzująca się zjawiskiem starzenia się, wiąże się ze wzrostem rozpowszechnienia schorzeń zależnych od wieku.

Do takich schorzeń należy degeneracyjne zwężenie zastawki aortalnej, choroba postępująca w czasie, na której dynamikę rozwoju niewielki wpływ mają szeroko realizowane programy prewencji sercowo-naczyniowej oraz farmakoterapia [22,23]. W kontekście stenozy aortalnej, badania ostatnich lat są rozczarowujące co do wyników leczenia lekami hipoglikemizującymi, beta-adrenolitykami, antagonistami kanałów wapniowych, inhibitorami układu renina-angiotensyna-aldosteron, czy lekami wpływającymi na gospodarkę wapniowo-fosforanową [24-28]. Dzisiaj wiadomo, że żaden z dostępnych obecnie schematów leczenia wykorzystywany w prewencji sercowo-naczyniowej, nie zapobiega progresji zwężenia zastawki aortalnej [25].

Postępująca DAS prowadzi nieuchronnie do ciężkiej objawowej wady serca, którą można wyleczyć jedynie interwencyjnie [29]. Jednakże wytyczne dotyczące leczenia nabytych wad zastawkowych serca, zalecają interwencję dopiero, gdy zwężenie jest ciężkie ($AVA < 1,0 \text{ cm}^2$) i występują objawy kliniczne z nim związane lub gdy dochodzi do pogorszenia funkcji skurczowej lewej komory [1].

Sytuacja ta rodzi sporo problemów, m.in. dynamika progresji DAS do wady ciężkiej jest trudna do przewidzenia [30]. Ponadto, zwężenie może narastać powoli na przestrzeni 2-3 dekad, w konsekwencji prowadząc do sytuacji, w której gdy wada jest „gotowa” do interwencji zabiegowej, pacjent jest już w wieku podeszłym. To z kolei wiąże się ze współistnieniem wielu dodatkowych schorzeń internistycznych, ortopedycznych, onkologicznych czy neurologicznych silnie determinujących zarówno samo ryzyko interwencji jak i rokowanie odległe [31,32].

Tak więc samo DAS, jak i choroby współistniejące stanowią wyzwanie dla systemu specjalistycznej opieki medycznej. Klasyczna interwencja na zastawce aortalnej obejmuje leczenie chirurgiczne wady serca ze wszczepieniem zastawki biologicznej lub mechanicznej. Z uwagi na wiek pacjentów z DAS, u chorych kwalifikowanych do tej metody leczenia najczęściej implantuje się zastawkę biologiczną, która nie wymaga przedłużonej antykoagulacji [1]. Jednakże zarówno wiek pacjenta, jak i problemy z poruszaniem się, zespół kruchości oraz schorzenia neurologiczne w sposób istotny zwiększają ryzyko powikłań okołozabiegowych.

Nowszą metodą leczenia, która ma zmniejszyć ryzyko okołozabiegowe powikłań, jest interwencja endowaskularna, polegająca na przezskórnej implantacji zastawki biologicznej, tzw. TAVI lub TAVR.

Pomimo skutecznej interwencji na zastawce aortalnej, śmiertelność ogólna jak i sercowo-naczyniowa w tej grupie pacjentów utrzymuje się na wysokim poziomie, szacowanym wg danych z piśmiennictwa na poziomie pomiędzy 5 a 15 % w zależności od wyjściowego ryzyka [33,34]. Ponadto, zarówno chorzy poddani leczeniu chirurgicznemu jak i endowaskularnemu wracają do oddziałów kardiologicznych, internistycznych oraz geriatrycznych z powodu epizodów dekompensacji krążenia wymagających leczenia wewnątrzszpitalnego [35,36].

Wobec wszystkich powyższych wątpliwości i problemów klinicznych, w przedstawionej rozprawie doktorskiej, podjęto próbę poszukiwania czynników związanych z progresją DAS, czynników prognostycznych warunkujących występowanie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno przed interwencją jak i po interwencyjnym leczeniu DAS.

W omawianym cyklu publikacji starano się podejść do zagadnienia stenozы aortalnej w sposób holistyczny, uwzględniając zarówno ocenę wpływu narastającej DAS na krążenie mózgowe, funkcje kognitywne, przepływ w tętnicach obwodowych, jak i parametry biochemiczne odzwierciedlające stopień uszkodzenia miokardium, stan zapalny oraz immunologiczne aspekty związane z kalcyfikacją zastawki.

W publikacji „**Assessment of the Willis circle flow changes and the severity of degenerative aortic stenosis and cognitive impairment**” wykazano zmniejszony przepływ mózgowy (CBF) w grupie pacjentów z DAS w porównaniu do grupy kontrolnej z prawidłową zastawką aortalną, ponadto wartości sztywności naczyniowej (RI i PI) w zakresie tętniczego krążenia wewnątrzmożgowego były istotnie wyższe w grupie z DAS.

Stwierdzono również związek pomiędzy wartościami RI i PI a AVAi. Podobne wyniki zostały przedstawione przez Cay et al., gdzie stwierdzono wyższe wartości aortalnego PI w grupie DAS w porównaniu do grupy kontrolnej oraz wykazano korelację PI z gradientem aortalnym, sugerując związek pomiędzy zaawansowaniem wady a sztywnością naczyń [37]. Niemniej jednak, trudno jednoznacznie określić chronologię tego związku. Nie jest wiadome czy DAS prowadzi do zwiększenia sztywności, czy sama narastająca sztywność prowadzi do stopniowego rozwoju DAS. Prawdopodobnie oba mechanizmy nakładają się na siebie. Ostatnie wyniki badań wskazują na rolę oporu naczyniowego w rozwoju nadciśnienia

tętniczego jako przyczyny a nie samego powikłania nadciśnienia. W tym przypadku, rozwinięte nadciśnienie tętnicze, może wtórnie nasilać sztywność naczyniową [38,39]. Należy w tym miejscu podkreślić rolę sztywności jako synonimu pojęcia wieku naczyniowego, który w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego pełni rolę podobną jak wiek metrykalny [39,40].

Wykazany w rozprawie doktorskiej wzrost sztywności naczyniowej w krążeniu mózgowym jest paradoksalnie odwrotny do spodziewanych wyników. W związku ze spadkiem przepływu mózgowego wynikającego z obecności DAS, hipotetycznie powinno dochodzić do spadku parametrów RI i PI w krążeniu obwodowym [41]. Prawidłowo niskie RI i PI w krążeniu mózgowym odzwierciedlają elastyczność naczyń obwodowych, co wiąże się z rozszerzeniem naczyń. W konsekwencji powoduje to lepsze ukrwienie struktur OUN i minimalizuje negatywny efekt spadku przepływu mózgowego.

Wg obserwacji Heyer et al., zjawisko ochrony krążenia mózgowego poprzez obniżenie $PI < 0.80$ u pacjentów z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej, wiązało się ze znamienną poprawą przepływu mózgowego oraz poprawą funkcji poznawczych po zabiegu endarterektomii [42]. Natomiast wykazane w niniejszej rozprawie doktorskiej wysokie wartości parametrów sztywności naczyń w grupie pacjentów z DAS, wskazują na utratę mechanizmów fizjologicznej autoregulacji w odpowiedzi na spadek CBF. Zjawisko to można tłumaczyć wielotorowo: wpływem wieku oraz obecnością czynników ryzyka miażdżycy, ale także wykazaniem w cyklu publikacji wysokim stężeniem białka o działaniu naczynioskurczowym – Endoteliny 1, wspólnie prowadzących do spadku elastyczności dużych naczyń tętniczych oraz uszkodzenia mikrokrążenia [43,44].

Kolejnym niezwykle istotnym klinicznie aspektem w holistycznej ocenie pacjentów z DAS wskazanym w omawianej publikacji jest kwestia powiązania jakości funkcji poznawczych z jakością krążenia mózgowego. W dostępnej literaturze tylko w ograniczonym zakresie poruszono zagadnienie związku CBF i funkcji poznawczych [45]. W grupie pacjentów z ciężką DAS Kidher et al. oceniał sztywność naczyń poprzez pomiar fali tętna szyjno-udowego (cf-PVW), stwierdzając związek sztywności z obniżeniem funkcji poznawczych [46]. Podobnie w badaniu obserwacyjnym w grupie pacjentów z istotnym bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej, wykazano korelację pomiędzy pogorszeniem funkcji poznawczych a obniżonymi wartościami średniej prędkości przepływu krwi w obszarze zaopatrywanym przez zwężoną tętnicę [47]. W związku z tym łagodne pogorszenie funkcji poznawczych może być związane zarówno z objawowym jak i bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej [43,48]. W prezentowanej publikacji nie stwierdzono bezpośredniego związku pomiędzy CBF, parametrami sztywności naczyń i wynikami testów

kognitywnych. W analizie wieloczynnikowej regresji wykazano natomiast wpływ klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, tj. wiek, niewydolność nerek, cukrzyca i funkcja skurczowa lewej komory na funkcje poznawcze, potwierdzając wyniki wcześniejszych badań obserwacyjnych [49,50]. Np. cukrzyca okazała się istotnym czynnikiem ryzyka pogorszenia funkcji poznawczych w populacji starszych pacjentów, szczególnie w zakresie zaburzeń uwagi i zdolności wykonawczych [49]. Feng et al., obserwował związek pomiędzy stopniem nasilenia przewlekłej choroby nerek oraz stopniem nasilenia upośledzenia funkcji poznawczych [50].

W kolejnej publikacji niniejszej rozprawy doktorskiej skoncentrowano się na ocenie sztywności naczyniowej u pacjentów ze stenozą aortalną, ponieważ może być ona dodatkowym czynnikiem ryzyka niepomyślnego przebiegu DAS.

W publikacji **„Importance of Increased Arterial Resistance in Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Risk Factors and Degenerative Aortic Stenosis”** oceniono w sposób szczegółowy problematykę sztywności naczyniowej w grupie pacjentów z DAS w porównaniu do pacjentów bez stenozy aortalnej. Stwierdzono istotnie wyższe parametry sztywności w grupie pacjentów z DAS, zidentyfikowano czynniki ryzyka mające niezależny związek ze sztywnością naczyniową oraz co wydaje się ważne, zależność pomiędzy podwyższonym oporem naczyniowym a ryzykiem występowania epizodów HF i MACCE. Ponadto, stwierdzono, że optymalnymi, ważnymi rokowniczo punktami odcięcia dla wartości RI i PI są odpowiednio $RI \geq 0,7$ oraz $PI \geq 1,3$.

Uzyskane wyniki wskazują na możliwość zastosowania oceny indeksów RI i PI w zakresie tętnic szyjnych jako rokowniczego markera w grupie pacjentów z DAS. Należy w tym miejscu podkreślić szeroką dostępność, nieinwazyjność i powtarzalność zastosowanej ultrasonograficznej oceny sztywności w zakresie tętnic szyjnych, co stanowi istotną zaletę metody [51]. Dodatkowo, w dostępnej literaturze wykazano wartość prognostyczną ultrasonograficznej oceny oporu naczyniowego w zakresie m.in. krążenia nerkowego [52,53].

W omawianej publikacji stwierdzono iż blisko 75% pacjentów w grupie DAS w porównaniu do około 20% pacjentów z samymi czynnikami ryzyka miażdżycy miało podwyższone wartości indeksów RI i PI, co przełożyło się na ~ 21-25% względny wzrost ryzyka incydentów HF i MACCE w trakcie obserwacji 2,5-letniej. Jednocześnie wykazano, iż sama obecność umiarkowanego do ciężkiego DAS w sposób niezależny, podobnie jak wiek, płeć żeńska i cukrzyca ma związek z podwyższoną sztywnością naczyniową.

Na podstawie wyników dotychczasowych badań populacyjnych wiadomo, iż obecność nadciśnienia, cukrzycy, dyslipidemii ma związek z podwyższonym ryzykiem rozwoju DAS, a

co dodatkowo istotne, znaczenie ma również nasilenie, ilość oraz czas trwania w/w czynników [13]. Dodatkowo, istotną rolę w patofizjologii rozwoju wady aortalnej odgrywa również płeć oraz wiek pacjentów [54,55]. Pacjenci z DAS są starsi, cechują się większym rozpowszechnieniem częstości czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i wielochorobowością. Wszystkie te elementy mają związek ze zwiększoną sztywnością naczyń, w tym tętnicy głównej – aorty [16,56,57].

W dostępnej literaturze, predykcyjna rola sztywności naczyń tętniczych w przewidywaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych była opisywana w wielu publikacjach [58,59], natomiast sam temat sztywności w zaawansowanej DAS pozostawał słabo zbadany. W grupie 103 bezobjawowych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej DAS, sztywność tętnicza wyznaczona na podstawie cf-PWV miała znaczenie rokownicze [60]. Dla wartości cf-PWV ≥ 10 m/s w porównaniu do grupy z niższymi wartościami cf-PWV stwierdzono wyższy odsetek zdarzeń sercowo-naczyniowych [60]. Podobnie w grupie z łagodną do umiarkowanej DAS, pacjenci z niższymi wartościami systemowej podatności tętniczej w badaniu echokardiograficznym mieli wyższe ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego w 4-letniej obserwacji (12% vs 4%, $p < 0,001$) [61].

Jak wcześniej wspomniano niejasna jest chronologia inicjacji i rozwoju DAS oraz sztywności naczyniowej w wyniku ekspozycji na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [38,62]. W tym miejscu jeszcze raz warto podkreślić wyniki badań wskazujących na rolę sztywności naczyniowej w rozwoju nadciśnienia tętniczego [38,39] jak również, jej rolę w aspekcie wieku naczyniowego.

Wobec powyższych danych, wyniki uzyskane w omawianym badaniu wskazują na rolę zarówno wieku metrykalnego jak również wieku naczyniowego w postaci parametrów sztywności naczyniowej jako niezależne predyktory niepożądanych zdarzeń: HF i MACCE w grupie pacjentów z DAS. Uzyskane wyniki wskazują, że DAS nie stanowi wyłącznie wyizolowanej jednostki chorobowej zastawki, ale stanowi element całego systemu sercowo-naczyniowego. Utrata elastyczności, a tym samym narastanie sztywności w układzie naczyniowym, prowadzi do szeregu powikłań, w tym zwiększonego obciążenia lewej komory mięśnia serca, wzrostu ciśnienia tętniczego, czy nawet uszkodzenia narządowego w przebiegu dysfunkcji mikrokrażenia. Należy podkreślić wagę oceny wieku naczyniowego z uwzględnieniem podwyższonej sztywności naczyniowej ($RI \geq 0,7$ i $PI \geq 1,3$) w wybranych grupach pacjentów, w tym w grupie pacjentów z DAS, dla zindywidualizowanej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, jak i pomocy w podejmowaniu decyzji o leczeniu interwencyjnym w grupie skąpoobjawowych chorych.

O tym jak ważna jest analiza sztywności naczyń, mogą świadczyć wyniki kolejnej pracy stanowiącej podstawę rozprawy doktorskiej.

W pracy: „**Association of Increased Vascular Stiffness with Cardiovascular Death and Heart Failure Episodes Following Intervention on Symptomatic Degenerative Aortic Stenosis**” wykazaliśmy, że przeżycie wolne od zgonu sercowo-naczyniowego w grupie z podwyższoną sztywnością naczyń w porównaniu do pacjentów z prawidłowymi wartościami, wyniosło odpowiednio: 90,5% vs 97,1% oraz 78% vs 97,1% w okresie rocznej i 3-letniej obserwacji ($p = 0,014$), bez względu na rodzaj zastosowanego leczenia DAS. W tej publikacji stwierdzono ponadto, że częstość występowania $RI \geq 0,7$ oraz $PI \geq 1,3$ jest istotnie wyższa w grupie pacjentów z DAS poddawanych interwencji (TAVI lub AVR), u których w trakcie obserwacji odległej wystąpiły epizod HF lub CVD. W jednoczynnikowej analizie Coxa podwyższona sztywność naczyń (HR: 7,97; $p = 0,04$) oraz wiek (HR: 1,05; $p = 0,024$) były związane z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (HF i CVD), a w modelu wieloczynnikowym, stwierdzenie $RI \geq 0,7$ oraz $PI \geq 1,3$ było związane z 7,12-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego ($p = 0,054$).

Wyniki omawianej publikacji wspierają hipotezę, iż podwyższona sztywność naczyń może mieć związek z ryzykiem epizodów HF i CVD w grupie pacjentów DAS poddanych leczeniu interwencyjnemu, oraz że ryzyko może być podwyższone długo po interwencji na zastawce. Wyniki są zbieżne z rezultatami poprzednich publikacji, gdzie obserwowano zgony sercowo-naczyniowe w grupie DAS z zachowaną funkcją skurczową pomimo zastosowanego leczenia operacyjnego [63,64]. W tym miejscu należy podkreślić temat prognostycznej roli HF w grupie pacjentów z zachowaną funkcją skurczową mięśnia lewej komory (HFpEF). Seoudy et al. w grupie pacjentów z DAS leczonych zabiegiem TAVI wykazał potencjalną prognostyczną wartość stosowania skali ryzyka HFpEF w aspekcie rocznej obserwacji po zabiegu [65]. Warto podkreślić, iż wieloczynnikowy mechanizm rozwoju HFpEF, może być również związany z rozwojem i progresją sztywności naczyniowej [66,67].

W badaniu Saeed et al., u pacjentów z bezobjawowym DAS, obserwowano związek pomiędzy podwyższonymi wartościami PWV (≥ 10 m/s), a śmiertelnością całkowitą w modelu jednoczynnikowym Coxa (HR: 1,80; 95%CI: 1,14-2,83; $p = 0,012$), podczas gdy model wieloczynnikowy nie wykazał istotności (HR: 0,91; 95%CI: 0,48-1,74; $p = 0,778$) [60]. Analiza grup pacjentów poddanych TAVI wykazała, iż zwiększona sztywność naczyniowa wyznaczona na podstawie nieinwazyjnego pomiaru ramię-kostka PVW (ba-PVW) lub inwazyjnego około-proceduralnego pomiaru PVW [69], miała wartość

prognostyczną w aspekcie złożonego punktu końcowego (śmiertelność oraz epizody HF) jak również śmiertelności rocznej [68].

Uzyskane w omawianej publikacji wartości przeżycia w analizie Kaplana-Mayera dla 1 i 3 letniej obserwacji wynoszące odpowiednio 90,5% vs 97,1% i 78% vs 97,1% dla pacjentów z podwyższoną wartością sztywności naczyń w porównaniu do tych z niższymi wartościami potwierdzają wyniki poprzednich publikacji. Dane z piśmiennictwa, w których oceniano sztywność naczyniową po zabiegach interwencyjnych w DAS, wykazują bardzo zróżnicowane wyniki: wzrost w grupie pacjentów poddanych AVR, nieznamienisty wzrost w grupie TAVI, istotne zwiększenie wartości bezpośrednio po zabiegu TAVI z jej utrzymaniem w obserwacji 1-rocznej, czy też brak efektów po zabiegu AVR [70,71,72].

Częściowym wyjaśnieniem rozbieżności uzyskiwanych wyników w światowych publikacjach jest znalezienie w obecnej publikacji ograniczeń dla zastosowania parametrów sztywności naczyniowej w codziennej praktyce. Największe z nich to duży rozrzut wartości median indeksów RI i PI u pacjentów z obserwowanym punktem końcowym w stosunku do pacjentów bez zdarzeń. Wyjaśnieniem tego zjawiska może być wieloczynnikowy związek pomiędzy sztywnością naczyń, klasycznymi czynnikami ryzyka i tymi mniej oczywistymi [15], co podkreślono również w drugiej publikacji cyklu.

Wskazuje to na potrzebę przeprowadzenia badań na większych grupach pacjentów, mających na celu szerszą ocenę roli sztywności naczyniowej w predykcji wyników po interwencji w zakresie DAS. W dużym rejestrze OCEAN z Japonii uwzględniającym 2588 pacjentów poddanych TAVI wykazano, że płeć męska, BMI, skala kruchości, migotanie przedsionków, miażdżycy kończyn dolnych, przebyty zabieg sercowy, poziom albuminy, funkcja nerek i choroba płuc były czynnikami prognostycznymi 1-rocznej śmiertelności. W cytowanym rejestrze nie badano co prawda sztywności naczyniowej, ale podkreślono wielopoziomowy charakter czynników wpływających na rokowanie po TAVI [73]. Co istotne podobnie do wyników rejestru OCEAN, w omawianym artykule miażdżycy kończyn dolnych okazała się istotnym niezależnym elementem ryzyka złożonego punktu końcowego (HF i CVD) po zabiegach interwencyjnych w DAS. Podsumowując, niezbędne są dalsze badania, mające na celu odpowiedź na pytanie: czy rutynowe oznaczanie sztywności naczyniowej powinno być uwzględnione w rutynowej ocenie klinicznej pacjentów z DAS i ewentualnej budowie modeli ryzyka. Podobnie jak wspomniany wcześniej nowy algorytm diagnostyczny HFpEF (HFA-PEFF score), który wykazał istotną rolę w ocenie pacjentów z DAS [65], tak sztywność naczyniowa stanowi potencjalnie obiecujący element procesu monitorowania, oceny ryzyka i leczenia tych pacjentów z DAS.

Ostatnim elementem pracy doktorskiej była próba określenia wartości diagnostycznej i rokowniczej nowych biomarkerów laboratoryjnych biorących udział w stymulacji sztywności naczyniowej oraz w procesie kalcyfikacji płatków i pierścienia aortalnego. Ponadto, wzięto również pod uwagę potencjalny wpływ markerów uszkodzenia miokardium tj. NT-pro-BNP, troponina, ET-1 na rokowanie u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim DAS, kierowanych do diagnostyki pod kątem interwencji na zastawce aortalnej.

W publikacji o tytule: „**Serum and vascular stiffness biomarkers associated with the severity of degenerative aortic valve stenosis and cardiovascular outcomes**” wykazano związek pomiędzy zaawansowaniem DAS a osocзовymi wartościami IL-6Ra i uPAR. Ponadto w grupie ciężkiej DAS odnotowaliśmy istotnie wyższe wartości ET-1 w porównaniu do umiarkowanej DAS. Wyniki prezentowane w dostępnej literaturze, podkreślają związek uPAR z nasileniem zwapnień w zastawce aortalnej, jak również rokowniczą rolę u chorych poddanych leczeniu interwencyjnemu [74,75]. Podobnie wykazaliśmy, iż stężenie prozapalnej Gal-3, biorącej udział w procesie kalcyfikacji naczyń i zastawki aortalnej, było wyższe w grupie pacjentów kwalifikowanych do zabiegu TAVR w porównaniu do leczonych SAVR lub zachowawczo. W literaturze znajdujemy zróżnicowane dane na temat Gal-3 w aspekcie DAS. Część autorów podkreśla silny związek pomiędzy stężeniem Gal-3 a procesem kalcyfikacji zastawki aortalnej prezentowanym przez Sádaba et al. [19], wyższymi wartościami Gal-3 u pacjentów ze skrajnie ciężką DAS kwalifikowaną do balonowej plastyki aortalnej oraz związek Gal-3 ze śmiertelnością ogólną [76]. Inni autorzy nie obserwowali związku z pomiędzy zaawansowaniem wady i rokowaniem a stężeniem Gal-3 [77]. W omawianej dysertacji wykazano Gal-3 jako czynnik ryzyka wystąpienia zaostrzenia niewydolności serca wymagającego hospitalizacji w obserwacji odległej, z 12% wzrostem ryzyka dla stężenia Gal-3 powyżej 11,5 ng/ml.

Wykazany wyższy poziom ET-1 w grupie pacjentów z ciężkim DAS jest zbieżny z wynikami poprzednich publikacji, gdzie stwierdzono prognostyczną rolę tego białka w ocenie zaawansowania uszkodzenia mięśnia sercowego w przebiegu DAS [5,78]. Badacze stwierdzali szczególnie wysokie wartości ET-1 u pacjentów z DAS w 3 oraz 4 stadium rozwoju wady, tj. stenozie aortalnej współistniejącej z nadciśnieniem płucnym i niewydolnością prawej komory [5,78].

Dodatkowo w dysertacji wykazano silną korelację pomiędzy ET-1 i Gal-3 a parametrami oporu naczyniowego. Zależność pomiędzy parametrami RI i PI oraz stężeniem ET-1 i jej działanie naczynioskurczowe na naczynia obwodowe, wyjaśnia do pewnego stopnia, dlaczego pacjenci z DAS mają wysokie parametry sztywności naczyniowej.

Również w tym przypadku, pacjentów kierowanych do TAVR cechowały najwyższe wartości ET-1. Ponadto w grupie TAVR w obserwacji odległej śmiertelność sercowo-naczyniowa była najwyższa i wyniosła 35% w 4-letniej obserwacji, w porównaniu do chorych operowanych (8%) i leczonych zachowawczo (10,3%) ($p = 0,004$). W wieloczynnikowym modelu Coxa wykazano, że stężenie ET-1 jest silnym niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego (HR: 25,1; $p = 0,047$). Poza ET-1, innymi czynnikami rokowniczymi CVD były: wysokoczuła troponina, wiek, miażdżyca zarostowa kończyn dolnych oraz funkcja nerek [81,82]. Troponina, będąca markerem stopnia uszkodzenia miokardium, zgodnie z dostępną literaturą, wykazuje silny związek z ryzykiem zarówno z CVD jak również niewydolności serca [79,80].

Podsumowując, cytokiny biorące udział w procesie osteogenezy i stanu zapalnego samej zastawki aortalnej są związane zarówno z zaawansowaniem zwężenia DAS jak i rokowaniem odległym. Ponadto parametry oporu naczyniowego istotnie korelują ze stężeniem białek odpowiedzialnych za występowanie zgonów sercowo-naczyniowych i epizodów zaostrzenia niewydolności serca. W związku z tym, włączenie do procesu diagnostyczno-terapeutycznego oznaczeń ET-1, Gal-3 oraz sztywności naczyń może być ważnym dodatkowym elementem w ocenie rokowania, ocenie ryzyka CVD i dekompensacji krążenia u chorych ze stenozą zastawki aortalnej. Czy w/w parametry mogą wpłynąć na modyfikację algorytmów postępowania z chorymi z ciężką DAS i być dodatkowym elementem wyznaczającym czas interwencji na zastawce pozostaje zagadnieniem otwartym do dalszych badań.

VII. WNIOSKI

1. Pacjenci ze zwężeniem zastawki aortalnej w stosunku do pacjentów z prawidłową zastawką wykazują niższy całkowity tętniczy przepływ mózgowy szacowany przy pomocy ultrasonografii tętnic dogłowych.
2. W grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej indeksy oporu naczyniowego w zakresie krążenia mózgowego są znamienne wyższe w stosunku do pacjentów bez zwężenia zastawki aortalnej.
3. Pogorszenie funkcji poznawczych w populacji pacjentów z zwężeniem zastawki aortalnej ma związek ze schorzeniami współtowarzyszącymi, nie wykazano natomiast związku z parametrami przepływu mózgowego.
4. U chorych z DAS podwyższone opory naczyniowe występują istotnie częściej niż u chorych z czynnikami ryzyka miażdżycy bez DAS.
5. Podwyższone wartości oporów naczyniowych oszacowane w badaniu ultrasonograficznym tętnic dogłowych są niezależnym czynnikiem ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.
6. Pacjenci kwalifikowani do TAVI mieli istotnie częściej stwierdzony podwyższony opór naczyniowy w porównaniu do pacjentów kierowanych do AVR, oraz częściej występował u nich złożony punkt końcowy.
7. U chorych z DAS poddawanych zabiegom interwencyjnym (TAVI lub AVR), pacjenci z podwyższonym oporem naczyniowym istotnie częściej doświadczali zdarzeń sercowo-naczyniowych.
8. Cytokiny biorące udział w kalcyfikacji, osteogenezie i procesie zapalnym zastawki aortalnej są związane zarówno z zaawansowaniem wady jak i rokowaniem odległym.
9. Parametry uszkodzenia mięśnia lewej komory w przebiegu DAS (ET-1, hs-TnT) związane są z ryzykiem CVD.
10. Parametry oporu naczyniowego, płeć żeńska oraz Gal-3 zwiększały ryzyko CHF u pacjentów z DAS.

VIII. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp

Degeneracyjne zwężenie zastawki aortalnej (DAS) jest najczęstszą zastawkową wadą serca wymagającą interwencji w krajach rozwiniętych. W badaniach obserwacyjnych udowodniono silny związek pomiędzy wiekiem pacjentów a częstością występowania wady, co w sytuacji starzenia się społeczeństw stanowi narastające wyzwanie kliniczne.

Nasilenie zwężenia zastawki powoduje poza przeciążeniem mięśnia lewej komory, postępujący spadek ilości krwi przedostającej się do krążenia dużego, w tym do narządów krytycznych. Pogłębiający się przewlekły proces zaburzenia przepływu w tętnicach dogłowych doprowadza do pogorszenia funkcji mózgu, w tym upośledzenia funkcji poznawczych. W związku z tym, ocena funkcji poznawczych oraz parametrów przepływu w tętnicach dogłowych stanowi równie interesujące i aktualne wyzwanie kliniczne, jak sama ocena stopnia zaawansowania DAS. Podobnie jak degeneracja zastawki aortalnej, tak proces utraty włókien elastycznych i wzrost komponenty kolagenowej naczyń tętniczych jest związany z wiekiem i pozostałymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego prowadząc do ich narastającej sztywności. Potencjalną rolę w ocenie sztywności naczyń w postaci indeksu oporu (RI) i indeksu pulsacyjnego (PI) może odgrywać badanie ultrasonograficzne tętnic dogłowych i wewnątrzmożgowych, które jednocześnie dostarcza dodatkowe dane pomocne w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy podkreślić, że DAS jest chorobą postępującą, w której rozwoju i progresji uczestniczą cytokiny i czynniki zapalne związane z osteogenezą, prowadzące również do włóknienia w obrębie mięśniówki lewej komory i ściany naczyniowej.

Wreszcie, pacjenci poddani interwencjom na zastawce aortalnej wracają do ośrodków medycznych z powodu epizodów zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca i niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Niezwykłe interesującym wydaje się zagadnienie, w jaki sposób wzajemnie wpływają na siebie biomarkery osoczowe, parametry sztywności naczyń oraz DAS.

Podsumowując, holistyczna ocena pacjentów z DAS oparta o ocenę krążenia mózgowego, funkcji poznawczych, biomarkerów osoczowych oraz sztywności naczyń stanowi potencjalne nowe podejście w procesie diagnostycznym.

Cele pracy

Celem głównym rozprawy była ocena związku pomiędzy stopniem zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej a parametrami przepływu wewnątrzczaszkowego, tętnic dogłowych oraz funkcji poznawczych, a także próba wyodrębnienia nowych czynników sercowo-naczyniowych i markerów laboratoryjnych mających wpływ na rokowanie w populacji pacjentów z zwężeniem zastawki aortalnej.

Cele szczegółowe:

- a) Ocena parametrów przepływu w tętnicach szyjnych i kręgowych, całkowitego przepływu mózgowego oraz prędkości przepływu w tętnicach koła Willisa w zależności od stopnia zwężenia zastawki aortalnej.
- b) Porównanie funkcji poznawczych u pacjentów z ujemnym wywiadem w kierunku udaru mózgu, TIA oraz demencji na podłożu chorób neurodegeneracyjnych w zależności od przepływu mózgowego i stopnia zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej.
- c) Poszukiwanie wskaźników klinicznych związanych z pogorszeniem funkcji poznawczych u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.
- d) Próba identyfikacji markerów obrazowych i klinicznych związanych z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji 2,5-letniej w zależności od stopnia zwężenia zastawki aortalnej.
- e) Ocena wpływu oporu naczyniowego na śmiertelność sercowo-naczyniową oraz epizody niewydolności serca w grupie pacjentów poddanych interwencji zabiegowej w zakresie zastawki aortalnej w przebiegu jej zwężenia w obserwacji 3-letniej.
- f) Próba identyfikacji osoczowych i naczyniowych biomarkerów u chorych poddanych interwencjom na zastawce aortalnej w 4-letniej obserwacji.

Materiał i metodyka

Do badania włączono łącznie 278 kolejnych pacjentów z DAS. Grupę kontrolną stanowiło 137 pacjentów z czynnikami ryzyka miażdżycy, bez zwężenia zastawki aortalnej. U chorych wykonano ocenę kliniczną, badanie echokardiograficznie, badanie ultrasonograficzne tętnic dogłowych z szczegółową oceną parametrów przepływu, ocenę psychologiczną funkcji poznawczych oraz oznaczenie wybranych osoczowych biomarkerów. W trakcie obserwacji pacjenci zostali poddaniu kontroli w aspekcie wystąpienia zdarzeń klinicznych pod postacią zgonu sercowo-naczyniowego (CVD), zawału serca, udaru mózgu (MACCE) oraz epizodów niewydolności serca wymagających hospitalizacji (HF). Okres obserwacji wyniósł do 48 miesięcy.

Wyniki

Wyniki przedstawiono w postaci 4 publikacji w czasopismach indeksowanych z listy MNiSW oraz Web of Science Core Collection.

W publikacji: **„Assessment of the Willis circle flow changes and the severity of degenerative aortic stenosis and cognitive impairment”** w porównaniu do grupy kontrolnej u pacjentów z DAS stwierdzono istotnie niższe średnie wartości przepływu mózgowego ($p < 0,001$), wyższe średnie wartości czasu akceleracji przepływu ($p < 0,001$), oraz istotnie wyższe wartości oporu naczyniowego (RI i PI) ($p < 0,001$). Natomiast nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy wynikiem testów kognitywnych a zaawansowaniem DAS, jak również parametrami przepływu wewnątrzmożgowego. W analizie regresji wieloczynnikowej wiek, przewlekła choroba nerek, funkcja skurczowa lewej komory i cukrzyca były niezależnie związane z funkcjami poznawczymi.

W publikacji o tytule **„Importance of Increased Arterial Resistance in Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Risk Factors and Degenerative Aortic Stenosis”** stwierdzono, że pacjenci z DAS mają istotnie wyższe średnie wartości RI i PI w porównaniu do grupy kontrolnej (RI: $0,73 \pm 0,06$ vs $0,64 \pm 0,05$; $p < 0,001$; PI: $1,45 \pm 0,23$ vs $1,14 \pm 0,16$; $p < 0,001$). Na podstawie analizy ROC wyznaczono optymalne wartości indeksów RI i PI, które wyniosły odpowiednio: dla $RI \geq 0,7$ (czułość: 80,5%, specyficzność: 78,8%) oraz dla $PI \geq 1,3$ (czułość: 81,3%, specyficzność: 79,6%). W analizie wieloczynnikowej regresji krokowej wstecznej, wiek, płeć żeńska, cukrzyca i występowanie DAS, były niezależnie związane z podwyższonym oporem naczyniowym. W obserwacji odległej odnotowano 68 (16,8%) epizodów HF-MACCE. W analizie wieloczynnikowej jedynie podwyższone opory naczyniowe ($RI \geq 0,7$; OR: 1,25; 95%CI: 1,13–1,37, $PI \geq 1,3$; OR: 1,21; 95%CI: 1,10–1,34) i wiek (OR: 1,13; 95%CI: 1,03–1,25) wykazały niezależny związek z ryzykiem HF-MACCE.

W publikacji o tytule **„Association of Increased Vascular Stiffness with Cardiovascular Death and Heart Failure Episodes Following Intervention on Symptomatic Degenerative Aortic Stenosis”** wśród pacjentów poddanych TAVI, u których wystąpił CVD-HF u wszystkich stwierdzono przed zabiegiem podwyższone wartości oporu naczyniowego, natomiast wartości $RI \geq 0,7$ i $PI \geq 1,3$ stwierdzono u 80 z 90 (88,9%) pacjentów bez zdarzeń ($p = 0,116$). Analogicznie w grupie AVR, u 14 spośród 15 (93,3%) pacjentów ze złożonym punktem końcowym obserwowano podwyższone wartości oporu naczyniowego w porównaniu do 79 z 112 (70,5%) pacjentów bez zdarzenia ($p = 0,061$). W analizie przeżycia Kaplana-Mayera stwierdzono roczne przeżycie wynoszące 90,5% dla

pacjentów z $RI \geq 0,7$ i $PI \geq 1,3$ w porównaniu do 97,1% dla tych z prawidłowym oporem naczyniowym. Natomiast w 3-letnim okresie obserwacji dane te wyniosły: 78% i 97,1% ($p = 0,014$). W jednoczynnikowej analizie ryzyka metodą Coxa podwyższony opór naczyniowy (HR: 7,97; $p = 0,04$) oraz wiek (HR: 1,05; $p = 0,024$) były związane z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, czego nie uzyskano w analizie wieloczynnikowej.

W publikacji o tytule: „**Serum and vascular stiffness biomarkers associated with the severity of degenerative aortic valve stenosis and cardiovascular outcomes**” wykazano związek pomiędzy zaawansowaniem DAS a wartościami biomarkerów osoczowych: IL-6Ra ($r = 0,306$, $p < 0,001$), uPAR ($r = 0,184$, $p = 0,032$) i NT-proBNP ($r = -0,389$, $p < 0,001$). Osoczowe stężenia ET-1 oraz Gal-3 były silnie związane z wartościami sztywności naczyniowej ($r = 0,674$; $p < 0,001$; $r = 0,724$; $p < 0,001$). Spośród 137 pacjentów, 20 zakwalifikowano do zabiegu TAVR, 88 do SAVR i 29 do OMT. U chorych zakwalifikowanych do TAVR w porównaniu do pozostałych stwierdzono istotnie wyższe wartości ET-1, Gal-3 oraz parametry oporu naczyniowego. W trakcie obserwacji częstość CVD była najwyższa w grupie TAVR (35%) w porównaniu do pacjentów z SAVR (8%) i OMT (10,3%) ($p = 0,004$). W wieloczynnikowym modelu ryzyka Coxa ET-1 była związana z podwyższonym ryzykiem CVD (HR: 25,1; $p = 0,047$). Dla wartości stężenia Gal-3 > 11.5 ng/ml ryzyko incydentów CHF było 12% wyższe w porównaniu do niższych wartości (HR: 1,12; 95%CI: 1,01-1,25; $p = 0,033$).

Wnioski

Na podstawie wyników zaprezentowanych publikacji wyciągnięto następujące wnioski:

1. U pacjentów z umiarkowanym i ciężkim degeneracyjnym zwężeniem zastawki aortalnej stwierdza się istotnie obniżony całkowity przepływ mózgowy.
2. Obserwuje się związek pomiędzy pogorszeniem funkcji poznawczych w populacji pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej a wiekiem, niewydolnością nerek, upośledzoną funkcją skurczową lewej komory oraz cukrzycą, natomiast nie wykazano bezpośredniego związku pomiędzy wynikami testów kognitywnych a parametrami przepływu mózgowego.
3. Pomimo spadku przepływu obwodowego, indeksy sztywności naczyniowej: oporowy i pulsacyjny są znamienne wyższe w grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej w porównaniu do pacjentów bez zwężenia zastawki aortalnej, co świadczy o nasilonym remodelingu ściany naczyń.
4. Podwyższone wartości oporów naczyniowych są niezależnym czynnikiem ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych: zgonu i epizodów dekompensacji krążenia niezależnie od metody wybranej do leczenia stenozy aortalnej (TAVR lub SAVR).

5. Wpływ sztywności naczyniowej na rokowanie odległe utrzymuje się jeszcze w długim okresie po interwencji na zastawce.
6. Pacjentów kwalifikowanych do TAVR charakteryzuje nie tylko wyższa częstość chorób współistniejących i bardziej zaawansowany wiek, ale również znamienne częściej podwyższone wartości sztywności naczyń oraz wyższe wartości osoczowych białek odpowiedzialnych za kalcyfikację zastawki aortalnej, wazokonstrykcję naczyń i uszkodzenie miokardium.
7. Osoczowe stężenia Gal-3 i ET-1 silnie korelują z parametrami sztywności naczyń, co wskazuje na zależność pomiędzy cytokinami a regulacją napięcia obwodowego naczyń.
8. Endotelina-1 wykazała swoją przydatność w ocenie ryzyka wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego, a galektyna-3 w niewydolności serca wymagającej leczenia wewnątrzszpitalnego.
9. Włączenie do procesu diagnostyczno-terapeutycznego oznaczeń ET-1, Gal-3 oraz sztywności naczyń może być ważnym dodatkowym elementem w ocenie rokowania, w ocenie ryzyka CVD i dekompensacji krążenia u chorych ze stenozą zastawki aortalnej.

IX. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM (SUMMARY)

Introduction

Degenerative aortic stenosis (DAS) is the most prevalent growth-up valvular heart disease. The incidence of DAS is steadily growing, along with the rising life expectancy, and the global population ageing phenomenon. DAS progresses through a couple of decades, before it eventually reaches the point of severe, symptomatic valve disease, eventually requiring an interventional treatment (surgical, SAVR, or transcatheter, TAVR).

Initially small aortic valve leaflets calcifications tend to accumulate. Importantly, DAS as gradual processes, involves a number of cytokines and inflammatory biomarkers, including osteogenesis factors that are responsible for the further valve calcification. Additionally, mentioned biomarkers are postulated in the left ventricle myocardium injury and the arterial wall fibrosis. Eventually, DAS leads to the left ventricle overload, the pulmonary hypertension, and the atrial arrhythmia.

On the other hand, progressing DAS results in a decrease in systemic blood flow, and the reduction of the blood supply to target organs. To adjust to flow decrease, changes in the arterial wall are expected to prevent the peripheral circulation decrease. Regretfully, progressing blood flow reduction in supraaortic arteries may result in deterioration of the brain functions, including cognitive decline. In line, the process of aortic valve degeneration, occurs in parallel to the elastic fibers loss and increasing collagen components accumulation in arterial walls leading to the increased arterial resistance. The later correlates with age and the other cardiovascular risk factors. Resistive (RI) and pulsatile (PI) indices measured by supraaortic arteries ultrasonography may play potential role in vascular stiffness assessment.

Despite an ultimate intervention on the aortic valve, patients show-up at medical centers due to episodes of the chronic heart failure exacerbations and adverse cardiovascular events.

The issue of the potential correlations between serum biomarkers, vascular stiffness, and peripheral blood flow decrease in patients with aortic stenosis is underestimated, making it a very interesting research area to be explored.

In summary, holistic assessment of DAS patients may be improved through the employment of cerebral circulation, cognitive function, serum biomarkers and vascular stiffness assessment, which may provide with a novel approach for the diagnostic and therapeutic decision-making process in patients with DAS.

Aims

The main aim of Phd dissertation was to assess potential correlations between DAS severity, intracranial and supraortic arterial flow parameters and cognitive function. Additionally, the evaluation of novel cardiovascular and laboratory parameters potentially associated with prognosis in DAS was undertaken.

Detailed aims

- a) The assessment of the blood flow parameters in carotid and vertebral arteries, a total cerebral blood flow and velocities in Willis circle depending on aortic stenosis severity
- b) Cognitive function comparison in patients with a negative medical history of ischemic cerebral events and neurodegeneration with regard to cerebral blood flow and DAS severity
- c) The attempt to identify clinical risk factors related to cognitive decline in DAS
- d) The attempt to identify clinical and imaging parameters associated with risk of cardiovascular events in 2.5 years follow-up depending on the DAS severity
- e) Prospective assessment of vascular stiffness impact on the incidence of cardiovascular death and heart failure episodes following intervention on DAS during 3-years follow-up period
- f) The attempt to identify serum and vascular biomarkers potentially associated with a 4-year outcomes following intervention on the aortic valve.

Material and Methods

A total number of 278 consecutive patients with DAS was recruited. Control group consisted of 137 patients with cardiovascular risk factors, but no aortic stenosis. The diagnostic work-up contained: clinical evaluation, echocardiography, doppler ultrasonography of carotid and vertebral arteries, cognitive function and serum biomarkers assessment. Patients were followed-up for up to 48 months for primary outcomes of cardiovascular death (CVD), major adverse cardiac and cerebral events (MACCE) and heart failure (HF) requiring hospitalization.

Results

The results are presented in 4 peer-reviewed publications in PubMed-listed journals.

In the article, entitled „**Assessment of the Willis circle flow changes and the severity of degenerative aortic stenosis and cognitive impairment**” compared with controls, mean cerebral blood flow (CBF) in DAS group was lower ($p < 0.001$), flow acceleration time (AT), respectively ($P < 0.001$) and vascular stiffness indices (RI i PI) ($p < 0.001$) were higher. Neither MoCA nor MMSE scores were predictable by DAS severity

grade. Both MMSE and MoCA scores did not differ according to cerebral flow parameters. In multivariable regression analysis, age, renal failure, left ventricular ejection fraction and diabetes, yet not CBF parameters, were independently associated with cognitive function.

In the article, entitled **„Importance of Increased Arterial Resistance in Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Risk Factors and Degenerative Aortic Stenosis”** RI and PI values in patients with DAS compared to CRF were significantly higher, with optimal cut-offs discriminating arterial resistance of ≥ 0.7 for RI (sensitivity: 80.5%, specificity: 78.8%) and ≥ 1.3 for PI (sensitivity: 81.3%, specificity: 79.6%). Age, female gender, diabetes, and DAS were all independently associated with increased resistance. During the follow-up period, 68 (16.8%) episodes of HF-MACCE occurred. High RI (OR: 1.25; 95%CI: 1.13–1.37), high PI (OR: 1.21; 95%CI: 1.10–1.34) and age (OR: 1.13; 95%CI: 1.03–1.25) were associated with risk of HF-MACCE.

In the article, entitled **„Association of Increased Vascular Stiffness with Cardiovascular Death and Heart Failure Episodes Following Intervention on Symptomatic Degenerative Aortic Stenosis”** increased vascular stiffness (VS) was found in 100% of TAVI patients with adverse event vs. 88.9% event-free TAVI patients ($p = 0.116$), and in 93.3% of AVR patients with event vs. 70.5% event-free ($p = 0.061$). Kaplan–Mayer free-survival curves at 1-year and 3-year follow-up were 90.5% vs. 97.1 % and 78% vs. 97.1% for patients with increased vs. lower VS. ($p = 0.014$). In univariate Cox analysis, elevated VS (HR: 7.97; $p = 0.04$) and age (HR: 1.05; $p = 0.024$) were associated with risk of adverse outcomes; however, both failed in Cox multivariable analysis.

In the article, entitled: **„Serum and vascular stiffness biomarkers associated with the severity of degenerative aortic valve stenosis and cardiovascular outcomes”** DAS severity showed correlations with IL-6R α ($r=0.306$, $p<0.001$), uPAR ($r=0.184$, $p=0.032$), and NT-proBNP ($r=-0.389$, $p<0.001$). Levels of ET-1 and Gal-3 were strongly correlated with VS parameters ($r = 0.674$, $p<0.001$; $r = 0.724$, $p<0.001$). Out of 137 patients, 20 were referred to TAVR, 88 to SAVR, and 29 to OMT. In TAVR patients, the highest levels of ET-1, Gal-3 and VS were found as compared to other patients. The highest incidence of CVD was observed in patients who underwent TAVR (35%), compared to SAVR (8%) and OMT (10.3%) ($p=0.004$). In a multivariate Cox proportional hazard analysis, ET-1 occurred predictive of CVD risk (HR: 25.1; $p=0.047$), while Gal-3 >11.5 ng/mL increased risk by 12% of CHF exacerbation episodes requiring hospital admission (HR: 1.12; 95%CI: 1.01-1.25; $p = 0.033$).

Conclusions

The obtained results allowed following conclusions:

1. In patients with moderate to severe DAS significantly lower total cerebral blood flow was found, compared to patients without DAS.
2. In patients with DAS, a cognitive impairment was independently associated with older age, renal function failure, left ventricle ejection fraction and diabetes mellitus, whereas there was no association with cerebral flow parameters.
3. Despite blood flow reduction observed in DAS, vascular stiffness parameters are significantly increased compared to patients without DAS, this indicates severe arterial wall remodeling
4. Vascular stiffness parameters are independent risk factors of cardiovascular events: cardiovascular death and heart failure exacerbation events, regardless of performed intervention type (TAVR or SAVR)
5. Vascular stiffness parameters assessed before intervention on DAS, still contribute to adverse cardiovascular events, long after valve replacement.
6. Patients referred to TAVR are not only older, and they present more comorbidities, but also they are characterized with higher vascular stiffness and serum biomarkers levels responsible for aortic valve calcification, vascular constriction and myocardial injury.
7. Gal-3 and ET-1 serum level correlates well with vascular stiffness parameters, confirming relation with peripheral vascular remodeling.
8. ET-1 showed an important role in cardiovascular death prediction, while Gal-3 in heart failure exacerbation episodes requiring hospital re-admissions.
9. The routine measurements of ET-1, Gal-3 and vascular stiffness may have an important additive role in the assessment of cardiovascular prognosis in DAS patients.

Artykuł numer 1

ORIGINAL ARTICLE

Assessment of the Willis circle flow changes and the severity of degenerative aortic stenosis and cognitive impairment

Jakub Baran^{1,2}, Tadeusz Przewłocki^{1,2,3}, Jakub Podolec^{1,2}, Kinga Gryglicka⁴, Rafał Badacz^{1,2}, Andrzej Gackowski^{2,5,6}, Piotr Pieniążek^{1,2,3}, Jacek Legutko^{1,2}, Krzysztof Żmudka^{1,2}, Anna Kablak-Ziembicka^{1,2,6}

1 Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

2 John Paul II Hospital, Kraków, Poland

3 Department of Cardiac and Vascular Diseases, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

4 Department of Vascular and Endovascular Surgery, John Paul II Hospital, Kraków, Poland

5 Department of Coronary Disease and Heart Failure, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

6 Noninvasive Cardiovascular Laboratory, John Paul II Hospital, Kraków, Poland

KEY WORDS

arterial stiffness, cardiovascular comorbidities, cognitive status, degenerative aortic stenosis, transcranial color-coded Doppler ultrasonography

ABSTRACT

BACKGROUND Degenerative aortic stenosis (DAS) and cognitive function deterioration frequently coexist in elderly patients, which affects the prognosis.

AIMS We aimed to evaluate the Willis circle intracranial blood flow parameters and cognitive status in patients with DAS.

METHODS Ultrasonography of the Willis circle and the assessment of cerebral blood flow (CBF) volume, acceleration time (AT), pulsatile and resistive indexes (PI, RI), as well as cognition tests (Mini-Mental State Examination [MMSE] and Montreal Cognitive Assessment [MoCA]) were performed in group 1—41 patients with severe DAS (aortic valve area indexed to the body surface area [AVAi] <0.5 cm²/m²) and group 2—41 patients with moderate DAS (AVAi [range], 0.51–0.99 cm²/m²). The control group comprised 52 patients without DAS.

RESULTS Compared with controls, mean (SD) CBF volume in groups 1 and 2 was lower (1.37 [0.32] l/min vs 1.5 [0.44] l/min vs 1.71 [0.21] l/min, respectively; $P < 0.001$), while AT (212 [20] ms vs 161 [33] ms vs 86 [21] ms, respectively; $P < 0.001$), RI (0.64 [0.07] vs 0.65 [0.06] vs 0.59 [0.05], respectively; $P < 0.001$), and PI (1.13 [0.21] vs 1.16 [0.17] vs 0.99 [0.12]; $P < 0.001$) were higher. Both MMSE and MoCA scores did not differ according to CBF, RI, PI, and AT. In multivariable regression analysis, age, renal failure, left ventricular ejection fraction, and diabetes, yet not CBF parameters, were independently associated with cognitive function.

CONCLUSIONS Patients with DAS had significantly reduced CBF volume and increased arterial stiffness. However, cognitive impairment may be attributed to concomitant comorbidities rather than CBF parameters.

INTRODUCTION The incidence of degenerative aortic stenosis (DAS) increases with age, and the coincidence of advanced age, severe DAS, and cardiovascular comorbidities such as hypertension, atherosclerosis, arrhythmia, or diabetes is a common observation.^{1–4} Degenerative aortic stenosis is not only a valvular disease, as it also leads to extravalvular cardiac complications such as left ventricular hypertrophy, remodeling, fibrosis, and myocardial dysfunction.⁵

Degenerative aortic stenosis remains asymptomatic for a few years, but it eventually leads to symptom occurrence resulting from the high resistance of the aortic valve, elevated left ventricular end-diastolic pressure, and increasing pressure in pulmonary capillaries. Increasing systemic vascular resistance and stiffness may also contribute to the vicious circle of DAS.⁶ Once symptoms of DAS develop, life expectancy is shortened to around 3 years, unless

Correspondence to:
Anna Kablak-Ziembicka, MD, PhD,
Department of Interventional
Cardiology, Institute of Cardiology,
Jagiellonian University Medical
College, John Paul II Hospital,
ul. Piłsudskiego 80, 31-202 Kraków,
Poland, phone: +48 12 614 27 79,
email: kablakziembicka@op.pl
Received: September 3, 2020.
Revision accepted:
October 9, 2020.
Published online:
October 12, 2020.
Kardiologia Pol. 2021; 79 (1): 46–52
doi:10.33963/KP.15643
Copyright by the Author(s), 2021

WHAT'S NEW?

In the rapidly aging population, degenerative aortic stenosis (DAS) as well as cognitive function impairment frequently coexist in elderly patients and affect their prognosis. Whether cognitive decline is due to decreased cardiac output and altered cerebral blood flow in response to DAS or results from atherosclerosis risk factors remains unclear. The present study addresses this issue through the analysis of cerebral blood flow volume, cerebral arterial stiffness, and cardiovascular comorbidities in patients with an aortic valve area indexed to the body surface area less than $0.99 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Our findings indicate that: 1) patients with DAS have a significantly decreased cerebral blood flow volume and increased arterial stiffness; and 2) cognitive impairment is attributed to comorbidities rather than cerebral blood flow parameters in this subset of patients.

the mechanical obstruction to left ventricular outflow is relieved by aortic valve replacement.⁷⁻¹⁰

The symptoms of DAS (angina, dyspnea, and syncope) often overlap with those of other common diseases such as ischemic heart disease, anemia, hypertension, or cerebral ischemia.¹¹⁻¹⁴ While cardiac output becomes gradually reduced, cerebral and peripheral flow volume also putatively decrease, resulting in syncope or cerebral hypoperfusion. It remains unclear whether the reduced cerebral blood flow (CBF) may cause cognitive decline in patients with DAS.^{15,16} Furthermore, identifying a hemodynamic threshold for cognitive decline using a simple, noninvasive method may influence decision-making in otherwise "asymptomatic" DAS.¹⁰

The potential relationship between the arterial flow changes in the Willis circle (WC) and cognitive function status in patients with symptomatic DAS has not been studied yet. Therefore, the present study aimed to assess the CBF parameters of the WC and the cognitive status of patients with moderate-to-severe DAS as well as to determine which parameters may be associated with cognitive decline.

METHODS We initially screened 139 individuals with DAS who were referred for elective coronary angiography and in whom aortic valve intervention was considered. Patients were divided into groups based on the echocardiographic aortic valve area indexed to the body surface area (AVAi).

Out of 139 patients with DAS, 57 were excluded from the study owing to ultrasonographic or clinical conditions that could bias data interpretation, including a significant stenosis of any carotid or vertebral artery (exceeding 50% lumen reduction [$n = 5$]), suboptimal acoustic temporal window ($n = 7$), permanent atrial fibrillation or other severe rhythm disturbances ($n = 6$), significant concomitant valvular diseases ($n = 14$), recent myocardial infarction (<3 months) ($n = 3$), ischemic stroke or transient ischemic attack ($n = 6$), hemodynamic instability: New York Heart Association class IV or

acute heart failure ($n = 5$), left ventricular ejection fraction (LVEF) $<40\%$ ($n = 7$), aortic dissection ($n = 1$), neurodegenerative disease or diagnosed Alzheimer dementia ($n = 2$), and lack of the signed informed consent form ($n = 1$).

Eventually, a study cohort included 82 patients with DAS: group 1—41 patients with severe DAS (AVAi $<0.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) and group 2—41 patients with moderate DAS (AVAi [range], $0.51\text{--}0.99 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). The control group comprised 52 patients with a normal aortic valve.

All study patients underwent clinical evaluation including the New York Heart Association classification and the Canadian Cardiovascular Society grading system for exertion-induced angina, body mass index, and the assessment of major cardiovascular risk factors (sex, age, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and smoking status) and comorbidities (eg, chronic renal failure). All patients with a history of syncope had head computed tomography or magnetic resonance imaging performed, as recommended by the consulting neurologist.

In all study patients, an adequate acoustic temporal window was obtained, which allowed us to assess the WC cerebral arteries using transcranial color-coded Doppler (TCCD) ultrasonography. Patients' cognitive status was assessed with the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) tests. Transthoracic echocardiography, carotid and vertebral artery ultrasonography, TCCD ultrasonography of the WC, along with cognitive status tests were also carried out.

The study protocol complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the local institutional ethics committee (1072.6120.148.2018). All patients provided informed consent to participate in the study.

Echocardiographic examination All patients underwent a complete echocardiographic examination in line with the guidelines of the European Association of Cardiovascular Imaging.¹² The peak and mean gradients through the aortic valve, AVA, AVAi, and LVEF were assessed in the entire study cohort.

Carotid and vertebral artery ultrasonography High-resolution B-mode, color Doppler, and pulsed Doppler ultrasonography of both carotid and vertebral arteries were performed using an ultrasound machine (Aplio 450, Toshiba, Canon Medical Systems GmbH, Neuss, Germany) equipped with a 5–10-MHz linear-array transducer in a patient in supine position with the head tilted slightly backward. The examination was conducted by experienced sonographers who had no prior knowledge of the individual's clinical, echocardiographic, and angiographic characteristics.

Ultrasonographic data comprised the bilateral recording of the peak systolic velocity (PSV) and the end-diastolic velocity (EDV), as well as a vessel diameter measured within the 1–1.5-cm proximal segment of the internal carotid artery and the proximal V2 segment of the vertebral artery.

The luminal diameter was determined on the enlarged B-mode image of the vessel and regarded as the distance between the internal layers of the parallel walls. At the same site, a Doppler sample volume was positioned to cover the entire luminal width with an angle correction of 60 degrees. Angle-corrected PSV, EDV, time-averaged velocity (TAV) of blood flow, and mean TAV were averaged from 3 complete cardiac cycles.

The total CBF volume was determined as the sum of the individual flow volumes calculated for both internal carotid and vertebral arteries. Flow volume was calculated as the product of mean TAV and the vessel diameter according to the following equation: $CBF = TAV \times (\pi \times [d/2]^2)$, where CBF is cerebral flow volume, TAV is the time-averaged blood flow velocity estimated by the ultrasound system, and d is the vessel diameter.

Transcranial color-coded Doppler ultrasonography

The TCCD ultrasonography examination of the intracranial arteries was performed in all patients in supine position, through the temporal window, using the Toshiba Aplio machine equipped with a 1.6–2-MHz sector-array transducer. Both PSV and EDV in the WC proximal segments of the middle, anterior, and posterior cerebral arteries were recorded on admission, and the acceleration time (AT), pulsatile index (PI), and resistance index (RI) were calculated in each evaluated segment from the following equations:

$$RI = PSV - EDV / PSV$$

$$PI = PSV - EDV / [(PSV + 2 \times EDV) / 3]$$

Acceleration time was defined as the time from the minimum EDV to PSV. The averaged values of AT, RI, and PI from all cerebral arteries were subjected to further statistical analysis.

Cognitive status assessment Before coronary angiography, the cognitive function of the study participants was assessed with the MoCA¹⁷ and MMSE¹⁸ scales by a neuropsychologist who was blinded to clinical data. The exclusion criteria were the cutoff score values equal to or below 20 and 14 for MMSE and MoCA, respectively, which suggested severe dementia.

Statistical analysis Continuous variables were presented as mean (SD), and categorical variables, as number (percentage). Differences between the analyzed parameters were tested by the Mann–Whitney test. The Spearman correlation coefficient was calculated for CBF parameters and cognitive function scores. The normal distribution of the variables was determined by the Shapiro–Wilk test.

Univariable and multivariable regression analyses were performed for the MMSE and MoCA tests to identify independent clinical parameters associated with cognitive status. Multivariable logistic regression analysis was carried out for variables significant in univariate analyses at $P < 0.1$. The results were expressed as odds ratios (ORs) and 95% CIs.

The Statistica 13.0 software (StatSoft Polska, Kraków, Poland) was used for statistical analysis. A P value less than 0.05 was considered significant.

RESULTS Patients in groups 1 and 2 were similar with respect to age, sex, and all major atherosclerosis risk factors, except previous cardiac interventions (TABLE 1). Control subjects more frequently had hypertension, hyperlipidemia, and a history of coronary artery disease and coronary interventions (TABLE 1).

Groups 1 and 2 had lower mean (SD) CBF than controls (1.37 [0.32] l/min vs 1.5 [0.44] l/min vs 1.71 [0.21] l/min; $P < 0.001$). Compared with controls, the mean (SD) values of AT (212 [20] ms vs 161 [33] ms vs 86 [21] ms; $P < 0.001$), RI (0.64 [0.07] vs 0.65 [0.06] vs 0.59 [0.05]; $P < 0.001$), and PI (1.13 [0.21] vs 1.16 [0.17] vs 0.99 [0.12]; $P < 0.001$) were higher in groups 1 and 2 (FIGURE 1).

Both RI and PI were significantly correlated with mean ($r = -0.331$, $P = 0.003$ and $r = -0.293$, $P = 0.009$, respectively) and peak ($r = -0.316$, $P = 0.005$ and $r = -0.265$, $P = 0.02$, respectively) aortic gradients as well as AVAi ($r = 0.296$, $P = 0.009$ and $r = 0.267$, $P = 0.02$).

The mean (SD) MoCA and MMSE scores were similar in groups 1 and 2: 24.1 (3.8) vs 24.3 (4) points ($P = 0.88$) and 27.8 (2.9) vs 27.9 (2.6) points ($P = 0.98$), respectively.

Neither MoCA nor MMSE scores were predictable by AT ($r = 0.08$, $P = 0.49$ and $r = 0.15$, $P = 0.22$), RI ($r = -0.04$, $P = 0.74$ and $r = 0.12$, $P = 0.32$), PI ($r = -0.04$, $P = 0.75$ and $r = 0.09$, $P = 0.43$), or CBF ($r = -0.054$, $P = 0.64$ and $r = 0.08$, $P = 0.49$), respectively. However, the MoCA score was correlated with age ($r = -0.242$, $P = 0.04$). Both MoCA and MMSE scores were lower in patients with diabetes ($P = 0.014$ and $P = 0.011$, respectively), chronic renal failure ($P = 0.022$ and $P = 0.065$, respectively), and lower LVEF ($P = 0.018$ and $P = 0.059$, respectively).

In multivariable regression analysis, the MoCA score was associated with diabetes (OR, 1.29; 95% CI, 1.09–1.52; $P = 0.002$), chronic renal failure (OR, 1.24; 95% CI, 1.19–1.29; $P = 0.05$), age (OR, 1.23; 95% CI, 1.1–1.37; $P = 0.036$), and LVEF (OR, 1.16; 95% CI, 1.02–1.32; $P = 0.002$), while the MMSE score with diabetes (OR, 1.29; 95% CI, 1.05–1.6; $P = 0.021$) and chronic renal failure (OR, 1.32; 95% CI, 1.07–1.64; $P = 0.012$) (FIGURE 2).

TABLE 1 Clinical characteristics of the study population

Variable	Group 1 ^a (n = 41)	Group 2 ^b (n = 41)	P value (group 1 vs group 2)	Control group (n = 52)	P value (groups 1 and 2 vs controls)
Demographic data					
Age, y, mean (SD)	68.2 (7.6)	70.5 (7.7)	0.15	67.7 (8.7)	0.25
Female sex	20 (48.7)	24 (58.5)	0.38	27 (51.9)	0.17
Clinical symptoms					
NYHA class I	7 (17.1)	23 (56.1)	<0.001	38 (73.1)	<0.001
NYHA class II/III	34 (82.9)	18 (43.9)	<0.001	14 (26.9)	<0.001
CCS $\geq$ II	4 (9.7)	12 (29.2)	0.03	27 (51.9)	<0.001
Syncope	2 (4.9)	3 (7.3)	0.64	1 (1.9)	0.26
Comorbidities					
Hypertension	38 (92.6)	39 (95.1)	0.64	40 (76.9)	0.004
Diabetes	12 (29.3)	15 (36.6)	0.48	17 (32.7)	0.98
Dyslipidemia	40 (97.6)	37 (90.2)	0.12	43 (82.7)	0.039
Smoking status	23 (58.7)	17 (40)	0.19	24 (46.2)	0.77
BSA, m ² , mean (SD)	1.91 (0.19)	1.91 (0.2)	0.64	1.89 (0.19)	0.46
BMI, kg/m ² , mean (SD)	30.8 (5.4)	30.6 (5.3)	0.55	28.9 (5.2)	0.13
Coronary artery disease ^c	12 (29.3)	10 (24.4)	0.62	32 (61.5)	0.0001
Previous myocardial infarction	2 (4.9)	7 (17.1)	0.08	22 (42.3)	<0.001
Previous cardiac interventions	5 (12.1)	17 (41.5)	0.003	26 (50)	0.006
Renal failure (eGFR <60 ml/min/1.73 m ²)	5 (12.2)	8 (19.5)	0.36	10 (19.2)	0.61
Laboratory test results, mean (SD)					
Creatinine, μ mol/l	80.8 (15.2)	79.7 (22.4)	0.3	89.4 (21.3)	0.12
eGFR, ml/min/1.73 m ²	76.7 (15.2)	76 (17.7)	0.84	74.7 (18.2)	0.79
LDL cholesterol, mmol/l	2.8 (1)	2.7 (0.9)	0.82	2.92 (1)	0.26
Selected echocardiographic data, mean (SD)					
LVEF, %	63 (7)	61 (8)	0.28	62 (8)	0.85
Mean aortic gradient, mm Hg	60.5 (18.6)	30 (11.3)	<0.001	NA	NA
Peak aortic gradient, mm Hg	98.4 (30.6)	50 (17.9)	<0.001	NA	NA
Peak aortic valve velocity, m/s	4.86 (0.7)	3.43 (0.65)	<0.001	NA	NA
AVA, cm ²	0.78 (0.15)	1.27 (0.28)	<0.001	NA	NA
AVAi, cm ²	0.4 (0.07)	0.67 (0.14)	<0.001	NA	NA

Data are presented as number (percentage) unless otherwise indicated.

a AVAi $\leq$ 0.5 cm²/m²

b AVAi, 0.51–0.99 cm²/m²

c Coronary artery disease with lumen stenosis >50% in at least one coronary artery

Abbreviations: AVA, aortic valve area; AVAi, aortic valve area indexed to the body surface area; BMI, body mass index; BSA, body surface area; CCS, Canadian Cardiac Society; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; NA, not applicable

DISCUSSION Our study demonstrated that patients with DAS had reduced CBF compared with patients with normal aortic valves. Furthermore, we found higher values of PI and RI in those with moderate-to-severe DAS compared with the control group, which indicated greater

arterial stiffness. Moreover, PI and RI were significantly correlated with AVAi.

Increased arterial stiffness is a strong indicator of the increased risk of mortality and cardiovascular events.^{19–21} In diabetic patients, PI may predict cerebrovascular complications, while in

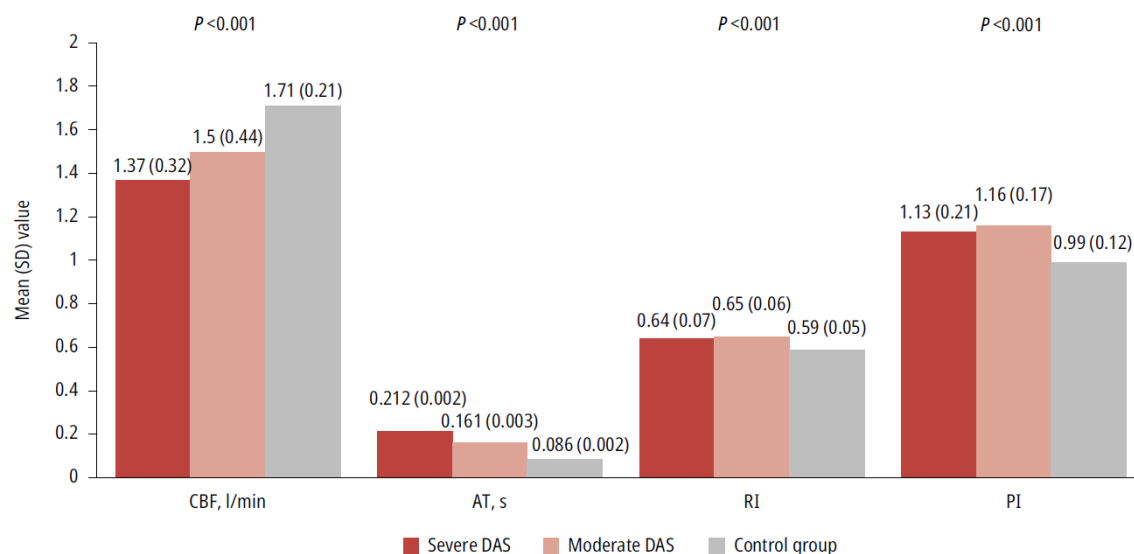


FIGURE 1 Cerebral blood flow volumes, acceleration times, and resistive and pulsatile indexes in the study patients with severe versus moderate degenerative aortic valve stenosis and controls
Abbreviations: AT, acceleration time; CBF, cerebral blood flow; PI, pulsatile index; RI, resistive index

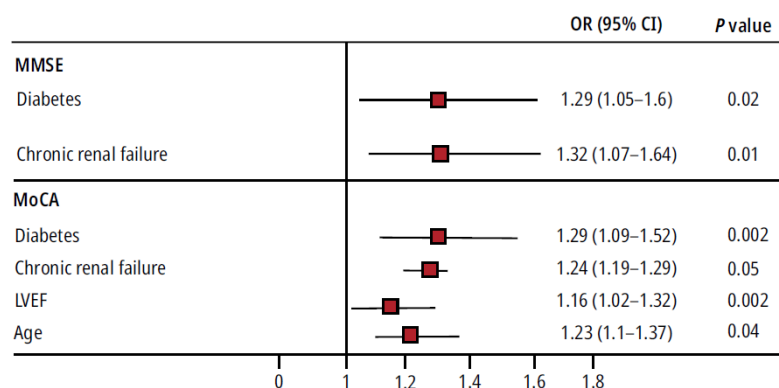


FIGURE 2 Multivariable regression analysis of the parameters independently associated with cognitive status
Abbreviations: MMSE, Mini-Mental State Examination; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; OR, odds ratio; others, see TABLE 1

hypertensive individuals, it reflects the chronicity of the disease.^{19–21}

Similar to our study, Cay et al²² demonstrated higher aortic PI in patients with DAS compared with the control group. Moreover, as in our study, PI was significantly correlated with aortic gradients, which confirms the association between arterial stiffness and the severity of calcific DAS.²² However, it remains unclear whether calcific DAS leads to increased arterial stiffness or increased arterial stiffness leads to the gradual development of DAS. Most probably, both mechanisms coexist.

Our finding of increased arterial stiffness is in contrast to what we would expect, because, putatively, DAS leading to the hypoperfusion of the brain structures should be associated with decreased cerebral RI and PI.²³ Reduced cerebral vascular resistance, likely through autoregulation, would compensate for decreased CBF, with

the PI values in symptomatic patients typically documented as lower than 1.^{24,25} Heyer et al²⁵ found that patients with symptomatic carotid artery stenosis who had a baseline PI below 0.8 were likely to have increased CBF and improved cognitive function after carotid endarterectomy.²⁵ Thus, decreased PI would be associated with improved prognosis.

These unexpectedly high values of RI and PI in patients with DAS, which obviously indicate the failure of the physiological autoregulation mechanism in response to reduced CBF, can be partially explained by the negative impact of age and comorbidities, such as diabetes, hyperlipidemia, and hypertension, resulting in the increased stiffness of the macrovasculature and small-vessel disease.^{26–29}

Another common belief is that CBF or CBF velocity should be correlated with cognitive

status.³⁰⁻³² However, previous reports have only partially explained the relationship between cognition and hemodynamics.^{31,32} In a study by Kidher et al,¹⁵ which included 56 patients with severe DAS, aortic stiffness (assessed by carotid–femoral pulse wave velocity) was an indicator of preoperative cognitive dysfunction.¹² These data were supported by the results of an observational study of 42 patients with high-grade, asymptomatic carotid artery stenosis, in whom cognitive impairment was linearly correlated with mean flow velocity below a threshold of 45 cm/s in the hemisphere supplied by the stenosed internal carotid artery.³⁰ In line with this finding, carotid artery stenosis may be associated with mild cognitive impairment in either neurologically symptomatic or asymptomatic patients.^{26,33} In a group of 60 patients with ulcerated plaque causing internal carotid artery stenosis $\geq 70\%$, Puz et al³⁴ showed reduced cerebrovascular reactivity, which indicated a crucial role of TCCD ultrasonography.

However, most cohort studies have not elucidated whether cognitive status is attributable to decreased CBF due to DAS or carotid stenosis or there are other coplayers that impact cognitive decline.

In the present study, we did not show a direct relationship between CBF or arterial stiffness parameters and the results of cognitive tests. Other variables such as age, diabetes, chronic renal failure, and left ventricular systolic function represented the independent determinants of cognitive status. This is in line with data from other observational studies.³⁵⁻³⁹ Diabetes was a relevant predictor of cognitive decline in the elderly, associated with deficits in attention and executive functions in some studies, whereas the greater the severity of chronic kidney disease, the greater the progression of cognitive decline was observed.³⁵⁻³⁸ At present, the main treatment strategy in vascular cognitive impairment is prevention by treating vascular diseases and controlling other risk factors such as hypertension and diabetes.⁴⁰

Study limitations Admittedly, our study included relatively small groups of patients with DAS, which was due to numerous ultrasonographic and clinical exclusion criteria that could potentially bias the interpretation of results. The control group was not matched by the prevalence of risk factors; for that reason, no cognitive tests from that group were subjected to statistical analysis. Apart from patients with a history of syncope, none of the study participants underwent a routine neurological examination or neuroimaging. Diseases of the central nervous system could also influence the results.

Conclusions Our findings showed that patients with DAS have significantly decreased CBF and increased arterial stiffness. However,

in this patient population, cognitive impairment may be attributed to concomitant diseases rather than cerebral flow parameters.

ARTICLE INFORMATION

CONFLICT OF INTEREST None declared.

OPEN ACCESS This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International license (CC BY-NC-ND 4.0), allowing third parties to download articles and share them with others, provided the original work is properly cited, not changed in any way, distributed under the same license, and used for non-commercial purposes only. For commercial use, please contact the journal office at kardiologiapolska@ptkardio.pl.

HOW TO CITE Baran J, Przewłocki T, Podolec J, et al. Assessment of the Willis circle flow changes and the severity of degenerative aortic stenosis and cognitive impairment. *Kardiologia Polska*. 2021; 79: 46-52. doi:10.33963/KP.15643

REFERENCES

- Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014; 56: 565-571.
- Eveborn GW, Schirmer H, Lunde P, et al. Assessment of risk factors for developing incident aortic stenosis: the Tromsø Study. *Eur J Epidemiol*. 2014; 29: 567-575.
- Ramos J, Monteagudo JM, González-Alujas T, et al. Large-scale assessment of aortic stenosis: facing the next cardiac epidemic? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018; 19: 1142-1148.
- Baran J, Podolec J, Tomala MT, et al. Increased risk profile in the treatment of patients with symptomatic degenerative aortic valve stenosis over the last 10 years. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2018; 14: 276-284.
- Podolec J, Baran J, Siedliński M, et al. Serum rantes, transforming growth factor- β 1 and interleukin-6 levels correlate with cardiac muscle fibrosis in patients with aortic valve stenosis. *J Physiol Pharmacol*. 2018; 69: 615-623.
- Généreux P, Pibarot P, Redfors B, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J*. 2017; 38: 3351-3358.
- Oh JK, Park JH, Hwang JK, et al. Long-term survival in Korean elderly patients with symptomatic severe aortic stenosis who refused aortic valve replacement. *Korean Circ J*. 2019; 49: 160-169.
- Kapadia SR, Tuzcu EM, Makkar RR, et al. Long-term outcomes of inoperable patients with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy. *Circulation*. 2014; 130: 1483-1492.
- Carabello BA. Introduction to aortic stenosis. *Circ Res*. 2013; 113: 179-185.
- Parma R, Zembala MO, Dąbrowski M, et al. Transcatheter aortic valve implantation. Expert Consensus of the Association of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society and the Polish Society of Cardio-Thoracic Surgeons, approved by the Board of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Polska*. 2017; 75: 937-964.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2739-2791.
- Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017; 30: 372-392.
- Kablak-Ziembicka A, Przewłocki T, Tracz W, et al. Prognostic value of carotid intima-media thickness in detection of coronary atherosclerosis in patients with calcified aortic valve stenosis. *J Ultrasound Med*. 2005; 24: 461-467.
- Stokłosa P, Michałowska I, Duchnowski P, et al. Predictors of aortic stenosis severity reclassification using an imaging data fusion method in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Kardiologia Polska*. 2018; 76: 1725-1732.
- Kidher E, Harling L, Sugden C, et al. Aortic stiffness is an indicator of cognitive dysfunction before and after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014; 19: 595-604.
- Bagur R, Sposato LA. Cardiocerebral continuum in cognitive function after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2020; 15: e1555-e1557.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53: 695.
- Phillips V, Amieva H, Andrieu S, et al. Normalized Mini-Mental State Examination for assessing cognitive change in population-based brain aging studies. *Neuroepidemiology*. 2014; 43: 15-25.
- Okura T, Watanabe S, Miyoshi K, et al. Intrarenal and carotid hemodynamics in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2004; 17: 240-244.
- Fukuhara T, Hida K. Pulsatility index at the cervical internal carotid artery as a parameter of microangiopathy in patients with type 2 diabetes. *J Ultrasound Med*. 2006; 25: 599-605.
- Wielicka M, Neubauer-Geryk J, Kozera G, Bieniaszewski L. Clinical application of pulsatility index. *Med Res J*. 2020; 5: 1-10.
- Cay S, Cagirci G, Atak R, et al. Ascending aortic pressure-derived indices are associated with the presence and severity of aortic stenosis. *Blood Press*. 2010; 19: 48-53.

- 23 Telman G, Kouperberg E, Nitecki S, et al. Cerebral hemodynamics in symptomatic and asymptomatic patients with severe unilateral carotid stenosis before and after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 32: 375-378.
- 24 Soinne L, Helenius J, Tattisumak T, et al. Cerebral hemodynamics in asymptomatic and symptomatic patients with high-grade carotid stenosis undergoing carotid endarterectomy. *Stroke.* 2003; 34: 1655-1661.
- 25 Heyer EJ, Mergeche JL, Connolly ES Jr. Middle cerebral artery pulsatility index and cognitive improvement after carotid endarterectomy for symptomatic stenosis. *J Neurosurg.* 2014; 120: 126-131.
- 26 Badacz R, Kablak-Ziembicka A, Urbańczyk-Zawadzka M, et al. Magnetic resonance imaging and clinical outcome in patients with symptomatic carotid artery stenosis after carotid artery revascularization. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej.* 2017; 13: 225-232.
- 27 Ghorbani A, Ahmadi MJ, Shemshaki H. The value of transcranial Doppler derived pulsatility index for diagnosing cerebral small-vessel disease. *Adv Biomed Res.* 2015; 4: 54.
- 28 Kleczyński P, Petkow-Dimitrow P, Dziewierz A, et al. Decreased carotid and vertebral arterial blood-flow velocity in response to orthostatic unload in patients with severe aortic stenosis. *Kardiologia i Geriatria.* 2016; 23: 393-401.
- 29 Musiałek P, Pieniążek P, Tracz W, et al. Safety of embolic protection device-assisted and unprotected intravascular ultrasound in evaluating carotid artery atherosclerotic lesions. *Med Sci Monitor.* 2012; 18: MT7-MT18.
- 30 Marshall RS, Pavol MA, Cheung YK, et al. Cognitive impairment correlates linearly with mean flow velocity by transcranial Doppler below a definable threshold. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2020; 10: 21-27.
- 31 Palta PA, Sharrett AR, Wei J, et al. Central arterial stiffness is associated with structural brain damage and poorer cognitive performance: the ARIC Study. *J Am Heart Assoc.* 2019; 22: e011045.
- 32 Olszewska K, Tokarek T, Bętkowska-Korpała B, et al. Assessment of cognitive functions and quality of life in patients scheduled for transcatheter aortic valve implantation: a pilot study. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej.* 2017; 13: 258-262.
- 33 Lal BK, Dux MC, Sikdar S, et al. Asymptomatic carotid stenosis is associated with cognitive impairment. *J Vasc Surg.* 2017; 66: 1083-1092.
- 34 Puz P, Lasek-Bal A, Urbanek T, Kazibutowska A. Assessment of cerebral embolism and vascular reserve parameters in patients with carotid artery stenosis. *Neurol Neurochir Pol.* 2016; 50: 356-362.
- 35 Attier-Zmudka J, Sérot JM, Valluy J, et al. Decreased cerebrospinal fluid flow is associated with cognitive deficit in elderly patients. *Front Aging Neurosci.* 2019; 11: 1-8.
- 36 Ryan, CM, van Duinkerken E, and Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am Psychol.* 2016; 71: 563-576.
- 37 Feng L, Yap KB, Yeoh LY, Ng TP. Kidney function and cognitive and functional decline in elderly adults: findings from the Singapore longitudinal aging study. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60: 1208-1214.
- 38 Baumgart M, Snyderb HM, Carillo M. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 2015; 11: 718-726.
- 39 Kikuya M, Asayama K, Ohkubo T. Blood pressure variability and arterial stiffness parameters derived from ambulatory blood pressure monitoring. *Kardiologia i Geriatria.* 2019; 26: 509-514.
- 40 van der Flier WM, Schoog I, Schneider JA, et al. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4: 1800.



Article

Importance of Increased Arterial Resistance in Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Risk Factors and Degenerative Aortic Stenosis

Jakub Baran ¹, Paweł Kleczyński ¹, Łukasz Niewiara ^{1,2}, Jakub Podolec ¹, Rafał Badacz ¹, Andrzej Gackowski ^{3,4}, Piotr Pieniążek ^{1,5}, Jacek Legutko ¹, Krzysztof Żmudka ¹, Tadeusz Przewłocki ^{1,5} and Anna Kablak-Ziembicka ^{1,4,*}

¹ Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, John Paul II Hospital, 31-202 Krakow, Poland; jakub_baran@yahoo.pl (J.B.); kleczu@interia.pl (P.K.); lniewiara@gmail.com (L.N.); jipodolec@gmail.com (J.P.); rbadacz@gmail.com (R.B.); kardio@kki.krakow.pl (P.P.); jacek.legutko@uj.edu.pl (J.L.); zmudka@icloud.com (K.Ż.); tadeuszprzewlocki@op.pl (T.P.)

² Department of Emergency Medicine, Faculty of Health Sciences, Jagiellonian University Medical College, 31-126 Krakow, Poland

³ Department of Coronary Disease and Heart Failure, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, John Paul II Hospital, 31-202 Krakow, Poland; agackowski@gmail.com

⁴ Noninvasive Cardiovascular Laboratory, John Paul II Hospital, 31-202 Krakow, Poland

⁵ Department of Cardiac and Vascular Diseases, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, John Paul II Hospital, 31-202 Krakow, Poland

* Correspondence: kablakziembicka@op.pl



Citation: Baran, J.; Kleczyński, P.; Niewiara, L.; Podolec, J.; Badacz, R.; Gackowski, A.; Pieniążek, P.; Legutko, J.; Żmudka, K.; Przewłocki, T.; et al. Importance of Increased Arterial Resistance in Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Risk Factors and Degenerative Aortic Stenosis. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2109. <https://doi.org/10.3390/jcm10102109>

Academic Editor: Vanessa Bianconi

Received: 20 April 2021

Accepted: 11 May 2021

Published: 13 May 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Cardiovascular disease is a leading cause of heart failure (HF) and major adverse cardiac and cerebral events (MACCE). Objective: To evaluate impact of vascular resistance on HF and MACCE incidence in subjects with cardiovascular risk factors (CRF) and degenerative aortic valve stenosis (DAS). Methods: From January 2016 to December 2018, in 404 patients with cardiovascular disease, including 267 patients with moderate-to-severe DAS and 137 patients with CRF, mean values of resistive index (RI) and pulsatile index (PI) were obtained from carotid and vertebral arteries. Patients were followed-up for 2.5 years, for primary outcome of HF and MACCE episodes. Results: RI and PI values in patients with DAS compared to CRF were significantly higher, with optimal cut-offs discriminating arterial resistance of ≥ 0.7 for RI (sensitivity: 80.5%, specificity: 78.8%) and ≥ 1.3 for PI (sensitivity: 81.3%, specificity: 79.6%). Age, female gender, diabetes, and DAS were all independently associated with increased resistance. During the follow-up period, 68 (16.8%) episodes of HF-MACCE occurred. High RI (odds ratio 1.25, 95% CI 1.13–1.37) and PI (odds ratio 1.21, 95% CI 1.10–1.34) were associated with risk of HF-MACCE. Conclusions: An accurate assessment of vascular resistance may be used for HF-MACCE risk stratification in patients with DAS.

Keywords: cardiovascular risk factors; heart failure; major cardiac and cerebral ischemic events; degenerative aortic stenosis; risk stratification; vascular resistance

1. Introduction

With ageing, a reduction in the elastin content and an increase in the collagen content lead to increased arterial stiffness and elevated central as well as peripheral arterial blood pressure [1]. Similarly, chronic low-grade inflammation or metabolic disorders, e.g., glycation of vessel wall proteins, contribute to the stiffening process of large arteries [2–4]. Arterial stiffness is a well-known predictor of all-cause mortality, including cardiovascular mortality [5].

Degenerative aortic valve stenosis (DAS) is another condition in which prevalence increases with age [6]. DAS progression, similar to arterial stiffening, is accelerated by common cardiovascular risk factors (CRF) and ageing [6–8].

Ultrasonography can easily and non-invasively provide information on vascular resistance indices (resistive index; RI and pulsatile index; PI), that are surrogate markers of arterial stiffness. Peripheral flow parameters can be particularly important in patients with DAS, in whom severely reduced left-ventricle outflow has an impact on the altered vascular system flow pattern [9].

Although both chronological and vascular ageing processes progress in time, they are often not parallel [10]. In patients with CRF, cardiac, and/or arterial disease, vascular ageing outruns the normal ageing process [1,10].

Patients with increased arterial stiffness tend to develop cardiovascular events at a younger age and with a higher mortality rate [1]. However, there are scarce data available as to whether DAS relates to vascular resistance at a higher extent as compared to the ageing process and CRF, and more importantly, whether vascular resistance can contribute to heart failure (HF) episodes and major adverse cardiac and cerebral events (MACCE) in patients with DAS.

We aimed to evaluate impact of vascular resistance on HF and MACCE events in subjects with cardiovascular risk factors and degenerative aortic valve stenosis.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population and Cardiovascular Risk Factors

In this single-center prospective study, from January 2016 to December 2018, 517 consecutive patients with either CRF or DAS were assessed. A flowchart of this study is presented in Figure 1.

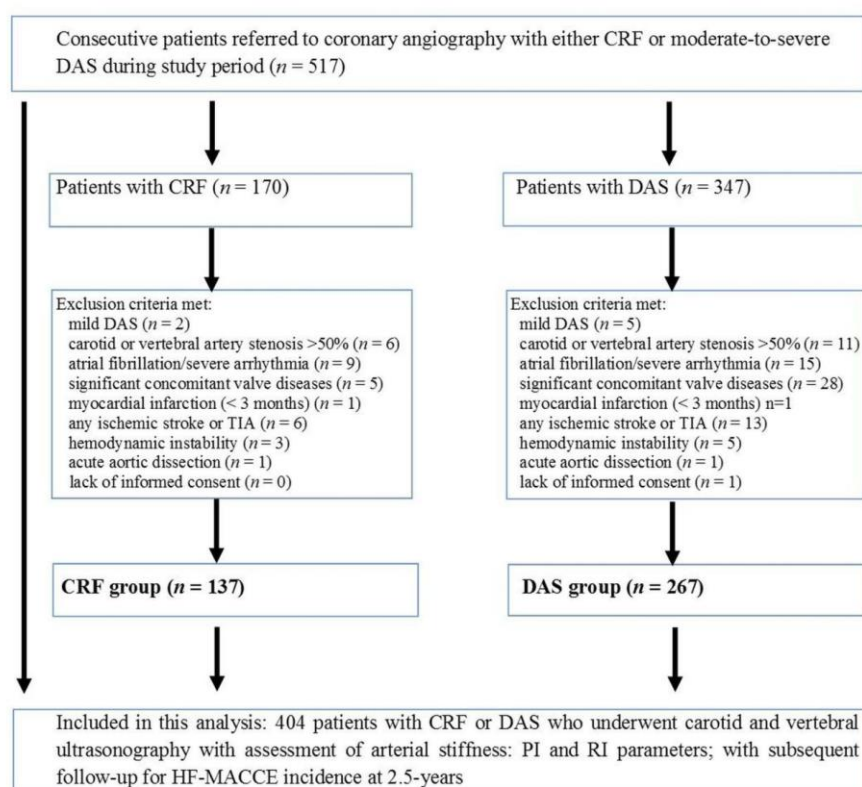


Figure 1. Study flowchart. CRF, cardiovascular risk factors; DAS, degenerative aortic valve stenosis; HF, heart failure; MACCE, major adverse cardiac and cerebral events; PI, pulsatile index; RI, resistive index.

CRF group was enrolled from patients with suspected or known stable coronary artery disease, with preserved LVEF $\geq 50\%$ admitted to our department for coronary angiography.

Subjects with DAS were eligible if (1) aortic valve area was less than 1.5 cm^2 ; they (2) had left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 50\%$; and (3) underwent coronary angiography.

The exclusion criteria for both study and control groups included: significant stenosis of any carotid or vertebral artery (exceeding 50% lumen reduction), persistent atrial fibrillation or other severe arrhythmia, significant concomitant valve diseases, ongoing or recent myocardial infarction (<3 months), ischemic stroke or TIA, hemodynamic instability: NYHA class IV or acute heart failure, LVEF $< 50\%$, aortic dissection, and lack of informed consent.

Finally, in 404 study patients, including 267 patients with moderate-to-severe DAS and 137 patients with CRF, distribution of RI and PI registered at carotid and vertebral arteries was evaluated. Patients were followed-up for mean 2.5 years, with primary outcome of HF and MACCE episodes.

The prevalence of CRF, including age, gender, hypertension, diabetes and dyslipidemia, and coronary artery disease was evaluated in both groups. Cardiovascular risk factors were defined as: hypertension (treated, or newly recognized, based on average on three measurements; SBP $\geq 140 \text{ mm Hg}$ and/or DBP $\geq 90 \text{ mm Hg}$), diabetes mellitus (treated or newly recognized $> 11 \text{ mmol/L}$ (200 mg/d) in oral glucose tolerance test, hyperlipidemia (treated or newly recognized—total cholesterol $> 4.9 \text{ mmol/L}$ (190 mg/dL) and/or LDL $> 3.0 \text{ mmol/L}$ (115 mg/dL) and/or HDL men $< 1.0 \text{ mmol/L}$ (40 mg/dL), HDL women $< 1.2 \text{ mmol/L}$ (46 mg/dL) and/or triglycerides $> 1.7 \text{ mmol/L}$ (150 mg/dL) [11]. Coronary artery disease was defined as presence on coronary angiography of at least one main coronary artery lumen reduction exceeding 50%.

The study protocol was consistent with the requirements of the Helsinki Declaration, and approved by the local Institutional Ethics Committee. All subjects gave informed consent for participation in the study.

2.2. Echocardiography, Carotid and Vertebral Artery Ultrasonography

All patients underwent a complete echocardiographic study in compliance with the guidelines of the European Association of Cardiovascular Imaging [12]. Peak and the mean gradient across aortic valve, aortic valve area (AVA), LVEF were assessed in all subjects.

High-resolution B-Mode, color Doppler, and pulse Doppler ultrasonography of both carotid and vertebral arteries were performed with an ultrasound machine (TOSHIBA APLIO 450) equipped with a linear-array 5–10 MHz transducer in a patient lying in supine position with head tilted slightly backward. Exam was performed by two experienced sonographers who were blinded to subjects' clinical, echocardiographic, and angiographic characteristics.

Vascular resistance parameters were expressed as averaged RI and PI values calculated bilaterally from internal carotid and vertebral arteries. For this purpose, the peak-systolic (PSV) and the end-diastolic velocities (EDV), as well as vessel diameters were measured within 1.0 to 1.5 cm proximal segment of the internal carotid artery (ICA), and proximal V2 segment of vertebral artery, with a calculation of the pulsatile (PI) and resistive (RI) indexes in each evaluated segment, according to the following equations:

$$\text{Resistive Index (RI)} = \text{PSV} - \text{EDV} / \text{PSV}$$

$$\text{Pulsatile Index (PI)} = \text{PSV} - \text{EDV} / [(\text{PSV} + 2 \times \text{EDV}) / 3]$$

The averaged value of RI and PI from four arterial segments was taken into further statistical analysis.

2.3. Outcome Data, Follow-Up, and Adverse Cardiovascular Events

During mean observation period of 2.5 years, the incidences of HF episodes and MACCE were recorded.

MACCE was defined as fatal or non-fatal ischemic stroke, myocardial infarction, acute heart failure episode, or cardiovascular death (i.e., any sudden or unexpected death unless proven as non-cardiovascular on autopsy). HF episode was defined as new-onset acute HF incidence or any exacerbation of chronic heart failure requiring in-hospital stay and administration of intravenous medications such as diuretics, dopamine, adrenaline, or dobutamine.

Final visit was conducted through the telephone contact with a patient or pointed family member. For patients lost to follow-up ($n = 4$), the data on patient vital status were obtained from the national health registry.

2.4. Statistical Analysis

Data are presented as mean $\pm$ standard deviation for continuous variables and as proportions for categorical variables. Differences between mean values were verified using the T-Student, analysis of variance (ANOVA) test, and frequencies were compared by the chi-2 test for independence, as appropriate. The normal distribution of studied variables was determined by the Shapiro–Wilk test. The Spearman’s rank-order correlation was performed for correlation between RI and PI. A receiver-operating characteristic (ROC) analysis was performed to determine the optimal cut-off values (common point of the most distant $y = x$ line with ROC curve) for vascular resistance as potentially associated with DAS. The area under the curve (AUC), cut-offs sensitivity and specificity were calculated. The C statistic with comparison of AUCs was performed for evaluation of models with and without DAS to assess the probability of obtaining arterial stiffness parameters above thresholds. The analysis of risk factors associated with increased PI and RI values was performed with univariate regression analysis. We included age, gender, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, coronary artery disease, LVEF, and DAS as factors potentially associated with vascular resistance. After identification of parameters potentially associated with increased vascular resistance, the multivariable logistic backward regression analysis was used to calculate odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI). We used Z-scores to standardize the raw values of age to a normal distribution. We also assessed incidence of HF-MACCE events in groups classified by high versus low PI and RI using univariate logistic regression analysis, followed by the multivariable regression models, with the $PI \geq 1.3$ and the $RI \geq 0.7$ as referent in all study participants. A 2-sided value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with Statistica version 13.3 software (TIBCO Software, Palo Alto, CA, USA) and with R Studio 3.6.3 [13].

3. Results

3.1. Patient Characteristics

The baseline characteristics of the patients are summarized in Table 1. Patients with DAS in comparison to patients with CRFs were significantly older (74.5 vs. 70.0 years, $p = 0.001$) and more often had hyperlipidemia (95.9 vs. 79.6%, $p < 0.001$), while history of myocardial infarction was more frequent in CRF group (31.4 vs. 20.2%, $p = 0.002$). Gender distribution, prevalence of hypertension, diabetes mellitus, and significant coronary artery disease did not differ between the CRF and DAS groups. On echocardiography, baseline LVEF was similar in both study groups, while peak and systolic aortic gradients were significantly higher in DAS vs. CRF groups.

Table 1. Baseline groups characteristics.

	DAS Group N = 267	CRF Group N = 137	p-Value
Demographic data			
Age (years) $\pm$ SD	74.5 (8.8)	70.0 (11)	0.001
Female, n (%)	172 (64.4)	87 (63.5)	0.305
Hypertension, n (%)	239 (89.5)	114 (83.2)	0.157
Diabetes, n (%)	86 (32.7)	41 (29.9)	0.556
Hyperlipidemia (%)	256 (95.9)	109 (79.6)	<0.001
Coronary artery disease (%)	111 (41.6)	54 (39.4)	0.054
Previous myocardial infarction, n (%)	54 (20.2)	43 (31.4)	0.002
Selected echocardiographic data			
Aortic valve area (cm ²) $\pm$ SD	0.82 $\pm$ 0.28	2.5 $\pm$ 0.24	<0.001
Peak aortic gradient (mmHg) $\pm$ SD	87.8 $\pm$ 29	9.6 $\pm$ 4.5	<0.001
Mean aortic gradient (mmHg) $\pm$ SD	50.5 $\pm$ 18.7	4.3 $\pm$ 4.2	<0.001
Left ventricular ejection fraction (%) $\pm$ SD	60.1 $\pm$ 6.6	60 $\pm$ 10	0.263
Carotid and vertebral ultrasonography			
Mean Resistive Index $\pm$ SD	0.73 $\pm$ 0.06	0.64 $\pm$ 0.05	<0.001
Mean Pulsatile Index $\pm$ SD	1.45 $\pm$ 0.23	1.14 $\pm$ 0.16	<0.001
Left internal carotid artery			
Resistive Index $\pm$ SD	0.75 $\pm$ 0.07	0.64 $\pm$ 0.06	< 0.001
Pulsatile Index $\pm$ SD	1.52 $\pm$ 0.28	1.12 $\pm$ 0.17	< 0.001
Right internal carotid artery			
Resistive Index $\pm$ SD	0.75 $\pm$ 0.07	0.64 $\pm$ 0.06	< 0.001
Pulsatile Index $\pm$ SD	1.52 $\pm$ 0.28	1.14 $\pm$ 0.17	< 0.001
Left Vertebral artery			
Resistive Index $\pm$ SD	0.72 $\pm$ 0.07	0.65 $\pm$ 0.07	<0.001
Pulsatile Index $\pm$ SD	1.40 $\pm$ 0.25	1.16 $\pm$ 0.21	<0.001
Right vertebral artery			
Resistive Index $\pm$ SD	0.72 $\pm$ 0.06	0.64 $\pm$ 0.08	<0.001
Pulsatile Index $\pm$ SD	1.38 $\pm$ 0.23	1.12 $\pm$ 0.23	<0.001

CRF, cardiovascular risk factors; DAS, degenerative aortic stenosis.

3.2. Study Groups and Arterial Stiffness Findings

The RI values were significantly positively correlated with the PI values ($r = 0.99$, $p < 0.001$).

The RI and PI values in both carotid and vertebral arteries differed significantly between patients with DAS vs. CRF (Table 1). Moreover, mean values of the RI (0.73 ± 0.06 vs. 0.64 ± 0.05 , $p < 0.001$) and the PI (1.45 ± 0.23 vs. 1.14 ± 0.16 , $p < 0.001$) were significantly higher in patients with DAS, compared to CRF (Table 1).

In line, in patients with moderate ($n = 32$) vs. severe ($n = 235$) DAS, mean values of RI (0.70 ± 0.06 vs. 0.74 ± 0.06 ; $p = 0.001$) and PI (1.34 ± 0.21 vs. 1.47 ± 0.23 ; $p = 0.002$) differed significantly.

The optimal cut-off values obtained from ROC analysis best discriminating vascular resistance in CRF vs. DAS patients were RI of 0.7 or higher (sensitivity of 80.5%, specificity of 78.8%) and PI value of 1.3 or higher (sensitivity of 81.3%, specificity of 79.6%).

Univariate regression backward analysis, followed by the multivariate regression analysis, showed associations with the RI ≥ 0.7 and the PI ≥ 1.3 for age, female gender, diabetes, and DAS (Table 2). There was also association between increased arterial stiffness and hyperlipidemia and hypertension in univariate analysis (Table 2).

In multivariable logistic regression backward analysis, DAS confirmed its independent association with high RI and high PI in the multivariate analysis, both in unadjusted and Z-score age-adjusted analysis (Table 2).

Table 2. Factors associated with increased arterial resistance.

	Univariate OR (95% CI), <i>p</i> -Value	Multivariate OR (95% CI), <i>p</i> -Value	Multivariate Age-Adjusted OR (95% CI), <i>p</i> -Value
Predictors of RI ≥ 0.7			
Age	1.22 (1.12–1.33), <0.001	1.29 (1.20–1.40), <0.001	1.29 (1.20–1.40), <0.001
Female gender	1.10 (1.01–1.19), 0.025	1.07 (0.99–1.16), 0.070	1.07 (0.99–1.16), 0.071
Diabetes	1.15 (1.04–1.27), 0.004	1.10 (1.02–1.18), 0.018	1.10 (1.02–1.19), 0.018
Hypertension	1.17 (1.06–1.29), 0.002	1.07 (0.99–1.16), 0.076	1.07 (0.99–1.16), 0.076
Hyperlipidemia	1.27 (1.15–1.39), <0.001	1.06 (0.98–1.55), 0.155	1.06 (0.98–1.15), 0.155
Coronary artery disease	1.07 (0.97–1.18), 0.173	-	-
Previous myocardial infarction	1.00 (0.91–1.10), 0.944	-	-
Left ventricular ejection fraction	1.05 (0.95–1.16), 0.319	-	-
Aortic valve stenosis	2.49 (1.64–3.78), <0.001	1.65 (1.53–1.79), <0.001	1.66 (1.53–1.79), <0.001
Predictors of PI ≥ 1.3			
Age	1.44 (1.32–1.58), <0.001	1.25 (1.16–1.35), <0.001	1.25 (1.16–1.35), <0.001
Female gender	1.16 (1.05–1.28), 0.002	1.12 (1.04–1.20), 0.004	1.12 (1.04–1.21), 0.004
Diabetes	1.17 (1.06–1.29), 0.001	1.11 (1.03–1.19), 0.009	1.11 (1.03–1.19), 0.009
Hypertension	1.18 (1.07–1.29), 0.001	1.06 (0.98–1.15), 0.117	1.06 (0.98–1.15), 0.118
Hyperlipidemia	1.29 (1.18–1.42), <0.001	1.09 (1.01–1.18), 0.027	1.09 (1.01–1.18), 0.027
Coronary artery disease	1.10 (1.00–1.21), 0.059	-	-
Previous myocardial infarction	1.01 (0.92–1.11), 0.934	-	-
Left ventricular ejection fraction	1.04 (0.95–1.15), 0.388	-	-
Aortic valve stenosis	1.79 (1.65–1.94), <0.001	1.67 (1.54–1.80), <0.001	1.67 (1.54–1.80), <0.001

Adding DAS to the model with CRF resulted in a higher predicted probability of the RI ≥ 0.7 (AUC: 0.843 vs. 0.754, $p = 0.014$) and the PI ≥ 1.3 (AUC: 0.891 vs. 0.789; $p = 0.002$) (Figure 2A,B).

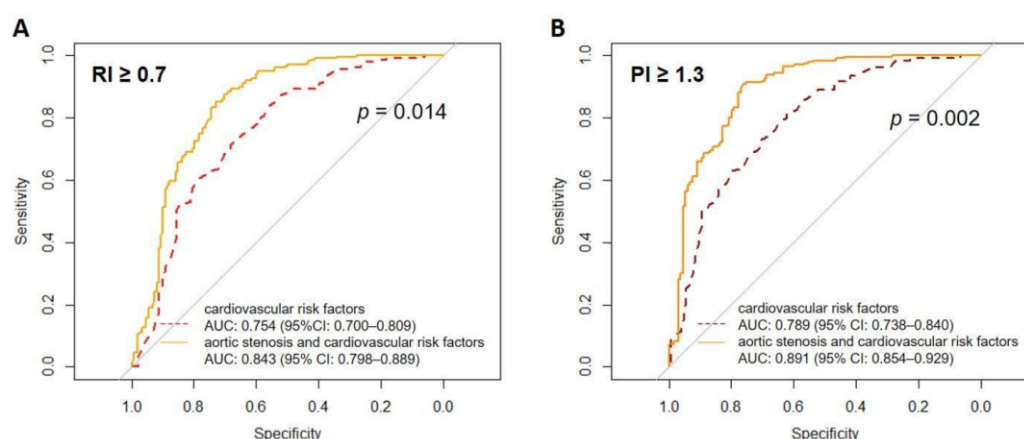


Figure 2. Comparison of area under the curve (AUC) for multivariate models to detect increased Resistive Index (panel (A)) and Pulsatile Index (panel (B)). Baseline models AUCs for CRF are presented as dashed lines, AUCs for degenerative aortic stenosis are presented as solid lines. Abbreviations: AUC—area under the curve; PI—Pulsatile Index; RI—Resistive Index.

3.3. Vascular Resistance Properties and the Outcomes

During follow-up period, 68 (16.8%) episodes of HF-MACCE occurred, including 16 (11.7%) in CRF group and 52 (19.5%) in DAS group, $p = 0.047$.

HF-MACCEs were observed in 9 out of 172 patients with RI values below 0.7, as compared to 59 of 232 with RI ≥ 0.7 (5.2% vs. 25.4%, $p < 0.001$), whereas in 9 of 161 patients with PI < 1.3 vs. 59 of 245 patients with PI ≥ 1.3 (5.6% vs. 24.1%, $p < 0.001$).

In both study groups, patients who had HF-MACCE were older, and had higher prevalence of high RI and PI values.

Age, female gender, diabetes, hypertension, DAS, $RI \geq 0.7$, and $PI \geq 1.3$ showed association with HF-MACCE in univariable analysis (Table 3). In multivariable analysis, high RI (OR, 1.25; 95% CI 1.13–1.37) and PI (OR, 1.21; 95% CI 1.10–1.34), similar to age were independently associated with risk of HF-MACCE.

Table 3. Univariate and multivariate logistic regression analysis of factors associated with heart failure episodes (HF) and major adverse cardiac and cerebral events (MACCE).

Parameter	Univariate Analysis	Multivariate Analysis with RI	Multivariate Analysis with PI
	OR (95% CI), <i>p</i> -Value	OR (95% CI), <i>p</i> -Value	OR (95% CI), <i>p</i> -Value
Age	1.23 (1.12–1.35), 0.001	1.13 (1.03–1.25), 0.014	1.16 (1.04–1.26), 0.008
Female gender	1.12 (1.02–1.23), 0.019	1.07 (0.98–1.18), 0.133	1.07 (0.97–1.18), 0.163
Diabetes	1.11 (1.01–1.23), 0.029	1.05 (0.96–1.16), 0.293	1.06 (0.96–1.16), 0.269
Hypertension	1.12 (1.02–1.23), 0.025	1.07 (0.97–1.17), 0.169	1.07 (0.97–1.18), 0.162
Hyperlipidemia	1.01 (0.92–1.12), 0.783	-	-
Coronary artery disease	1.07 (0.97–1.18), 0.172	-	-
Previous myocardial infarction	1.01 (0.91–1.11), 0.919	-	-
Left ventricle ejection fraction	1.04 (0.95–1.15), 0.384	-	-
Aortic valve stenosis	1.10 (1.00–1.21), 0.047	1.07 (0.95–1.19), 0.253	1.05 (0.94–1.18), 0.407
Peak aortic gradient	1.10 (0.98–1.24), 0.106	-	-
$RI \geq 0.7$	1.30 (1.19–1.43), 0.001	1.25 (1.13–1.37), <0.001	-
$PI \geq 1.3$	1.28 (1.16–1.40), <0.001	-	1.21 (1.10–1.34), <0.001

4. Discussion

In the present study, in a subset of patients with moderate-to-severe DAS, similar to patients with CRF, we showed associations between increased carotid arterial resistance, defined as the $PI \geq 1.3$ and the $RI \geq 0.7$ with heart failure exacerbation episodes and adverse cardiovascular events in mid-term observational period. Therefore, high carotid PI and RI values could be used as surrogate markers of poor cardiovascular prognosis in patients with advanced DAS. The advantage of our concept is that carotid stiffness parameters are easily obtainable non-invasively and are reproducible [14].

Furthermore, ultrasonographic assessment of vascular resistance was also used in former studies, in the setting of large arteries disease or renovascular disease, as the prognostic marker of the outcome [15,16]. Lately, arterial stiffness was also used for risk assessment in patients with COVID infection [17].

Our study demonstrated that about three quarters of patients with DAS and cardiovascular risk factors had high RI and PI values, compared to ~20% of patients with CRF only. This high distribution of increased arterial stiffness parameters in DAS, as compared to CRF patients, corresponds to ~21–25% relative risk increase of HF-MACCE in mean 2.5-years follow-up period, compared to patients with lower PI and RI values.

We found that moderate-to-severe DAS independently relates to higher vascular resistance, likewise age, female gender, and diabetes. In a study by Yan et al., hypertension (HR 1.71; 95% CI: 1.66–1.76), diabetes (HR: 1.49; 95% CI: 1.44–1.54), and dyslipidemia (HR: 1.17; 95% CI: 1.14–1.21) were all significantly associated with increased risk of developing severe DAS [6]. There was a positive relationship between the severity, number and duration of cardiac risk factors, and risk of DAS [6]. Moreover, gender plays an important role in DAS pathogenesis, development and progression of valvular calcification processes, fibrosis, and hemodynamic severity, left ventricle hypertrophy, and cardiovascular outcomes in men and women [18,19]. Patients with DAS are often older and have more cardiovascular risk factors, systemic hypertension and atherosclerosis, which all show association with increased aortic stiffness and cognitive decline [20–23].

In contrast to overwhelming studies in favor of an independent role for arterial stiffness in predicting cardiovascular events in healthy elderly and diseased hypertensive,

diabetic, or end stage renal disease subjects [24,25], studies concerning potential application of vascular resistance parameters in patients with advanced DAS are innumerable [26,27].

In one research study enrolling 103 asymptomatic patients with moderate-to-severe DAS, arterial stiffness assessed with femoral-carotid pulse wave velocity (PWV) method, showed significantly lower event-free survival in patients with $PWV \geq 10$ m/s compared to those with lower PWV [26]. In line, the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study during median 4.3 years observation period demonstrated a higher cardiovascular morbidity rate (hazard ratio 2.13; 95% CI 1.34–3.40) in patients with initially mild-to-moderate DAS and echocardiographically established low systemic arterial compliance [27].

There is some uncertainty about sequence of developing aortic valve calcifications, exposure to atherosclerosis risk factors, and arterial stiffening [1,28]. More recent data demonstrated that increasing arterial stiffness initiates systemic hypertension; thus, it is a cause, not an effect. However, once induced, hypertension leads to further arterial stiffening [28]. In addition, arterial stiffening reflects the vascular ageing process, and the latter one is at least as important as chronological age in cardiovascular events and mortality prediction [29,30].

In fact, the results of our study demonstrate that both chronological and vascular age were the only independent risk predictors of HF-MACCE in multivariate analysis.

It is important to realize that DAS is not only a disease of the valve (or heart), but this is a disease of the whole vascular system, and the latter contributes to adverse events. A decrease in elasticity is associated with a multitude of complications, including increased stress on the left ventricle, a gradual increase in blood pressure and, eventually, even end-organ damage through the transmission of harmful pulsation into the microcirculation. Thus, the increase in pulsatility associated with loss of elastic recoil in large blood vessels has detrimental effects on global cardiovascular health [9].

Biological vascular age should be used to select individuals for early prevention of cardiovascular complications with intensification of pharmacotherapy and earlier intervention on the valve [30–32].

Hypothetically, the risk prediction models may help clinicians develop personalized treatments, i.e., in patients with $PI \geq 1.3$ or $RI \geq 0.7$, early intervention on DAS could be considered. The treatment of choice could perhaps be transcatheter aortic valve implantation in such a subset of patients, as surgical aortic valve replacement may lead to further significant increase in PWV [31,32].

5. Conclusions

Patients with DAS have greater vascular resistance compared to controls with cardiovascular risk factors. Moreover, $RI \geq 0.7$ and $PI \geq 1.3$ may be used for cardiovascular risk stratification.

6. Study Limitations

Our study has obvious limitations, as it consisted of a single-center observational design. Secondly, in general, DAS patients are elderly, which caused difficulties when matching with a control group. For this reason, age-adjustment in multivariate analyses was performed.

Author Contributions: Conceptualization, J.B., A.G., T.P. and A.K.-Z.; data curation, Ł.N., R.B., A.G., P.P., J.L., K.Ż. and A.K.-Z.; formal analysis, J.P., A.G. and P.P.; funding acquisition, J.P. and A.K.-Z.; investigation, P.K., Ł.N., R.B., P.P. and A.K.-Z.; methodology, J.B., Ł.N., R.B., T.P. and A.K.-Z.; project administration, K.Ż.; resources, J.B. and T.P.; software, J.B. and Ł.N.; supervision, A.K.-Z.; validation, A.G., J.L. and K.Ż.; visualization, J.B., Ł.N. and R.B.; writing—original draft, J.B., P.K. and J.P.; writing—review and editing, J.L., K.Ż., T.P. and A.K.-Z. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by grants from the Jagiellonian University (grant numbers: N41/DBS/000038 and N41/DBS/000437).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Ethics Committee of the Jagiellonian University (KBET/118/B/2014 and KBET/1072.6120.148.2018).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Nilsson, P.M.; Boutouyrie, P.; Cunha, P.; Kotsis, V.; Narkiewicz, K.; Parati, G.; Rietzschel, E.; Scuteri, A.; Laurent, S. Early vascular ageing in translation: From laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J. Hypertens.* **2013**, *31*, 1517–1526. [\[CrossRef\]](#)
2. Stehouwer, C.D.; Henry, R.M.; Ferreira, I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: A pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia* **2008**, *51*, 527–539. [\[CrossRef\]](#)
3. Alonso-Fernández, P.; De la Fuente, M. Role of the immune system in aging and longevity. *Curr. Aging Sci.* **2011**, *4*, 78–100. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Scuteri, A.; Orru, M.; Morrell, C.; Taub, D.; Schlessinger, D.; Uda, M.; Lakatta, E.G. Independent and additive effects of cytokine patterns and the metabolic syndrome on arterial aging in the SardiNIA Study. *Atherosclerosis* **2011**, *215*, 459–464. [\[CrossRef\]](#)
5. Sutton-Tyrrell, K.; Najjar, S.S.; Boudreau, R.M.; Venkitachalam, L.; Kupelian, V.; Simonsick, E.M.; Havlik, R.; Lakatta, E.G.; Spurgeon, H.; Kritchevsky, S.; et al. Elevated Aortic Pulse Wave Velocity, a Marker of Arterial Stiffness, Predicts Cardiovascular Events in Well-Functioning Older Adults. *Circulation* **2005**, *111*, 3384–3390. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Yan, A.T.; Koh, M.; Chan, K.K.; Guo, H.; Alter, D.A.; Austin, P.C.; Tu, J.V.; Wijeyesundera, H.C.; Ko, D.T. Association between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis: The CANHEART Aortic Stenosis Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *69*, 1523–1532. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Podolec, J.; Baran, J.; Siedlinski, M.; Urbanczyk, M.; Krupinski, M.; Bartus, K.; Niewiara, L.; Podolec, M.; Guzik, T.; Tomkiewicz-Pajak, L.; et al. Serum rantes, transforming growth factor- β 1 and interleukin-6 levels correlate with cardiac muscle fibrosis in patients with aortic valve stenosis. *J. Physiol. Pharmacol.* **2018**, *69*, 615–623.
8. Baran, J.; Podolec, J.; Tomala, M.T.; Nawrotek, B.; Niewiara, L.; Gackowski, A.; Przewlocki, T.; Żmudka, K.; Kablak-Ziembicka, A. Increased risk profile in the treatment of patients with symptomatic degenerative aortic valve stenosis over the last 10 years. *Adv. Interv. Cardiol.* **2018**, *14*, 276–284. [\[CrossRef\]](#)
9. Bardelli, M.; Cavressi, M.; Furlanis, G.; Pinamonti, B.; Leone, M.; Albani, S.; Korcova, R.; Fabris, B.; Sinagra, G. Relationship between aortic valve stenosis and the hemodynamic pattern in the renal circulation, and restoration of the flow wave profile after correction of the valvular defect. *J. Int. Med. Res.* **2020**, *48*, 1–14. [\[CrossRef\]](#)
10. Hamczyk, M.R.; Nevado, R.M.; Baretino, A.; Fuster, V.; Andrés, V. Biological Versus Chronological Aging. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2020**, *75*, 919–930. [\[CrossRef\]](#)
11. Mach, F.; Baigent, C.; Catapano, A.L.; Koskinas, K.C.; Casula, M.; Badimon, L.; Chapman, M.J.; De Backer, G.G.; Delgado, V.; Ference, B.A.; et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* **2020**, *41*, 111–188. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Baumgartner, H.; Hung, J.; Bermejo, J.; Chambers, J.B.; Edvardsen, T.; Goldstein, S.; Lancellotti, P.; LeFevre, M.; Miller, F., Jr.; Otto, C.M. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2017**, *30*, 372–392. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Robin, X.A.; Turck, N.; Hainard, A.; Tiberti, N.; Lisacek, F.; Sanchez, J.-C.; Muller, M.J. pROC: An open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinform.* **2011**, *12*, 77. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Frauchiger, B.; Schmid, H.P.; Roedel, C.; Moosmann, P.; Staub, D. Comparison of carotid arterial resistive indices with intima-media thickness as sonographic markers Atherosclerosis. *Stroke* **2001**, *32*, 836–841. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Kablak-Ziembicka, A.; Rosławiecka, A.; Badacz, R.; Sokołowski, A.; Rzeźnik, D.; Trystuła, M.; Musiałek, P.; Przewlocki, T. Simple clinical scores to predict blood pressure and renal function response to renal artery stenting for atherosclerotic renal artery stenosis. *Pol. Arch. Intern. Med.* **2020**, *130*, 953–959. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Wielicka, M.; Neubauer-Geryk, J.; Kozera, G.; Bieniaszewski, L. Clinical application of pulsatility index. *Med. Res. J.* **2020**, *5*, 201–210. [\[CrossRef\]](#)
17. Nakano, H.; Shiina, K.; Tomiyama, H. Cardiovascular Outcomes in the Acute Phase of COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 4071. [\[CrossRef\]](#)
18. Summerhill, V.; Moschetta, D.; Orekhov, A.; Poggio, P.; Myasoedova, V. Sex-Specific Features of Calcific Aortic Valve Disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 5620. [\[CrossRef\]](#)
19. Thomassen, H.K.; Cioffi, G.; Gerdt, E.; Einarsen, E.; Midtbø, H.B.; Mancusi, C.; Cramariuc, D. Echocardiographic aortic valve calcification and outcomes in women and men with aortic stenosis. *Heart* **2017**, *103*, 1619–1624. [\[CrossRef\]](#)

20. Weisz, S.H.; Magne, J.; Dulgheru, R.; Caso, P.; Piérard, L.A.; Lancellotti, P. Carotid Artery and Aortic Stiffness Evaluation in Aortic Stenosis. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2014**, *27*, 385–392. [\[CrossRef\]](#)
21. Kablak-Ziembicka, A.; Przewlocki, T.; Tracz, W.; Podolec, P.; Stopa, I.; Kostkiewicz, M.; Sadowski, J.; Mura, A.; Kopeć, G. Prognostic Value of Carotid Intima-Media Thickness in Detection of Coronary Atherosclerosis in Patients with Calcified Aortic Valve Stenosis. *J. Ultrasound Med.* **2005**, *24*, 461–467. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Safar, M.E.; Nilsson, P.M.; Blacher, J.; Mimran, A. Pulse Pressure, Arterial Stiffness, and End-Organ Damage. *Curr. Hypertens. Rep.* **2012**, *14*, 339–344. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Baran, J.; Przewlocki, T.; Podolec, J.; Gryglicka, K.; Badacz, R.; Gackowski, A.; Pieniążek, P.; Legutko, J.; Żmudka, K.; Kablak-Ziembicka, A. Assessment of the Willis circle flow changes with the severity of degenerative aortic stenosis and cognitive impairment. *Kardiol. Pol.* **2021**, *79*, 46–52. [\[PubMed\]](#)
24. Sequí-Domínguez, I.; Cavero-Redondo, I.; Álvarez-Bueno, C.; Pozuelo-Carrascosa, D.P.; De Arenas-Arroyo, S.N.; Martínez-Vizcaíno, V. Accuracy of Pulse Wave Velocity Predicting Cardiovascular and All-Cause Mortality. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 2080. [\[CrossRef\]](#)
25. Zoungas, S.; Asmar, R.P. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2007**, *34*, 647–651. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Saeed, S.; Saeed, N.; Grigoryan, K.; Chowienzyk, P.; Chambers, J.B.; Rajani, R. Determinants and clinical significance of aortic stiffness in patients with moderate or severe aortic stenosis. *Int. J. Cardiol.* **2020**, *315*, 99–104. [\[CrossRef\]](#)
27. Bahlmann, E.; Cramariuc, D.; Saeed, S.; Chambers, J.B.; A Nienaber, C.; Kuck, K.-H.; Lønnebakken, M.T.; Gerdt, E. Low systemic arterial compliance is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality in aortic valve stenosis. *Heart* **2019**, *105*, 1507–1514. [\[CrossRef\]](#)
28. Ungvari, Z.; Tarantini, S.; Donato, A.J.; Galvan, V.; Csiszar, A. Mechanisms of Vascular Aging. *Circ. Res.* **2018**, *123*, 849–867. [\[CrossRef\]](#)
29. Humphrey, J.D.; Harrison, D.G.; Figueroa, C.A.; Lacolley, P.; Laurent, S. Central Artery Stiffness in Hypertension and Aging: A Problem with Cause and Consequence. *Circ. Res.* **2016**, *118*, 379–381. [\[CrossRef\]](#)
30. Janić, M.; Lunder, M.; Šabovič, M. Arterial Stiffness and Cardiovascular Therapy. *BioMed Res. Int.* **2014**, *2014*, 621437. [\[CrossRef\]](#)
31. Musa, T.A.; Uddin, A.; Fairbairn, T.A.; Dobson, L.E.; Sourbron, S.P.; Steadman, C.D.; Motwani, M.; Kidambi, A.; Ripley, D.P.; Swoboda, P.P.; et al. Assessment of aortic stiffness by cardiovascular magnetic resonance following the treatment of severe aortic stenosis by TAVI and surgical AVR. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **2016**, *18*, 37. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Bruschi, G.; Maloberti, A.; Sormani, P.; Colombo, G.; Nava, S.; Vallerio, P.; Casadei, F.; Bruno, J.; Moreo, A.; Merlanti, B. Arterial Stiffness in Aortic Stenosis: Relationship with Severity and Echocardiographic Procedures Response. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* **2017**, *24*, 19–27. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)



Article

Association of Increased Vascular Stiffness with Cardiovascular Death and Heart Failure Episodes Following Intervention on Symptomatic Degenerative Aortic Stenosis

Jakub Baran ^{1,2} , Anna Kablak-Ziembicka ^{1,3} , Paweł Kleczynski ^{1,2} , Ottavio Alfieri ⁴, Łukasz Niewiara ^{2,5} , Rafał Badacz ^{1,2} , Piotr Pieniazek ^{2,6}, Jacek Legutko ^{1,2}, Krzysztof Zmudka ^{1,2}, Tadeusz Przewlocki ^{2,6} and Jakub Podolec ^{1,2,*}

- ¹ Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Prądnicka 80 Str., 31-202 Krakow, Poland; jakub_baran@yahoo.pl (J.B.); kablakziembicka@op.pl (A.K.-Z.); kleczu@interia.pl (P.K.); rbadacz@gmail.com (R.B.); jacek.legutko@uj.edu.pl (J.L.); zmudka@icloud.com (K.Z.)
 - ² The John Paul II Hospital, Prądnicka 80 Str., 31-202 Krakow, Poland; lniewiara@gmail.com (L.N.); kardio@kki.krakow.pl (P.P.); tadeuszprzewlocki@op.pl (T.P.)
 - ³ Noninvasive Cardiovascular Laboratory, The John Paul II Hospital, Prądnicka 80 Str., 31-202 Krakow, Poland
 - ⁴ San Raffaele University Hospital and Alfieri Heart Foundation, 20132 Milan, Italy; alfieri.ottavio@hsr.it
 - ⁵ Department of Emergency Medicine, Faculty of Health Sciences, Jagiellonian University Medical College, 31-126 Krakow, Poland
 - ⁶ Department of Cardiac and Vascular Diseases, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, the John Paul II Hospital, Prądnicka 80 Str., 31-202 Krakow, Poland
- * Correspondence: jakub.podolec@uj.edu.pl; Tel.: +48-12-614-3501



Citation: Baran, J.;

Kablak-Ziembicka, A.; Kleczynski, P.; Alfieri, O.; Niewiara, L.; Badacz, R.; Pieniazek, P.; Legutko, J.; Zmudka, K.; Przewlocki, T.; et al. Association of Increased Vascular Stiffness with Cardiovascular Death and Heart Failure Episodes Following Intervention on Symptomatic Degenerative Aortic Stenosis. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2078. <https://doi.org/10.3390/jcm11082078>

Academic Editor: Paolo Salvi

Received: 1 February 2022

Accepted: 5 April 2022

Published: 7 April 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background. The resistive (RI) and pulsatile (PI) indices are markers of vascular stiffness (VS) which are associated with outcomes in patients with cardiovascular disease. We aimed to assess whether VS might predict incidence of cardiovascular death (CVD) and heart failure (HF) episodes following intervention on degenerative aortic valve stenosis (DAS). Methods. The distribution of increased VS (RI ≥ 0.7 and PI ≥ 1.3) from supra-aortic arteries was assessed in patients with symptomatic DAS who underwent aortic valve replacement (AVR, n = 127) or transcatheter aortic valve implantation (TAVI, n = 119). During a 3-year follow-up period (FU), incidences of composite endpoint (CVD and HF) were recorded. Results. Increased VS was found in 100% of TAVI patients with adverse event vs. 88.9% event-free TAVI patients ($p = 0.116$), and in 93.3% of AVR patients with event vs. 70.5% event-free ($p = 0.061$). Kaplan–Mayer free-survival curves at 1-year and 3-year FU were 90.5% vs. 97.1% and 78% vs. 97.1% for patients with increased vs. lower VS. ($p = 0.014$). In univariate Cox analysis, elevated VS (HR 7.97, $p = 0.04$) and age (HR 1.05, $p = 0.024$) were associated with risk of adverse outcomes; however, both failed in Cox multivariable analysis. Conclusions. Vascular stiffness is associated with outcome after DAS intervention. However, it cannot be used as an independent outcome predictor.

Keywords: vascular stiffness; cardiovascular death; degenerative aortic stenosis; heart failure episodes; pulsatile index; resistive index; aortic valve replacement; transcatheter aortic valve implantation

1. Introduction

Resistive (RI) and pulsatile index (PI) are parameters corresponding to vascular stiffness (VS) which have been investigated in various clinical conditions, including renovascular and coronary atherosclerotic disease, hypertension, diabetes, and heart failure [1,2]. Vascular stiffness is a potential predictor of all-cause mortality, including cardiovascular mortality [3].

According to epidemiological data, even in young patients with increased VS, there is an increased risk of cardiovascular events, which carries with it a higher mortality rate [4]. Development and progression of degenerative aortic valve stenosis (DAS) is driven by

similar factors to those of VS, including aging, atherosclerosis, inflammation, fibrosis, calcification processes, and genetic susceptibility [5–7]. In addition, the data behind genetic predispositions in patients with ischemic heart disease have proven to favor its significant importance in progression of VS [7].

However, it is still unclear whether RI and PI might predict the incidence of cardiovascular death (CVD) and heart failure (HF) episodes following transcatheter (TAVI) or surgical (AVR) intervention on DAS [8].

Therefore, in the present study, we aimed to assess whether VS is associated with outcomes in post-intervention DAS patients.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

The study group comprised 246 consecutive patients with severe symptomatic DAS (aortic valve area, AVA < 1.0 cm²) referred for surgical or interventional treatment. From this group, 119 patients underwent transcatheter aortic valve implantation (TAVI), while 127 patients underwent surgical aortic valve replacement (AVR). Afterwards, patients were followed up for 36 months for the composite endpoint: CVD and HF episodes requiring hospital readmission.

Subjects were eligible if they (1) had preserved left ventricular ejection fraction (LVEF), (2) had never been diagnosed with stroke or transient ischemic attack (TIA), and (3) were ≥40 years of age. The exclusion criteria for both study groups included significant stenosis of any carotid or vertebral artery (exceeding 50% lumen reduction), persistent atrial fibrillation or other severe arrhythmia, significant concomitant valvular diseases, ongoing or recent myocardial infarction (<3 months), hemodynamic instability (NYHA class IV or acute heart failure), aortic dissection, and lack of informed consent.

Prevalence of cardiovascular risk factors including age, sex, hypertension, diabetes, and dyslipidemia was evaluated in compliance with guidelines of the European Society of Cardiology [9,10].

Carotid and vertebral arterial compliance parameters (RI and PI) of vascular stiffness indices and echocardiographic parameters of DAS were assessed. All measurements were done before final Heart Team qualification and performed by sonographers blinded to the subjects' characteristics.

The study protocol was consistent with the requirements of the Helsinki Declaration and approved by the local Institutional Ethics Committee. All subjects gave their informed consent for participation in the study.

2.2. Echocardiographic Study

All patients underwent a complete echocardiographic study in compliance with guidelines of the European Association of Cardiovascular Imaging [11]. Peak velocity and mean gradient across the aortic valve, AVA, and LVEF were assessed in all subjects.

2.3. Arterial Compliance Assessment

High-resolution B-Mode, color Doppler, and pulse Doppler ultrasonography of both carotid and vertebral arteries were performed with an ultrasound machine (TOSHIBA APLIO 450) equipped with a linear-array 5–10 MHz transducer on a patient lying in the supine position with head tilted slightly backward. Examinations were performed by experienced sonographers who were blinded to the subject's characteristics. Data comprised bilateral recording of peak systolic (PSV) and end diastolic velocities (EDV) measured within 1.0 to 1.5 cm of the proximal segment of the internal carotid artery and proximal V2 segment of the vertebral artery.

The averaged values of RI and PI from all assessed segments were calculated for each patient in accordance with the following equations: Resistive Index (RI) = $[(PSV - EDV) / PSV]$, and Pulsatile Index (PI) = $PSV - EDV / [(PSV + 2 \times EDV) / 3]$.

Frequencies of high RI (equal to 0.7 or higher) and high PI (equal to 1.3 or higher) from carotid and vertebral arteries were assessed [12,13].

2.4. Follow-Up Period

During an observation period of up to 36 months, the incidences of CVD and HF episodes were recorded. Cardiovascular disease was defined as fatal ischemic stroke, fatal myocardial infarction, fatal acute heart failure episode, or other CVD (i.e., any sudden or unexpected death unless proven as non-cardiovascular on autopsy). Heart failure episodes were defined as hospitalization for newly diagnosed or exacerbated congestive heart failure requiring administration of intravenous diuretics and/or vasoactive drugs (dopamine, dobutamine, epinephrine, or norepinephrine).

The final follow-up (FU) visit was conducted via telephone with the patient or an appointed family member. For all patients, data regarding patient vital status were obtained from the national health registry at the closing database.

2.5. Statistical Analysis

Data are presented as mean $\pm$ standard deviation or median (interquartile range) for continuous variables and as proportions for categorical variables. Differences between mean values were verified using the Student's *t* test and analysis of variance (ANOVA) test, while frequencies were compared using the chi squared test for independence, as appropriate. Normal distribution of the studied variables was determined using the Shapiro–Wilk test.

We assessed incidence of CVD and HF events in groups classified by high versus low PI and RI using the univariate Cox model, followed by the multivariable age-adjusted Cox models, with $PI \geq 1.3$ and $RI \geq 0.7$ as references [12,13]. We included age, sex, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, previous myocardial infarction (MI), previous percutaneous coronary intervention (PCI), previous coronary artery bypass graft (CABG), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), lower extremity artery disease (LEAD), LVEF, and pre-interventional AVA as factors which are potentially associated with the composite endpoint.

Results of the multivariate Cox proportional hazards analysis were expressed as hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI). A two-sided value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The Kaplan–Mayer survival curves were constructed for groups with high vs. low VS. Statistical analyses were performed with Statistica version 13.3 software (TIBCO Software, Palo Alto, CA, USA) and with R Statistic Language 3.6.3 (R-Core Team, Vienna, Austria) [14].

3. Results

Out of 249 initially screened patients with severe DAS, 246 were eligible for follow-up evaluation. Three patients died from perioperative complications: 2 in the AVR and 1 in the TAVI groups.

Successful AVR was performed in 127 patients having a mean age of 69.3 ± 7.2 years (range: 53–86), including 75 (59.1%) females. Successful TAVI was performed in 119 patients having a mean age of 80.5 ± 5.8 years (range: 58–88), including 85 (71.4%) females.

The distribution of cardiovascular risk factors, including hyperlipidemia ($p = 0.346$), type 2 diabetes mellitus ($p = 0.748$), arterial hypertension ($p = 0.292$), history of previous MI ($p = 0.833$), and previous coronary interventions were similar between the AVR and the TAVI groups. Of note, patients referred for TAVI were older ($p < 0.001$) and more often were female ($p = 0.042$).

Patients with DAS referred for TAVI more frequently presented with symptoms corresponding to class 3 according to the New York Heart Association functional class (NYHA) when compared to AVR group (64.7% vs. 20.5%; $p < 0.001$).

All echocardiographic DAS parameters, as well as LVEF, were similar in both groups. Detailed study group characteristics are presented in Table 1.

Table 1. Study group clinical data.

	AVR Group N = 127	TAVI Group N = 119	p-Value
Demographic data			
Age, years, (SD)	69.3 (7.2)	80.5 (5.8)	<0.001
Female, n (%)	75 (59.1)	85 (71.4)	0.042
Hypertension, n (%)	118 (92.9)	106 (89.1)	0.292
Diabetes, n (%)	43 (33.9)	38 (31.9)	0.748
Dyslipidemia, n (%)	124 (97.6)	118 (99.2)	0.346
Previous MI, n (%)	27 (21.3)	24 (20.2)	0.833
COPD, n (%)	9 (7.1)	14 (11.8)	0.208
Previous PCI, n (%)	31 (24.4)	34 (28.6)	0.459
Previous CABG, n (%)	7 (5.5)	9 (7.6)	0.514
LEAD, n (%)	24 (18.9)	19 (16.0)	0.545
NYHA III vs. I + II, n (%)	26 (20.5)	77 (64.7)	<0.001
Echocardiographic data			
Aortic valve area (cm ²) ± SD	0.80 ± 0.2	0.70 ± 0.2	0.197
Peak aortic velocity (m/s) ± SD	4.76 ± 0.62	4.81 ± 0.68	0.193
Mean aortic gradient (mmHg) ± SD	52.6 ± 15.7	55.3 ± 19.2	0.596
Left ventricular ejection fraction (LVEF) (%) ± SD	61.8 ± 5.8	60.7 ± 7.0	0.368
Vascular stiffness parameters			
Resistive Index, median (Q1;Q3)	0.724 (0.685;0.784)	0.727 (0.714;0.756)	0.501
Pulsatile Index, median (Q1;Q3)	1.394 (1.272;1.650)	1.418 (1.364;1.527)	0.513
Resistive Index ≥ 0.7, n (%)	93 (78.2)	109 (91.6)	<0.001
Pulsatile Index ≥ 1.3, n (%)	93 (78.2)	109 (91.6)	<0.001

Abbreviations: AVR, aortic valve replacement; CABG, coronary artery bypass graft; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LEAD, lower extremities artery disease; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; TAVI, transcatheter aortic valve implantation.

Increased RI ≥ 0.7 and PI ≥ 1.3 were found in 91.6% of DAS patients in the TAVI group vs. 78.2% in the AVR group ($p < 0.001$) (Table 1).

After each valvular intervention, during a mean FU period of 29.3 ± 10.4 months, the composite endpoint occurred in 29 of 119 (24.4%) TAVI patients, including CVD in 21 (17.7%) and non-fatal HF episodes in 8 (6.7%) patients. In AVR patients, the composite endpoint occurred in 15 of 127 (11.8%) patients, including CVD in 7 (5.5%) and non-fatal HF episodes in 8 (6.3%) patients. A detailed comparison of patients with adverse events in TAVI and AVR groups is presented in Table 2.

Among patients with the composite endpoint compared to event-free patients, increased VS parameters (RI ≥ 0.7 and PI ≥ 1.3) were found in 29/29 (100%) vs. 80/90 (88.9%) patients in the TAVI group ($p = 0.116$), and in 14/15 (93.3%) vs. 79/112 (70.5%) in the AVR group ($p = 0.061$). In the entire study group (AVR plus TAVI), patients with increased VS more frequently suffered from a cardiovascular event when compared to patients with lower VS values ($p = 0.011$).

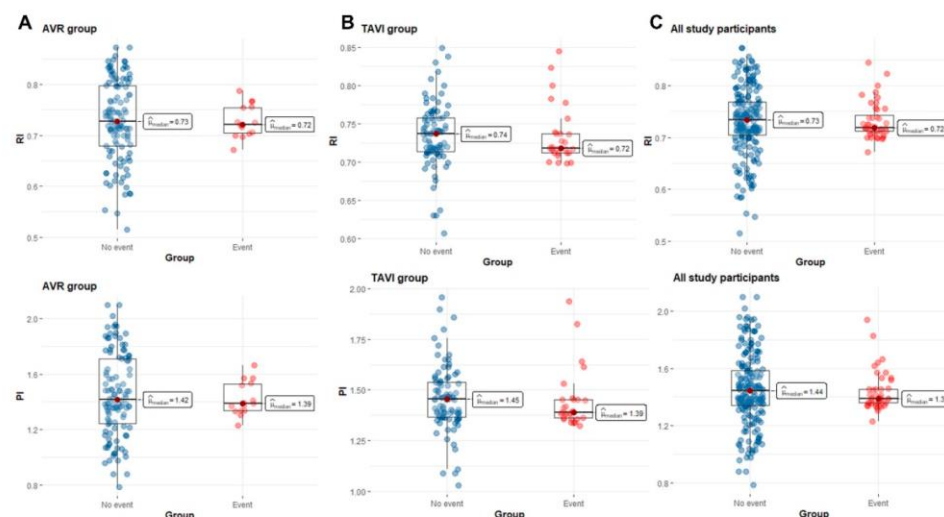
However, there was a large overlap of median and interquartile RI and PI values between event vs. event-free groups (Figure 1).

In the entire study group, Kaplan-Mayer free-survival curves at 1-year and 3-year FU were 90.5% vs. 97.1% and 78% vs. 97.1% for patients with increased VS compared to patients with lower RI and PI values ($p = 0.014$). Additionally, when TAVI and AVR groups were analyzed separately, patients with increased VS had lower free-survival curves when compared to patients with normal RI and PI values; however, this did not reach the level of statistical significance (Figure 2).

Table 2. Comparison of patients with composite endpoint and event-free patients in AVR and TAVI groups.

	AVR Group without Composite Endpoint N = 112	AVR Group with Composite Endpoint N = 15	p-Value	TAVI Group without Composite Endpoint N = 90	TAVI Group with Composite Endpoint N = 29	p-Value
Demographic data						
Age, years, (SD)	69.3 ± 7.2	68.9 ± 7.1	0.952	80.0 ± 5.9	82.3 ± 5.4	0.032
Female, n (%)	65 (58.0)	10 (66.7)	0.523	61 (67.8)	24 (82.8)	0.120
Hypertension, n (%)	103 (92.0)	15 (100)	0.598	78 (86.7)	21 (72.4)	0.349
Diabetes, n (%)	37 (33.0)	6 (40.0)	0.592	28 (31.1)	9 (31.0)	0.994
Dyslipidemia, n (%)	109 (97.3)	15 (100)	1.000	89 (98.9)	28 (96.6)	0.395
Previous MI, n (%)	8 (7.1)	1 (6.7)	0.946	12 (13.3)	2 (6.9)	0.349
COPD, n (%)	27 (24.1)	0 (0)	0.04	18 (20.0)	6 (20.7)	0.934
Previous PCI, n (%)	28 (25.0)	3 (20.0)	0.672	21 (23.3)	12 (41.4)	0.059
Previous CABG, n (%)	6 (5.3)	1 (6.7)	0.835	5 (5.6)	4 (13.8)	0.145
LEAD, n (%)	19 (17.0)	5 (33.3)	0.128	12 (13.3)	7 (24.1)	0.167
NYHA III vs. I + II, n(%)	21 (18.8)	5 (33.3)	0.189	59 (65.6)	18 (62.1)	0.733
Echocardiographic data						
Aortic valve area (cm ²) ± SD	0.80 (0.20)	0.80 (0.27)	0.431	0.69 (0.19)	0.71 (0.22)	0.027
Peak aortic velocity (m/s) ± SD	4.79 (0.61)	4.54 (0.63)	0.296	4.79 (0.64)	4.84 (0.79)	0.064
Mean aortic gradient (mmHg) ± SD	53.0 (15.3)	49.5 (18.6)	0.284	54.7 (16.9)	58.1 (23.3)	0.091
LVEF (%) ± SD	61.7 (5.7)	62.8 (6.9)	0.341	60.7 (6.8)	60.9 (7.9)	0.460
Vascular stiffness parameters						
Resistive Index, median (Q1;Q3)	0.728 (0.678;0.797)	0.722 (0.705;0.755)	0.952	0.737 (0.715;0.758)	0.718 (0.712;0.737)	0.764
Pulsatile Index, median (Q1;Q3)	1.417 (1.242;1.713)	1.390 (1.335;1.526)	0.897	1.454 (1.368;1.538)	1.388 (1.361;1.451)	0.569
Resistive Index ≥ 0.7, n (%)	79 (70.5)	14 (93.3)	0.061	80 (88.9)	29 (100)	0.116
Pulsatile Index ≥ 1.3, n (%)	79 (70.5)	14 (93.3)	0.061	80 (88.9)	29 (100)	0.116

Abbreviations: AVR, aortic valve replacement; CABG, coronary artery bypass graft; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LEAD, lower extremities artery disease; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; TAVI, transcatheter aortic valve implantation; VS, vascular stiffness.

**Figure 1.** Median and interquartile range for mean RI and PI in patients with the composite endpoint and in patients without the endpoint. Panel (A), AVR group; Panel (B), TAVI group; Panel (C), all study participants (AVR and TAVI patients). Abbreviations: PI, pulsatile index; RI, resistive index.

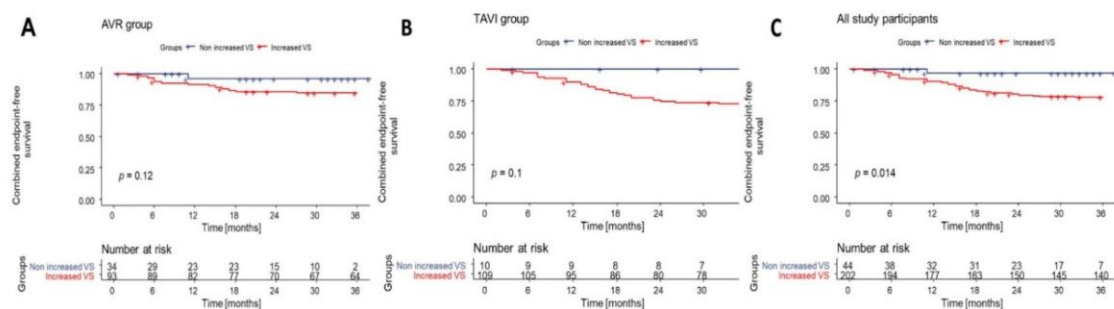


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves showing time-to-event curves for 3-year cumulative survival to cardiovascular death and heart failure episodes dependent on increased vascular stiffness (defined as $RI \geq 0.7$ and $PI \geq 1.3$) compared to non-increased vascular stiffness. Panel (A), AVR group; Panel (B), TAVI group; Panel (C), all study participants (AVR and TAVI patients). Abbreviations: VS, vascular stiffness.

In univariate Cox analysis, factors potentially associated with increased risk of adverse outcomes included elevated VS (HR 7.97, 95% CI 1.10 to 57.9; $p = 0.04$), age (HR 1.05, 95% CI 1.01 to 1.09; $p = 0.024$), female gender (HR 1.90, 95% CI 0.94 to 3.85, $p = 0.074$), LEAD (HR 1.76, 95% CI 0.91 to 3.42; $p = 0.094$), and NYHA class III (HR 1.73, 95% CI 0.96 to 3.13; $p = 0.069$) (Table 3).

Table 3. Univariate and multivariate Cox proportional hazard analysis presenting risk of cardiovascular death and heart failure episodes for increased VS ($RI \geq 0.7$ and $PI \geq 1.3$ in all study group participants).

Variable	Univariate Cox Proportional Hazard Analysis			Multivariate Cox Proportional Hazard Analysis		
	Hazard Ratio	95% Confidence Interval	p-Value	Hazard Ratio	95% Confidence Interval	p-Value
Age	1.05	1.01–1.09	0.024	1.02	0.97–1.06	0.420
Female gender	1.90	0.94–3.85	0.074	1.60	0.79–3.28	0.194
Hypertension	2.31	0.56–9.56	0.246			
Diabetes	1.10	0.59–2.04	0.774			
Dyslipidemia	0.50	0.07–3.61	0.488			
Previous MI	0.54	0.23–1.27	0.156			
COPD	0.69	0.21–2.23	0.534			
Previous PCI	1.41	0.75–2.62	0.284			
Previous CABG	1.94	0.76–4.92	0.163			
LEAD	1.76	0.91–3.42	0.094	2.22	1.12–4.39	0.023
Aortic valve area	0.90	0.20–3.99	0.893			
LVEF	1.00	0.96–1.05	0.943			
NYHA III vs. I + II	1.73	0.96–3.13	0.069	1.56	0.81–3.01	0.183
Increased VS ($RI \geq 0.7$ and $PI \geq 1.3$)	7.97	1.10–57.9	0.04	7.12	0.97–52.5	0.054

Abbreviations: CABG, coronary artery bypass graft; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LEAD, lower extremities artery disease; MI, myocardial infarction; LVEF, left ventricular ejection fraction; PCI, percutaneous coronary intervention; VS, vascular stiffness.

In multivariate Cox proportional hazard analysis, only LEAD (HR 2.22, 95% CI 1.12 to 4.39; $p = 0.023$) showed associations with risk of an adverse event, while increased VS failed to show an independent value (HR 7.12, 95% CI 0.97 to 52.5; $p = 0.054$) (Table 3).

4. Discussion

Our results support the hypothesis that high VS may be associated with risk of CVD and HF episodes in patients who underwent intervention for DAS, and that this risk can be elevated long after the intervention. Our findings are in line with studies by Makkar et al. and Mistiaen et al., who observed fatal cardiovascular events in patients with DAS and preserved LVEF, despite treatment of the valve [15,16].

Interestingly, the prognostic value of HF in patients with a preserved EF (HFpEF) in the TAVI population was presented by Seoudy et al. [17]. Importantly, the postulated multifactorial mechanisms of the HFpEF also may contribute to VS development and progression [18], while microvascular dysfunction underlies pathophysiological mechanisms of both VS and HF episodes despite a preserved systolic left ventricle contractility, constituting the main pathophysiological mechanism of recurrent HF episodes [19].

In the present study, preoperative values of $RI \geq 0.7$ and $PI \geq 1.3$, corresponding to increased VS, were associated with a 7.97-fold risk increase ($p = 0.040$) in univariate Cox proportional hazard analysis and a 7.12-fold risk increase ($p = 0.054$) in the occurrence of the composite endpoint in multivariate analysis. Similarly, Saeed et al. showed that event-free survival was significantly lower in patients with $PWV \geq 10$ m/s when compared to those with lower PWV ($p = 0.015$); however, they observed an impact of PWV on all-cause mortality only in univariate Cox analysis (HR 1.80, 95% CI 1.14 to 2.83; $p = 0.012$) and not in multivariate analysis (HR 0.91, 95% CI 0.48 to 1.74, $p = 0.778$) [20].

In patients who underwent AVR for symptomatic DAS, increased left ventricular filling pressures were associated with cardiovascular mortality after AVR [21].

Similarly, in TAVI patients, VS is proposed as an important risk factor for adverse outcomes [22,23].

Tanaka et al. assessed the impact of pre-procedural brachial-ankle pulse wave velocity (PWV) on 1-year post-TAVI adverse outcomes in a group of 161 patients with severe DAS [22]. In the group with increased PWV , the incidence of all-cause death and re-hospitalization related to HF episodes was 3.42-fold greater (95% CI 1.62 to 7.85; $p = 0.002$) when compared to that of patients with lower PWV values [22]. Broyd et al. indicated an optimum cut-off for PWV higher than 11 m/s to be the only predictor of 1-year mortality following TAVI in 186 patients (OR 3.57, 95% CI 1.36–9.42, $p = 0.01$) associated with survival (log-rank $p = 0.04$) [23]. In line with these studies, our results indicate an important role for VS in the prediction of event-free survival at 1-year and 3-year FU, which were 90.5% vs. 97.1% and 78% vs. 97.1% for patients with increased VS when compared to patients with lower RI and PI values ($p = 0.014$).

Some researchers have investigated further, comparing VS parameters after DAS intervention. Musa et al. compared the impact of TAVI and AVR on VS as measured with PWV . They found that there was a further significant increase in PWV parameters following AVR at the 6-month FU, while in the TAVI arm, the postprocedural PWV increase did not reach the level of statistical significance [24]. However, in a TAVI population, Terentes-Printzios et al. showed that the arterial system exhibited increased stiffness in response to acute relief of the obstruction following intervention, which was retained in the long term [25]. Of note, in this high-risk subset of patients, such as patients referred for TAVI, the intervention on the valve has a beneficial effect on supra-aortic artery flow parameters during the orthostatic stress test, resulting from the alleviated obstruction to cerebral in-flow [26]. On the other hand, Cantürk et al. did not observe a significant change in PWV values following AVR [27].

In our study, we did not find a relationship between pre-interventional VS values and the NYHA class symptoms to the support findings of Kidher et al., which showed that PWV was an independent predictor of NYHA class pre-operatively (OR 8.3, 95% CI 2.27 to 33.33) and post-operatively (OR 14.44, 95% CI 1.49 to 139.31) [28]. Of interest, the baseline NYHA class (OR 1.02, 95% CI 1.005 to 1.041, $p = 0.041$) may be an independent predictor of improvement in PWV following AVR [28].

Our study shows the limitations of using VS parameters in daily clinical practice. The main disadvantage in result interpretation is the large overlap in median RI and PI values between groups with adverse events when compared to those without (Figure 1). A potential explanation for this finding is the presence of multifactorial associations between VS, traditional, and non-traditional cardiovascular risk factors [13,29].

Therefore, more data are required from studies in a larger scaled population to determine the role of VS in predicting outcome following aortic valve interventions. Recently published data from the OCEAN Japanese multicenter registry including 2588 patients who underwent TAVI demonstrated that male sex, body mass index, Clinical Frailty Scale, atrial fibrillation, peripheral artery disease, prior cardiac surgery, serum albumin level, renal function, and presence of pulmonary disease were independent predictors of 1-year mortality following TAVI [30]. However, in the registry of Yamamoto et al., arterial compliance was not investigated at all. Similarly, our present study showed LEAD to be an independent risk factor for CVD and HF episodes following aortic valve intervention. In summary, the Heart Team is at the center of the decision-making process in patients with DAS [31–33]. The gathered experience indicates that a multidimensional and multidisciplinary pre-procedural work-up in patients with severe DAS, including a thorough assessment of coexisting disorders, results in an optimal treatment strategy and can be associated with a superior prognosis when compared to conservative medical management [31–33].

Accordingly, future studies are required to elucidate whether routine VS assessment should be incorporated as an additional parameter in this risk stratification model.

Seoudy et al. showed the clinical importance of a potential role in routine assessment of patients with HFpEF using the novel diagnostics algorithm (HFA-PEFF score) among the DAS population [17], where the same VS advancement score could be beneficial for better patient monitoring and treatment.

5. Conclusions

Our data demonstrates that VS is common in patients with severe DAS. We have demonstrated that increased VS can be a predictor of post-procedure outcome. In patients with $PI \geq 1.3$ or $RI \geq 0.7$, there is an increased risk of cardiovascular death and heart failure episodes despite intervention on the aortic valve (AVR or TAVI). However, huge the large overlap of RI and PI values between patients with or without adverse events during follow-up may limit the clinical value of routine vascular stiffness assessment.

Author Contributions: Conceptualization, J.B., P.K., A.K.-Z. and J.P.; data curation, J.B., L.N., R.B., P.P., J.L. and K.Z.; formal analysis, L.N., J.P. and P.P.; funding acquisition, A.K.-Z. and J.P.; investigation, P.K., L.N., R.B., P.P. and A.K.-Z.; methodology, J.B., L.N., R.B., T.P. and A.K.-Z.; project administration, K.Z.; resources, J.B. and T.P.; software, J.B. and L.N.; supervision, A.K.-Z.; validation, O.A., J.L. and K.Z.; visualization, J.B., L.N. and R.B.; writing—original draft, J.B., P.K. and J.P.; writing—review and editing, O.A., J.L., K.Z., T.P. and A.K.-Z. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by grants from the Jagiellonian University (grant numbers: N41/DBS/000038 and N41/DBS/000437).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Ethics Committee of the Jagiellonian University (KBET/118/B/2014 and KBET/1072.6120.148.2018).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Kablak-Ziembicka, A.; Rosławiecka, A.; Badacz, R.; Sokółowski, A.; Rzeźnik, D.; Trystuła, M.; Musiałek, P.; Przewłocki, T. Simple clinical scores to predict blood pressure and renal function response to renal artery stenting for atherosclerotic renal artery stenosis. *Pol. Arch. Intern. Med.* **2020**, *130*, 953–959. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Wielicka, M.; Neubauer-Geryk, J.; Kozera, G.; Bieniaszewski, L. Clinical application of pulsatility index. *Med. Res. J.* **2020**, *52*, 201–210. [\[CrossRef\]](#)
- Sutton-Tyrrell, K.; Najjar, S.S.; Boudreau, R.M.; Venkitachalam, L.; Kupelian, V.; Simonsick, E.M.; Havlik, R.; Lakatta, E.G.; Spurgeon, H.; Kritchevsky, S.; et al. Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* **2005**, *111*, 3384–3390. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Nilsson, P.M.; Boutouyrie, P.; Cunha, P.; Kotsis, V.; Narkiewicz, K.; Parati, G.; Rietzschel, E.; Scuteri, A.; Laurent, S. Early vascular ageing in translation: From laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J. Hypertens.* **2013**, *31*, 1517–1526. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Yan, A.T.; Koh, M.; Chan, K.K.; Guo, H.; Alter, D.A.; Austin, P.C.; Tu, J.V.; Wijeyesundera, H.C.; Ko, D.T. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis: The CANHEART Aortic Stenosis Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *69*, 1523–1532. [\[CrossRef\]](#)
- Podolec, J.; Baran, J.; Siedlinski, M.; Urbanczyk, M.; Krupinski, M.; Bartus, K.; Niewiara, L.; Podolec, M.; Guzik, T.; Tomkiewicz-Pajak, L.; et al. Serum rantes, transforming growth factor- β 1 and interleukin-6 levels correlate with cardiac muscle fibrosis in patients with aortic valve stenosis. *J. Physiol. Pharmacol.* **2018**, *69*, 615–623. [\[CrossRef\]](#)
- Severino, P.; D'Amato, A.; Prosperi, S.; Magnocavallo, M.; Mariani, M.V.; Netti, L.; Birtolo, L.I.; De Orchi, P.; Chimenti, C.; Maestrini, V.; et al. Potential Role of eNOS Genetic Variants in Ischemic Heart Disease Susceptibility and Clinical Presentation. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **2021**, *8*, 116. [\[CrossRef\]](#)
- Gardikioti, V.; Terentes-Printzios, D.; Iliopoulos, D.; Aznaouridis, K.; Sigala, E.; Tsioufis, K.; Vlachopoulos, C. Arterial biomarkers in the evaluation, management, and prognosis of aortic stenosis. *Atherosclerosis* **2021**, *332*, 1–15. [\[CrossRef\]](#)
- Mach, F.; Baigent, C.; Catapano, A.L.; Koskinas, K.C.; Casula, M.; Badimon, L.; Chapman, M.J.; De Backer, G.G.; Delgado, V.; Ference, B.A.; et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* **2020**, *41*, 111–188. [\[CrossRef\]](#)
- Williams, B.; Mancia, G.; Spiering, W.; Agabiti Rosei, E.; Azizi, M.; Burnier, M.; Clement, D.L.; Coca, A.; de Simone, G.; Dominiczak, A.; et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* **2018**, *36*, 1953–2041. [\[CrossRef\]](#)
- Baumgartner, H.; Hung, J.; Bermejo, J.; Chambers, J.B.; Edvardsen, T.; Goldstein, S.; Lancellotti, P.; LeFebvre, M.; Miller, F., Jr.; Otto, C.M. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2017**, *30*, 372–392. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Frauchiger, B.; Schmid, H.P.; Roedel, C.; Moosmann, P.; Staub, D. Comparison of carotid arterial resistive indices with intima-media thickness as sonographic markers of atherosclerosis. *Stroke* **2001**, *32*, 836–841. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Baran, J.; Kleczyński, P.; Niewiara, L.; Podolec, J.; Badacz, R.; Gackowski, A.; Pieniążek, P.; Legutko, J.; Żmudka, K.; Przewłocki, T.; et al. Importance of Increased Arterial Resistance in Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Risk Factors and Degenerative Aortic Stenosis. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2109. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Robin, X.; Turck, N.; Hainard, A.; Tiberti, N.; Lisacek, F.; Sanchez, J.C.; Müller, M. pROC: An open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinf.* **2011**, *12*, 77. [\[CrossRef\]](#)
- Makkar, R.R.; Thourani, V.H.; Mack, M.J.; Kodali, S.K.; Kapadia, S.; Webb, J.G.; Yoon, S.H.; Trento, A.; Svensson, L.G.; Herrmann, H.C. PARTNER 2 Investigators. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 799–809. [\[CrossRef\]](#)
- Mistiaen, W.P.; Van Cauwelaert, P.; Muylaert, P.; Wuyts, F.; Bortier, H. Risk factors for congestive heart failure after aortic valve replacement with a Carpentier-Edwards pericardial prosthesis in the elderly. *J. Heart Valve Dis.* **2005**, *14*, 774–779.
- Seoudy, H.; von Eberstein, M.; Frank, J.; Thomann, M.; Puehler, T.; Lutter, G.; Lutz, M.; Bramlage, P.; Frey, N.; Saad, M.; et al. HFA-PEFF score: Prognosis in patients with preserved ejection fraction after transcatheter aortic valve implantation. *ESC Heart Fail.* **2022**, *9*, 1071–1079. [\[CrossRef\]](#)
- Severino, P.; D'Amato, A.; Prosperi, S.; Fanisio, F.; Birtolo, L.I.; Costi, B.; Netti, L.; Chimenti, C.; Lavalle, C.; Maestrini, V.; et al. Myocardial Tissue Characterization in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Histopathology and Cardiac Magnetic Resonance Findings to Therapeutic Targets. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 7650. [\[CrossRef\]](#)
- Kontogeorgos, S.; Thunström, E.; Pivodic, A.; Dahlström, U.; Fu, M. Prognosis and outcome determinants after heart failure diagnosis in patients who underwent aortic valvular intervention. *ESC Heart Fail.* **2021**, *8*, 3237–3247. [\[CrossRef\]](#)
- Saeed, S.; Saeed, N.; Grigoryan, K.; Chowienczyk, P.; Chambers, J.B.; Rajani, R. Determinants and clinical significance of aortic stiffness in patients with moderate or severe aortic stenosis. *Int. J. Cardiol.* **2020**, *315*, 99–104. [\[CrossRef\]](#)

21. Thaden, J.J.; Balakrishnan, M.; Sanchez, J.; Adigun, R.; Nkomo, V.T.; Eleid, M.; Dahl, J.; Scott, C.; Pislaru, S.; Oh, J.K.; et al. Left ventricular filling pressure and survival following aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Heart* **2020**, *106*, 830–837. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Tanaka, T.; Asami, M.; Yahagi, K.; Ninomiya, K.; Okuno, T.; Horiuchi, Y.; Komiyama, K.; Tanaka, J.; Yokozuka, M.; Miura, S.; et al. Prognostic impact of arterial stiffness following transcatheter aortic valve replacement. *J. Cardiol.* **2021**, *78*, 37–43. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Broyd, C.J.; Patel, K.; Pugliese, F.; Chehab, O.; Mathur, A.; Baumbach, A.; Ozkor, M.; Kennon, S.; Mullen, M. Pulse wave velocity can be accurately measured during transcatheter aortic valve implantation and used for post-procedure risk stratification. *J. Hypertens.* **2019**, *37*, 1845–1852. [\[CrossRef\]](#)
24. Musa, T.A.; Uddin, A.; Fairbairn, T.A.; Dobson, L.E.; Sourbron, S.P.; Steadman, C.D.; Motwani, M.; Kidambi, A.; Ripley, D.P.; Swoboda, P.P.; et al. Assessment of aortic stiffness by cardiovascular magnetic resonance following the treatment of severe aortic stenosis by TAVI and surgical AVR. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **2016**, *18*, 37. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Terentes-Printzios, D.; Gardikioti, V.; Aznaouridis, K.; Latsios, G.; Drakopoulou, M.; Siasos, G.; Oikonomou, E.; Tsigkou, V.; Xanthopoulou, M.; Vavuranakis, M.; et al. The impact of transcatheter aortic valve implantation on arterial stiffness and wave reflections. *Int. J. Cardiol.* **2021**, *323*, 213–219. [\[CrossRef\]](#)
26. Kleczyński, P.; Petkow Dimitrow, P.; Dziewierz, A.; Surdacki, A.; Dudek, D. Transcatheter aortic valve implantation improves carotid and vertebral arterial blood flow in patients with severe aortic stenosis: Practical role of orthostatic stress test. *Clin. Cardiol.* **2017**, *40*, 492–497. [\[CrossRef\]](#)
27. Cantürk, E.; Çakal, B.; Karaca, O.; Omaygenç, O.; Salihi, S.; Özyüksel, A.; Akçevin, A. Changes in Aortic Pulse Wave Velocity and the Predictors of Improvement in Arterial Stiffness Following Aortic Valve Replacement. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2017**, *23*, 248–255. [\[CrossRef\]](#)
28. Kidher, E.; Harling, L.; Ashrafian, H.; Naase, H.; Francis, D.P.; Evans, P.; Athanasiou, T. Aortic stiffness as a marker of cardiac function and myocardial strain in patients undergoing aortic valve replacement. *J. Cardiothorac. Surg.* **2014**, *91*, 2. [\[CrossRef\]](#)
29. Baran, J.; Podolec, J.; Tomala, M.; Nawrotek, B.; Niewiara, L.; Gackowski, A.; Przewłocki, T.; Żmudka, K.; Kablak-Ziembicka, A. Increased risk profile in the treatment of patients with symptomatic degenerative aortic valve stenosis over the last 10 years. *Adv. Interv. Cardiol.* **2018**, *14*, 276–284. [\[CrossRef\]](#)
30. Yamamoto, M.; Otsuka, T.; Shimura, T.; Yamaguchi, R.; Adachi, Y.; Kagase, A.; Tokuda, T.; Yashima, F.; Watanabe, Y.; Tada, N.; et al. Clinical risk model for predicting 1-year mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Cath. Cardiovasc. Interv.* **2021**, *97*, E544–E551. [\[CrossRef\]](#)
31. Jonik, S.; Marchel, M.; Pedzich-Placha, E.; Huczek, Z.; Kochman, J.; Ścisło, P.; Czub, P.; Wilimski, R.; Hendzel, P.; Opolski, G.; et al. Heart Team for Optimal Management of Patients with Severe Aortic Stenosis-Long-Term Outcomes and Quality of Life from Tertiary Cardiovascular Care Center. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 5408. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Pighi, M.; Giovannini, D.; Scarsini, R.; Piazza, N. Diagnostic Work-Up of the Aortic Patient: An Integrated Approach toward the Best Therapeutic Option. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 5120. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Ciardetti, N.; Ciatti, F.; Nardi, G.; Di Muro, F.M.; Demola, P.; Sottili, E.; Stolcova, M.; Ristalli, F.; Mattesini, A.; Meucci, F.; et al. Advancements in Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Focused Update. *Medicina* **2021**, *57*, 711. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)



Article

Serum and vascular stiffness biomarkers associated with the severity of degenerative aortic valve stenosis and cardiovascular outcomes

Jakub Baran ^{1,2}, Łukasz Niewiara ^{1,2,3}, Jakub Podolec ^{1,2}, Mateusz Siedliński ⁴, Ewelina Józefczuk ⁴, Anna Bernacik ^{1,2}, Rafał Badacz ^{1,2}, Tadeusz Przewłocki ^{2,5}, Piotr Pieniążek ^{2,5}, Krzysztof Żmudka ^{1,2}, Jacek Legutko ^{1,2}, and Anna Kablak-Ziembicka ^{1,2,6*}

- ¹ The John Paul II Hospital, Prądnicka 80, 31-202 Krakow, Poland ; jakub_baran@yahoo.pl (J.B.); jakub.podolec@uj.edu.pl (J.P.); abernacik@gmail.com (A.B.); rbadacz@gmail.com (R.B.); zmudka@icloud.com (K.Z.); jacek.legutko@uj.edu.pl (J.L.)
- ² Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Św. Anny 12, 31-008 Krakow, Poland
- ³ Department of Emergency Medicine, Faculty of Health Sciences, Jagiellonian University Medical College, Michałowskiego 12, 31-126 Krakow, Poland; lniewiara@gmail.com (Ł.N.)
- ⁴ Department of Internal and Agricultural Medicine, Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College, Skarbowa 1, 31-121 Krakow, Poland; mateusz.siedlinski@uj.edu.pl (M.S.); ewelina.jozefczuk@doctoral.uj.edu.pl (E.J.)
- ⁵ Department of Cardiac and Vascular Diseases, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, John Paul II Hospital, Prądnicka 80, 31-202 Krakow, Poland; kardio@kki.krakow.pl (P.P.); tadeuszprzewlocki@op.pl (T.P.)
- ⁶ Noninvasive Cardiovascular Laboratory, John Paul II Hospital, Prądnicka 80, 31-202 Krakow, Poland
- * Correspondence: kablakziembicka@op.pl (A.K.-Z.)

Citation: Serum and vascular stiffness biomarkers associated with the severity of degenerative aortic valve stenosis and cardiovascular outcomes. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **2021**, *8*, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>

Academic Editor(s):

Received: date
Accepted: date
Published: date

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Citation: Baran, J.; Niewiara, Ł.; Podolec, J.; Siedliński, M.; Józefczuk, E.; Bernacik, A.; Badacz, R.; Przewłocki, T.; Pieniążek, P.; Żmudka, K.; et al.

Abstract: Background: Although degenerative aortic valve stenosis (DAS) is the most prevalent growth-up congestive heart valve disease, still it is little known about relationships between DAS severity, vascular stiffness (VS), echocardiographic parameters, and serum biomarkers in patients undergoing transcatheter (TAVR), or surgical aortic valve replacement (SAVR). The objective of this study was to identify biomarkers associated with DAS severity, and those that are associated with cardiovascular death (CVD) and episodes of chronic heart failure (CHF) exacerbation. Methods: 137 patients with initially moderate-to-severe DAS were prospectively evaluated for the relationship between DAS severity, baseline VS and serum biomarkers, and followed-up for 48-months. On admission, uPAR, GDF-15, Gal-3, IL-6Rα, ET-1, PCSK9, RANTES/CCL5, NT-proBNP, and hs-TnT were collected in all patients. Results: DAS severity showed correlations with IL-6Rα ($r=0.306, p<0.001$), uPAR ($r=0.184, p=0.032$), and NT-proBNP ($r=-0.389, p<0.001$). Levels of ET-1 and Gal-3 were strongly correlated with VS parameters ($r=0.674, p<0.001$; $r=0.724, p<0.001$). Out of 137 patients, 20 were referred to TAVR, 88 to SAVR, and 29 to OMT. In TAVR patients, the highest levels of ET-1, Gal-3 and VS were found as compared to other patients. The highest incidence of CVD was observed in patients who underwent TAVR (35%), compared to SAVR (8%) and OMT (10.3%) ($p=0.004$). In a multivariate Cox proportional hazard analysis, ET-1 occurred predictive of CVD risk (HR 25.1, $p=0.047$), while Gal-3 >11.5 ng/mL increased risk by 12% of CHF exacerbation episodes requiring hospital admission. Conclusions: Our study indicated ET-1 and Gal-3 levels that may be associated with the outcomes in patients with DAS.

Keywords: degenerative aortic valve stenosis; serum biomarkers; surgical aortic valve replacement; transcatheter aortic valve replacement; vascular stiffness

1. Introduction

Degenerative aortic valve stenosis (DAS) is the most prevalent growth-up heart valve disease [1,2]. Late presentation of symptoms related to the development of severe DAS is inevitably associated with a higher complication rate and unfavorable outcomes resulting from the concomitant comorbidity [3,4].

Echocardiography remains the gold standard for diagnosis and evaluation of DAS severity, carrying interventional recommendations for the surgical (SAVR), or transcatheter aortic valve replacement (TAVR) [1]. However, echocardiographic parameters give little insight into DAS pathophysiology and have poor predictive value for the rate of progression from early- to late-stage disease, and cardiovascular outcomes [5].

Herein, a contemporary approach to stratify cardiovascular risk and timing of intervention could be improved through the implementation of more complex work-up. Further research might be focused on the evaluation of serum biomarkers associated with calcific DAS, and imaging modalities, like magnetic resonance imaging, 3D printing, or vascular stiffness (VS) parameters [5,6,7,8].

This attitude seems reasonable, since pathologic mineralization of valve leaflets in calcific DAS involves complex relationships with both innate and adaptive immunity [9]. It was previously observed that the increased expression of tumor necrosis factor- α (TNF- α), Interleukin 6 and its membrane receptor alpha (IL-6R α) identified in the calcified aortic valve leaflets, initiate an osteogenic process, and the mineralization of valve interstitial cells [10,11]. The later induces over-production of leukotrienes, which may further amplify the inflammatory response in DAS [12]. More recent studies indicate a role of novel soluble biomarkers in the calcification process [13,14].

On the other hand, an inevitable DAS progression leads to the myocardial damage and the left ventricle remodeling through the changes in the cellular architecture of the myocardium, hypertrophy and eventually cardiomyocyte death. Few circulating biomarkers produced by cardiac tissue correlate with a myocardial damage, including plasma B-type natriuretic peptide, growth/differentiation factor-15 (GDF-15), Endothelin 1 (ET-1), and cardiac troponin [15,16,17].

Although many research studies are running, still there is little known about relationships between DAS severity, VS, echocardiographic parameters, and serum biomarkers in patients referred to SAVR, or TAVR.

Therefore, the objective of this study was to identify biomarkers associated with DAS severity, and those that are associated with cardiovascular death (CVD) and episodes of chronic heart failure (CHF) exacerbation.

2. Materials and Methods

2.1. Study population

The study group comprised 137 consecutive patients with moderate-to-severe DAS (aortic valve area, AVA < 1.5 cm²) admitted to complex diagnostic work-up before referral to SAVR, or TAVR. Additional inclusion criteria were left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq$ 50%, and negative history of stroke or transient ischemic attack (TIA).

The exclusion criteria included: significant stenosis of any carotid or vertebral artery (exceeding 50% lumen reduction), persistent atrial fibrillation or other severe arrhythmia, concomitant mitral valve diseases, newly diagnosed or recent myocardial infarction (< 3 months), hemodynamic instability, aortic dissection, and lack of informed consent.

On admission, all patients underwent evaluation for cardiovascular risk factors, echocardiographic study, examination of carotid and vertebral arteries for the assessment of vascular stiffness parameters, as well as biochemical blood tests for serum biomarkers. Serum biomarkers included GDF-15, ET-1, IL-6R α , urokinase activator receptor (uPAR), galectin-3 (Gal-3), pro-protein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9), chemokine ligand 5 (RANTES/CCL5), N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), and high-sensitivity troponin T (hs-TnT).

Basing on the collected data, patients were referred to the intervention on the valve (TAVR or SAVR), or in case of moderate DAS, they were referred to the observational group with tight follow-up evaluation for symptom occurrence and progression to severe DAS (Figure 1).

Incidence of cardiovascular adverse events, including CVD and hospital re-admissions for exacerbation of CHF were recorded prospectively during 48 months follow-up period.

The study protocol was consistent with the requirements of the Helsinki Declaration and approved by the local Institutional Ethics Committee (KBET/118/B/2014 and KBET/1072.6120.148.2018). All patients signed the informed consent to participate in the study.

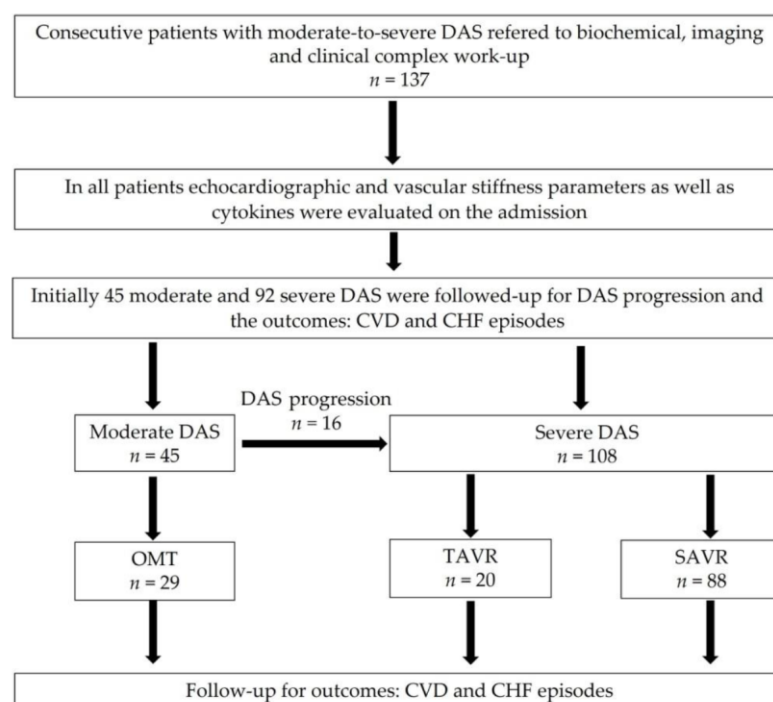


Figure 1. Study flowchart. Abbreviations: CHF, chronic heart failure; CVD, cardiovascular death; DAS, degenerative aortic stenosis; OMT, optimal medical treatment

2.2. Cardiovascular risk factors

Prevalence of cardiovascular risk factors, such as age, gender, hypertension, hyperlipidemia, smoking habit, and diabetes mellitus was evaluated in compliance with guidelines of the European Society of Cardiology [18,19]. Echocardiographic parameters were measured by ultrasonographers blinded to subject's characteristics.

2.3. Echocardiographic study

All patients underwent a complete echocardiographic evaluation in compliance with guidelines of the European Association of Cardiovascular Imaging [20].

2.4. Vascular stiffness assessment

VS parameters, including Resistive and Pulsatile indices (RI, PI) were evaluated with a high-resolution B-Mode, color Doppler, and pulse Doppler ultrasonography of both

carotid and vertebral arteries with an ultrasound machine (TOSHIBA APLIO 450) equipped with a linear-array 5-10 MHz transducer on a patient lying in the supine position with head tilted slightly backward. Bilateral peak-systolic (PSV) and the end-diastolic (EDV) velocities were measured within internal carotid artery and proximal V2 segment of the vertebral artery. RI and PI indices were evaluated according to mathematical formula: Resistive Index (RI) = $[\text{PSV} - \text{EDV}/\text{PSV}]$, and Pulsatile Index (PI) = $\text{PSV} - \text{EDV}/[(\text{PSV} + 2 \times \text{EDV})/3]$. Carotid and vertebral arterial flow parameters were measured by ultrasonographers blinded to subject's characteristics.

2.5. Cytokines assessment

Fasting blood was collected from an antecubital vein and placed in a tube. Within 30 minutes of blood collection, plasma was centrifuged for 15 minutes at $1600 \times g$ at 4°C . Collected serum aliquots were immediately stored at $\leq -70^{\circ}\text{C}$ until analysis. Concentration of proteins in serum was measured using commercially available ELISA kits according to manufacturer instructions (no.DRN00B (RANTES/CCL5), DPC900 (PCSK9), DET100 (Endothelin 1) and DR600 (IL6R alpha) from R&D Systems and BMS279-4 (Galectin-3), EHGF15 (GDF-15) and EHPLAUR (uPAR) from ThermoFisher Scientific). Final absorbance readings were obtained using Synergy H4 Hybrid Multi-Mode Microplate Reader (Biotek, USA).

2.6. Follow-up period

During an observation period of 48 months, aortic valve progression and the incidence of combined end-point defined as CVD and/or exacerbation episodes of CHF were recorded. CVD was defined as fatal (ischemic stroke, myocardial infarction, acute heart failure episode), or other CVD (i.e., any sudden or unexpected death unless proven as non-cardiovascular on autopsy). CHF episodes were defined as hospitalization for newly diagnosed exacerbated CHF requiring administration of intravenous diuretics and/or vasoactive drugs (dopamine, dobutamine, epinephrine, or norepinephrine).

The final follow-up (FU) visit was performed as telephone visit with the patient or mandated family member. For all patients, data regarding patient vital status were obtained from the national health registry at the closing database.

2.7. Statistical analysis

Data are presented as mean $\pm$ standard deviation or median [interquartile range] for continuous variables and as proportions for categorical variables. Normal distribution of the studied variables was determined by the Shapiro-Wilk test. Differences between mean values were verified using the Student's t-test and Analysis of Variance (ANOVA) test, while frequencies were compared using the Chi-squared test for independence, as appropriate.

A univariate Cox proportional hazards analysis was used to determine for CVD and CHF exacerbation episodes risk factors, including traditional cardiovascular risk factors, echocardiographic and VS parameters, and serum biomarkers. For those parameters reaching a p-value of less than 0.1, a multivariate Cox proportional hazards analysis was performed. For continuous variables we tried a ROC-determined biomarker cut-points.

Statistical analyses were performed with Statistica version 13.3 software (TIBCO Software, Palo Alto, CA, USA) and with R Studio 3.6.3 [21].

3. Results

3.1. Baseline patients' characteristics

Out of 137 consecutive patients admitted with intention of TAVR or SAVR, as a result of a complex diagnostic work-up, severe DAS ($\text{AVA} < 1.0 \text{ cm}^2$) was confirmed in 92 patients, while in 45 patients, DAS was classified as moderate (AVA between 1.01 and 1.5 cm^2).

Patients with severe vs moderate DAS did not differ with regard to cardiovascular risk factors distribution, except from hyperlipidemia ($p = 0.04$), and lower extremities arterial disease (LEAD) ($p = 0.034$), Table 1. There were significant differences with respect to echocardiographic parameters, like aortic valve gradients, left ventricle walls thickness, and LVEF, as well as symptoms in a higher New York Heart Association Functional Class (NYHA) between moderate and severe DAS (Table 1). There was a trend to difference in baseline VS parameters. Significant differences in median levels of ET-1 ($p = 0.001$), IL-6R α ($p < 0.001$), NT-pro-BNP ($p = 0.004$), and uPAR ($p = 0.031$) were observed between patients with moderate vs severe DAS (Table 1).

Table 1. Baseline study groups characteristics.

	All study participants N = 137	Moderate DAS N = 45	Severe DAS N = 92	p – value*
Demographic data				
Age, years, $\pm$ SD	69.5 $\pm$ 8.5	69.2 $\pm$ 8.37	69.7 $\pm$ 8.66	0.727
BMI, $\pm$ SD	29.6 $\pm$ 5.60	30.9 $\pm$ 5.28	28.9 $\pm$ 5.69	0.062
Female, n (%)	67 (48.9%)	25 (55.6%)	42 (45.7%)	0.364
Hypertension, n (%)	130 (94.9%)	44 (97.8%)	44 (97.8%)	0.426
Diabetes, n (%)	40 (29.2%)	13 (28.9%)	27 (29.3%)	1.000
Hyperlipidemia, n (%)	132 (96.4%)	41 (91.1%)	91 (98.9%)	0.040
Paroxysmal atrial fibrillation, n (%)	21 (15.4%)	7 (15.6%)	14 (15.4%)	1.000
Smoking history, n (%)	36 (26.3%)	12 (26.7%)	24 (26.1%)	1.000
Previous MI, n (%)	11 (8.03%)	2 (4.44%)	9 (9.78%)	0.339
COPD, n (%)	11 (8.03%)	5 (11.1%)	6 (6.52%)	0.504
CAD, n (%)**	45 (32.8%)	17 (37.8%)	28 (30.4%)	0.545
Previous PCI, n (%)	28 (20.4%)	13 (28.9%)	15 (16.3%)	0.136
Previous CABG, n (%)	2 (1.46%)	1 (2.22%)	1 (1.09%)	0.551
LEAD, n (%)	27 (19.7%)	14 (31.1%)	13 (14.1%)	0.034
Clinical symptom				
NYHA III vs I-II, n (%)	29 (21.2%)	1 (2.22%)	28 (30.4%)	<0.001
Echocardiographic data				
Aortic valve area (cm ²) $\pm$ SD	0.94 $\pm$ 0.31	1.28 $\pm$ 0.24	0.77 $\pm$ 0.17	<0.001
Peak aortic velocity (m/s) $\pm$ SD	4.29 $\pm$ 0.86	3.46 $\pm$ 0.57	4.70 $\pm$ 0.67	<0.001
Mean aortic gradient (mmHg) $\pm$ SD	47.6 $\pm$ 19.8	28.9 $\pm$ 9.91	56.7 $\pm$ 16.9	<0.001
LVEF (%) $\pm$ SD	62.8 $\pm$ 7.33	64.7 $\pm$ 7.37	61.9 $\pm$ 7.17	0.038
LVEDD (mm) $\pm$ SD	47.4 $\pm$ 5.12	47.7 $\pm$ 4.87	47.2 $\pm$ 5.27	0.598
IVS thickness in diastole (mm) $\pm$ SD	13.5 $\pm$ 2.18	12.7 $\pm$ 1.72	14.0 $\pm$ 2.27	<0.001
PW thickness in diastole (mm) $\pm$ SD	12.0 $\pm$ 1.73	11.6 $\pm$ 1.48	12.2 $\pm$ 1.81	0.040
Left atrium (cm ²) $\pm$ SD	24.4 $\pm$ 4.65	24.4 $\pm$ 5.18	24.5 $\pm$ 4.37	0.967
e' medial velocity (cm/s) $\pm$ SD	6.71 $\pm$ 1.85	7.67 $\pm$ 1.67	6.21 $\pm$ 1.76	0.024
e' lateral velocity (cm/s) $\pm$ SD	7.49 $\pm$ 2.59	7.94 $\pm$ 1.98	7.27 $\pm$ 2.86	0.475
E/e', 1 $\pm$ SD	11.8 $\pm$ 2.81	12.2 $\pm$ 3.10	11.6 $\pm$ 2.65	0.319
Tricuspid regurgitant velocity (m/s) $\pm$ SD	2.63 $\pm$ 0.43	2.61 $\pm$ 0.42	2.65 $\pm$ 0.44	0.696
Vascular stiffness parameters				
Resistive Index, median [Q1;Q3]	0.68 [0.63; 0.72]	0.70 [0.65; 0.72]	0.68 [0.62; 0.72]	0.582
Pulsatile Index, median [Q1;Q3]	1.25 [1.09; 1.39]	1.31 [1.12; 1.41]	1.24 [1.07; 1.37]	0.889
Biochemical parameters				
RANTES/CCL5 (ng/ml), median [Q1;Q3]	29.9 [21.8; 40.9]	28.5 [21.8; 36.4]	30.5 [21.8; 42.2]	0.272
ET-1 (pg/ml), median [Q1;Q3]	1.67 [1.42; 2.09]	1.56 [1.34; 1.88]	1.86 [1.44; 2.11]	0.001
Gal-3 (ng/ml), median [Q1;Q3]	11.9 [9.55; 15.4]	10.5 [8.68; 14.0]	12.3 [10.3; 15.5]	0.169
GDF-15 (ng/ml), median [Q1;Q3]	0.98 [0.62; 1.45]	1.05 [0.62; 1.50]	0.87 [0.62; 1.27]	0.512
hsTnT (pg/ml), median [Q1;Q3]	14 [11; 22]	15 [10; 24]	13 [11; 22]	0.779
IL-6R α (ng/ml), median [Q1;Q3]	46.8 [38.8; 58.9]	51.9 [44.4; 68.1]	43.1 [36.1; 54.3]	<0.001
PCSK9 (ng/ml), median [Q1;Q3]	308 [243; 352]	326 [244; 377]	286 [243; 333]	0.122

NT-pro-BNP (pg/ml), median [Q1;Q3]	487 [188; 823]	325 [143; 681]	571 [234; 1098]	0.004
uPAR (ng/ml), median [Q1;Q3]	1.44 [1.19; 1.86]	1.61 [1.28; 2.21]	1.42 [1.14; 1.73]	0.031
Creatinine (μmol/l), median [Q1;Q3]	79.0 [69.0; 95.0]	78.0 [66.0; 95.0]	80.5 [70.0; 95.2]	0.403
eGFR (ml/min/1.73m ²), median [Q1;Q3]	76.0 [64.0; 88.0]	79.0 [65.0; 87.0]	74.5 [63.0; 89.0]	0.670

* P-level provided between groups with moderate vs severe DAS; ** coronary artery disease was defined as lesions exceeding 50% lumen reduction in at least one major coronary artery. Abbreviations: BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DAS, degenerative aortic valve stenosis; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ET-1, endothelin-1; Gal-3, galectin 3; GDF-15, growth/differentiation factor 15; hsTnT, high sensitive troponin T; IL-6R α, interleukin 6 receptor alpha; IVS – intraventricular septum; LEAD, lower extremities artery disease; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricle ejection fraction; MI, myocardial infarction; NT-pro-BNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association Functional Classification; PCI, percutaneous coronary intervention; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin 9; PW – posterior wall; RANTES/CCL5, chemokine ligand 5; SD, standard deviation; uPAR, urokinase-type plasminogen activator receptor;

3.2. Associations between DAS severity and DAS progression with serum biomarkers, echocardiographic and VS parameters.

DAS severity showed weak, yet significant positive correlations with IL-6Rα ($r = 0.306$, $p < 0.001$), uPAR ($r = 0.184$, $p = 0.032$), LVEF ($r = 0.223$, $p = 0.009$), and VS ($r = 0.211$, $p = 0.025$), while negative correlation with NT-proBNP ($r = -0.389$, $p < 0.001$). We found good correlation between Gal-3 level and VS parameters ($r = 0.674$, $p < 0.001$), as well as between ET-1 and VS ($r = 0.724$, $p < 0.001$).

In patients with initially moderate DAS, DAS progression to severe aortic valve stenosis showed association with RANTES/CCL5 ($p = 0.01$), but not with other serum, or VS biomarkers (Table 2). Among, echocardiographic parameters, a lower left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), greater left ventricle posterior wall thickness, and lower e' lateral velocity were observed in patients who had a progression to severe DAS during follow-up period (Table 2).

Table 2. Biomarkers associated with progression to severe DAS.

Biomarkers	Progression <i>n</i> = 16	Non-progression <i>n</i> = 29	
Serum biomarkers			
RANTES/CCL5 (ng/mL), median [Q1;Q3]	32.2 [26.4; 40.8]	26.7 [17.0; 36.6]	0.006
ET-1 (pg/mL), median [Q1;Q3]	1.55 [1.25; 2.09]	1.56 [1.31; 1.87]	0.657
Gal-3 (ng/mL), median [Q1;Q3]	13.1 [9.6; 17.4]	10.0 [8.6; 13.5]	0.897
GDF-15 (ng/mL), median [Q1;Q3]	0.94 [0.64; 1.47]	1.04 [0.52; 1.53]	0.849
hsTnT (pg/mL), median [Q1;Q3]	15 [12; 17.5]	14 [10; 28]	0.841
IL-6R α (ng/mL), median [Q1;Q3]	68.5 [49.8; 82.1]	50.2 [42.2; 57.1]	0.726
PCSK9 (ng/mL), median [Q1;Q3]	339.8 [275.9; 418.2]	314.3 [230.9; 371.3]	0.682
NT-pro-BNP (pg/mL), median [Q1;Q3]	158.0 [99; 407]	421.5 [147; 757]	0.177
uPAR (ng/mL), median [Q1;Q3]	1.63 [1.30; 2.21]	1.54 [1.18; 2.36]	0.897
LDL cholesterol (mmol/L), median [Q1;Q3]	2.96 [2.67; 3.96]	2.57 [2.23; 3.40]	0.465
Serum creatinine (μmol/L), median [Q1;Q3]	85 [70.2; 95.0]	72 [64.5; 99]	0.234
eGFR (mL/min/1.73m ²), median [Q1;Q3]	78 [57; 85]	80 [64; 88]	0.308
Vascular stiffness biomarkers			
PI, median [Q1;Q3]	1.33 [1.11; 1.44]	1.29 [1.20; 1.39]	0.968
RI, median [Q1;Q3]	0.70 [0.65; 0.74]	0.69 [0.66; 0.72]	0.936
Echocardiographic data			
LVEF (%), median [Q1;Q3]	65.5 [62.8; 72.3]	65 [61; 67.9]	0.258
LVEDD (mm), median [Q1;Q3]	46 [43.4; 49]	49 [46; 52]	0.048
IVS thickness in diastole (mm), median [Q1;Q3]	13 [12; 15]	12 [11; 13]	0.105
PW thickness in diastole (mm), median [Q1;Q3]	12 [11; 13]	11 [10; 12]	0.054
Left atrium area (cm ²), median [Q1;Q3]	23 [21; 26]	24 [22; 27]	0.352
e' medial velocity, median [Q1;Q3]	7 [6.0; 9.0]	8 [5.8; 9.3]	0.890
e' lateral velocity, median [Q1;Q3]			

E/e', median [Q1;Q3]	5.8 [5.0; 7.6]	9.0 [6.8; 10.3]	0.028
	14 [9.0; 15.8]	9.7 [8.0; 12.5]	0.509

3.3. Comparison of studied parameters between SAVR, TAVR and OMT groups.

Eventually, out of 137 patients, 88 and 20 underwent SAVR and TAVR, respectively. Twenty-nine patients, with non-severe DAS, were referred to optimal medical treatment (OMT) and observational group.

Not surprisingly, TAVR patients were significantly older ($p < 0.001$), and presented symptoms in higher NYHA class (Table 3). Also, paroxysmal atrial fibrillation was more prevalent in TAVR group. In addition, levels of serum creatinine, ET-1, NT-pro-BNP, and Gal-3 were significantly higher in TAVR group as compared to the other groups of patients, while eGFR was the lowest in the TAVR (Table 3).

Table 3. Detailed patients comparison according to final referral to observational group (OMT), SAVR, and TAVR.

	OMT N = 29	SAVR N = 88	TAVR N = 20	p - value
Demographic data				
Age, years, $\pm$ SD	69.8 $\pm$ 8.36	67.1 $\pm$ 7.46	79.7 $\pm$ 5.46	<0.001
BMI, $\pm$ SD	30.7 $\pm$ 5.49	29.3 $\pm$ 5.84	29.5 $\pm$ 4.64	0.516
Female, n (%)	16 (53.3%)	39 (44.3%)	12 (63.2%)	0.284
Hypertension, n (%)	28 (96.6%)	82 (93.2%)	20 (100%)	0.626
Diabetes, n (%)	8 (27.6%)	27 (30.7%)	5 (25.0%)	0.860
Hyperlipidemia, n (%)	26 (89.7%)	86 (97.7%)	20 (100%)	0.104
Paroxysmal atrial fibrillation, n (%)	6 (20.7%)	7 (8.05%)	8 (40.0%)	0.001
Smoking history, n (%)	7 (24.1%)	22 (25.0%)	7 (35.0%)	0.629
Previous MI, n (%)	1 (3.45%)	8 (9.09%)	2 (10.0%)	0.650
COPD, n (%)	4 (13.8%)	5 (5.68%)	2 (10.0%)	0.297
CAD, n (%)	7 (24.1%)	14 (15.9%)	7 (35.0%)	0.145
Previous PCI, n (%)	1 (3.45%)	0 (0.00%)	1 (5.00%)	0.126
Previous CABG, n (%)	8 (27.6%)	14 (15.9%)	5 (25.0%)	0.289
Clinical symptom				
NYHA III vs I+II, n (%)	0 (0.00%)	19 (21.6%)	10 (50.0%)	<0.001
Echocardiographic data				
Aortic valve area (cm ²) $\pm$ SD	1.36 $\pm$ 0.24	0.83 $\pm$ 0.22	0.81 $\pm$ 0.16	<0.001
Peak aortic velocity (m/s), 1 $\pm$ SD	3.21 $\pm$ 0.45	4.62 $\pm$ 0.70	4.42 $\pm$ 0.71	<0.001
Mean aortic gradient (mmHg) $\pm$ SD	24.9 $\pm$ 7.83	54.7 $\pm$ 17.5	49.0 $\pm$ 17.3	<0.001
LVEF (%), 1 $\pm$ SD	63.7 $\pm$ 7.59	63.0 $\pm$ 7.60	61.0 $\pm$ 5.44	0.440
Left ventricular end-diastolic diameter (mm) $\pm$ SD	48.7 $\pm$ 5.02	47.0 $\pm$ 5.15	46.9 $\pm$ 5.11	0.288
IVS thickness in diastole (mm), 1 $\pm$ SD	12.3 $\pm$ 1.72	13.9 $\pm$ 2.15	13.9 $\pm$ 2.39	0.003
PW thickness in diastole (mm), 1 $\pm$ SD	11.2 $\pm$ 1.50	12.2 $\pm$ 1.82	12.2 $\pm$ 1.31	0.030
Left atrium (cm ²), 1 $\pm$ SD	24.2 $\pm$ 3.92	24.3 $\pm$ 3.99	23.6 $\pm$ 3.55	0.673
e' medial, 1 $\pm$ SD	7.67 $\pm$ 1.86	6.59 $\pm$ 2.03	6.20 $\pm$ 0.40	0.349
e' lateral, 1 $\pm$ SD	8.67 $\pm$ 1.86	6.89 $\pm$ 2.68	8.10 $\pm$ 2.84	0.307
E/e', 1 $\pm$ SD	11.7 $\pm$ 3.01	11.8 $\pm$ 2.71	11.9 $\pm$ 3.07	0.985
Tricuspid regurgitant velocity(m/s), 1 $\pm$ SD	2.56 $\pm$ 0.41	2.64 $\pm$ 0.45	2.73 $\pm$ 0.35	0.584
Vascular stiffness parameters				
Resistive Index, median [Q1;Q3]	0.69 [0.65;0.72]	0.67 [0.61;0.71]	0.74 [0.68;0.77]	0.018
Pulsatile Index, median [Q1;Q3]	1.29 [1.16;1.39]	1.22 [1.06;1.36]	1.46 [1.24;1.59]	0.020
Biochemical parameters				
RANTES/CCL5 (ng/ml), median [Q1;Q3]	26.7 [17.6;36.3]	29.9 [22.9;40.7]	32.8 [17.4;45.1]	0.591
ET-1 (pg/mL), median [Q1;Q3]	1.56 [1.44;1.78]	1.81 [1.59;1.81]	1.81 [1.81;1.84]	0.008
Gal-3 (ng/mL), median [Q1;Q3]	9.96 [8.7;13.0]	11.8 [9.6; 15.5]	14.9 [11.7;16.7]	0.040

GDF-15 (ng/mL), median [Q1;Q3]	1.04 [0.53;1.51]	0.94 [0.62;1.46]	1.13 [0.84;1.27]	0.878
hsTnT (pg/mL), median [Q1;Q3]	14 [9.5;22.0]	13 [10.7;20.0]	17.5 [12.5;33.2]	0.085
IL-6R α (ng/mL), median [Q1;Q3]	50.2 [42.3;56.5]	46.6 [38.8;61.6]	39.9 [31.6;53.2]	0.161
PCSK9 (ng/mL), median [Q1;Q3]	314 [232;343]	301 [253;354]	319 [296;324]	0.931
NT-pro-BNP(pg/mL), median [Q1;Q3]	422 [147;757]	392 [188;784]	998 [540;1698]	0.011
uPAR (ng/mL), median [Q1;Q3]	1.54 [1.19;2.32]	1.42 [1.15;1.73]	1.56 [1.23;2.21]	0.329
Creatinine (μ mol/L), median [Q1;Q3]	72.0 [65.0;98.0]	79.0 [69.0;92.2]	88.5 [78.5;107]	0.026
eGFR (mL/min/1.73m ²), median [Q1;Q3]	80.0 [65.0;88.0]	77.0 [67.0;89.0]	56.5 [43.5;69.8]	0.001

3.4. Cardiovascular outcomes

During a follow-up period of 48 months, CVD was recorded in 17 (12.4%) patients, while an exacerbation of CHF requiring hospitalization in 23 (16.8%) patients.

After the intervention, the highest incidence rate of CVD was observed in patients who underwent TAVR, as compared to SAVR and OMT groups (35% vs 8% and 10.3%, $p = 0.004$, respectively). While, the incidence of CHF did not differ significantly between study groups (25% vs 17.1% and 10.3%, $p = 0.400$, respectively).

In a univariate Cox proportional hazard ratio analysis, age, LEAD, NYHA class III, ET-1, IL-6R α , NT-proBNP, hs-TnT, serum creatinine, and eGFR showed associations with risk of CVD (Table 4). ROC-determined optimal cut-point for NT-pro-BNP was > 500 pg/mL [area under the curve, AUC 0.684 (95% CI 0.554-0.813), $p = 0.005$].

In the multivariate analysis, age, LEAD, NYHA class III, ET-1, IL-6R α , hs-TnT, serum creatinine, and eGFR retained their associations with CVD risk (Table 4).

With regard to episodes of CHF exacerbation, in a univariate Cox analysis, biomarkers associated with CHF risk were female gender, increased VS, left atrium area, diastolic dysfunction (E/e'), Gal-3 and eGFR. ROC-determined optimal cut-point for Gal-3 was 11.5 ng/mL [AUC 0.711 (95% CI 0.602-0.819), $p < 0.001$] and for VS was the RI ≥ 0.7 and the PI ≥ 1.3 [AUC 0.698 (95% CI 0.582-0.813), $p < 0.001$]. In a multimarker score developed using a Cox proportional hazards model for CHF exacerbation episode incidences and ROC-determined biomarker cut-points, only Gal-3 higher than 11.5 ng/mL was associated with a 12% risk increase of hospital admissions for exacerbated CHF (95% CI 1.01-1.25) (Table 4).

Table 4. The univariate and multivariate Cox proportional hazard analysis of biomarkers associated with cardiovascular death and chronic heart failure exacerbation episodes.

	Cardiovascular death		CHF	
	Univariate Cox HR (95% CI), p-value	Multivariate Cox HR (95% CI), p-value	Univariate Cox HR (95% CI), p-value	Multivariate Cox HR (95% CI), p-value
Demographic data				
Age	1.06 (1.0-1.13), 0.039	0.71 (0.54-0.90), 0.014	1.04 (0.98-1.09), 0.122	-
BMI	0.99 (0.90-1.10), 0.958	-	1.04 (0.96-1.12), 0.297	-
Female gender	0.91 (0.35-2.36), 0.846	-	3.20 (1.26-8.14), 0.014	1.69 (0.29-9.82), 0.556
Hypertension	0.76 (0.10-5.82), 0.800	-	N/A	-
Diabetes	1.01 (0.35-2.86), 0.987	-	1.13 (0.46-2.76), 0.782	-
Paroxysmal atrial fibrillation	2.25 (0.72-7.01), 0.161	-	3.66 (1.40-9.57), 0.008	0.95 (0.12-7.01), 0.957
Smoking history	1.58 (0.60-4.17), 0.352	-	0.59 (0.22-1.59), 0.299	-
Previous MI	0.78 (0.10-5.92), 0.812	-	1.39 (0.32-6.03), 0.659	-
CAD	1.19 (0.44-3.23), 0.729	-	1.45 (0.62-3.37), 0.380	-
LEAD	3.54 (1.36-9.23), 0.009	109 (4.06-2976), 0.005	0.75 (0.27-2.05), 0.581	-
Clinical symptoms:				
NYHA class III vs I+II	2.88 (0.98-8.51), 0.055	0.05 (0.10-0.50), 0.023	1.23 (0.35-4.32), 0.743	-
Echocardiographic data				
Aortic valve area				-

LVEF	1.17 (0.25-5.40), 0.840	-	1.03 (0.27-.396), 0.958	
LVEDD	1.00 (0.94-1.07), 0.890	-	1.02 (0.96-1.09), 0.474	-
IVS thickness in diastole	0.94 (0.84-1.04), 0.252	-	1.00 (0.92-1.09), 0.906	-
PW thickness in diastole	1.19 (0.97-1.46), 0.080	1.00 (0.37-2.90), 0.928	1.03 90.86-1.25), 0.675	-
Left atrium area	1.02 (0.78-1.35), 0.854	-	1.12 (0.91-1.39), 0.273	-
e' medial	1.04 (0.94-1.15), 0.369	-	1.09 (1.01-1.19), 0.039	1.05 (0.96-1.14), 0.221
e' lateral	0.69 (0.32-1.53), 0.368	-	1.04 (0.71-1.52), 0.825	-
E/e'	0.96 (0.58-1.59), 0.886	-	0.86 (0.58-1.27), 0.443	-
	0.89 (0.70-1.15), 0.394	-	1.22 (1.04-1.42), 0.014	1.07 (0.86-1.32), 0.545
Vascular stiffness parameters				
Increased VS (RI $\geq$ 0.7 and PI $\geq$ 1.3)	1.72 (0.61-4.85), 0.304	-	2.80 (1.13-6.94), 0.026	2.25 (0.85-5.98), 0.110
Biochemical parameters				
RANTES/CCL5	0.98 (0.95-1.02), 0.438	-	1.01 (0.99-1.03), 0.148	-
ET-1	2.02 (0.96-4.25), 0.061	25.1 (1.03-611), 0.047	1.31 (0.57-2.94), 0.525	-
Gal-3 > 11.5 ng/ml	1.06 (0.96-1.17), 0.266	-	7.11 (2.11-24.0), 0.002	1.12 (1.01-1.25), 0.033
GDF-15	1.74 (0.69-4.37), 0.237	-	0.75 (0.32-1.74), 0.508	-
hsTnT	1.97 (1.06-3.66), <0.001	1.12 (1.03-1.20), 0.010	1.01 (0.96-1.05), 0.959	-
IL-6R α	1.03 (1.01-1.05), 0.009	1.07 (1.02-1.10), 0.006	1.01 (0.98-1.03), 0.481	-
PCSK9	1.00 (0.99-1.01), 0.474	-	1.03 (0.99-1.08), 0.129	-
NT-pro-BNP > 500 ng/ml	5.21 (1.49-18.1), 0.009	1.54 (0.24-10.1), 0.647	1.00 (0.99-1.04), 0.345	-
uPAR	1.05 90.87-1.27), 0.581	-	0.99 (0.74-1.33), 0.987	-
serum creatinine	1.02 (1.01-1.04), 0.009	1.06 (1.0-1.13), 0.039	1.01 (0.98-1.03), 0.326	-
eGFR	0.97 (0.95-0.99), 0.037	0.87 (0.78-1.00), 0.015	0.97 (0.95-1.04), 0.053	0.98 (0.96-1.01), 0.377
LDL	0.83 (0.49-1.41), 0.496	-	1.26 (0.85-1.87), 0.247	-
HDL	0.47 (0.11-2.09), 0.322	-	0.96 (0.29-3.07), 0.946	-
hs-CRP	0.86 (0.60-1.22), 0.407	-	1.00 (0.77-1./15), 0.947	-

CI, Confidence interval; HR, Hazard Ratio;

239

4. Discussion

240

Our working hypothesis was that specific serum biomarkers and VS parameters may be of help in decision-making process in DAS management.

241

242

The first aspect of our study concerned the relationship between DAS severity and analyzed serum and VS biomarkers. We have observed weak, yet significant associations between DAS severity and levels of IL-6R α and uPAR. We also found a higher median level of ET-1 in patients with severe DAS, compared to lower DAS severity.

243

244

245

246

Recent studies showed that the calcification extent in aortic leaflets was associated with increased secretion of soluble uPAR, a biomarker either predictive of cardiovascular outcomes after the intervention on the valve [22,23].

247

248

249

Another important, a pro inflammatory molecule involved in vascular osteogenesis is Gal-3 that was found an important biomarker of DAS calcifications severity [14]. Conflicting data were reported by Arangalage et al. who in a group of 558 patients with DAS has not found Gal-3 to provide prognostic information on the functional status or DAS severity [24].

250

251

252

253

254

Although, we did not observe a direct relationship between DAS severity and Gal-3 concentration, patients referred to TAVR had a significantly higher median levels of Gal-3, as compared to other patients. Similarly, in a study by Bobrowska et al., the median Gal-3 levels were higher in patients with critically-ill aortic valve stenosis referred to balloon aortic valvuloplasty (BAV), with further perspective of TAVR [25]. In the mentioned study, there was a trend to significance for all-cause mortality in patients with Gal-3 levels exceeding 17.8 ng/mL irrespective of type of treatment employed (the log rank $p = 0.09$) [26].

255

256

257

258

259

260

261

262

Moreover, in our present study, Gal-3 was the only independent risk factor associated with episodes of CHF exacerbations during follow-up period. In a multimarker score developed using a Cox proportional hazards model for CHF exacerbation episodes

263

264

265

incidence, Gal-3 level higher than 11.5 ng/mL was associated with a 12% risk increase of hospital readmissions for exacerbated CHF. The possible explanation of Gal-3 role in the CHF worsening links Gal-3 with renal and cardiac fibrosis resulting from the cardiac and vascular remodeling, and aldosterone increase.

Importantly, in experimental animal models, inhibition of Gal-3 blocked aortic valve calcification, cardiac and vascular fibrosis and inflammation [26,27]. These data suggest a key role for Gal-3 in cardiorenal remodeling and dysfunction induced by aldosterone. Moreover, targeting Gal-3 may be an upstream therapeutic option for the treatment of aortic valve and cardiovascular remodeling that accompanies the progression of DAS [26–28].

On the other hand, there is data on protective role of some biomarkers, like secretion of the anti-inflammatory cytokine Interleukine 10 stimulated by the expression of toll like receptor 7 driving M2 macrophages subset activation [29]. Also, carotid intima-media thickness can rule out those patients with calcification process limited to aortic leaflet valves from those with DAS and significant obstructive lesions in coronary arteries [30].

The other, serum biomarker involved in the endothelial to mesenchymal cells transformation, the descending regulation of vasodilation and vasoconstriction, and vascular inflammation is ET-1 [31]. It was evidenced previously that ET-1 could be identified as independent predictor of the presence of stage 3 and/or 4 of DAS severity, like pulmonary vasculature or tricuspid valve damage (Stage 3), or right ventricular damage (Stage 4) [32,33].

As we have evidenced in the present study, the levels of either ET-1 and Gal-3 were strongly correlated with VS parameters, and more importantly the highest levels of ET-1, Gal-3 and VS were found in patients referred to TAVR. Consistently, the highest incidence rate of CVD was observed in patients who underwent TAVR (35%), as compared to SAVR (8%) and OMT (10.3%) groups ($p = 0.004$). In line, we have found that ET-1 levels were strongly and independently predictive of CVD risk (HR 25.1, $p = 0.047$) in a multivariate Cox proportional hazard analysis.

We also have found several positive correlations between DAS severity and LVEF ($r = 0.223$, $p = 0.009$), while negative one with NT-proBNP ($r = -0.389$, $p < 0.001$). It is reasonable, as progressing DAS leads eventually to left ventricle damage, NYHA symptom occurrence, and the exacerbation of CHF, resulting in the increased release of NT-proBNP.

In our present study, hs-TnT, but not NT-proBNP, occurred independent risk factor of CVD in patients with DAS during follow-up period. Cardiac troponin was validated as one of several variables associated with the myocardium fibrosis, a risk factor of cardiovascular events such as CVD, and heart failure episodes with a high sensitivity and specificity [34,35]. Also, the other independent risk factors associated with CVD incidence in this study, like age, LEAD, and renal function parameters are commonly recognized risk factors in patients with a board spectrum of cardiovascular disease, including atherosclerosis, valve disease, and cardiomyopathies [36–38].

In conclusion, our working hypothesis was that serum and VS biomarkers may be of help in decision-making process in DAS management. ET-1 and Gal-3 levels are associated with the outcomes in patients with DAS. Nevertheless, further studies are needed to confirm our findings.

Author Contributions: Conceptualization, J.B., J.P., T.P. and A.K.-Z.; data curation, L.N., R.B., A.B., E.J., M.S., P.P., J.L., K.Ž. and A.K.-Z.; formal analysis, J.P., A.B. and P.P.; funding acquisition, J.P. and A.K.-Z.; investigation, E.J., M.S., L.N., R.B., P.P. and A.K.-Z.; methodology, J.B., L.N., R.B., E.J., M.S., T.P. and A.K.-Z.; project administration, K.Ž.; resources, J.B. and T.P.; software, J.B., R.B., and L.N.; supervision, A.K.-Z.; validation, T.P., M.S., J.P., J.L. and K.Ž.; visualization, J.B., L.N. and R.B.; writing—original draft, J.B., L.N., R.B., A.B., E.J., M.S., P.P., M.S. and J.P.; writing—review and editing, J.P., J.L., K.Ž., T.P. and A.K.-Z. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by grants from the Jagiellonian University (grant numbers: N41/DBS/000038 and N41/DBS/000437).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Ethics Committee of the Jagiellonian University (KBET/118/B/2014 and KBET/1072.6120.148.2018).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy.

Acknowledgments: none

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Vahanian, A.; Beyersdorf, F.; Praz, F.; Milojevic, M.; Baldus, S.; Bauersachs, J.; Capodanno, D.; Conradi, L.; De Bonis, M.; De Paulis, R.; Delgado, V.; Freemantle, N.; Gilard, M.; Haugaa, K.H.; Jeppsson, A.; Jüni, P.; Pierard, L.; Prendergast, B.D.; Sádaba, J.R.; Tribouilloy, C.; Wojakowski, W. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2021, 561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac051>.
- Joseph, J.; Naqvi, S.Y.; Giri, J.; Goldberg, S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med.* 2017, 130, 253–263. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.10.005>.
- Baran, J.; Podolec, J.; Tomala, M.; Nawrotek, B.; Niewiara, L.; Gackowski, A.; Przewlocki, T.; Żmudka, K.; Kablak-Ziembicka, A. Increased risk profile in the treatment of patients with symptomatic degenerative aortic valve stenosis over the last 10 years. *Adv. Interv. Cardiol.* 2018, 14, 276–284. <https://doi.org/10.5114/aic.2018.78331>.
- Dąbrowski, M.; Pytko, A.; Chmielak, Z.; Kwiecieński, J.; Kukula, K.; Wysocki, K.; Mazurek, L.; Tołwiński, I.; Tyczyński, P.; Skowroński, J.; Michałowska, I.; Witkowski, A.; et al. Comparison of transcatheter aortic valve implantation outcomes in patients younger than 85 years and those aged 85 years or older: a single-center study. *Pol Arch Intern Med.* 2021, 131, 145–151. <https://doi.org/10.20452/pamw.15780>.
- Small, A.; Kiss, D.; Giri, J.; Anwaruddin, S.; Siddiqi, H.; Guerraty, M.; Chirinos, J.A.; Ferrari, G.; Rader, D.J. Biomarkers of Calcific Aortic Valve Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017, 37, 623–632. <http://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308615>.
- Podolec, J.; Baran, J.; Siedlinski, M.; Urbanczyk, M.; Krupinski, M.; Bartus, K.; Niewiara, L.; Podolec, M.; Guzik, T.; Tomkiewicz-Pajak, L.; et al. Serum rantes, transforming growth factor-β1 and interleukin-6 levels correlate with cardiac muscle fibrosis in patients with aortic valve stenosis. *J. Physiol. Pharmacol.* 2018, 69, 615–623. <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.4.12>.
- Baran, J.; Kleczyński, P.; Niewiara, L.; Podolec, J.; Badacz, R.; Gackowski, A.; Pieniążek, P.; Legutko, J.; Żmudka, K.; Przewlocki, T.; Kablak-Ziembicka, A. Importance of Increased Arterial Resistance in Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Risk Factors and Degenerative Aortic Stenosis. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 2109. <https://doi.org/10.3390/jcm10102109>.
- Ferrari, E.; Gallo, M.; Wang, C.; Zhang, L.; Taramasso, M.; Maisano, F.; Pirelli, L.; Berdajs, D.; von Segesser, L.K. Three-dimensional printing in adult cardiovascular medicine for surgical and transcatheter procedural planning, teaching and technological innovation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020;30(2):203–214.
- Mathieu, P.; Bouchareb, R.; Boulanger, M.C. Innate and Adaptive Immunity in Calcific Aortic Valve Disease. *J Immunol Res.* 2015, 851945. <https://doi.org/10.1155/2015/851945>.
- Bartoli-Leonard, F.; Zimmer, J.; Aikawa, E. Innate and adaptive immunity: the understudied driving force of heart valve disease. *Cardiovasc Res.* 2021, 117, 2506–2524. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab273>.
- Galeone, A.; Paparella, D.; Colucci, S.; Grano, M.; Brunetti, G. The role of TNF-α and TNF superfamily members in the pathogenesis of calcific aortic valvular disease. *Scientific World Journal.* 2013, 875363. <https://doi.org/10.1155/2013/875363>.
- Rutkovskiy, A.; Malashicheva, A.; Sullivan, G.; Bogdanova, M.; Kostareva, A.; Stensløkken, K. O.; Fiane, A.; & Vaage, J. Valve Interstitial Cells: The Key to Understanding the Pathophysiology of Heart Valve Calcification. *J Am Heart Assoc.* 2017, 6, e006339. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006339>.
- Plunde, O.; Bäck, M. Fatty acids and aortic valve stenosis. *Kardiologia Pol.* 2021, 79, 614–621. <https://doi.org/10.33963/KP.a2021.0003>.
- Sádaba, J. R.; Martínez-Martínez, E.; Arrieta, V.; Álvarez, V.; Fernández-Celis, A.; Ibarrola, J.; Melero, A.; Rossignol, P.; Cachofeiro, V.; López-Andrés, N. Role for Galectin-3 in Calcific Aortic Valve Stenosis. *Journal of the American Heart Association.* 2016, 5, e004360. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004360>.
- O'Neill, B. P.; Guerrero, M.; Thourani, V. H.; Kodali, S.; Heldman, A.; Williams, M.; Xu, K.; Pichard, A.; Mack, M.; Babaliaros, V.; Herrmann, H. C.; Webb, J.; Douglas, P. S.; Leon, M. B.; O'Neill, W. W. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide measurement in transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER Trial). *Am J Cardiol.* 2015, 115, 1265–1272. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.561>.
- Clavel, M.A.; Malouf, J.; Michelena, H.I.; Suri, R.M.; Jaffe, A.S.; Mahoney, D.W.; Enriquez-Sarano, M. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol.* 2014, 63, 2016–2025. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.581>.

17. Fabiani, I.; Santoni, T.; Angelillis, M.; Petricciuolo, S.; Colli, A.; Pellegrini, G.; Mazzei, D.; Pugliese, NR.; Petronio, AS.; De Caterina, R. Growth Differentiation Factor 15 in Severe Aortic Valve Stenosis: Relationship with Left Ventricular Remodeling and Frailty. *J Clin Med*. 2020, 9, 2998. <https://doi.org/10.3390/jcm9092998>. 374
18. Mach, F.; Baigent, C.; Catapano, AL.; Koskinas, KC.; Casula, M.; Badimon, L.; Chapman, MJ.; De Backer, GG.; Delgado, V.; Ference, BA.; Graham, IM.; Halliday, A.; Landmesser, U.; Mihaylova, B.; Pedersen, TR.; Riccardi, G.; Richter, DJ.; Sabatine, MS.; Taskinen, MR.; Tokgozoglu, L.; Wiklund, O. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020, 41, 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>. 375
19. Williams, B.; Mancia, G.; Spiering, W.; Agabiti Rosei, E.; Azizi, M.; Burnier, M.; Clement, D.L.; Coca, A.; de Simone, G.; Dominiczak, A.; et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens*. 2018, 36, 1953–2041. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>. 376
20. Baumgartner, H.; Hung, J.; Bermejo, J.; Chambers, J.B.; Edvardsen, T.; Goldstein, S.; Lancellotti, P.; LeFebvre, M.; Miller, F., Jr.; Otto, C.M. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2017, 30, 372–392. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.02.009>. 377
21. Robin, X.; Turck, N.; Hainard, A.; Tiberti, N.; Lisacek, F.; Sanchez, J.C.; Müller, M. pROC: An open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinf*. 2011, 12, 77. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>. 378
22. Velissaris, D.; Zareifopoulos, N.; Koniari, I.; Karamouzou, V.; Bousis, D.; Gerakaris, A.; Platanaki, C.; Kounis, N. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Cardiac Disease. *J Clin Med Res*. 2021, 13, 133–142. <https://doi.org/10.14740/jocmr4459>. 379
23. Hodges, GW.; Bang, CN.; Eugen-Olsen, J.; Olsen, MH.; Boman, K.; Ray, S.; Kesäniemi, AY.; Jeppesen, JL.; Wachtell, K. SuPAR predicts postoperative complications and mortality in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Open Heart*. 2018, 5, e000743. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000743>. 380
24. Arangalage, D.; Nguyen, V.; Robert, T.; Melissopoulou, M.; Mathieu, T.; Estellat, C.; Codogno, I.; Huart, V.; Duval, X.; Cimaedevilla, C.; Vahanian, A.; Dehoux, M.; Messika-Zeitoun, D. Determinants and prognostic value of Galectin-3 in patients with aortic valve stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2016, 102, 862–8. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004360>. 381
25. Bobrowska, B.; Wiecek-Surdacka, E.; Kruszelnicka, O.; Chyrchel, B.; Surdacki, A.; Dudek, D. Clinical Correlates and Prognostic Value of Plasma Galectin-3 Levels in Degenerative Aortic Stenosis: A Single-Center Prospective Study of Patients Referred for Invasive Treatment. *Int J Mol Sci*. 2017, 18, 947. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004360>. 382
26. Arrieta, V.; Sádaba, JR.; Álvarez, V.; Rodríguez, JA.; López-Andrés, N. Galectin-3 as a novel biotarget in cardiovascular alterations associated to development of severe aortic stenosis. *An Sist Sanit Navar*. 2019, 42, 199–208. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0643>. 383
27. Calvier, L.; Martínez-Martínez, E.; Miana, M.; Cachofeiro, V.; Rousseau, E.; Sádaba, JR.; Zannad, F.; Rossignol, P.; López-Andrés, N. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC Heart Fail*. 2015, 3, 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.08.002>. 384
28. Ibarrola, J.; Martínez-Martínez, E.; Sádaba, JR.; Arrieta, V.; García-Peña, A.; Álvarez, V.; Fernández-Celis, A.; Gainza, A.; Rossignol, P.; Cachofeiro Ramos, V.; López-Andrés, N. Beneficial Effects of Galectin-3 Blockade in Vascular and Aortic Valve Alterations in an Experimental Pressure Overload Model. *Int J Mol Sci*. 2017, 18, 1664. <https://doi.org/10.3390/ijms18081664>. 385
29. Karadimou, G.; Plunde, O.; Pawelzik, SC.; Carracedo, M.; Eriksson, P.; Franco-Cereceda, A.; Paulsson-Berne, G.; Bäck, M. TLR7 Expression Is Associated with M2 Macrophage Subset in Calcific Aortic Valve Stenosis. *Cells*. 2020, 9, 1710. <https://doi.org/10.3390/cells9071710>. 386
30. Kablak-Ziembicka, A.; Przewlocki, T.; Tracz, W.; Podolec, P.; Stopa, I.; Kostkiewicz, M.; Sadowski, J.; Mura, A.; Kopeć, G. Prognostic Value of Carotid Intima-Media Thickness in Detection of Coronary Atherosclerosis in Patients with Calcified Aortic Valve Stenosis. *J. Ultrasound Med*. 2005, 24, 461–467. <https://doi.org/10.7863/jum.2005.24.4.461>. 387
31. Ma, X.; Zhao, D.; Yuan, P.; Li, J.; Yun, Y.; Cui, Y.; Zhang, T.; Ma, J.; Sun, L.; Ma, H.; Zhang, Y.; Zhang, H.; Zhang, W.; Huang, J.; Zou, C.; Wang, Z. Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Calcific Aortic Valve Disease. *Acta Cardiol Sin*. 2020, 3, 183–194. 388
32. Bätz, L.; Dannberg, G.; Grün, J.; Möbius-Winkler, S.; Jung, C.; Pfeil, A.; Schulze, PC.; Franz, M. Serum Biomarkers of Cardiovascular Remodelling Reflect Extra-Valvular Cardiac Damage in Patients with Severe Aortic Stenosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2020, 21, 4174; <https://doi.org/10.3390/ijms21114174>. 389
33. Géréneux, P.; Pibarot, P.; Redfors, B.; Mack, M. J.; Makkar, R. R.; Jaber, W. A.; Svensson, L. G.; Kapadia, S.; Tuzcu, E. M.; Thourani, V. H.; Babaliaros, V.; Herrmann, H. C.; Szeto, W. Y.; Cohen, D. J.; Lindman, B. R.; McAndrew, T.; Alu, M. C.; Douglas, P. S.; Hahn, R. T.; Kodali, S. K.; et al. Leon, M. B. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J*. 2017, 38, 3351–3358. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx381>. 390
34. Chin, C. W.; Messika-Zeitoun, D.; Shah, A. S.; Lefevre, G.; Bailleul, S.; Yeung, E. N.; Koo, M.; Mirsadraee, S.; Mathieu, T.; Semple, S. I.; Mills, N. L.; Vahanian, A.; Newby, D. E.; & Dweck, M. R. A clinical risk score of myocardial fibrosis predicts adverse outcomes in aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2016, 37, 713–723. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv525>. 391

35. Chin, C.W.; Shah, A.S.; McAllister, D.A.; Joanna Cowell, S.; Alam, S.; Langrish, J.P.; Strachan, F.E.; Hunter, A.L.; Maria Choy, A.; Lang, C.C.; Walker, S.; Boon, N.A.; Newby, D.E.; Mills, N.L.; Dweck, M.R. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2014, 35, 2312–21. 432
36. Przewłocki, T.; Kablak-Ziembicka, A.; Kozanecki, A.; Rzeźnik, D.; Pieniążek, P.; Musiałek, P.; Piskorz, A.; Sokołowski, A.; Rosławiecka, A.; Tracz, W. Polyvascular extracoronary atherosclerotic disease in patients with coronary artery disease. *Kardiol Pol.* 2009, 67, 978–84. 433
37. Badacz, R.; Przewłocki, T.; Pieniążek, P.; Rosławiecka, A.; Kleczyński, P.; Legutko, J.; Żmudka, K.; Kablak-Ziembicka, A. MicroRNA-134-5p and the Extent of Arterial Occlusive Disease Are Associated with Risk of Future Adverse Cardiac and Cerebral Events in Diabetic Patients Undergoing Carotid Artery Stenting for Symptomatic Carotid Artery Disease. *Molecules* 2022, 27, 2472. <https://doi.org/10.3390/molecules27082472> 434
38. Tonelli, M.; Muntner P.; Lloyd, A.; Manns, B.J.; Klarenbach, S.; Pannu, N.; James, M.T.; Hemmelgarn, B.R.; Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet.* 2012, 380, 807–14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60572-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60572-8). 435

XI. LITERATURA

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *EuroIntervention*. 2022; 17: e1126-e1196.
2. Dweck MR, Jones C, Joshi NV, et al. Assessment of valvular calcification and inflammation by positron emission tomography in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2012; 125: 76–86.
3. Smith JG, Luk K, Schulz CA, et al.; Cohorts for Heart and Aging Research in Genetic Epidemiology (CHARGE) Extracoronary Calcium Working Group. Association of lowdensity lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA*. 2014; 312: 1764–1771.
4. Bonow RO, Greenland P. Population-wide trends in aortic stenosis incidence and outcomes. *Circulation*. 2015; 131: 969-971.
5. G  n  reux P, Pibarot P, Redfors B , et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J*. 2017; 38: 3351-3358.
6. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic Stenosis. *Circulation*. 1968; 38: 61-67.
7. Kirkness CJ. Cerebral blood flow monitoring in clinical practice. *AACN Clin Issues*. 2005; 16: 476–487.
8. Vorstrup S, Hemmingsen R, Henriksen L, et al. Regional cerebral blood flow in patients with transient ischemic attacks studied by xenon-133 inhalation and emission tomography. *Stroke*. 1983; 14: 903–10.
9. Matsuda H. Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*. 2001; 15: 85–92.
10. Nilsson, PM, Boutouyrie P, Cunha P, et al. Early vascular ageing in translation: From laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J. Hypertens*. 2013; 31: 1517–1526.
11. Sutton-Tyrrell K, Najjar, SS, Boudreau RM, et al. Elevated Aortic Pulse Wave Velocity, a Marker of Arterial Stiffness, Predicts Cardiovascular Events in Well-Functioning Older Adults. *Circulation* 2005; 111: 3384–3390.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3021-3104.

13. Yan, AT, Koh M, Chan KK, et al. Association between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis: The CANHEART Aortic Stenosis Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 1523–1532.
14. Podolec J, Baran J, Siedlinski M, et al. Serum rantes, transforming growth factor-1 and interleukin-6 levels correlate with cardiac muscle fibrosis in patients with aortic valve stenosis. *J Physiol Pharmacol.* 2018; 69: 615–623.
15. Baran J, Podolec J, Tomala M, et al. Increased risk profile in the treatment of patients with symptomatic degenerative aortic valve stenosis over the last 10 years. *Adv Interv Cardiol.* 2018; 14: 276–284.
16. Kabłak-Ziembicka A, Przewłocki T, Tracz W, et al. Prognostic value of carotid intima-media thickness in detection of coronary atherosclerosis in patients with calcified aortic valve stenosis. *J Ultrasound Med.* 2005; 24: 461-467.
17. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012; 220: 128–133.
18. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2011; 365: 213–221.
19. Sádaba JR, Martínez-Martínez E, Arrieta V, et al. Role for Galectin-3 in Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5: e004360.
20. Small A, Kiss D, Giri J, Anwaruddin S, Siddiqi H, Guerraty M, Chirinos JA, Ferrari G, Rader DJ. Biomarkers of Calcific Aortic Valve Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017; 37: 623-632.
21. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18: 254-275.
22. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2389-97.
23. Banovic M, Athithan L, McCann GP. Aortic stenosis and diabetes mellitus: An ominous combination. *Diab Vasc Dis Res.* 2019; 16: 310-323.
24. Natorska J. Diabetes mellitus as a risk factor for aortic stenosis: from new mechanisms to clinical implications. *Kardiol Pol.* 2021; 79: 1060-1067.

25. Afshar M, Yazdan-Ashoori S, Engert JC, Thanassoulis G. Drugs for Prevention and Treatment of Aortic Stenosis: How Close Are We? *Can J Cardiol*. 2021; 37: 1016-1026.
26. Pawade TA, Doris MK, Bing R, et al. Effect of Denosumab or Alendronic Acid on the Progression of Aortic Stenosis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2021; 143: 2418-2427.
27. Diederichsen ACP, Lindholt JS, Möller S, et al. Vitamin K2 and D in Patients With Aortic Valve Calcification: A Randomized Double-Blinded Clinical Trial. *Circulation*. 2022; 145: 1387-1397.
28. Broeders W, Bekkering S, El Messaoudi S, et al. Innate immune cells in the pathophysiology of calcific aortic valve disease: lessons to be learned from atherosclerotic cardiovascular disease? *Basic Res Cardiol*. 2022; 117: 28.
29. Marquis-Gravel G, Redfors B, Leon MB, G  n  reux P. Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation*. 2016; 134: 1766-1784.
30. Goody PR, Hosen MR, Christmann D, et al. Aortic Valve Stenosis: From Basic Mechanisms to Novel Therapeutic Targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40: 885-900.
31. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, et al. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR study. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 689–700
32. Goldfarb M, Lauck S, Webb JG, et al. Malnutrition and mortality in frail and non-frail older adults undergoing aortic valve replacement. *Circulation* 2018; 138: 2202–2211
33. Swift SL, Puehler T, Misso K, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021; 11: e054222.
34. Thyregod HG, Steinbr  chel DA, Ihlemann N, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 2184-94.
35. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1609-20.
36. Auffret V, Bakhti A, Leurent G, et al. Determinants and Impact of Heart Failure Readmission Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020; 13: e008959.
37. Cay S, Cagirci G, Atak R, et al. Ascending aortic pressure-derived indices are associated with the presence and severity of aortic stenosis. *Blood Press*. 2010; 19: 48-53.

38. Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, et al. Mechanisms of Vascular Aging *Circ Res*. 2018; 123: 849–867.
39. Humphrey JD, Harrison DG, Figueroa CA, et al. Central Artery Stiffness in Hypertension and Aging: A Problem with Cause and Consequence. *Circ Res* 2016; 118: 379–381.
40. Janić M, Lunder M, Sabovič M. Arterial stiffness and cardiovascular therapy. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 621437.
41. Telman G , Kouperberg E, Nitecki S, et al. Cerebral hemodynamics in symptomatic and asymptomatic patients with severe unilateral carotid stenosis before and after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006; 32: 375-378.
42. Heyer EJ, Mergeche JL, Connolly ES Jr. Middle cerebral artery pulsatility index and cognitive improvement after carotid endarterectomy for symptomatic stenosis. *J Neurosurg*. 2014; 120: 126-131.
43. Badacz R , Kablak-Ziembicka A, Urbańczyk-Zawadzka M, et al. Magnetic resonance imaging and clinical outcome in patients with symptomatic carotid artery stenosis after carotid artery revascularization . *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2017; 13: 225-232.
44. Ghorbani A, Ahmadi MJ, Shemshaki H. The value of transcranial Doppler derived pulsatility index for diagnosing cerebral small-vessel disease. *Adv Biomed Res*. 2015; 4: 54.
45. Marshall R S, Pavol MA, Cheung YK, et al. Cognitive impairment correlates linearly with mean flow velocity by transcranial Doppler below a definable threshold. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2020; 10: 21-27.
46. Kidher E, Harling L, Sugden C, et al. Aortic stiffness is an indicator of cognitive dysfunction before and after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014; 19: 595-604.
47. Marshall RS, Pavol MA, Cheung YK, et al. Cognitive impairment correlates linearly with mean flow velocity by transcranial Doppler below a definable threshold. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2020; 10: 21-27.
48. Lal BK, Dux MC, Sikdar S, et al. Asymptomatic carotid stenosis is associated with cognitive impairment. *J Vasc Surg*. 2017; 66: 1083-1092.
49. Ryan CM, van Duinkerken E, Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am Psychol*. 2016; 71: 563-576.
50. Feng L, Yap KB, Yeoh LY, Ng TP. Kidney function and cognitive and functional decline in elderly adults: findings from the Singapore longitudinal aging study. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60: 1208-1214.

51. Frauchiger B, Schmid HP, Roedel C, et al. D. Comparison of carotid arterial resistive indices with intimamedia thickness as sonographic markers Atherosclerosis. *Stroke*. 2001; 32: 836–841.
52. Kabłak-Ziembicka A, Rosławiecka A, Badacz R, et al. Simple clinical scores to predict blood pressure and renal function response to renal artery stenting for atherosclerotic renal artery stenosis. *Pol Arch Intern Med*. 2020; 130: 953–959.
53. Wielicka M, Neubauer-Geryk J, Kozera G, Bieniaszewski L. Clinical application of pulsatility index. *Med Res J*. 2020; 5: 201–210.
54. Summerhill V, Moschetta D, Orekhov A, et al. Sex-Specific Features of Calcific Aortic Valve Disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 5620.
55. Thomassen HK, Cioffi G, Gerds E, et al. Echocardiographic aortic valve calcification and outcomes in women and men with aortic stenosis. *Heart* 2017; 103: 1619–1624.
56. Weisz SH, Magne J, Dulgheru R, et al. Carotid Artery and Aortic Stiffness Evaluation in Aortic Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27: 385–392.
57. Safar ME, Nilsson PM, Blacher J, Mimran A. Pulse Pressure, Arterial Stiffness, and End-Organ Damage. *Curr Hypertens Rep*. 2012; 14: 339–344.
58. Sequí-Domínguez I, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, et al. Accuracy of Pulse Wave Velocity Predicting Cardiovascular and All-Cause Mortality. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020; 9: 2080.
59. Zoungas S, Asmar RP. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007; 34: 647–651.
60. Saeed S, Saeed N, Grigoryan K, et al. Determinants and clinical significance of aortic stiffness in patients with moderate or severe aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2020; 315: 99–104.
61. Bahlmann E, Cramariuc D, Saeed S, et al. Low systemic arterial compliance is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality in aortic valve stenosis. *Heart* 2019; 105: 1507–1514.
62. Nilsson PM, Boutouyrie P, Cunha P, et al. Early vascular ageing in translation: From laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens*. 2013; 31: 1517–1526.
63. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, et al. PARTNER 2 Investigators. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020; 382: 799–809.

64. Mistiaen WP, Van Cauwelaert P, Muylaert P, et al. Risk factors for congestive heart failure after aortic valve replacement with a Carpentier-Edwards pericardial prosthesis in the elderly. *J Heart Valve Dis.* 2005; 14: 774–779.
65. Seoudy H, von Eberstein M, Frank J, et al. HFA-PEFF score: Prognosis in patients with preserved ejection fraction after transcatheter aortic valve implantation. *ESC Heart Fail.* 2022; 9: 1071–1079.
66. Severino P, D’Amato A, Prosperi S, et al. Myocardial Tissue Characterization in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Histopathology and Cardiac Magnetic Resonance Findings to Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 7650.
67. Kontogeorgos S, Thunström E, Pivodic A, et al. Prognosis and outcome determinants after heart failure diagnosis in patients who underwent aortic valvular intervention. *ESC Heart Fail.* 2021; 8: 3237–3247.
68. Tanaka T, Asami M, Yahagi K, et al. Prognostic impact of arterial stiffness following transcatheter aortic valve replacement. *J. Cardiol* 2021; 78: 37–43.
69. Broyd CJ, Patel K, Pugliese F, et al. Pulse wave velocity can be accurately measured during transcatheter aortic valve implantation and used for post-procedure risk stratification. *J Hypertens.* 2019; 37: 1845–1852.
70. Terentes-Printzios D, Gardikioti V, Aznaouridis K, et al. The impact of transcatheter aortic valve implantation on arterial stiffness and wave reflections. *Int J Cardiol.* 2021; 323: 213–219.
71. Cantürk E, Çakal B, Karaca, O, et al. Changes in Aortic Pulse Wave Velocity and the Predictors of Improvement in Arterial Stiffness Following Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 23: 248–255.
72. Musa TA, Uddin A, Fairbairn TA, et al. Assessment of aortic stiffness by cardiovascular magnetic resonance following the treatment of severe aortic stenosis by TAVI and surgical AVR. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016; 18: 37.
73. Yamamoto M, Otsuka T, Shimura T, et al. Clinical risk model for predicting 1-year mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Cath Cardiovasc Interv.* 2021; 97: E544–E551.
74. Velissaris D, Zareifopoulos N, Koniari I, et al. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Cardiac Disease. *J Clin Med Res.* 2021; 13: 133–142.
75. Hodges GW, Bang CN, Eugen-Olsen J, et al. SuPAR predicts postoperative complications and mortality in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Open Heart.* 2018; 5: e000743.

76. Bobrowska B, Wieczorek-Surdacka E, Kruszelnicka O, et al. Clinical Correlates and Prognostic Value of Plasma Galectin-3 Levels in Degenerative Aortic Stenosis: A Single-Center Prospective Study of Patients Referred for Invasive Treatment. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 947.
77. Arangalage D, Nguyen V, Robert T, et al. Determinants and prognostic value of Galectin-3 in patients with aortic valve stenosis. *Heart.* 2016; 102: 862-8.
78. Băz L, Dannberg G, Grün K, et al. Serum Biomarkers of Cardiovascular Remodelling Reflect Extra-Valvular Cardiac Damage in Patients with Severe Aortic Stenosis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 4174.
79. Chin CW, Shah AS, McAllister DA, et al. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2014; 35: 2312-21.
80. Chin CW, Messika-Zeitoun D, Shah AS, et al. A clinical risk score of myocardial fibrosis predicts adverse outcomes in aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2016; 37: 713-23.
81. Przewłocki T, Kabłak-Ziembicka A, Kozanecki A, et al. Polyvascular extracoronary atherosclerotic disease in patients with coronary artery disease. *Kardiologia Polska.* 2009; 67: 978-84.
82. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet.* 2012; 380: 807-14.

XII. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW

Kraków, dnia 6.05.2022

Prof. dr hab. n. med. Anna Kablak-Ziembicka
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: „Assessment of the Willis circle flow changes and the severity of degenerative aortic stenosis and cognitive impairment”. Kardiologia Polska. 2021; 79(1): 46-52. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- stworzeniu hipotezy badawczej
- opracowaniu koncepcji badania
- opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy
- przygotowaniu manuskryptu pracy

Procentowy udział w jego powstanie określłam na 20%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia.....25 V 22

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Żmudka
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: „Assessment of the Willis circle flow changes and the severity of degenerative aortic stenosis and cognitive impairment”. Kardiologia Polska. 2021; 79(1): 46-52. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- stworzeniu hipotezy badawczej
- interpretacji wyników

Procentowy udział w jego powstanie określiam na 10 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 25.05.2022.

Prof. dr hab. n. med. Jacek Legutko
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

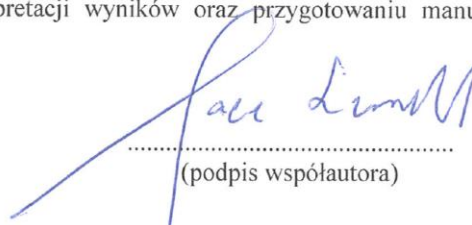
Jako współautor pracy: „Assessment of the Willis circle flow changes and the severity of degenerative aortic stenosis and cognitive impairment”. Kardiologia Polska. 2021; 79(1): 46-52. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- krytycznych uwagach i interpretacji wyników do artykułu

Procentowy udział w jego powstanie określłam na 10 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia

25.05.2022

Dr hab. n. med. Jakub Podolec
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: „Assessment of the Willis circle flow changes and the severity of degenerative aortic stenosis and cognitive impairment”. Kardiologia Polska. 2021; 79(1): 46-52. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu i interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu pracy

Procentowy udział w jego powstanie określę na 10%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.

dr hab. n. med. Jakub Podolec
Specjalista Kardiolog
32-195 Polska, ul. Krakowska 121
.....tel. (012) 415 47 74; 660 784 784
2 (pódpis współautora) 0630800

Kraków, dnia 25.05.2022

Dr n. med. Rafał Badacz
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: „Assessment of the Willis circle flow changes and the severity of degenerative aortic stenosis and cognitive impairment”. Kardiologia Polska. 2021; 79(1): 46-52. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu i interpretacji wyników

Procentowy udział w jego powstanie określę na 5 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowym.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.

dr n. med. Rafał Badacz
specjalista kardiolog
2951173

(podpis współautora)

Kraków, dnia 10.05.2022

Prof. dr hab. n. med. Anna Kabłak-Ziembicka
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

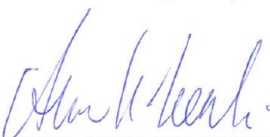
Jako współautor pracy: „Importance of Increased Arterial Resistance in Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Risk Factors and Degenerative Aortic Stenosis”. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(10): 2109. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- stworzeniu hipotezy badawczej
- opracowaniu koncepcji badania
- opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy
- przygotowaniu manuskryptu pracy

Procentowy udział w jego powstanie określiłam na 20%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, prowadzeniu badań kontrolnych, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 25 V 22

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Żmudka
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: „Importance of Increased Arterial Resistance in Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Risk Factors and Degenerative Aortic Stenosis”. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(10): 2109 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- stworzeniu hipotezy badawczej
- interpretacji wyników

Procentowy udział w jego powstanie określłam na 10 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, prowadzeniu badań kontrolnych, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 27.05.2022.

Prof. dr hab. n. med. Jacek Legutko
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

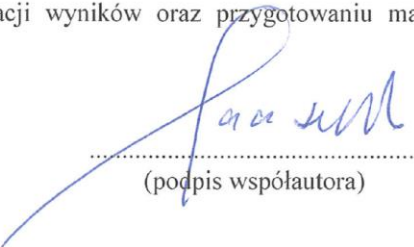
Jako współautor pracy: „Importance of Increased Arterial Resistance in Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Risk Factors and Degenerative Aortic Stenosis”. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(10): 2109. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- krytycznych uwagach i interpretacji wyników do artykułu

Procentowy udział w jego powstanie określłam na 10 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.


(podpis współautora)

Kraków, dnia.....

25.05.2022

Dr hab. n. med. Jakub Podolec
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: „Importance of Increased Arterial Resistance in Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Risk Factors and Degenerative Aortic Stenosis”. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(10): 2109. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu i interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu pracy

Procentowy udział w jego powstanie określiam na 10%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, prowadzeniu badań kontrolnych, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.

dr hab. n. med. Jakub Podolec
Specjalista Kardiolog
32-199 Brzozka, ul. Krasiłowska 121
tel. (012) 415 47 74; 660 784 784...
2038709 (podpis współautora)

Kraków, dnia. 26/05/2022

Dr n. med. Łukasz Niewiara
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: „Importance of Increased Arterial Resistance in Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Risk Factors and Degenerative Aortic Stenosis”. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(10): 2109 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu i interpretacji wyników

Procentowy udział w jego powstanie określłam na 5 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, prowadzeniu badań kontrolnych, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 20.05.2022

Prof. dr hab. n. med. Anna Kabłak-Ziembicka
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: „Association of Increased Vascular Stiffness with Cardiovascular Death and Heart Failure Episodes Following Intervention on Symptomatic Degenerative Aortic Stenosis” Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(8): 2078. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- stworzeniu hipotezy badawczej
- opracowaniu koncepcji badania
- opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy
- przygotowaniu manuskryptu pracy

Procentowy udział w jego powstanie określłam na 20%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, prowadzeniu badań kontrolnych, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 25 V 22

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Żmudka
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

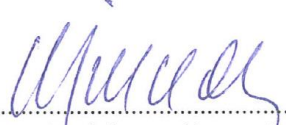
Jako współautor pracy: „Association of Increased Vascular Stiffness with Cardiovascular Death and Heart Failure Episodes Following Intervention on Symptomatic Degenerative Aortic Stenosis” Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(8): 2078 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- stworzeniu hipotezy badawczej
- interpretacji wyników

Procentowy udział w jego powstanie określiam na 10 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, prowadzeniu badań kontrolnych, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia..... 25.05.2022

Prof. dr hab. n. med. Jacek Legutko
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

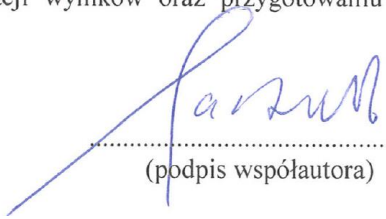
Jako współautor pracy: „Association of Increased Vascular Stiffness with Cardiovascular Death and Heart Failure Episodes Following Intervention on Symptomatic Degenerative Aortic Stenosis” Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(8): 2078. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- krytycznych uwagach i interpretacji wyników do artykułu

Procentowy udział w jego powstanie określłam na 10 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia

25.05.2022

Dr hab. n. med. Jakub Podolec
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

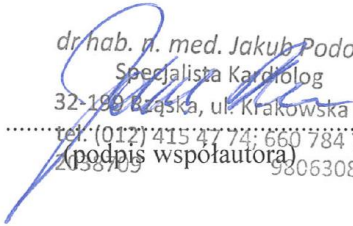
Jako współautor pracy: „Association of Increased Vascular Stiffness with Cardiovascular Death and Heart Failure Episodes Following Intervention on Symptomatic Degenerative Aortic Stenosis” Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(8): 2078. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu i interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu pracy

Procentowy udział w jego powstanie określłam na 15 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, prowadzeniu badań kontrolnych, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.


dr hab. n. med. Jakub Podolec
Specjalista Kardiolog
32-190 Bząska, ul. Krakowska 121
tel. (012) 415 47 74; 660 784 784
(podpis współautora)
2038709 980630800

Kraków, dnia 26/05/2022

Dr n. med. Łukasz Niewiara
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: „Association of Increased Vascular Stiffness with Cardiovascular Death and Heart Failure Episodes Following Intervention on Symptomatic Degenerative Aortic Stenosis” Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(8): 2078 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu i interpretacji wyników

Procentowy udział w jego powstanie określłam na 5 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, prowadzeniu badań kontrolnych, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia... 28.05 2022

Prof. dr hab. n. med. Anna Kabłak-Ziembicka
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

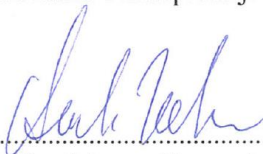
Jako współautor pracy: „Serum and vascular stiffness biomarkers associated with the severity of degenerative aortic valve stenosis and cardiovascular outcomes” Journal of Cardiovascular Development and Disease (praca w recenzji) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- stworzeniu hipotezy badawczej
- opracowaniu koncepcji badania
- opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy
- przygotowaniu manuskryptu pracy

Procentowy udział w jego powstanie określłam na 20%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, prowadzeniu badań kontrolnych, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 25 V 22

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Żmudka
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

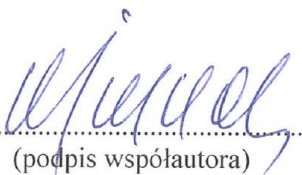
Jako współautor pracy: „Serum and vascular stiffness biomarkers associated with the severity of degenerative aortic valve stenosis and cardiovascular outcomes” Journal of Cardiovascular Development and Disease (praca w recenzji) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- stworzeniu hipotezy badawczej
- interpretacji wyników

Procentowy udział w jego powstanie określłam na 10 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, prowadzeniu badań kontrolnych, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 25.05.2022.

Prof. dr hab. n. med. Jacek Legutko
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

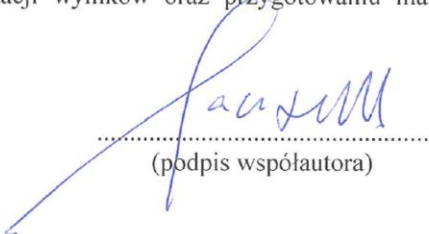
Jako współautor pracy: „Serum and vascular stiffness biomarkers associated with the severity of degenerative aortic valve stenosis and cardiovascular outcomes” Journal of Cardiovascular Development and Disease (praca w recenzji) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- krytycznych uwagach i interpretacji wyników do artykułu

Procentowy udział w jego powstanie określłam na 10 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia... 25.05.2022

Dr hab. n. med. Jakub Podolec
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: „Serum and vascular stiffness biomarkers associated with the severity of degenerative aortic valve stenosis and cardiovascular outcomes” Journal of Cardiovascular Development and Disease (praca w recenzji) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu i interpretacji wyników

Procentowy udział w jego powstanie określłam na 10 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, prowadzeniu badań kontrolnych, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.

dr hab. n. med. Jakub Podolec

Specjalista Kardiolog

32-199 Krzaka 121 Krakowska 121

... tel. (012) 415.47.74; 660.784.784

2036701 050530800

(podpis współautora)

Kraków, dnia 26/05/2022

Dr n. med. Łukasz Niewiara
(stopień/tytuł, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: „Serum and vascular stiffness biomarkers associated with the severity of degenerative aortic valve stenosis and cardiovascular outcomes” Journal of Cardiovascular Development and Disease (praca w recenzji) oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu i interpretacji wyników

Procentowy udział w jego powstanie określę na 5 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Jakub Baran jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Jakub Baran polegający na: opracowaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, prowadzeniu badań kontrolnych, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)