

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«ΤΟ ΜΕΘΥΛΟΜΑΛΟΝΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ Η ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β12 ΣΕ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ»

ΚΑΛΗ ΠΟΛΥΤΑΡΧΟΥ

Ιατρός Καρδιολόγος



ΑΘΗΝΑ 2020

ΘΕΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:

«Το μεθυλομαλονικό οξύ και η βιταμίνη Β12 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια»

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ: 03/10/2016

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 30/11/2016

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Αντώνης Μανώλης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Επιβλέπων

Κωνσταντίνος Πάντος, Καθηγητής Φαρμακολογίας, Μέλος

Μουρούζης Ιορδάνης, Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακολογίας, Μέλος

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 19/12/2016

1^η έκθεση προόδου: 01/11/2017

2^η έκθεση προόδου: 17/12/2018

3^η έκθεση προόδου: 11/11/2019

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΕΩΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 10/02/2020

ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: Καθηγητής κ. Πέτρος Π. Σφικακής

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤ. ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 26/02/2020

ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

- Αντώνης Μανώλης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Επιβλέπων

- Κωνσταντίνος Πάντος, Καθηγητής Φαρμακολογίας, Μέλος

- Μουρούζης Ιορδάνης, Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακολογίας, Μέλος

- Χαράλαμπος Βλαχόπουλος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Μέλος


- Κωνσταντίνος Τούτουζας, Καθηγητής Καρδιολογίας, Μέλος

- Ιωάννης Παρίσης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Μέλος

- Κωνσταντίνα Αγγέλη, Αν. Καθηγήτρια, Μέλος

ΒΑΘΜΟΣ: ΑΡΙΣΤΑ

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ἩΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ἸΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ἙΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ἸΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΙΝ ἈΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ἩΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ἘΡ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ἈΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΜΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΪΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὈΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ἈΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ἈΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ἈΝ ΕΣΩ,
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΜΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ἈΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ἈΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Ἀ Δ' ἈΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Ἡ ἸΔΩ, Ἡ ἈΚΟΥΣΩ, Ἡ ΚΑΙ ἈΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΪΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ἈΝΘΡΩΠΩΝ, Ἀ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ἈΡΡΗΤΑ ἩΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ἈΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ἘΠΑΡΒΑΙ
ΜΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.



«Η έγκρισις Διδακτορικής Διατριβής υπό την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου
Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχή των γνωμών του συγγραφέως»
Κανονισμός Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παρ. 2, Νόμος 5343/1932

**Στην οικογένεια μου,
τον Δημήτρη, τον Πάρι και την Χριστίνα,
για την αμέριστη στήριξή τους**

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Καλή Πολυτάρχου, MD, MSc, PhD

Καρδιολόγος

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

- 1992-2000: Φοίτηση στην πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια εκπαίδευση, 1^ο Λύκειο Λιβαδειάς Βοιωτίας. Απολυτήριο Ενιαίου Λυκείου με βαθμό «Άριστα (19,7)»
- 2000-2006: Σπουδές στην Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Παν/μιο Αθηνών (ΕΚΠΑ)
- 30 Νοεμβρίου 2006: **Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών, ΕΚΠΑ,**
Βαθμός: Λίαν καλώς (7,31)
- 17 Ιανουαρίου 2007: **Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

- 2013-2016: Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Μονάδες Εντατικής Θεραπείας - Καρδιολογική Νοσηλευτική» της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, ΕΚΠΑ.
Ιούνιος 2016: **Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ** Βαθμός: Άριστα (9,24)
Θέμα διπλωματικής εργασίας: ««Προγνωστική αξία της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης: Συσχέτιση με το φύλο»

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

- Νοέμβριος 2016 – Μάρτιος 2020: **Υποψήφια Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, ΕΚΠΑ.**
Θέμα: «Το μεθυλομαλονικό οξύ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια»
04-03-2020: Λήψη του τίτλου «Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών»

ΤΙΤΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ

- 16 Μαΐου 2018: **Λήψη τίτλου ειδικότητας καρδιολογίας**
- 1 Αυγούστου 2018: **Λήψη Ευρωπαϊκού Διπλώματος Καρδιολογίας - European Examination in General Cardiology (European Society of Cardiology, ESC)**
- Σεπτέμβριος 2018: **Μέλος της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ- ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 01 Φεβρουαρίου 2019 – 31 Ιανουαρίου 2019: Επικουρικός ιατρός Καρδιολόγος, **Ε.Α.Ν.Π. «Μεταξά»**.
- 16 Μαΐου 2018 – 31 Ιανουαρίου 2019: Παρατασιακή ειδικευόμενη ιατρός με τίτλο ειδικότητας Καρδιολογίας, **Α Καρδιολογική κλινική του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» και Επιστημονική συνεργάτης στο Εργαστήριο Δυναμικής Υπερηχοκαρδιογραφίας, Α Παν/μιακή Καρδιολογική κλινική, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο», Εθνικό Καποδιστριακό Παν/μιο Αθηνών.**
- 27 Νοεμβρίου 2013 – 16 Μαΐου 2018: Ειδικευόμενη ιατρός στην Καρδιολογία, **Α Καρδιολογική κλινική του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»**.
- Ιανουάριος 2012 – Αύγουστος 2013: Ιατρός Υπόχρεος Υπηρεσίας Υπαίθρου, με απόσπαση στη **Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του ΓΝ Λιβαδειάς**.
- Σεπτέμβριος 2008 – Οκτώβριος 2010: Ειδικευόμενη ιατρός στην Εσωτερική Παθολογία, **Παθολογική Κλινική του ΓΝ Λιβαδειάς**.
- Δεκέμβριος 2007 – Ιούλιος 2008: Καθηγήτρια στο ΠΕΚ «ΔΟΜΗ», στα μαθήματα «Παιδιατρική» και «Α΄ Βοήθειες».
- Δεκέμβριος 2006 – Δεκέμβριος 2007: Ιατρός με πλήρη απασχόληση σε ιδιωτικό ιατρικό κέντρο.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΑΡΘΡΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

*IF = Impact Factor (συντελεστής απήχησης/επιρροής του περιοδικού)

1. **Polytarchou K**, Dimitroglou Y, Varvarousis D, Christodoulis N, Psachoulia C, Pantziou C, Mourouzis I, Pantos C, Manolis AS. Methylmalonic Acid and Vitamin B12 in Patients with Heart Failure. *Hellenic J Cardiol.* 2019. pii: S1109-9666(19)30286-6. doi: 10.1016/j.hjc.2019.10.010.
IF: 2.269
2. **Polytarchou K**, Varvarousis D, Manolis AS. Cardiovascular Disease in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019. doi: 10.2174/1570161117666190830101341.
IF: 2.583
3. Varvarousis D, **Polytarchou K**, Margos P, Psychari SN, Paravolidakis K, Tsoukalas D, Kotsakis A. Supraventricular tachycardia with QRS and cycle length alternans. What is the diagnosis? *Hellenic J Cardiol.* 2019. pii: S1109-9666(18)30526-8. doi: 10.1016/j.hjc.2019.01.006
IF: 2.269
4. Stavrou PZ, **Polytarchou K**, Giannopoulou C, Pantos K, Mourouzis I, Datseris I, Manolis AS. Safety And Tolerability Of Regadenoson In Myocardial Perfusion Imaging: A Randomized Controlled Study With Dipyridamole Of Patients Referred For Pre-operative Evaluation. *J. Nucl. Cardiol.* 26, 1452–1496 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01797-7>
IF: 4,112

5. Dimitroglou Y, Aggeli C, Maragiannis D, Patsourakos D, Gountas I, **Polytarchou K**, Verveniotis A, Angelis A, Savvalas D, Zisimos K, Raftopoulos L, Tousoulis D. Decrement of vortex formation time during dobutamine stress echo. *European Heart Journal*, 40, Issue Supplement_1, 2019, ehz748.0266, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz748.0266>
IF: 24,889
6. Dimitroglou Y, Aggeli C, Tsiampalis T, Oikonomou E, Zisimos K, Raftopoulos L, **Polytarchou K**, Verveniotis A, Angelis A, Kastellanos S, Savvalas D, Roussakis G, Tousoulis D. Safety of dobutamine stress contrast echocardiography; a single center experience of 15 years. *European Heart Journal*, 40, Issue Supplement_1, 2019, ehz746.0161, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz746.0161>
IF: 24,889
7. Aggeli C, **Polytarchou K**, Varvarousis D, Kastellanos S, Tousoulis D. Stress echo beyond coronary artery disease. Is it the holy grail of cardiovascular imaging? *Clin Cardiol*. 2018;41(12):1600-1610. doi: 10.1002/clc.23094.
IF: 2.733
8. Stavrou PZ, **Polytarchou K**, Giannopoulou C, Pantos K, Mourouzis I, Papachristou M, Datseris I, Manolis AS. Safety And Tolerability Of Regadenoson Pharmacological Stress For Pre-operative Evaluation Of Patients Scheduled To Undergo Medium To High-risk Non-cardiac Surgery: A Randomized Controlled Study With Dipyridamole / Preliminary Results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 45, 1–844 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4148-3>
IF: 7,182

9. Varvarousis D, Goulas N, **Polytarchou K**, Psychari SN, Paravolidakis K, Konstantinidou A, Tsoukalas D, Vlad D, Bouki K, Kotsakis A. Biomarkers of myocardial injury and inflammation after permanent pacemaker implantation: The lead fixation type effect. **J Atr Fibrillation**. 2018;10(6):1798.
IF: 0.14
10. Manolis AS, Bethanis S, Metaxa S, **Polytarchou K**, Sakellaris N, Pyrros I. Use of Intravenous Vernakalant for Atrial Fibrillation Conversion in the Regular Ward Under Only Bedside Monitoring. **Hellenic J Cardiol**. 2018. pii: S1109-9666(17)30506-7. doi: 10.1016/j.hjc.2018.02.003.
IF: 2.269
11. **Polytarchou K**, Kratimenos T, Varvarousis D, Tsamatsoulis M, Tomais D, Pyrros I, Charitos C. Ulnar pseudoaneurysm complicating infective endocarditis. The role of endovascular stenting. **Hellenic J Cardiol**. 2017. pii: S1109-9666(17)30484-0. doi: 10.1016/j.hjc.2017.11.007.
IF: 2.269
12. **Polytarchou K**, Varvarousis D, Pantziou C, Psachoulia C, Poulidakis E, Oikonomou D, Feredinos G, Manousiadis K, Nikolopoulou L, Christodoulis N, Stalikas D, Sakellaris N, Kappos K, Ioannidou S, Manolis AS. Methylmalonic acid in patients with heart failure. *European Heart Journal*, 38, suppl_1, 2017, ehx493.P5303, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx493>.
IF: 24,889
13. Poulidakis E, Aggeli C, Sideris S, Felekos I, Sfendouraki E, Koutagiar I, **Polytarchou K**, Giannoulis E, Koukos M, Triantafyllou K, Dilaveris P, Gatzoulis K, Kappos K, Stefanadis C, Tousoulis D. Patient selection for cardiac resynchronization therapy using dobutamine stress echocardiography

and dyssynchrony assessment. *European Heart Journal*, 38, Issue suppl_1, 2017, ehx493.P6138, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx493.P6138>

IF: 24,889

14. **Polytarchou K**, Varvarousis D, Pantziou C, Psachoulia C, Christodoulis N, Oikonomou D, Feredinos G, Manousiadis K, Triantafyllou K, Sakellaris N, Kappos K, Ioannidou S, Manolis AS. Methylmalonic Acid in Patients with Heart Failure. *European Journal of Heart Failure* (2017) 19 (Suppl. S1), 449. <https://doi.org/10.1002/ejhf.834>

IF: 12,129

15. Manolis AS, **Polytarchou K**, Anninos E. “Warm-up” and “Cool-Down” Phenomenon. ***Rhythm***. 2017;12(3):52.

16. Lamprou V, Varvarousis D, **Polytarchou K**, Varvarousi G, Xanthos T. The role of thyroid hormones in acute coronary syndromes: Prognostic value of alterations in thyroid hormones. ***Clin Cardiol***. 2017;40(8):528-33.

IF: 2.733

17. Varvarousis D, **Polytarchou K**, Daskalopoulos N, Mantas I. Senile Cardiac Amyloidosis: Clinical manifestations and non-invasive diagnostic approach. ***Hellenic J Cardiol***. 2017;58(1):60-4.

IF: 2.269

18. Aggeli C, **Polytarchou K**, Felekos I, Zisimos K, Venieri E, Verveniotis A, Varvarousis D, Toutouzas K, Tsiamis E, Tousoulis D. Effect of gender on the prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast echocardiography. ***Hellenic J Cardiol***. 2017;58(6):419-24.

IF: 2.269

19. Triantafyllou K, Poulidakis E, **Polytarchou K**, Margioulas E, Lontou C, Kappos K. The Current Role of Glycoprotein IIb/ IIIa Inhibitors in Percutaneous Coronary Intervention. **Hospital Chronicles**. 2016;11(2):85-97.
20. **Polytarchou K**, Triantafyllou K, Antypa E, Kappos K. Ulnar pseudoaneurysm after transulnar coronary angiogram treated with percutaneous ultrasound-guided thrombin injection. **Int J Cardiol**. 2016;222:404-6.
IF: 4.034
21. **Polytarchou K**, Vouliotis AI, Kappos K, Manolis AS. Primary prevention of sudden cardiac death in Prinzmetal angina: The role of electrophysiology study in risk stratification. **Hellenic J Cardiol**. 2016;57(3):205-9.
IF: 2.269
22. **Polytarchou K**, Manolis AS. Ranolazine and its Antiarrhythmic Actions. **Cardiovasc Hematol Agents Med Chem**. 2015;13(1):31-9.
IF: 0.5

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. “Metabolomics profiles of ventricular fibrillation versus asphyxial cardiac arrest”.

*D. Varvarousis, **K. Polytarchou** et al.*

Acute Cardiovascular Care 2020, Athens (March 07-09, 2020)

2. “Succinate plasma concentration during ventricular fibrillation and asphyxial cardiac arrest”.

*D. Varvarousis, **K. Polytarchou**, et al.*

Acute Cardiovascular Care 2020, Athens (March 07-09, 2020)

3. “Safety And Tolerability Of Regadenoson In Myocardial Perfusion Imaging: A Randomized Controlled Study With Dipyridamole Of Patients Referred For Pre-operative Evaluation”.

*P. Z. Stavrou, **K. Polytarchou**, C. Giannopoulou, K. Pantos, I. Mourouzis, I. Datselis, A. S. Manolis.*

ASNC` 19-Annual Scientific Session of the American Society of Nuclear Cardiology, Chicago Marriott Magnificent Mile | Chicago, Ill (September 12-15, 2019)

4. “Safety of dobutamine stress contrast echocardiography; a single center experience of 15 years”.

*Y Dimitroglou, C Aggeli, T Tsiampalis, E Oikonomou, K Zisimos, L Raftopoulos, **K Polytarchou**, A Verveniotis, A Angelis, S Kastellanos, D Savvalas, G Roussakis, D Tousoulis.*

ESC Congress 2019, Paris (31 August-4 September, 2019).

5. “Decrement of vortex formation time during dobutamine stress echo”.

*Y Dimitroglou, C Aggeli, D Maragiannis, D Patsourakos, I Gountas, **K Polytarchou**, A Verveniotis, A Angelis, D Savvalas, K Zisimos, L Raftopoulos, D Tousoulis.*

ESC Congress 2019, Paris (31 August-4 September, 2019)

6. “Safety And Tolerability Of Regadenoson Pharmacological Stress For Pre-operative Evaluation Of Patients Scheduled To Undergo Medium To High-risk Non-cardiac Surgery: A Randomized Controlled Study With Dipyridamole / Preliminary Results”.

*P.Z. Stavrou, **K. Polytarchou**, C. Giannopoulou, K. Pantos, I. Mourouzis, M. Papachristou, I. Datselis, A.S. Manolis.*

EANM'18 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Düsseldorf/Germany (13 - 17 October, 2018).

7. “Methylmalonic Acid in Patients with Heart Failure”.

***K. Polytarchou**, D. Varvarousis, C. Pantziou, C. Psachoulia, E. Poulidakis, D. Oikonomou, G. Feredinos, K. Manousiadis, L. Nikolopoulou, N. Christodoulis, D. Stalikas, N. Sakellaris, K. Kappos, S. Ioannidou, A.S. Manolis.*

ESC Congress 2017, Barcelona (26-30 August 2017)

8. “Patient selection for cardiac resynchronization therapy using dobutamine stress echocardiography and dyssynchrony assessment”.

*E. Poulidakis, C. Aggeli, S. Sideris, I. Felekos, E. Sfendouraki, I. Koutagiar, **K. Polytarchou**, E. Giannoulis, M. Koukos, K. Triantafyllou, P. Dilaveris, K. Gatzoulis, K. Kappos, C. Stefanadis, D. Tousoulis.*

ESC Congress 2017, Barcelona (26-30 August 2017)

9. “Methylmalonic Acid in Patients with Heart Failure”.

***K. Polytarchou**, D. Varvarousis, C. Pantziou, C. Psachoulia, N. Christodoulis, D. Oikonomou, G. Feredinos, K. Manousiadis, K. Triantafyllou, N. Sakellaris, K. Kappos, S. Ioannidou, A.S. Manolis.*

Heart failure 2017, Paris (29 April-02 May 2017)

ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΥ

1. «Το σουκινικό οξύ στην καρδιακή ανακοπή λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής και λόγω ασφυξίας».

*Δ. Βαρβαρούσης, **Κ. Πολυτάργου**, E. Locci, A. Noto, A. Χαλκιάς, N. Ιακωβίδου, X. Στάικου, M. Stocchero, E. d'Aloja, Θ. Ξάνθος.*

70 Χρόνια ΕΚΕ - 39^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2018 (Αθήνα, 18-20/10/2018)

2. «Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση σε ασθενείς με σύμπλοκη στεφανιαία νόσο μετά από απόρριψη καρδιοχειρουργικής αντιμετώπισης».

*Δ. Οικονόμου, Κ. Τριανταφύλου, Δ. Μπενιά, Π. Σταματάκος, Γ. Φερεντίνος, Μ. Κούκος, Π. Δρίτσα, Α. Κυπαρίσση, Ε. Μαργιούλα, **Κ. Πολυτάργου**, Σ. Λιάπης, Ι. Χαβελές, Δ. Σταλίκας, Κ. Κάππος*

Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ο Ευαγγελισμός"

70 Χρόνια ΕΚΕ - 39^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2018 (Αθήνα 18-20/10/2018)

3. «Προγνωστική αξία της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης με δοβουταμίνη στην αξιολόγηση της στεφανιαίας νόσου: διαφορές ανάλογα με το φύλο».

*Ι. Φελέκος, **Κ. Πολυτάργου**, Κ. Αγγέλη, Κ. Ζήσιμος, Ε. Σφενδουράκη, Ε. Βενιέρη, Π. Τόλης, Α. Δερβενιώτης, Δ. Τούσουλης.*

Ιπποκράτειο Πανεπιστημιακή Γενικό Νοσοκομείο, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Αθήνα.

37^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο (Αθήνα, Οκτώβριος 2016)

Ομιλήτρια

4. «Πρωτογενής αγγειοπλαστική με κερκιδική προσπέλαση και εν συνεχεία ολική επαναγγείωση σε ασθενή με ισοδύναμο οξείας έμφραξης στελέχους και αιμοδυναμική αστάθεια επί στεφανιαίας νόσου τριών αγγείων».

*Κ. Λιόντου, Κ. Τριανταφύλλου, Κ. Παπαδόπουλος, Ν. Ντόκας, Μ. Πουλιδάκης, Ε. Μαργιούλα, **Κ. Πολυτάργου**, Ε. Ζούζια, Ι. Χαβελές, Δ. Σταλίκας, Ν. Σακελλάρης, Κ. Κάππος.*

Ευαγγελισμός Γενικό Νοσοκομείο, Α' Καρδιολογική Κλινική, Αθήνα.

37ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, (Αθήνα, Οκτώβριος 2016).

5. «Επιλογή ασθενών για θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με εκτίμηση δυσσυγχρονισμού και τη χρήση δυναμικής ηχοκαρδιογραφίας με δοβουταμίνη».

*Ε. Πουλιδάκης¹, Κ. Αγγέλη¹, Σ. Σιδεράς¹, Ι. Φελέκος¹, Ε. Σφενδουράκη¹, Ι. Κουτάγιαρ¹, **Κ. Πολυτάργου²**, Ε. Γιαννούλης², Μ. Κούκος², Ε. Μαργιούλα², Ν. Ντόκας², Σ. Λιάπης², Κ. Λιόντου², Π. Δηλαβέρης¹, Κ. Τριανταφύλλου¹, Κ. Γκαντζούλης¹, Α. Σ. Μανώλης¹, Κ. Κάππος², Δ. Τούσουλης¹, Χ. Στεφανάδης¹.*

¹Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Ιπποκράτειο Αθήνα

²Α' Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Ευαγγελισμός.

38ο Πανελλήνιο Επετειακό Καρδιολογικό Συνέδριο, (Αθήνα, 19-21 Οκτώβριος 2017).

ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΥ

1. «Μεθυλομαλονικό οξύ: βιοδείκτης οξειδωτικού stress σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια;»

Κ. Πολυτάργου¹, *Ι. Δημητρόγλου*², *Δ. Βαρβαρούσης*³, *Ν. Χριστοδούλης*⁴, *Χ. Ψαχούλια*⁴,
*Χ. Πάντζιου*⁴, *Ι. Μουρούζης*⁵, *Κ. Πάντος*⁶, *Α. Μανώλης*⁵

¹Α' Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ο Ευαγγελισμός", ²Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Ιπποκράτειο Αθηνών, ³Β' Καρδιολογικό, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας Πειραιά "Άγιος Παντελεήμων", ⁴Βιοχημικό Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ο Ευαγγελισμός", ⁵Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ⁶Γ' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

40^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο 2019 (Ιωάννινα 17-19/10/2019)

2. «Η ασφαλής χορήγηση των παραγόντων αντίθεσης στη δυναμική υπερηχογραφία με δοβουταμίνη: δεδομένα από την 5ετή εμπειρία ενός τριτοβάθμιου κέντρου»

*Ι. Δημητρόγλου, Κ. Αγγέλη, Θ. Τσιάμπαλης, Ι. Αποστόλου, Ε. Οικονόμου, Κ. Ζήσιμος, Α. Ραφτόπουλος, Α. Βερβενιώτης, **Κ. Πολυτάργου**, Α. Αγγελής, Δ. Σαββάλας, Γ. Ρουσσάκης, Δ. Τούσουλης*

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο Αθηνών

40^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο 2019 (Ιωάννινα 17-19/10/2019)

3. «Μείωση του χρόνου σχηματισμού ενδοκαρδιακών δινών κατά τη διάρκεια του πρωτοκόλλου δυναμικής υπερηχογραφίας με δοβουταμίνη.»

*I. Δημητρόγλου, Κ. Αγγέλη, Δ. Μαραγιάννης, Η. Γκούντας, **Κ. Πολυτάργου**, Α. Βερβενιώτης, Α. Αγγέλης, Δ. Σαββάλας, Ι. Αποστόλου, Λ. Ραφτόπουλος, Δ. Πατσουράκος, Κ. Ζήσιμος, Δ. Τούσουλης*

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο
Αθηνών

40ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο 2019 (Ιωάννινα 17-19/10/2019)

4. «Το σουκινικό οξύ στην καρδιακή ανακοπή λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής και λόγω ασφυξίας».

*Δ. Βαρβαρούσης, **Κ. Πολυτάργου**, E. Locci, A. Noto, X. Στάικου, M. Stocchero, E. d'Aloja.*

4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναζωογόνησης και Αντιμετώπισης Επείγοντος Περιστατικού (Αθήνα, 5-6/10/2018)

5. «Βιοδείκτες μυοκαρδιακής βλάβης και φλεγμονής μετά από εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη: Η επίδραση του τύπου στερέωσης των ηλεκτροδίων».

*Δ. Βαρβαρούσης, **Κ. Πολυτάργου**, N. Γούλας, Σ. Ψυχάρη, Κ. Παραβολιδάκης, Κ. Μπούκη, Α. Κωνσταντινίδου, Δ. Τσουκαλάς, N. Βλαντ, Ι. Στεργιούλη, Α. Κωτσάκης. Β' Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΝΠ «Άγιος Παντελεήμων», Α' Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός»*

70 Χρόνια ΕΚΕ - 39^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2018 (Αθήνα, 18-20/10/2018)

6. «Σύμπλοκες PCI για τη δευτερογενή επαναγγείωση πρόσθιου κατιόντα με μη λειτουργική LIMA, διάχυτη σοβαρή νόσο και έντονα ασβεστωμένες βλάβες».

*Γ. Φερεντίνος, Κ. Τριανταφύλλου, Δ. Οικονόμου, Π. Δριτσα, Μ. Κουκος, Α. Κυπαρισση, **Κ. Πολυτάργου**, Δ. Μπενια, Π. Σταματάκος, Δ. Σταλικας, Κ. Καππος*
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ο Ευαγγελισμός"

70 Χρόνια ΕΚΕ - 39^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2018 (Αθήνα 18-20/10/2018)

7. «Άνεση και ανοχή της φαρμακευτικής κόπωσης με Ρεγαδενοσόνη σε ασθενείς υποψήφιους για ενδιάμεσου ως υψηλού κινδύνου μη καρδιακή επέμβαση. Συγκριτική μελέτη Διπυριδαμόλη. Προκαταρτικά αποτελέσματα».

*Π. Ζ. Σταύρου^{1,3}, **Κ. Πολυτάργου^{2,3}**, Χ. Γιαννοπούλου¹, Κ. Πάντος^{4,3}, Ι. Μουρούζης^{4,3}, Μ. Παπαχρίστου¹, Ι. Δατσέρης¹, Α. Σ. Μανώλης³*

¹Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής και PET/CT, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», ²Α' Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», ³Γ' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, ⁴Τμήμα Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, (Ηράκλειο Κρήτης, 14-17 Ιουνίου 2018)

8. «Η ρανολαζίνη στην αντιμετώπιση κοιλιακής ταχυκαρδίας. Έχει θέση;»

*Δ. Οικονόμου, Ε. Γιαννούλης, Ε. Μαργιούλα, **Κ. Πολυτάργου**, Ε. Πουλιδάκης, Μ. Κούκος, Γ. Φερεντίνος, Ν. Μπαρτσώκας, Α. Νικολοπούλου, Κ. Μανουσιάδης, Δ. Αβραμίδης, Ι. Χαβελές, Κ. Κάππος.*

Α' Καρδιολογική Κλινική ΓΝ Αθηνών "Ευαγγελισμός"

38^ο Πανελλήνιο Επετειακό Καρδιολογικό Συνέδριο, (Αθήνα, 19-21 Οκτώβριος 2017)

9. «Επίπεδα βιταμίνης Β12 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια».

***Κ. Πολυτάργου**, Μ. Κούκος, Δ. Οικονόμου, Κ. Μανουσιάδης, Α. Νικολοπούλου, Δ. Βαρβαρούσης, Ε. Μαργιούλα, Ε. Γιαννούλης, Σ. Λιάπης, Ν. Ντόκας, Ι. Χαβελές, Κ. Τριανταφύλλου, Δ. Σταλίκας, Κ. Κάππος, Α. Μανώλης.*

Α' Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

38^ο Πανελλήνιο Επετειακό Καρδιολογικό Συνέδριο, (Αθήνα, 19-21 Οκτώβριος 2017)

10. «Εκδήλωση στηθάγχης σε ασθενή με θηλώδες ινοελάστωμα αορτικής βαλβίδας».

Γ. Φερεντίνος, Ε. Μαργιούλα, Ε. Γιαννούλης, Κ. Πολυτάργου, Μ. Κούκος, Σ. Λιάπης, Ν. Ντόκας, Δ. Οικονόμου, Π. Δρίτσα, Κ. Μανουσιάδης, Α. Κυπαρίσση, Ι. Μάνου, Κ. Τριανταφύλλου, Κ. Κάππος.

Α' Καρδιολογική κλινική Γ.Ν Ευαγγελισμός

38^ο Πανελλήνιο Επετειακό Καρδιολογικό Συνέδριο, (Αθήνα, 19-21 Οκτώβριος 2017)

11. «Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση ασθενούς με παροδική υγρά συμπιεστική περικαρδίτιδα».

Ε. Μαργιούλα, Ε. Γιαννούλης, Σ. Λιάπης, Ε. Πουλιδάκης, Δ. Οικονόμου, Μ. Κούκος, Κ. Πολυτάργου, Χ. Σαπουρίδης, Δ. Σταλίκας, Κ. Τριανταφύλλου, Μ. Θεοτοκάς, Κ. Κάππος.

Α' Καρδιολογική Κλινική ΓΝ Αθηνών "Ευαγγελισμός"

38^ο Πανελλήνιο Επετειακό Καρδιολογικό Συνέδριο, (Αθήνα, 19-21 Οκτώβριος 2017)

12. «Η αξία της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης στην κατάλυση κοιλιακής ταχυκαρδίας σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και ηλεκτρική θύελλα».

Ε. Μαργιούλα, Ε. Γιαννούλης, Δ. Αβραμίδης, Εμ. Πουλιδάκης, Γ. Φερεντίνος, Κ. Πολυτάργου, Σ. Λιάπης, Α. Λιόντου, Ν. Ντόκας, Ν. Σακελλάρης, Ι. Χαβελές, Κ. Κάππος.

Α' Καρδιολογική Κλινική ΓΝ Αθηνών "Ευαγγελισμός"

38^ο Πανελλήνιο Επετειακό Καρδιολογικό Συνέδριο, (Αθήνα, 19-21 Οκτώβριος 2017)

13. «Επίπεδα βιταμίνης B12 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια».

Κ. Πολυτάργου, Γ. Φερεντίνος, Δ. Οικονόμου, Κ. Μανουσιάδης, Μ. Κούκος, Ν.

Ντόκας, Ε. Γιαννούλης, Σ. Λιάπης, Ε. Μαργούλα, Ε. Πουλιδάκης, Α. Abdala, Ι. Μάνου, Α. Νικολοπούλου, Χ. Σαπουρίδης, Κ. Τριανταφύλλου, Δ. Σταλίκας, Ν. Σακελλάρης, Κ. Κάππος.

Α΄ Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Συνέδριο Γενικής Ιατρικής Καλαμάτα 2017

14. «Το μεθυλομαλονικό οξύ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια».

Κ. Πολυτάργου¹, Χ. Πάντζιου², Χ. Ψαχούλια², Δ. Βαρβαρούσης¹, Ν. Χριστοδουλής², Ε. Πουλιδάκης³, Κ. Λιόντου³, Ε. Μαργιούλα³, Μ. Κούκος³, Κ. Τριανταφύλλου³, Κ. Κάππος³, Σ. Ιωαννίδου², Α. Σ. Μανώλης¹.

¹ Γ΄ Παν/κή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ² Βιοχημικό Εργαστήριο, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», ³ Α΄ Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας (Αθήνα, 3-5 Φεβρουαρίου 2017)

15. «Αγγειοπλαστική απροστάτευτου στελέχους με διάχυτη σοβαρή νόσο με χρήση συσκευής ακριβούς τοποθέτησης stent για στομιακές βλάβες σε ασθενή με μεταλλική αορτική βαλβίδα και χειρουργηθείσα στεφανιαία νόσο χωρίς λειτουργικά μοσχεύματα».

Κ. Λιόντου, Κ. Τριανταφύλλου, **Κ. Πολυτάργου**, Ε. Μαργιούλα, Μ. Πουλιδάκης, Ε. Γιαννούλης, Ι. Χαβελές, Δ. Σταλίκας, Ν. Σακελλάρης, Κ. Κάππος.

Ευαγγελισμός Γενικό Νοσοκομείο, 1η Καρδιολογική Κλινική, Αθήνα

37^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, (Αθήνα, Οκτώβριος 2016)

16. «Διαδερμική επαναγγείωση ασθενούς με πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο, σοβαρά ασβεστωμένες σύμπλοκες βλάβες, μεταλλική αορτική βαλβίδα, νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και απαγορευτικό καρδιοχειρουργικό κίνδυνο».

*Κ. Τριανταφύλλου, Α. Λιόντου, **Κ. Πολυτάργου**, Ε. Πουλιδάκης, Ε. Μαργιούλα, Ε.*

Ζούζια, Ι. Χαβελές, Δ. Σταλίκας, Ν. Σακελλάρης, Κ. Κάππος.

Ευαγγελισμός Γενικό Νοσοκομείο, 1η Καρδιολογική Κλινική, Αθήνα

37^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, (Αθήνα, Οκτώβριος 2016)

17. «Αγγειοπλαστική υψηλού κινδύνου με κερκιδική προσπέλαση επί κριτικής εκφυτικής νόσου απροστάτευτου στελέχους σε ασθενή μη επιλέξιμο για αορτοστεφανιαία παράκαμψη».

*Κ. Λιόντου, Κ. Τριανταφύλλου, Μ. Πουλιδάκης, Ε. Μαργιούλα, **Κ. Πολυτάργου**, Ν.*

Ντόκας, Ι. Χαβελές, Δ. Σταλίκας, Ν. Σακελλάρης, Κ. Κάππος.

Ευαγγελισμός Γενικό Νοσοκομείο, 1η Καρδιολογική Κλινική, Αθήνα

37^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, (Αθήνα, Οκτώβριος 2016)

ΟΜΙΛΙΕΣ

1. 16η Δημερίδα «Εξελίξεις στην καρδιαγγειακή απεικόνιση 2019», (Αθήνα, 15-16 Φεβρουαρίου 2019): «Stress Echo: Συνδυασμένο πρωτόκολλο σε ασθενείς με βηματοδότη. Πότε και γιατί;»
2. 19th Symposium on Echocardiology, Ίδρυμα Ευγενίδου, (Αθήνα, 5-6 Οκτωβρίου 2018): Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού.
3. 37ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο (Αθήνα, Οκτώβριος 2016): «Προγνωστική αξία της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης με δοβουταμίνη στην αξιολόγηση της στεφανιαίας νόσου: διαφορές ανάλογα με το φύλο».

ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΒΙΒΛΙΩΝ

1. **Καλή Πολυτάρχου**, Κωνσταντίνα Αγγέλη. «Στεφανιαία νόσος στις γυναίκες: Η διαγνωστική και προγνωστική αξία του stress echo». **Καρδιολογικά θέματα 2016** - Διαλέξεις Ιπποκρατείου. Κεφ. 3. Σελ. 163-169.
2. **Καλή Πολυτάρχου**, Κωνσταντίνα Αγγέλη. «**Οι εφαρμογές της δυναμικής υπερηχογραφίας πέρα από τη στεφανιαία νόσο**», για το βιβλίο «**Υπερηχοκαρδιογραφία στην κλινική πράξη**» των Κωνσταντίνα Αγγέλη και Δημητρίου Τούσουλη. **Κεφ. 13B, σελ. 525**. Εκδόσεις: Broken Hill Publishers Ltd, Ελληνικές Εκδόσεις: Π.Χ. Πασχαλίδης. ISBN 9789925575787, Έκδοση 10^ο/2019
3. **Kali Polytarchou** and Constantina Aggeli. Chapter ‘Valvular Heart Disease and HF’, for the book ‘Heart Failure: An Essential Clinical Guide’ by Andreas Kalogeropoulos, Hal Skopicki, Javed Butler and Srinivas Murali. Taylor & Francis Group (under press)
4. Dimitrios Varvarousis, Stavros Chryssanthopoulos, **Kali Polytarchou**, Dennis V. Cokkinos. Chapter “Thyroid hormone abnormalities in myocardial infarction”. For the book “Thyroid and Heart” by Professors G. Iervasi, A. Pingitore. Springer (under press)

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Ερευνητής στην κλινική μελέτη AFFLEC: «Αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής με χρήση φλεκαϊνίδης: Μελέτη AFFLEC»
Αρ. Πρωτοκόλλου: 069/19-02-2015

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

ΓΕΡΜΑΝΙΚΑ :

1. “*Zentrale Mittelstufenprüfung Zeugnis*“, Goethe Institut - Αθήνα (Σεπτέμβριος 1998)
2. “*Zertifikat*“, Goethe Institut - Αθήνα (Ιούνιος 1996)

ΑΓΓΛΙΚΑ :

1. “*Certificate of Proficiency in English*“, University of Cambridge - Αθήνα (Δεκέμβριος 2001)
2. “*Certificate of Proficiency in English*“, The University of Michigan - Αθήνα (Μάρτιος 2002)
3. “*First Certificate in English*“, University of Cambridge - Αθήνα (Δεκέμβριος 1997)

ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΕΣ

Κάτοχος “*ECDL Core Certificate*”, άριστες γνώσεις Η/Υ, λειτουργίας MS Word, Excel, Power Point, χειρισμού εφαρμογών Internet

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ/ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- Συμμετοχή στο Αιμοδυναμικό Τμήμα και Τμήμα Ηλεκτροφυσιολογίας Παιδών του νοσοκομείου «Μητέρα» επί 7 ημερου
- Επιτυχής συμμετοχή στο σεμινάριο Ανανηπτών στην «Εξειδικευμένη Υποστήριξη της Ζωής» (**Advanced Cardiac Life Support Provider, ACLS, ΕΕΚΑΑ-ACEP**), (Αθήνα, Απρίλιος 2009)
- «Εκπαίδευση Εκπαιδευτών Συμβουλευτικής Υποστήριξης και Αγωγής Υγείας Γονέων ΡΟΜΑ, Μουσουλμάνων, Παλινοστούντων και Μεταναστών» (Αθήνα, Φεβρουάριος 2007)

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 17η Διημερίδα «Εξελίξεις στην Καρδιαγγειακή Απεικόνιση 2020», Αθήνα, 7-8 Φεβρουαρίου 2020 (11 μόρια συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης- CME credits)
- Heart Failure 2019 – 6th World Congress on Acute Heart Failure, Athens 25/05/2019-28/05/2019
- 16η Διημερίδα «Εξελίξεις στην Καρδιαγγειακή Απεικόνιση 2019», Αθήνα, 15-16 Φεβρουαρίου 2019 (11 μόρια συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης-CME credits)
- 1^ο Συνέδριο Δομικών Παθήσεων Καρδιάς και Βαλβιδοπαθειών, Αθήνα 22-24 Νοεμβρίου 2018 (13 μόρια συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης-CME credits)
- Σεμινάριο Επιστημονικών Ενώσεων «Προληπτική Καρδιολογία-Καρδιακή Ανεπάρκεια. Από το Α στο Ω» του Ελληνικού Κολλεγίου Καρδιολογίας, Αθήνα 22-24 Νοεμβρίου 2018
- Σακχαρώδης Διαβήτης 2018. Η Παθολογία συνεργάζεται και... περιποιεί το διαβήτη. Νεότερες θεραπευτικές θεωρήσεις στην καθημερινή κλινική πρακτική και στην πρόληψη των επιπλοκών. Αθήνα 23-24 Νοεμβρίου 2018 (16 μόρια συνεχιζόμενης εκπαίδευσης-CME credits)
- 5^η Λήψη Κλινικών Αποφάσεων στις Καρδιαγγειακές Παθήσεις (Θρόμβωση στο Καρδιαγγειακό Σύστημα), Πειραιάς 9 Νοεμβρίου 2018 (8 μόρια συνεχιζόμενης εκπαίδευσης-CME)
- Διημερίδα Επεμβατικής Καρδιολογίας 2018, Α΄Καρδιολογική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών και ομώνυμο Αιμοδυναμικό εργαστήριο, Αθήνα 2-3 Νοεμβρίου 2018.

- 70 Χρόνια ΕΚΕ-Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2018, Αθήνα 18-20 Οκτώβριος 2018 (24 μόρια συνεχιζόμενης εκπαίδευσης-CME)
- 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναζωογόνησης & Αντιμετώπισης Επείγοντος Περιστατικού, Αθήνα 5-6 Οκτωβρίου 2018 (15 μόρια συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης-CME credits)
- 19th Symposium on Echocardiology, Ίδρυμα Ευγενίδου 5-6 Οκτωβρίου 2018
- 38^ο Πανελλήνιο Επετειακό Καρδιολογικό Συνέδριο (Αθήνα, 19-21 Οκτώβριος 2017)
- 29^ο Συνέδριο «ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ» (13 & 14 Ιανουαρίου 2017)
- 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας (3-5 Φεβρουαρίου 2017)
- 37^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο (Αθήνα, Οκτώβριος 2016).
- Σεμινάριο Ομάδων Εργασίας (Ιωάννινα, Φεβρουάριος 2016)
- Heart vessels and stroke (Αθήνα, 2014)
- Πανευρωπαϊκό καρδιολογικό συνέδριο (Αθήνα, 2014)
- Πανελλήνιο συνέδριο καρδιακής ανεπάρκειας (Αθήνα, 2013)
- Athens update (Αθήνα, 2013)
- 6^ο Συμπόσιο Εθνικής Επιτροπής Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (Αθήνα, Νοέμβριος 2010)
- 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας (Αθήνα, Οκτώβριος 2010)
- 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας (Αθήνα, Φεβρουάριος 2009)
- 29^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο (Αθήνα, Νοέμβριος 2008)
- Θεραπευτικές Εξελίξεις 2006 (Αθήνα, Απρίλιος 2006)
- 27^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο (Αθήνα, Νοέμβριος 2006)

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής μου θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους εκείνους που μου συμπαραστάθηκαν και με καθοδήγησαν καθ' όλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου.

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου στον Καθηγητή κ. Αντώνη Μανώλη, επιστημονικά υπεύθυνο του συγκεκριμένου πονήματος και συντονιστή αυτής της διδακτορικής διατριβής, που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο ερευνητικό θέμα. Τον ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη στο πρόσωπό μου, την αμέριστη συμπαράσταση και την πάντα πρόθυμη και καθοριστική συμβολή του στην εκπόνηση της διατριβής.

Θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στις κυρίες Χριστίνα Ψαχούλια και Χαρά Πάντζιου, συνεργάτιδες μου από το τμήμα Βιοχημείας, χωρίς τη βοήθεια των οποίων δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί η παρούσα μελέτη. Οι δύο τους πίστεψαν στην ιδέα μου, συνεργάστηκαν άψογα μαζί μου και αφιέρωσαν πολύ κόπο και προσωπικό χρόνο για τα ολοκληρωθεί επιτυχώς αυτή μας η ερευνητική εργασία. Ήταν μεγάλη μου τιμή και χαρά που συνεργάστηκα μαζί τους και τους εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον κ. Κωνσταντίνο Πάντο, Καθηγητή Φαρμακολογία, και τον κ. Ιορδάνη Μουρούζη, Επίκουρο Καθηγητή Φαρμακολογίας, μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για την υποστήριξή τους κατά την τριετή αυτή ερευνητική προσπάθειά μου.

Ένα μεγάλο και εγκάρδιο «ευχαριστώ», τέλος, θα ήθελα να εκφράσω στον σύζυγό μου, Δημήτρη, τον γιό μου Πάρι και την κόρη μου Χριστίνα, για την υπομονή τους και την πολύπλευρη στήριξή τους για την επίτευξη του στόχου μου αλλά και στην πορεία μου όλα αυτά τα χρόνια.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Βιογραφικό σημείωμα.....9

Ευχαριστίες 31

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Καρδιακή ανεπάρκεια..... 37

1.1 Ορισμός..... 37

1.2 Παθοφυσιολογία37

1.3 Οξειδωτικό στρες στην καρδιακή ανεπάρκεια.....42

1.4 Ταξινόμηση... 46

1.5 Επιδημιολογία, αιτιολογία και παράγοντες απορρύθμισης καρδιακής
ανεπάρκειας49

1.6 Κλινική εικόνα και διάγνωση 54

1.7 Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια 56

1.8 Αναιμία στη καρδιακή ανεπάρκεια..... 60

2. Έλλειψη βιταμίνης B12...62

2.1 Μηχανισμός δράσης και παθοφυσιολογία 67

2.2 Αίτια..... 71

2.3 Κλινικές εκδηλώσεις..... 73

2. 4 Έλλειψη βιταμίνης B12 και καρδιαγγειακές παθήσεις..... 77

2.5 Διάγνωση και θεραπεία..... 79

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή.....85

2. Υλικό και Μέθοδος..... 87

3. Αποτελέσματα..... 90

4. Συζήτηση..... 108

5. Συμπεράσματα	113
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	115
ABSTRACT.....	117
Βιβλιογραφία	119

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Καρδιακή ανεπάρκεια

1.1 Ορισμός

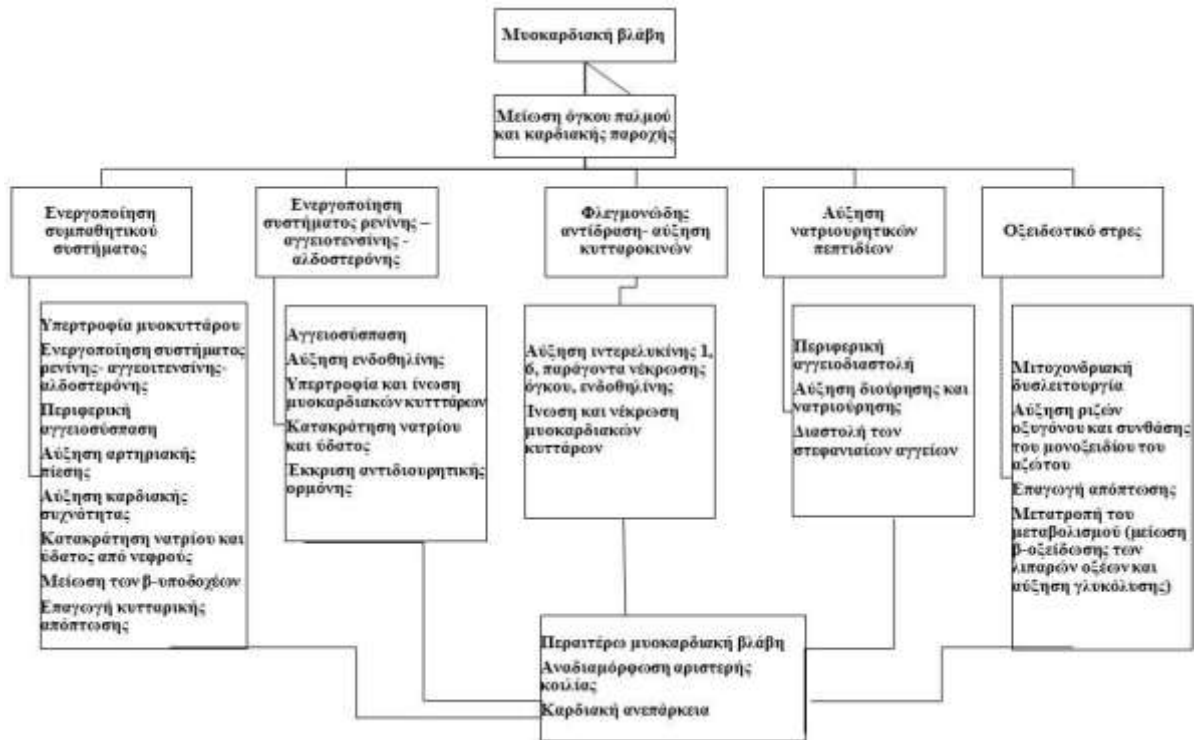
Ως καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) ορίζεται το κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τυπικά συμπτώματα που ίσως συνοδεύονται από τυπικά σημεία και προκαλείται από δομικές ή λειτουργικές διαταραχές της καρδιάς και έχουν ως αποτέλεσμα τη χαμηλή καρδιακή παροχή ή/και τις αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις σε ηρεμία ή στην κόπωση [1]. Σύμφωνα με τον ορισμό αυτό, πρέπει να επισημανθεί ότι, οι ασθενείς που δεν έχουν συμπτώματα αλλά έχουν επηρεασμένη λειτουργικότητα ή δομικές διαταραχές της καρδιάς πάσχουν από συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και όχι από καρδιακή ανεπάρκεια [1].

1.2 Παθοφυσιολογία

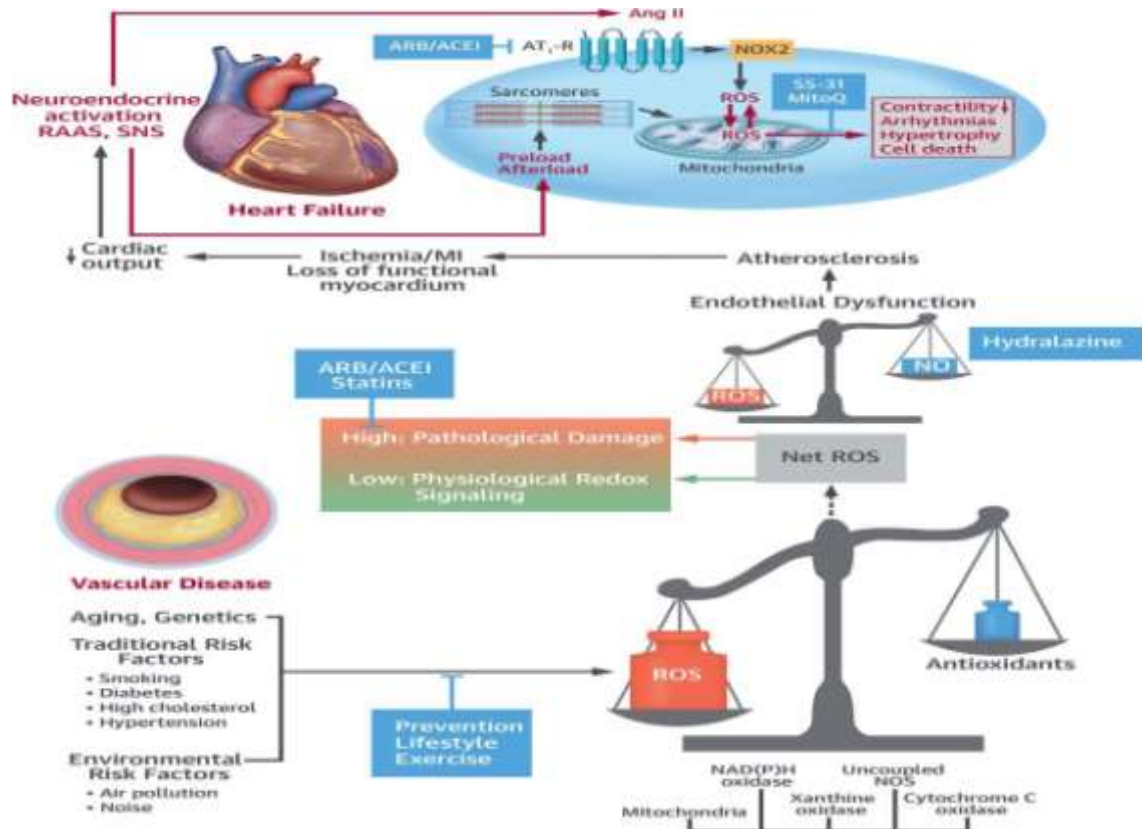
Η βασική διαδικασία που χαρακτηρίζει την καρδιακή ανεπάρκεια είναι η αναδιαμόρφωση των καρδιακών κοιλοτήτων με προοδευτική διάταση και μείωση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) και μείωση της καρδιακής παροχής (**Εικόνα 1**) [2].

Ιστοπαθολογικά, η καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων, απόπτωση και νέκρωση. Φαίνεται πως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συμβαίνουν μοριακές μεταβολές στην έκφραση γονιδίων που παράγουν πρωτεΐνες, οι οποίες επάγουν την απόπτωση ή συμμετέχουν στη διεργασία της συστολής και διαστολής των μυοκαρδιακών κυττάρων, ή σε ρυθμιστικές πρωτεΐνες [2, 3].

A



B



Εικόνα 1. Α. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στην καρδιακή ανεπάρκεια. Β. Σχηματική απεικόνιση παθοφυσιολογικών μηχανισμών στην καρδιακή ανεπάρκεια. Με την άδεια των Münzel T et al. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2):212–29.

Η μυοκαρδιακή βλάβη αποτελεί το αρχικό γεγονός για την πυροδότηση και ενεργοποίηση των αντιρροπιστικών μηχανισμών που οδηγούν σε καρδιακή ανεπάρκεια. Συνεπώς:

1. Ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος:

Ο αρχικός αντιρροπιστικός μηχανισμός σε ασθενή με μυοκαρδιακή βλάβη είναι η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος [2]. Η χρόνια διέγερση των β-αδρενεργικών υποδοχέων οδηγεί σε μείωση αυτών καθώς και μείωση των αποθηκών της νορεπινεφρίνης. Συνέπεια αυτού είναι η υπερτροφία του μυοκαρδιακού κυττάρου που οδηγεί σε ίνωση και νέκρωση, η αυξημένη επαναρρόφιση νατρίου από τους νεφρούς, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η περιφερική αγγειοσύσπαση και η υπερτροφία του τοιχώματος των αγγείων. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας αυξάνουν τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου για οξυγόνο με αποτέλεσμα περαιτέρω μυοκαρδιακή βλάβη και κυτταρικό θάνατο. Σε κυτταρικό επίπεδο η διέγερση των β-αδρενεργικών υποδοχέων οδηγεί σε αύξηση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) με αποτέλεσμα υπέρμετρη αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου, εκδήλωση διαστολικής δυσλειτουργίας και επαγωγή της κυτταρικής απόπτωσης.

2. Ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης:

Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος και η περιφερική αγγειοσύσπαση οδηγεί σε υποάρδευση των νεφρών [2]. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ρενίνης από τους νεφρούς, η οποία μετατρέπει το αγγειοτενσινογόνο σε αγγειοτενσίνη I, η οποία είναι βιολογικά ανενεργές μόριο. Η αγγειοτενσίνη I με τη

βοήθεια του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης μετατρέπεται στη βιολογικά δραστική αγγειοτενσίνη II. Να σημειωθεί πως η αγγειοτενσίνη II δεν χρειάζεται την παρουσία του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης για να μετατραπεί σε ρενίνη. Η αγγειοτενσίνη II προκαλεί αγγειοσύσπαση, απελευθέρωση νοραδρεναλίνης και ενδοθηλίνης, υπερτροφία και ίνωση του μυοκαρδίου και αυξημένη παραγωγή αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια. Η αλδοστερόνη με τη σειρά της προκαλεί επαναρόφηση νατρίου και αποβολή καλίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο των νεφρών με αποτέλεσμα την υπερφόρτωση όγκου, πνευμονική συμφόρηση και περιφερικό οίδημα. Επιπλέον, η αλδοστερόνη προκαλεί υπερτροφία και ίνωση των αγγείων και του μυοκαρδίου, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αναστολή πρόσληψης της νορεπινεφρίνης.

3. Υπέρμετρη κατακράτηση ύδατος και άλατος

Η υπέρμετρη κατακράτηση νατρίου και ύδατος που προκαλείται από την ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος και τη παραγωγή αλδοστερόνης οδηγεί στην απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης με αποτέλεσμα περιφερική αγγειοσύσπαση και μείωση νεφρικής απώλειας ύδατος [2]. Ωστόσο, αυτό έχει ως συνέπεια την περαιτέρω αύξηση του μεταφόρτιου και υπονατρίαμια.

4. Απελευθέρωση κυτταροκινών

Η απελευθέρωση των κυτταροκινών (ιντερλευκίνες, παράγοντας νέκρωσης όγκου κλπ.) και της ενδοθηλίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια έχει ως αποτέλεσμα την ενδοκυττάρια αύξηση του ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο μέσω σύνδεσής τους με τη φωσφολιπάση C και περαιτέρω αγγειοσύσπαση, απόπτωση των κυττάρων και ίνωση [2]. Η ιντερλευκίνη I, ωστόσο, φαίνεται πως έχει ευεργετικές

ιδιότητες μιας και προκαλεί αγγειοδιαστολή μέσω ενεργοποίησης του συστήματος μονοξειδίου του αζώτου και της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cyclic guanine monophosphate, cGMP).

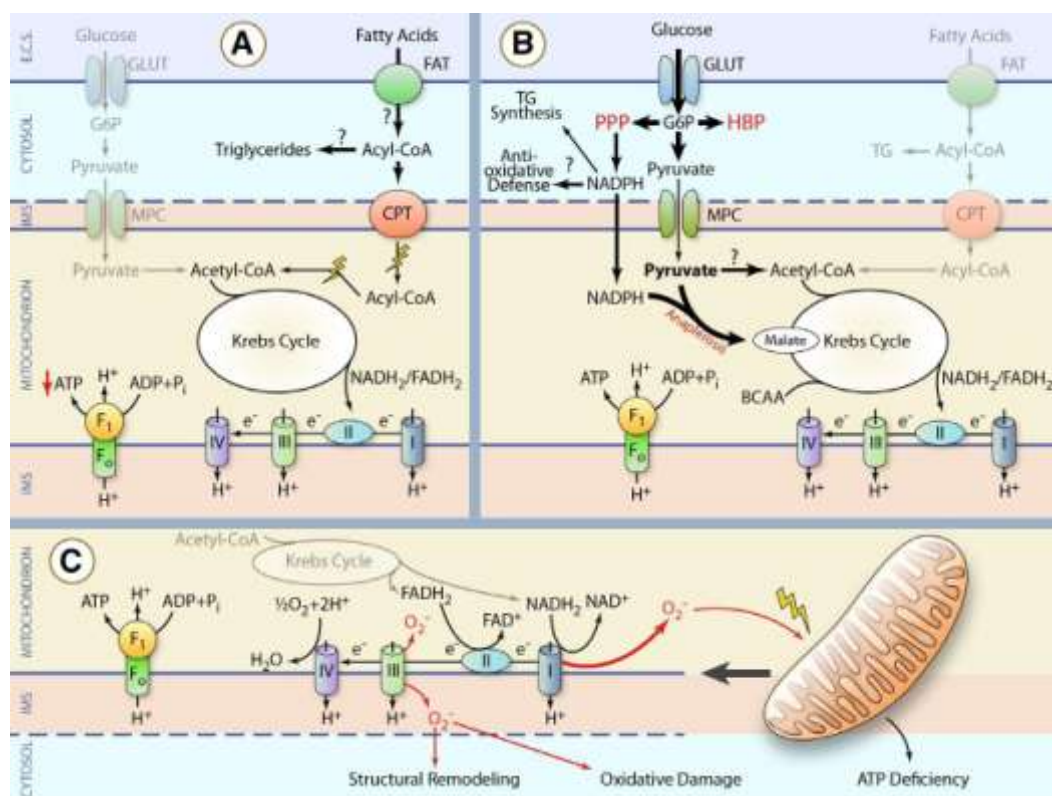
5. Αύξηση νατριουρητικών πεπτιδίων

Η έκκριση των νατριουρητικών πεπτιδίων κατέχει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας. Το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο εκκρίνεται μετά από ερεθισμό των μηχανοϋποδοχέων του αριστερού κόλπου λόγω υπερφόρτωσης όγκου και πίεσης και οξείας διάτασης [2]. Το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο προκαλεί αυξημένη διούρηση, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε μείωση της αλδοστερόνης και αγγειοδιαστολή των περιφερικών αγγείων μέσω ενεργοποίησης του cGMP. Το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) εκκρίνεται μετά από παρατεταμένη αυξημένη τάση στο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας συνεπεία υπερφόρτωσης όγκου ή πίεσης. Το BNP προκαλεί ενεργοποίηση του cGMP με αποτέλεσμα περιφερική αγγειοδιαστολή, αυξημένη διούρηση και νατριούρηση και διαστολή των στεφανιαίων αγγείων.

1.3. Οξειδωτικό στρες στην καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) είναι φυσιολογικά προϊόντα του αερόβιου μεταβολισμού ενός κυττάρου. Στην καρδιά, πιθανές πηγές ελεύθερων ριζών οξυγόνου είναι τα μιτοχόνδρια, η οξειδάση της ξανθίνης και η οξειδάση του νικοτιναμιδο-αδενικού φωσφορικού δινουκλεοτιδίου (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) **(Εικόνα 2)** [2]. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου μπορούν να μεταβάλλουν τη δραστηριότητα πολλών πρωτεϊνών και κυτταρικών μεταβολικών οδών. Μεταξύ άλλων είναι πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη διαδικασία συστολής και διαστολής του καρδιακού μυός, όπως διάλυτοι ιόντων, οι διάλυτοι ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο και οι πρωτεΐνες των μυϊκών ινιδίων του σαρκομερίου, καθώς και διάφορες πρωτεΐνες που συμμετέχουν σε μεταβολικά μονοπάτια που σχετίζονται με την ανάπτυξη του μυοκαρδιακού κυττάρου [4].

Το οξειδωτικό στρες προκύπτει όταν η παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου υπερέρχει της απομάκρυνσης αυτών από το αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα με αποτέλεσμα την συσσώρευση των ελευθέρων ριζών εντός του κυττάρου. Η αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια (προφανώς λόγω αλλαγών στην αναπνευστική αλυσίδα) προκαλούν απευθείας βλάβη στα μιτοχόνδρια ενώ παράλληλα παράγουν επιπλέον ποσότητα ελευθέρων ριζών [5, 6]. Η βλάβη των μιτοχονδρίων έχει σαν αποτέλεσμα σημαντική μείωση της παραγωγής ενέργειας στο κύτταρο (τριφωσφορική αδενοσίνη- ATP). Οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται από τα μιτοχόνδρια μπορούν να προκαλέσουν οξειδωτική βλάβη και σε άλλα κυτταρικά στοιχεία [7].



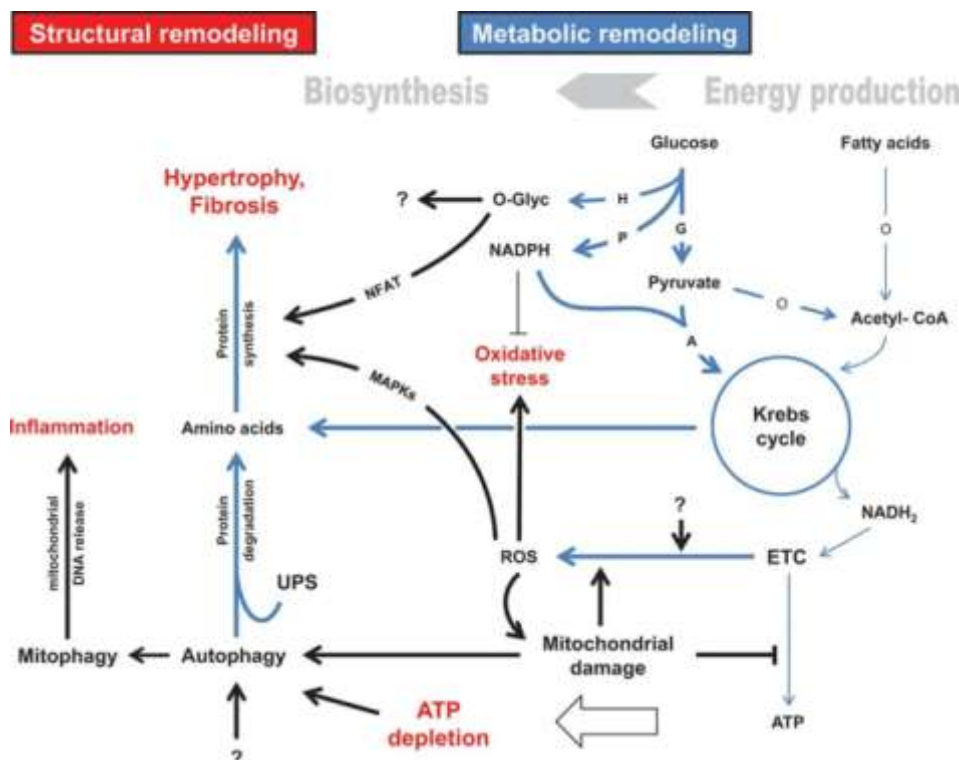
Εικόνα 2. Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και οξειδωτικό στρες στην καρδιακή ανεπάρκεια. Οι έντονες γραμμές αναδεικνύουν μεταβολικά μονοπάτια που ενεργοποιούνται και οι λεπτές γραμμές αναδεικνύουν μονοπάτια που καταστέλλονται. Με ερωτηματικό σημειώνονται αλλαγές που δεν είναι ακόμη γνωστές. **A.** Η οξείδωση των λιπαρών οξέων μειώνεται σε υπερτροφία του μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια με αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή ATP. **B.** Η οξείδωση της γλυκόζης φαίνεται πως δεν επηρεάζεται σε αντιρροπιστική υπερτροφία, ωστόσο μειώνεται σε καρδιακή ανεπάρκεια. Από την άλλη, επάγονται ενδοκυττάρια μονοπάτια του μεταβολισμού της γλυκόζης, τα οποία είναι ανεξάρτητα από την παραγωγή ATP, όπως HBP, PPP και αναπλήρωση. **Γ.** Αυξημένη παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια (πιθανά λόγω μεταβολών στην ηλεκτρονική μεταφορική αλυσίδα των μιτοχονδρίων) που οδηγεί σε μιτοχονδριακή βλάβη. Η μιτοχονδριακή βλάβη οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση ελεύθερων ριζών με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός φαύλου κύκλου και μειωμένη παραγωγή ATP. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου προκαλούν οξειδωτικό στρες σε άλλα κυτταρικά στοιχεία με αποτέλεσμα δομική αναδιαμόρφωση.

BCCA: branched-chain amino acid; CoA: coenzyme A; CPT: carnitine palmitoyltransferase; FAT: fatty acid transporter; G6P: glucose 6-phosphate; GLUT: glucose transporter; HBP: hexosamine biosynthetic pathway; IMS: mitochondrial intermembrane space; PPP: pentose phosphate pathway; TG: triglyceride.

Με την άδεια των Doenst T et al. *Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. Circ Res. 2013;113(6):709-2*

Έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζονται από αυξημένο οξειδωτικό στρες τόσο στο μυοκάρδιο όσο και συστηματικά [8]. Αυτό πιθανά οφείλεται είτε σε μειωμένη ικανότητα του αντιοξειδωτικού συστήματος του κυττάρου είτε σε αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, η οποία είναι το αποτέλεσμα μηχανικής επιβάρυνσης του μυοκαρδίου, νευροορμονικών διαταραχών (ενεργοποίηση αγγειοτενσίνης II, α-αδρενεργικών αγωνιστών ή ενδοθηλίνης-1) ή έκκρισης φλεγμονωδών κυτταροκινών (ιντερλευκίνη-1, παράγοντας νέκρωσης όγκου) που συντελούνται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Φαίνεται πως οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου προκαλούν υπερτροφία του μυοκαρδιακού κυττάρου και κυτταρική απόπτωση. Επιπλέον, προκαλούν την ενεργοποίηση των ινοβλαστών και τη σύνθεση κολλαγόνου και μεταλλοπρωτεϊνών με αποτέλεσμα την αναδιαμόρφωση του καρδιακού μυός. Τέλος, φαίνεται πως οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου προκαλούν διαταραχές των περιφερικών αγγείων και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μειώνοντας την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου [8].

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν διαφορετικό μεταβολικό προφίλ συγκρινόμενοι με υγιή πληθυσμό [9]. Τα μυοκαρδιακά κύτταρα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων λόγω μειωμένης δραστηριότητας των ενζύμων που συμμετέχουν στις αντιδράσεις β-οξείδωσης των λιπαρών οξέων για παραγωγή ενέργειας (ATP), με αποτέλεσμα αυξημένη χρήση της γλυκόζης για παραγωγή ενέργειας (**Εικόνα 2 και 3**) [9]. Φυσιολογικά, στο μυοκάρδιο υπάρχει συνεχής παραγωγή ενέργειας στα μιτοχόνδρια εξίσου από τη γλυκόλυση και την οξείδωση των λιπαρών οξέων. Ωστόσο, σε καταστάσεις οξείας ισχαιμίας φαίνεται πως αυξάνονται τα ενδιάμεσα προϊόντα που συμμετέχουν στον κύκλο του Krebs (ή κύκλος των τρικαρβοξυλικών οξέων- TCA cycle), όπως το ηλεκτρικό (succinic) οξύ [10].



Εικόνα 3. Μεταβολισμός των κυττάρων και παραγωγή ενέργειας σε καρδιακή ανεπάρκεια. Με μπλε γραμμές απεικονίζονται τα μεταβολικά μονοπάτια. Οι έντονες γραμμές δείχνουν μονοπάτια που αυξάνονται. Οι λεπτές γραμμές δείχνουν μονοπάτια που μειώνονται. Με ερωτηματικό σημειώνονται άγνωστες αλλαγές. Η μεταβολική αναδιαμόρφωση στη καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από μειωμένη παραγωγή ενέργειας και ενεργοποίηση μεταβολικών οδών βιοσύνθεσης και δομικής αναδιαμόρφωσης, όπως ίωση και υπερτροφία. Συγκεκριμένα, η οξείδωση των λιπαρών οξέων μειώνεται ενώ η οξείδωση της γλυκόζης δεν αυξάνεται επαρκώς. Συνεπώς, σε συνδυασμό με τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, παρατηρείται μειωμένη παραγωγή ATP. Αντί να οξειδωθεί, το πυρουβικό οξύ χρησιμοποιείται για αναπλήρωση ώστε να διατηρηθούν τα προϊόντα του κύκλου του Krebs, τα οποία συμμετέχουν στην σύνθεση πρωτεϊνών. Η παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια και η ενεργοποίηση της βιοσυνθετικής οδού της εξοζαμίνης οδηγούν σε ενεργοποίηση πρωτεϊνικών κινάσων που επάγουν τη μίτωση (MAPKs) και του πυρηνικού παράγοντα ενεργοποίησης των Τα κυττάρων (NFAT) αντίστοιχα. Η υπερπαραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου οδηγεί σε οξειδωτική βλάβη. Οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί είναι ανεπαρκείς, παρά την ενεργοποίηση του μονοπατιού της φωσφορικής πεντόζης (PPP), λόγω της κατανάλωσης του NADPH από το αναπληρωματικό μηλικό ένζυμο. Η μιτοχονδριακή βλάβη και η έλλειψη ATP οδηγούν σε αυτοφαγία και υπερτροφία ενώ αυξημένη μιτοφαγία επάγει τη φλεγμονή του μυοκαρδίου με απελευθέρωση μιτοχονδριακού DNA.

A: anaplerosis; CoA: coenzyme A; ETC: electron transport chain; G: glycolysis; H: HBP; O: oxidation; and P: PPP. Με την άδεια των Doenst T et al. *Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. Circ Res. 2013;113(6):709-2*

1.4 Ταξινόμηση

Η καρδιακή ανεπάρκεια ταξινομείται αναλόγως της αιτιολογίας, της βαρύτητας, της χρονιότητας ή και με βάση το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) [1, 2]. Ανάλογα με τη χρονιότητα, η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να ταξινομηθεί ως χρόνια, όταν οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα από καιρό, ή οξεία. Ανάλογα με την εξέλιξη των συμπτωμάτων, η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να χαρακτηριστεί ως σταθερή, όταν ο ασθενής είναι υπό φαρμακευτική αγωγή και δεν παρουσιάζει μεταβολή στη συμπτωματολογία ή τη δοσολογία της φαρμακευτικής του αγωγής για τουλάχιστον 1 μήνα, ή να παρουσιάζει απορρύθμιση, όταν ο ασθενής με χρόνια σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζεται με επιδείνωση των συμπτωμάτων του και χρήζει νοσηλείας και ενίσχυσης της φαρμακευτικής του αγωγής. Η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι νεοεμφανιζόμενη ή απορρύθμιση χρόνιας γνωστής καρδιακής ανεπάρκειας. Η νεοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να παρουσιαστεί είτε οξέως είτε προοδευτικά. Ως συμφορητική ορίζεται η καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία ή χρόνια, που χαρακτηρίζεται από υπερφόρτωση όγκου.

Η βασικότερη ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας γίνεται βάση του ΚΕΑΚ σε τρεις κατηγορίες [1]:

- Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο ΚΕΑΚ (heart failure with reduced ejection fraction-HFrEF), που χαρακτηρίζεται από:
 1. Συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας και
 2. ΚΕΑΚ <40%
- Καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσο ΚΕΑΚ (heart failure with mid-range ejection fraction – HFmrEF), που χαρακτηρίζεται από:
 1. Συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας,

2. ΚΕΑΚ μεταξύ 40% και 49%,
 3. Αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων και
 4. Παρουσία δομικής καρδιακής νόσου (υπερτροφία αριστερής κοιλίας ή διάταση αριστερού κόλπου) ή διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.
- Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο ΚΕΑΚ (heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF), που χαρακτηρίζεται από:

1. Συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας.
2. ΚΕΑΚ \geq 50%.
3. Αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων και
4. Παρουσία δομικής καρδιακής νόσου (υπερτροφία αριστερής κοιλίας ή διάταση αριστερού κόλπου) ή διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

Αυξημένα νατριουρητικά πεπτιδία ορίζονται τα επίπεδα εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) >35 pg/ml και/ή N τελικό τμήμα της προορμόνης του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-pro BNP) > 125 pg/ml [1].

Η ταξινόμηση κατά New York Heart Association (NYHA) χρησιμοποιείται για τη σταδιοποίηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με βάση τη λειτουργική τους ικανότητα και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων.

Η σταδιοποίηση κατά NYHA είναι ως εξής [1]:

- **NYHA I:** Ο ασθενής δεν παρουσιάζει περιορισμό στη φυσική του δραστηριότητα. Η καθημερινή δραστηριότητα δεν προκαλεί συμπτώματα, όπως δύσπνοια, εύκολη κόπωση ή αίσθημα παλμών.

- **NYHA II:** Ο ασθενής παρουσιάζει ήπιο περιορισμό της φυσικής του δραστηριότητας. Η καθημερινή δραστηριότητα του προκαλεί συμπτώματα, ωστόσο είναι ασυμπτωματικός στην ηρεμία.
- **NYHA III:** Ο ασθενής παρουσιάζει σημαντικό περιορισμό της φυσικής του δραστηριότητας. Συμπτώματα εμφανίζονται σε ελάχιστη δραστηριότητα, μικρότερη από την καθημερινή. Παραμένει ασυμπτωματικός στην ηρεμία.
- **NYHA IV:** Αδυναμία επιτέλεσης οποιασδήποτε δραστηριότητας. Ο ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα στην ηρεμία.

Η κατά American Cardiology Council/ American Heart Association (ACC/AHA) ταξινόμηση με βάση τα δομικά και κλινικοεργαστηριακά ευρήματα αλλά και τη βαρύτητα της νόσου έχει ως εξής:

Στάδιο A: Ασθενής σε κίνδυνο για εμφάνιση ΚΑ. Ασυμπτωματικός ασθενής και χωρίς δομική καρδιοπάθεια.

Στάδιο B: Ασθενής με δομική καρδιακή νόσο, χωρίς ωστόσο να παρουσιάζει συμπτώματα.

Στάδιο C: Ασθενής με συμπτώματα και σημεία ΚΑ και παρουσία δομικής καρδιακής νόσου.

Στάδιο D: Ασθενής με ανθεκτική ΚΑ που χρήζει ειδικής παρέμβασης.

1.5 Επιδημιολογία, αιτιολογία και παράγοντες απορρυθμισμού καρδιακής ανεπάρκειας

Τα αίτια καρδιακής ανεπάρκειας παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**. Το συχνότερο αίτιο καρδιακής ανεπάρκειας σε ανεπτυγμένες χώρες (Ευρώπη και Βόρεια Αμερική) είναι η στεφανιαία νόσος, με την ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια να αποτελεί το 60-70% του συνόλου των περιπτώσεων [1,2]. Ακολουθούν οι βαλβιδοπάθειες και η υπερτασική καρδιοπάθεια. Οι μυοκαρδιοπάθειες είναι συχνότερες στη Λατινική Αμερική, τη Καραϊβική και την υποσαχάρια Αφρική σε συχνότητα ~20-25%, ενώ η μυοκαρδιοπάθεια κύησης και λοχειάς εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε γυναίκες της Νοτίου Αφρικής. Ωστόσο, πολλές διαφορετικές αιτίες καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να συνυπάρχουν σε έναν ασθενή και αυτές θα πρέπει να αναζητούνται και να αντιμετωπίζονται. Οι ασθενείς με σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να απορρυθμιστούν από διάφορα αίτια που αναφέρονται στον **Πίνακα 2**.

Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας κυμαίνεται περίπου σε 1-2% στον γενικό πληθυσμό στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ πλησιάζει σε $\geq 10\%$ μεταξύ των ατόμων ηλικίας άνω των 70 ετών [1]. Σχεδόν 1 στους 6 ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών που παρουσιάζεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με δύσπνοια προσπαθείας πάσχει από αδιάγνωστη καρδιακή ανεπάρκεια (κυρίως βέβαια με διατηρημένο ΚΕΑΚ - HFpEF). Το ποσοστό των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο ΚΕΑΚ κυμαίνεται σε διάφορες μελέτες από 22 έως 73%, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο του πληθυσμού της μελέτης ή την παρουσία παλαιού εμφράγματος, τον ορισμό που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μελέτη καθώς και τη χρονολογία δημοσίευσης.

Πίνακας 1. Αίτια καρδιακής ανεπάρκειας		
Νοσήματα μυοκαρδίου		
Ισχαιμική καρδιοπάθεια	<p>Ουλή μυοκαρδίου</p> <p>Χειμάζον ή απόπληκτο μυοκάρδιο</p> <p>Στεφανιαία νόσος</p> <p>επικαρδιακών αγγείων</p> <p>Διαταραχή της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας</p> <p>Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία</p>	
Τοξίνες	Κατάχρηση ουσιών	Αλκοόλ, κοκαΐνη, αμφεταμίνες, στεροειδή αναβολικά
	Βαρέα μέταλλα	Χαλκός, σίδηρος, κοβάλτιο, μόλυβδος
	Φάρμακα	Κυτταροστατικά (π.χ. ανθρακυκλίνες), ανοσοτροποποιητικά (μονοκλωνικά αντισώματα, όπως τραστουζουμάμπη ή κετουξιμάμπη), αντικαταθλιπτικά, αντιαρρυθμικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αναισθησία
	Ακτινοβολία	
Φλεγμονώδη αίτια	Λοιμώδη	Βακτήρια, σπειροχαΐτες, μήκυτες, πρωτόζωα, παράσιτα (νόσος Chagas), ρικέτσιες, ιοί (HIV/AIDS).
	Μη λοιμώδη	Λεμφοκυτταρική/γίγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα, αυτοάνοσα νοσήματα (π.χ. νόσος Graves, ρευματοειδή αρθρίτιδα, νοσήματα συνδετικού ιστού, ιδίως συστηματικός ερυθματώδης λύκος), υπερηωσινοφυλλική μυοκαρδίτιδα (Churg-Strauss)
Διήθηση	Κακοήθεια	Άμεση διήθηση και μετάσταση
	Απουσία κακοήθειας	Αμυλοείδωση, σαρκοείδωση, αιμοχρωμάτωση (σίδηρος), νοσήματα εναπόθεσης γλυκογόνου (π.χ. νόσος Pompe), νοσήματα εναπόθεσης λυσοσωμάτων (π.χ. νόσος Fabry).

Πίνακας 1 (συνέχεια)		
Μεταβολικές διαταραχές	Ορμονικά	Νοσήματα θυρεοειδούς, νοσήματα παραθυρεοειδών, ακρομεγαλία, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, υπερκορτιζολαιμία, νόσος Conn, νόσος Addison, σακχαρώδης διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο, φαιοχρωμοκύττωμα, μυοκαρδιοπάθεια κύησης και λοχειάς
	Διατροφικά	Έλλειψη θειαμίνης, L- καρνιτίνης, σεληνίου, σιδήρου, φωσφόρου, ασβεστίου, παχυσαρκία, διαταραχές θρέψης (νευρική ανορεξία, καρκινωμάτωση, AIDS).
Γενετικά νοσήματα		Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια Διατατική μυοκαρδιοπάθεια Μη συμπαγές μυοκάρδιο αριστερής κοιλίας Αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια δεξιάς κοιλίας Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια Μυϊκή δυστροφία Λαμινοπάθειες
Καταστάσεις υπερφόρτωσης όγκου		
Αρτηριακή υπέρταση		
Βαλβιδοπάθειες/ Ελλείματα δομών του μυοκαρδίου	Επίκτητα	Βαλβιδοπάθειες της μιτροειδούς, της αορτικής, της τριγλώχινος και της πνευμονικής βαλβίδας
	Συγγενή	Έλλειμα μεσοκοιλιακού και μεσοκοιλιακού διαφράγματος
Νοσήματα περικάρδιου ή ενδομυοκάρδιου	Περικαρδιακά νοσήματα	Συμπιεστική περικαρδίτιδα Περικαρδιακή συλλογή
	Ενδομυοκαρδιακά νοσήματα	Υπερρωσινοφιλικό σύνδρομο Ενδομυοκαρδιακή ίνωση Ενδοκαρδιακή ινοελάστωση
Καταστάσεις υψηλής παροχής		Σοβαρή αναιμία, σήψη, θυρεοτοξίκωση, νόσος Paget, αρτηριοφλεβώδη φίστουλα, εγκυμοσύνη
Καταστάσεις υπερφόρτωσης όγκου		Νεφρική ανεπάρκεια, ιατρογενή υπερφόρτωση με υγρά
Αρρυθμίες		
Ταχυαρρυθμίες		Κολπικές ή κοιλιακές αρρυθμίες
Βραδυαρρυθμίες		Νόσος φλεβοκόμβου, διαταραχές αγωγής.

HIV/AIDS: human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome, ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας/ σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας.

Η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας, οι νοσηλείες αλλά και η επιβίωση των ασθενών φαίνεται πως έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια, ιδίως για την καρδιακή ανεπάρκεια με επηρεασμένο ΚΕΑΚ (HFrEF) [1]. Αυτό κυρίως οφείλεται σε βελτίωση και εμφάνιση νέων θεραπευτικών μεθόδων και φαρμάκων. Η συνολική ετήσια θνητότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι 17% για τους ασθενείς που νοσηλεύονται με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκεια και 7% για τους ασθενείς με σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια. Παρόλα αυτά η συνολική θνησιμότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και επηρεασμένο ΚΕΑΚ παραμένει υψηλότερη από αυτή των ασθενών με διατηρημένο ΚΕΑΚ. Αξίζει να αναφερθεί ότι υπάρχουν αιτιολογικές και επιδημιολογικές διαφορές μεταξύ της καρδιακής ανεπάρκειας με επηρεασμένο και αυτής με διατηρημένο ΚΕΑΚ. Οι ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ είναι συνήθως μεγαλύτεροι σε ηλικία, γυναίκες, ασθενείς με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης ή κολπικής μαρμαρυγής και πολλαπλές συννοσηρότητες (σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια κλπ.), ενώ σπανιότερα έχουν ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, το οποίο χαρακτηρίζει κυρίως τους ασθενείς με επηρεασμένο ΚΕΑΚ. Σχετικά με τους ασθενείς με ενδιάμεσης τιμής ΚΕΑΚ, ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν και αναμένονται περισσότερες μελέτες για να χαρακτηριστεί η ομάδα αυτή των ασθενών.

Πίνακας 2. Αίτια απορρύθμισης καρδιακής ανεπάρκειας

Καρδιακά αίτια	Εξωκαρδιακά αίτια
<ul style="list-style-type: none">• Ταχυαρρυθμίες (κολπική μαρμαρυγή/πτερυγισμός, κοιλιακή ταχυκαρδία)• Βραδυαρρυθμίες (υψηλού βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, νόσος φλεβοκόμβου)• Έναρξη ή επιδείνωση βαλβιδοπάθειας• Μυοκαρδιακή ισχαιμία ή έμφραγμα	<ul style="list-style-type: none">• Μη συμμόρφωση του ασθενούς ή αλλαγή στη φαρμακευτική αγωγή• Φαρμακευτική αντοχή ή τοξικότητα στα φάρμακα• Νεφρική ανεπάρκεια• Φλεγμονή, λοίμωξη• Απορρύθμιση θυρεοειδικής λειτουργίας• Αναιμία• Απορρύθμιση σακχαρώδους διαβήτη• Αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση

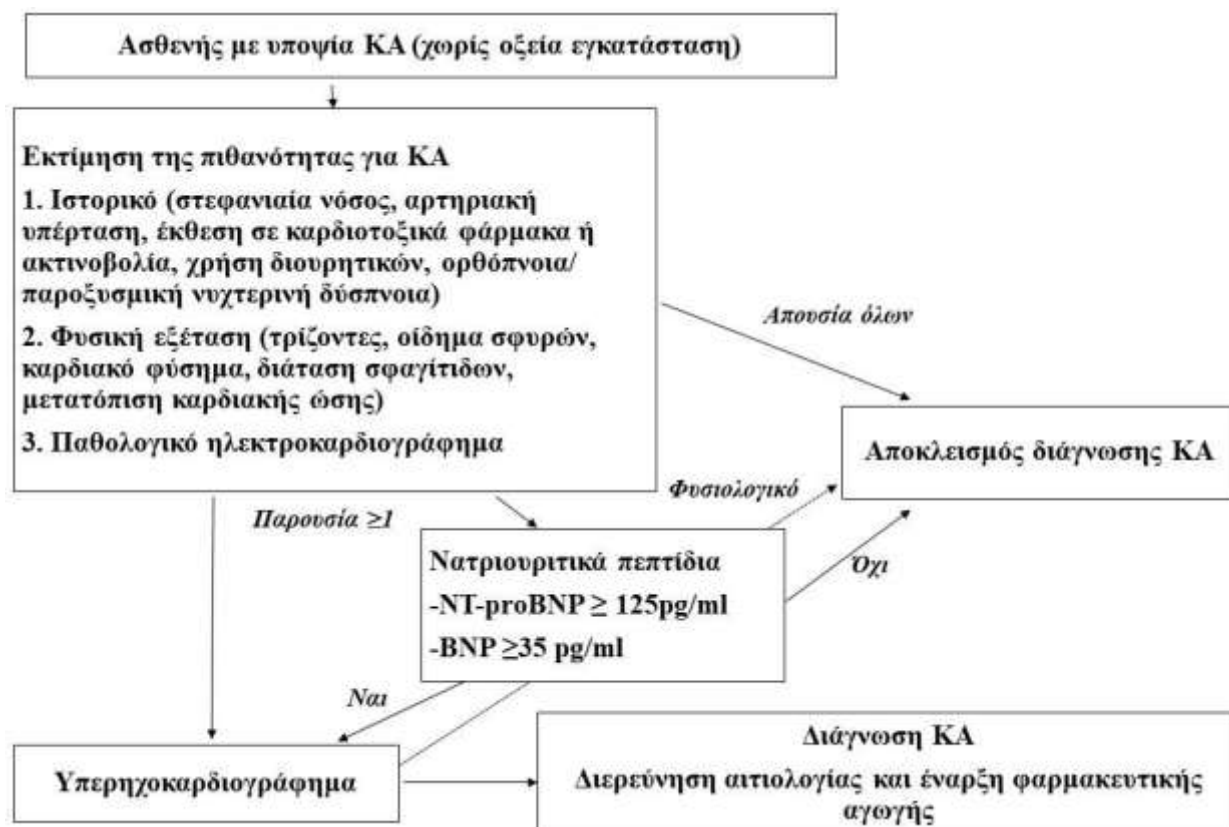
1.6 Κλινική εικόνα και διάγνωση

Τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας οφείλονται στην αδυναμία της καρδιάς να ικανοποιήσει τις μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού. Τυπικά συμπτώματα είναι η δύσπνοια, η ορθόπνοια, η παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια, η μειωμένη αντοχή στην άσκηση, εύκολη κόπωση και οιδήματα σφυρών [1, 2]. Ως ορθόπνοια ορίζεται η δύσπνοια σε κατακεκλιμένη θέση, η οποία βελτιώνεται σε καθιστή θέση και οφείλεται στην αύξηση της πίεσης στα πνευμονικά τριχοειδή άνω των 18 mmHg. Στον ίδιο παθοφυσιολογικό μηχανισμό οφείλεται και η παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια, η οποία χαρακτηρίζεται από δύσπνοια που εμφανίζεται 1 ως 3 ώρες μετά την κατάκλιση. Λιγότερο τυπικά συμπτώματα αποτελούν ο νυκτερινός βήχας, ο συριγμός, το αίσθημα παλμών, το αίσθημα πλήρωσης, η ανορεξία, η σύγχυση, η κατάθλιψη, η ζάλη, η συγκοπή ή η μπεντόπνοια (δύσπνοια στο σκύψιμο).

Τα σημεία της καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να προέρχονται από την ανεπάρκεια της δεξιάς ή της αριστερής κοιλίας [1, 2]. Τυπικά και ειδικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας αποτελούν η διάταση σφαγίτιδων και το θετικό ηπατοσφαγιτιδικό σημείο, τα οποία οφείλονται σε αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση, η πλάγια μετατόπιση της καρδιακής ώσης προς την οπίσθια μασχαλιαία γραμμή λόγω διόγκωσης της καρδιάς και η παρουσία 3^{ου} καρδιακού τόνου ή καλπαστικός ρυθμός. Ο καλπαστικός ρυθμός δημιουργείται από την εμφάνιση 3^{ου} ή 4^{ου} καρδιακού τόνου και συνυπάρχει συνήθως με ταχυκαρδία. Άλλα λιγότερο ειδικά σημεία αποτελούν η ταχύπνοια ή αναπνοή Cheyne-Stokes, η ταχυκαρδία, τα ψυχρά άκρα, η καχεξία, η αύξηση ή μείωση του σωματικού βάρους, ο μικρός, εναλλασσόμενος ή άρρυθμος σφυγμός, η παρουσία υγρών ρόγγων ή τρίζοντες στην ακρόαση των πνευμονικών πεδίων, ο συριγμός ή καρδιακό άσθμα, η παρουσία πλευριτικής ή ασκίτικης συλλογή, η μείωση της έντασης του 1^{ου} καρδιακού τόνου ή

αύξηση του 2^{ου} καρδιακού τόνου, η παρουσία φυσήματος στην ακρόαση των καρδιακών ήχων, η ηπατομεγαλία ή η εκδήλωση ολιγουρίας.

Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενή που προσέρχεται αιτιώμενος συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας βασίζεται στο ιστορικό, την κλινική εικόνα και το ηλεκτροκαρδιογράφημα [1]. Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη και τα νατριουρητικά πεπτίδια θα μας βοηθήσουν να τεθεί με βεβαιότητα η διάγνωση (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Διαγνωστικός αλγόριθμος για την χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

KA: καρδιακή ανεπάρκεια; NT-pro BNP: N τελικό τμήμα της προορμόνης του

εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου; BNP: εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο

1.7 Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια

Η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι πρωτοδιαγνωσθείσα, η οποία αποτελεί το 20% του συνόλου των περιπτώσεων, ή απορρύθμιση προϋπάρχουσας χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, που είναι και το μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων περίπου 80% [1, 2]. Τα αίτια της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας αναφέρονται στον

Πίνακα 3.

Ένας ασθενής με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να εμφανιστεί με τέσσερις διαφορετικές κλινικές εικόνες, ανάλογα με την παρουσία ή όχι συμφόρησης και επαρκούς περιφερικής αιμάτωσης [1].

1. «Ζεστός και στεγνός»: Ο ασθενής έχει επαρκή περιφερική αιμάτωση και δεν παρουσιάζει υπερφόρτωση όγκου. Είναι η πιο ήπια μορφή με την καλύτερη πρόγνωση. Ο ασθενής μπορεί να λάβει και από του στόματος αγωγή και ίσως δεν χρήζει νοσηλείας.
2. «Ζεστός και υγρός»: Ο ασθενής διατηρεί επαρκή περιφερική αιμάτωση, ωστόσο παρουσιάζει υπερφόρτωση όγκου και πνευμονική συμφόρηση. Εκδηλώνεται με οξύ πνευμονικό οίδημα. Στην κατηγορία αυτή των ασθενών ανήκουν οι ασθενείς με υπερτασική κρίση (αγγειακού τύπου οξύ πνευμονικό οίδημα), οι οποίοι εύκολα αντιμετωπίζονται με αγγειοδιασταλτικά και διουρητικά, και οι ασθενείς με υπερφόρτωση υγρών (καρδιακού τύπου πνευμονικό οίδημα), οι οποίοι χρήζουν κυρίως διουρητικής αγωγής μαζί με αγγειοδιασταλτικά και ίσως χρειαστούν και αιμοδιήθηση.
3. «Κρύος και υγρός»: Ο ασθενής παρουσιάζει μειωμένη περιφερική αιμάτωση και υπερφόρτωση υγρών. Η κατηγορία αυτή των ασθενών έχει βαριά κλινική εικόνα και κακή πρόγνωση. Αν η συστολική αρτηριακή πίεση διατηρείται άνω των 90 mmHg τότε χορηγούνται αγγειοδιασταλτικά, διουρητικά και ινóτροπα.

Αν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι χαμηλότερη από 90 mmHg τότε ο ασθενής είναι σε καρδιογενή καταπληξία και χρήζει αγωγής με ινότροπα, αγγειοσυσπαστικά και πιθανή μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας.

4. «Κρύος και στεγνός»: Ο ασθενής παρουσιάζει μειωμένη περιφερική αιμάτωση χωρίς όμως στοιχεία υπερφόρτωσης όγκου. Η χορήγηση υγρών και ινότροπων φαρμάκων είναι η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών αναλόγως της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (αν είναι χαμηλότερη από 15 mmHg τότε χορηγούνται ενδοφλέβια υγρά, ενώ αν είναι μεγαλύτερη από 15 mmHg χορηγούνται ινότροπα).

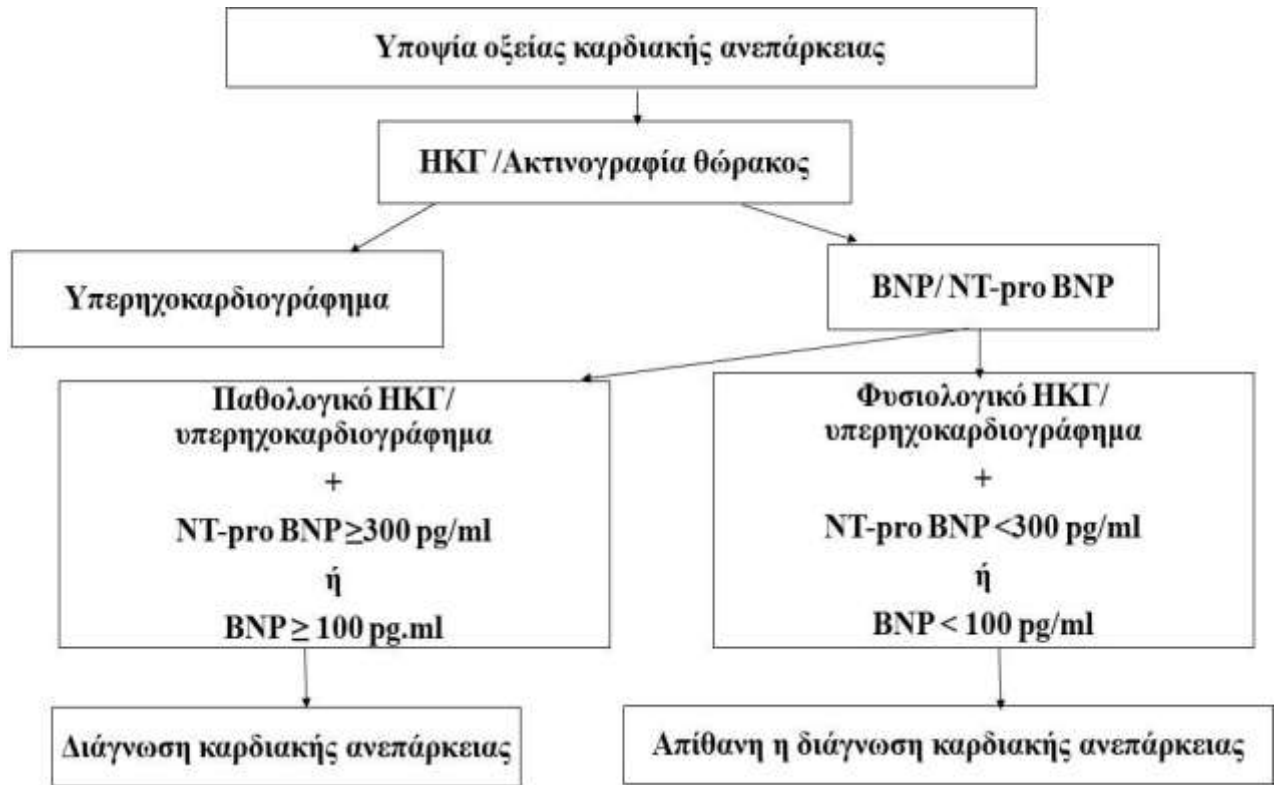
Πίνακας 3. Αίτια οξείας καρδιακής ανεπάρκειας

- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και μηχανικές επιπλοκές εμφράγματος
- Απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας
- Υπερτασική κρίση
- Οξεία αρρυθμία
- Οξεία ανεπάρκεια καρδιακής βαλβίδας
- Σοβαρού βαθμού βαλβιδοπάθεια
- Καρδιακός επιπωματισμός
- Διαχωρισμός αορτής
- Μυοκαρδιοπάθεια κύησης και λοχείας
- Υψηλής παροχής καρδιακή ανεπάρκεια, όπως σηψαιμία, αναιμία, θυρεοτοξίκωση, αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία
- Πνευμονική εμβολή
- Μη καρδιακά αίτια, όπως διακοπή φαρμακευτικής αγωγής, λήψη άλατος, υπερφόρτωση όγκου, λοίμωξη, μείζονα επέμβαση, κατάχρηση αλκοόλ ή ναρκωτικών ουσιών, φαιοχρωμοκύττωμα, άσθμα, εγκεφαλικό τραύμα

Ο διαγνωστικός αλγόριθμος για την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζεται στην **Εικόνα 5** [1]. Ο ρόλος των νατριουρητικών πεπτιδίων στη διάγνωση και την παρακολούθηση της θεραπείας των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι δεδομένος. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι υπάρχουν περιπτώσεις οξείας καρδιακής ανεπάρκειας που τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι πολύ χαμηλά, όπως ασθενείς με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια, με flash πνευμονικό οίδημα και με οξεία δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Από την άλλη, υπάρχουν και άλλες κλινικές καταστάσεις με αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων πέραν της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως [1]:

A. Καρδιακά αίτια: οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, πνευμονική εμβολή, μυοκαρδίτιδα, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, βαλβιδοπάθειες, συγγενείς καρδιοπάθειες, κολπικές ή κοιλιακές ταχυαρρυθμίες, μυοκαρδιακή θλάση, πνευμονική υπέρταση, καρδιομετατροπή ή εκφόρτιση απινιδωτή, καρδιοχειρουργική επέμβαση.

B. Εξωκαρδιακά αίτια: ηλικιωμένοι, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπαραχνοειδής αιμορραγία, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια (κίρρωση και ασκίτης), παρανεοπλασματικά σύνδρομα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, λοιμώξεις (σήψη, πνευμονία), εγκαύματα, αναιμία, διαταραχές μεταβολισμού ή ορμονών (θυρεοτοξίκωση, διαβητική κετοξέωση).



Εικόνα 5. Αλγόριθμος διάγνωσης οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα; NT-pro BNP: N τελικό τμήμα της προορμόνης του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου; BNP: εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο

1.8 Αναιμία στη καρδιακή ανεπάρκεια

Ως αναιμία ορίζεται η τιμή της αιμοσφαιρίνης στο αίμα χαμηλότερη από 13 g/dL για τους άνδρες και χαμηλότερη από 12 g/dL για τις γυναίκες [1, 2]. Η αναιμία παίζει σημαντικό ρόλο στη καρδιακή ανεπάρκεια και διάφορες μελέτες έχουν δείξει αυξημένη επίπτωση αναιμίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [11, 12]. Συγκεκριμένα, το ποσοστό φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III-IV κατά NYHA, σε σχέση με ασθενείς σταδίου I-II [13, 14]. Μάλιστα, η ύπαρξη αναιμίας έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα των ασθενών αυτών, αν και δεν έχει αποσαφηνιστεί εάν αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας ή αντανακλά περισσότερο προχωρημένη νόσο με συννοσηρότητες [15].

Η αιτία της αναιμίας στη καρδιακή ανεπάρκεια είναι πολυπαραγοντική. Η κακή θρέψη των ασθενών αυτών και η μειωμένη απορρόφηση των συστατικών της τροφής από το γαστρεντερικό σωλήνα είναι ένας από τους κυριότερους λόγους, με αποτέλεσμα η έλλειψη σιδήρου, βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος να αποτελεί το συχνότερο αίτιο αναιμίας ανάμεσα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [16, 17]. Η δυσαπορρόφηση οφείλεται σε οίδημα του εντερικού βλεννογόνου και σε ηπατική δυσλειτουργία λόγω στάσης του αίματος. Η μειωμένη οξυγόνωση των ιστών, άρα και του μυελού των οστών, λόγω χαμηλής παροχής, αλλά και η φαρμακευτική αγωγή που συνήθως λαμβάνουν αυτοί οι ασθενείς (αναστολείς αντλίας πρωτονίων, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης) έχουν επίσης συσχετιστεί με εμφάνιση αναιμίας [18]. Άλλα αίτια αναιμίας αποτελούν ενδεχομένως η συνυπάρχουσα χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η παρουσία αυξημένων επιπέδων φλεγμονωδών παραγόντων και κυτταροκινών (**Πίνακας 4**) [19]. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που είναι υψηλού κινδύνου για εμφάνιση αναιμίας φαίνεται πως είναι οι ηλικιωμένοι, οι γυναίκες, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, αυξημένο δείκτη μάζας σώματος ή

χρήση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, καθώς οι ασθενείς που φέρουν οιδήματα κάτω άκρων ή διάταση σφαγίτιδων και αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση [1].

Πίνακας 4. Αίτια αναιμίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

1. Μειωμένη αιμάτωση νεφρών και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
2. Μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης
3. Μειωμένη απορρόφηση σιδήρου και βιταμινών από τον βλεννογόνο του εντέρου λόγω οιδήματος
4. Μειωμένη όρεξη λόγω οιδήματος του εντέρου
5. Καταθλιπτική συνδρομή
6. Φάρμακα για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας (κυρίως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, οι οποίοι μειώνουν την παραγωγή αγγειοτενσίνης II με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης)
7. Αιμοαραιώση λόγω ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης και αύξηση του όγκου αίματος
8. Αναιμία χρονίας νόσου λόγω αύξησης των φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως του παράγοντα νέκρωσης όγκου και των ιντερλευκινών 1 και 6, οι οποίες μειώνουν την παραγωγή της ερυθροποιητίνης και αυξάνουν τη χεπκιδίνη με αποτέλεσμα δυσαπορρόφηση του σιδήρου.

Ωστόσο, και η ίδια η αναιμία αποτελεί αίτιο καρδιακής ανεπάρκειας «υψηλής παροχής», χωρίς ύπαρξη δομικής καρδιακής νόσου. Τα συμπτώματα ενός ασθενούς με σοβαρή αναιμία είναι όμοια με αυτά της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως αδυναμία, εύκολη κόπωση και δύσπνοια. Στη σοβαρή αναιμία αυξάνεται ο όγκος παλμού και η καρδιακή συχνότητα με αποτέλεσμα καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτό το γεγονός συμβαίνει σπάνια σε ασθενείς χωρίς δομική καρδιακή νόσο, εκτός και αν η αιμοσφαιρίνη ελαττωθεί σε επίπεδα < 5 g/dl [20]. Ωστόσο, σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή νόσο (π.χ. βαλβιδοπάθεια), αυτό συμβαίνει σε υψηλότερες συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης (< 7 g/dl) [21]. Μάλιστα, η εγκατάσταση αναιμίας είναι ένας σημαντικός παράγοντας απορρύθμισης της καρδιακής ανεπάρκειας με συνέπεια περισσότερες και μεγαλύτερης διάρκειας νοσηλείες [22]. Αυτό συνεπάγεται αύξηση του κόστους νοσηλείων για τα ασφαλιστικά ταμεία αλλά και αύξηση των επιπλοκών και των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων [23].

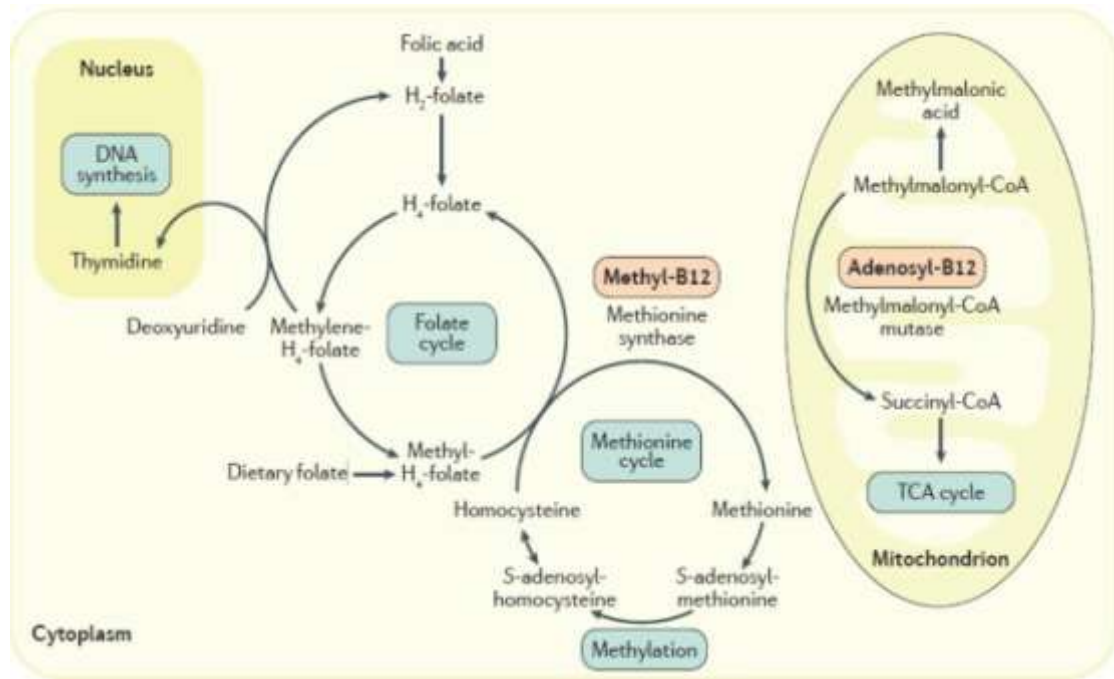
Για τους ανωτέρω λόγους, όλοι οι ασθενείς που νοσηλεύονται με συμπτώματα πρωτοδιαγνωσθείσας ή απορρύθμισης ήδη υπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να ελέγχονται για πιθανή έλλειψη σιδήρου, βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος [1, 24]. Οι φυσιολογικές τιμές αιμοσφαιρίνης είναι 12-17,5 g/dl, ωστόσο μελέτες έχουν δείξει ότι πολύ υψηλές και πολύ χαμηλές τιμές αιμοσφαιρίνης συσχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [1, 22]. Για το λόγο αυτό επιθυμητές τιμές αιμοσφαιρίνης σε αυτούς τους ασθενείς είναι 13-15 g/dL [22]. Η μετάγγιση καλό είναι να αποφεύγεται, ωστόσο συνιστάται αν η αιμοσφαιρίνη μειωθεί κάτω από 8 g/dL. Η χορήγηση ερυθροποιητίνης έχει συνδεθεί με αυξημένη επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων και δεν συνιστάται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου έχει δειχθεί ότι αυξάνει την ικανότητα προς άσκηση, μειώνει τις νοσηλείες και βελτιώνει τη ποιότητα ζωής

και το στάδιο κατά NYHA σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [1, 25-27]. Συνεπώς, συνιστάται η χορήγηση του σε συμπτωματικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και επηρεασμένο ΚΕΑΚ και ένδεια σιδήρου, όπως αυτή αποδεικνύεται με επίπεδα φερριτίνης αίματος < 100 μg/L ή επίπεδα φερριτίνης αίματος μεταξύ 100 και 299 μg/L και κορεσμό τρανσφερίνης < 20% [1, 25-27].

Κεφάλαιο 2. Έλλειψη βιταμίνης B12

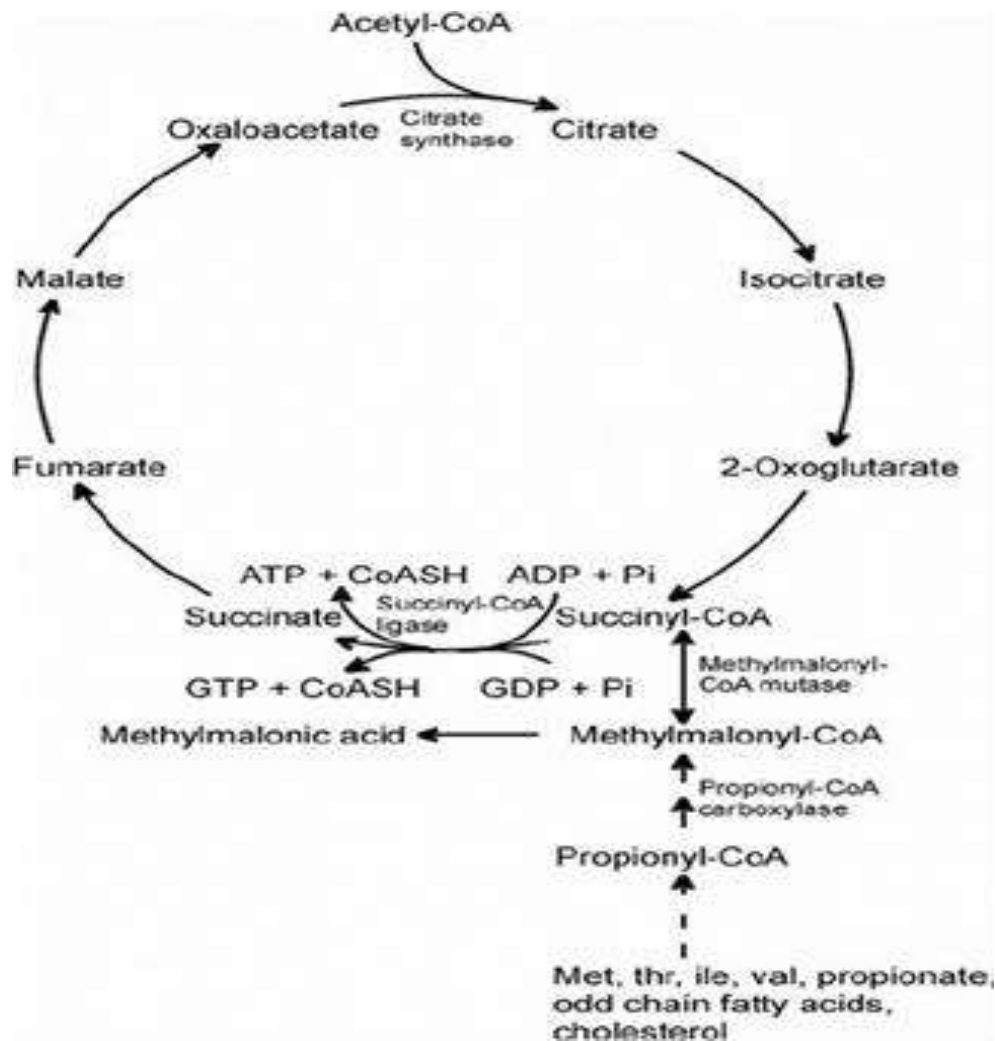
Η βιταμίνη B12 (κοβαλαμίνη) είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη, η οποία είναι ζωτικής σημασίας για τον κυτταρικό μεταβολισμό, συμμετέχοντας μαζί με το φυλλικό οξύ στη κυτταρική διαίρεση και πολλαπλασιασμό και το σχηματισμό δεσοξυριβονουκλεϊνικού οξέος (Deoxyribonucleic Acid, DNA) (Εικόνα 6) [28, 29]. Ο ανθρώπινος οργανισμός δεν παράγει αυτή τη βιταμίνη και τη λαμβάνει από τις ζωικές τροφές (κρέας, ψάρι, γαλακτοκομικά και αυγά) και τα εμπλουτισμένα δημητριακά προϊόντα.

Η έλλειψη κοβαλαμίνης χαρακτηρίζεται κυρίως από αιματολογικές (μεγαλοβλαστική αναιμία) και νευροψυχιατρικές διαταραχές [28, 29]. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε ότι πολλοί ασθενείς εκδηλώνουν πρώτα ή και μόνο νευρολογική σημειολογία, χωρίς να παρουσιάζουν την τυπική αιματολογική εικόνα της έλλειψης βιταμίνης B12, που μπορεί να εμφανισθούν σε επίπεδα βιταμίνης B12 μεγαλύτερα του κατώτερου ορίου των ~200 pg/ml (π.χ. μεταξύ ~200-350 pg/ml). Συγκεκριμένα, οι νευρολογικές εκδηλώσεις παρατηρούνται στο 25% ασθενών με ανεπάρκεια βιταμίνης B12 και σχεδόν φυσιολογικά αιματολογικά ευρήματα, ενώ σπάνια υπάρχουν σε ασθενείς με ένδεια φυλλικού οξέος [28]. Η παρατήρηση αυτή ήταν η αφορμή για περαιτέρω έρευνα και φάνηκε πως υπάρχει η υποκλινική μορφή της έλλειψης βιταμίνης B12, η οποία χαρακτηρίζεται από επίπεδα βιταμίνης B12 στα κατώτερα φυσιολογικά όρια με χαμηλή ολοτρανσκοβαλαμίνη και αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης και μεθυλμαλονικού οξέος (MMA) στο πλάσμα [30].



Εικόνα 6. Μεταβολισμός και λειτουργίες της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέος. Η βιταμίνη B12 και το φυλλικό οξύ είναι απαραίτητα για την αντίδραση σύνθεσης της μεθειονίνης κατά την οποία μεταφέρεται μια μεθυλομάδα από το μεθυλ-H4-φυλλικό οξύ στην ομοκυστεΐνης, με τη συνθάση της μεθειονίνης και συνένζυμο τη μεθυλ-B12. Το H4-φυλλικό οξύ που προκύπτει επιστρέφει στον κύκλο του φυλλικού οξέος και χρησιμοποιείται για τη δημιουργία μέθυλ-H4-φυλλικού οξέος και de novo σύνθεση θυμιδίνης, η οποία είναι απαραίτητη για την δημιουργία και επιδιόρθωση του DNA. Σε έλλειψη βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος προκύπτει διαταραχή στη σύνθεση της θυμιδίνης και στην παραγωγή του DNA. Η βιταμίνη B12 συμμετέχει και στη μετατροπή του μεθυλμαλονυλ-CoA σε σουκινυλο-CoA (μείζων προϊόν του κύκλου του Krebs) από το ένζυμο μούτάση του μεθυλμαλονυλ-CoA και η αδενοσυλ-B12 συμμετέχει ως συμπαράγοντας. Σε έλλειψη βιταμίνης B12 προκαλείται αύξηση του μεθυλμαλονικού οξέος και της ομοκυστεΐνης.

Με την άδεια των Green R et al. *Vitamin B12 deficiency. Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17040.



Εικόνα 7. Ο κύκλος του τρικαρβοξυλικού οξέος ή κύκλος του Krebs. Το σουκινυλο-συνένζυμοΑ (CoA) αποτελεί προϊόν του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος. Τα λιπαρά οξέα, η χοληστερόλη και τα αμινοξέα με τη μορφή του προπιονυλ-CoA μετατρέπονται σε μεθυλμαλονυλ-CoA και τελικά σε σουκινυλ-CoA και εισέρχονται στον κύκλο του Krebs για παραγωγή ενέργειας, μια αντίδραση που καταλύεται από τη μούτάση του μεθυλμαλονυλ-CoA. Η βιταμίνη B12 είναι συμπάραγοντας στην αντίδραση αυτή.

2.1 Μηχανισμός δράσης και παθοφυσιολογία

Η βιταμίνη B12 και το φυλλικό οξύ είναι απαραίτητα στοιχεία για την αντίδραση της σύνθεσης της μεθειονίνης από την ομοκυστεΐνης, κατά την οποία μεταφέρεται μια μεθυλική ομάδα από το μεθυλ-τετραϋδροξυφυλλικό (ή λεβομεφολλικό) οξύ στην ομοκυστεΐνη μέσω της συνθάσης της μεθειονίνης με σκοπό τη δημιουργία μεθειονίνης [28]. Η μεθυλ-B12 συμμετέχει ως συμπάραγοντας σε αυτή την αντίδραση (**Εικόνα 6**). Το τετραϋδροξυφυλλικό οξύ που προκύπτει από αυτή την αντίδραση επιστρέφει στον κύκλο του φυλλικού οξέος και είναι διαθέσιμο για την δημιουργία μεθυλεν-τετρα-υδροξυ-φυλλικού οξέος, το οποίο χρησιμοποιείται για τη de novo σύνθεση θυμιδίνης [31]. Η θυμιδίνη είναι απαραίτητη για τη σύνθεση και επιδιόρθωση του DNA στον πυρήνα των κυττάρων. Συνεπώς, η έλλειψη φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12 οδηγεί στη μειωμένη παραγωγή θυμιδίνης με αποτέλεσμα μειωμένη σύνθεση του DNA.

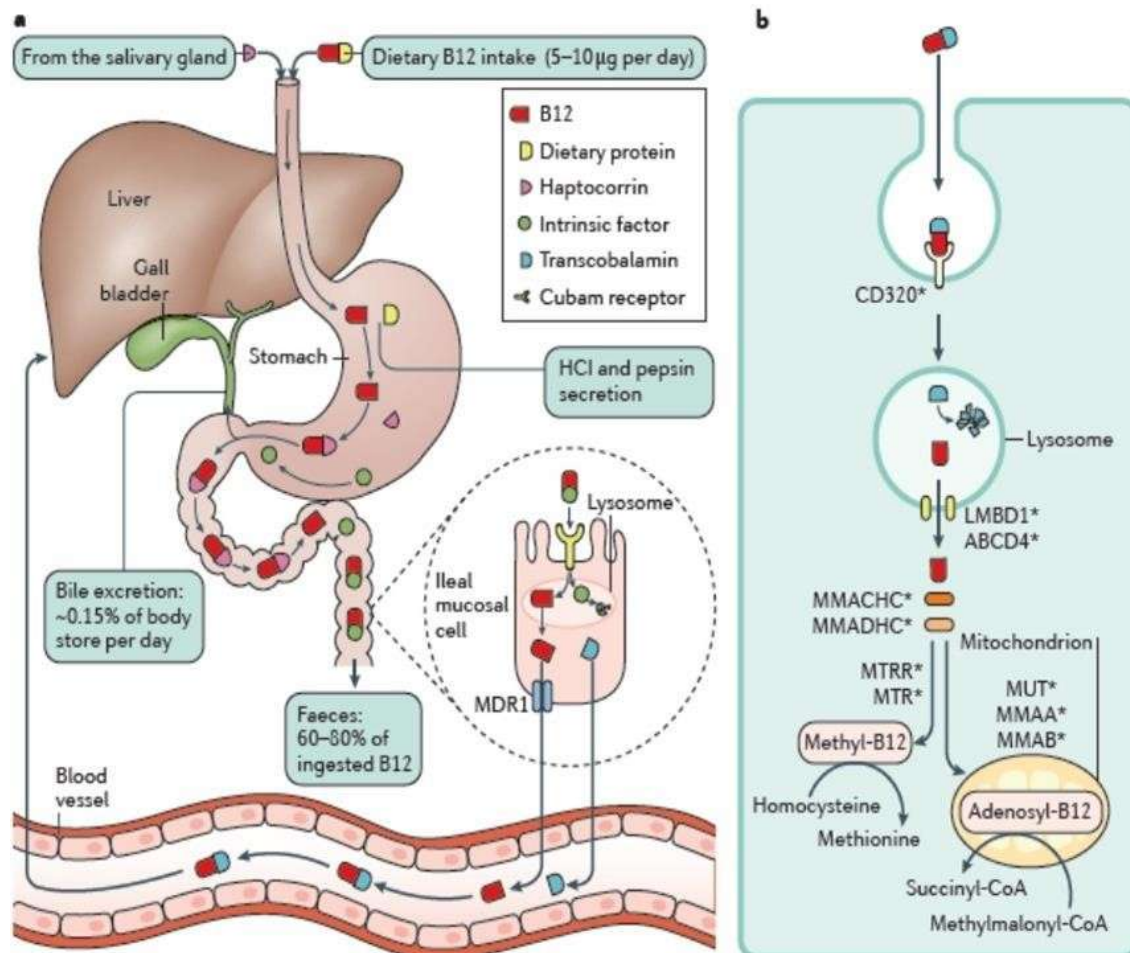
Η βιταμίνη B12 συμμετέχει επίσης στην αντίδραση της μετατροπής του μεθυλμαλονικού συνένζυμου A (CoA) σε σουκινυλικό-CoA στα μιτοχόνδρια, η οποία καταλύεται από το ένζυμο μουτάση του μεθυλμαλονικού-CoA και στην οποία η αδενουσυλ-B12 συμμετέχει ως συμπάραγοντας (**Εικόνα 6**) [28, 32]. Το μεθυλομαλονικό οξύ (MMA) αποτελεί προϊόν του μεθυλμαλονικού-CoA και συμμετέχει στη μεταβολική οδό της σύνθεσης των λιπαρών οξέων των κυτταρικών μεμβρανών. Το σουκίνυλο-CoA (ή ηλεκτρίλο-CoA) με αυτή τη μορφή εισέρχεται στον κύκλο του Krebs (ή κύκλος των τρικαρβοξυλικών οξέων- TCA cycle) (**Εικόνα 7**) [32]. Συνεπώς, σε έλλειψη B12 παρατηρείται αύξηση του MMA και της ομοκυστεΐνης πριν εμφανιστεί οποιαδήποτε κλινική συμπτωματολογία. Το MMA είναι πιο ειδικός δείκτης ένδειας βιταμίνης B12, μιας και η ομοκυστεΐνη αυξάνεται και σε ένδεια φυλλικού οξέος. Η ομοκυστεΐνη είναι τοξική για τα νεύρα, μέσω

υπερδιέγερσης των υποδοχέων της N-μεθυλ-D ασπαρτάσης, και για το αγγειακό δίκτυο, λόγω της ενεργοποίησης του συστήματος πήξης και της βλάβης που προκαλεί στο αγγειακό ενδοθήλιο [28]. Το MMA μπορεί να προκαλέσει διαταραχή στη σύνθεση των λιπαρών οξέων με αποτέλεσμα τη βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης των νευρώνων [33].

Η βιταμίνη B12 λαμβάνεται από τη κατανάλωση ζωικών προϊόντων και εμπλουτισμένων δημητριακών. Όταν εισέρχεται στο όξινο περιβάλλον του στομάχου αποδεσμεύεται από τις πρωτεΐνες της τροφής που τη μεταφέρουν με πρωτεόλυση και συνδέεται με την απτοκορίνη [28, 34]. Η απτοκορίνη παράγεται από τους σιελογόνους αδένες και προστατεύει τη βιταμίνη B12 από την όξινη αποδόμηση. Η μεταβολή του pH στο δωδεκαδάκτυλο επάγει την αποδόμηση της απτοκορίνης και τη σύνδεση της κοβαλαμίνης με τον ενδογενή παράγοντα, ο οποίος παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του στομάχου. Το σύμπλεγμα του ενδογενούς παράγοντα με τη βιταμίνη B12 συνδέεται με τον υποδοχέα cubam και επάγεται η ενδοκυττάρωσή του στα ενδοθηλιακά κύτταρα του τελικού ειλεού [35-39]. Μέσα στο κύτταρο η βιταμίνη B12 απελευθερώνεται από τα λυσοσώματα, εξέρχεται από το αυτό μέσω της πρωτεΐνης MDR1 (multidrug resistance protein 1) και συνδέεται με τη τρανσκοβαλαμίνη του αίματος, η οποία τη μεταφέρει σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού [35-39]. Η περισσότερη ποσότητα της βιταμίνης B12 αποθηκεύεται στο ήπαρ, ενώ μια μικρή ποσότητα εκκρίνεται στη χολή και εισέρχεται στον εντεροηπατικό κύκλο (**Εικόνα 8α**) [38].

Η ενδοκυττάρωση της κοβαλαμίνης του αίματος στα κύτταρα γίνεται μετά από σύνδεση της ολοτρανσκοβαλαμίνης (σύμπλεγμα κοβαλαμίνης με τρανσκοβαλαμίνη) με τη πρωτεΐνη CD320, η οποία βρίσκεται σε κάθε τύπο κυττάρου (**Εικόνα 8β**). Στον ενδοκυττάριο μεταβολισμό της κοβαλαμίνης φαίνεται πως

συμμετέχουν και άλλες πρωτεΐνες, των οποίων ο ρόλος δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Πολλά κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα ανεπάρκειας κοβαλαμίνης (που ονομάζονται ως CblA έως CblJ) οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων που συμμετέχουν στο ενδοκυττάριο μεταβολικό μονοπάτι της βιταμίνης B12 [35, 39]. Μεταξύ αυτών είναι δύο λυσοσωμικές πρωτεΐνες μεταφοράς της τρανσκοβαλαμίνης, η LMBD1 και η ABCD4, οι κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες MMACHC και MMADHC (τσαπερόνια) που είναι υπεύθυνες για τη μεθυλμαλονική οξυουρία και ομοκυστεϊνουρία, το μιτοχondριακό ένζυμο μεθυλμαλονικό-CoA (MUT) και δύο μιτοχondριακές πρωτεΐνες (cblA και cblB) που συμμετέχουν στη μεταφορά της αδενουσυλικής ομάδας στην αδενουσυλ-B12, των οποίων μεταλλάξεις οδηγούν στην εκδήλωση μεθυλμαλονικής οξυουρίας τύπου cblA και cblB (MMAA και MMAB) αντίστοιχα, καθώς και δύο ένζυμα της μέθυλ-B12, η ρεντουκτάση της συνθάσης της μεθειονίνης (MTRR) και η συνθάση της μεθειονίνης (MTR) **(Εικόνα 8β)**.



Εικόνα 8. Απορρόφηση και ενδοκυττάριος μεταβολισμός της βιταμίνης B12. Α) Η βιταμίνη B12 που λαμβάνεται από τις ζωικές τροφές είναι συνδεδεμένη με πρωτεΐνες της τροφής. Μόλις εισέρχεται στο όξινο περιβάλλον του στομάχου αποδεσμεύεται από τη πρωτεΐνη με πρωτεόλυση και δεσμεύεται από την απτοκορίνη. Στο 12δάκτυλο η απτοκορίνη αποδομείται, η κοβαλαμίνη συνδέεται με τον ενδογενή παράγοντα (intrinsic factor-IF) και το σύμπλεγμα αυτό μέσω του υποδοχέα cubam ενδοκυττάρωνεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα του τελικού ειλεού. Τα λυσοσωμάτα αποδεσμεύουν τη βιταμίνη B12 ενδοκυτταρίως, η οποία μέσω του υποδοχέα MDR1 εξέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος, συνδέεται με την τρανσκοβαλαμίνη και μεταφέρεται σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού. Β) Η ενδοκυτταρίωση της κοβαλαμίνης του αίματος στα κύτταρα γίνεται μετά από σύνδεση της ολοτρανσκοβαλαμίνης (σύμπλεγμα κοβαλαμίνης με τρανσκοβαλαμίνη) με τη πρωτεΐνη CD320, η οποία βρίσκεται σε κάθε τύπο κυττάρου.

Με την άδεια των Green R et al. *Vitamin B12 deficiency. Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17040.

2.2 Αίτια

Τα αίτια έλλειψης βιταμίνης B12 αναφέρονται στον **Πίνακα 5**. Η πιο συχνή αιτία αποτελεί το σύνδρομο δυσαπορρόφησης της βιταμίνης B12 από την τροφή λόγω γαστρίτιδας, λήψης φαρμάκων ή λοίμωξης από *Helicobacter Pylori* (> 60% όλων των περιπτώσεων), ενώ αυτό παρατηρείται συχνότερα σε ηλικιωμένους, αλκοολικούς ή ασθενείς με κακή θρέψη, όπως ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια [40-62]. Ιδιαίτερα η λοίμωξη από *H. Pylori* αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα εκδήλωσης έλλειψης κοβαλαμίνης [42, 54]. Έχει παρατηρηθεί ότι το 78% των ασθενών με έλλειψη βιταμίνης B12 έχει προσβληθεί από *H. Pylori* ενώ μετά από θεραπεία εκρίζωσης του βακτηρίου το 40% των ασθενών αποκατέστησαν φυσιολογικά επίπεδα κοβαλαμίνης εντός 2 ετών.

Η κακοήθης αναιμία Biermer αποτελεί το 15-20% των περιπτώσεων [52-54]. Πρόκειται για αυτοάνοση γαστρίτιδα και ελαττωμένη έκκριση ενδογενούς παράγοντα οφειλόμενη σε αυτοαντισώματα έναντι του ενδογενούς παράγοντα και των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου. Συνδέεται με πρόωρη λεύκανση τριχών, γαλανά μάτια, ομάδα αίματος A, οικογενειακό ιστορικό αυτοάνοσης νόσου και 2-3 φορές αυξημένη επίπτωση καρκίνου του στομάχου. Μεγαλύτερη επίπτωση έχει η νόσος στις γυναίκες (1,6:1) και σε ασθενείς άνω των 60 ετών. Συσχετίζεται συχνά με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Τα γενετικά αίτια είναι πιο σπάνια [39, 60, 61].

Σε γυναίκες έγκυες ή θηλάζουσες, λόγω αυξημένων αναγκών, θα πρέπει κανείς να είναι πολύ προσεκτικός ώστε να αποφευχθεί η έλλειψη κοβαλαμίνης και φυλλικού οξέος, διότι οι συνέπειες αυτής στο βρέφος είναι σημαντικές με καθυστερημένη σωματική ανάπτυξη, υποτονία, αταξία, νοητική υστέρηση, καθυστέρηση νευρολογικής ανάπτυξης, αναιμία, πανκυτταροπενία και καρδιαγγειακά νοσήματα [47].

Πίνακας 5. Αίτια έλλειψης βιταμίνης B12

1. Μειωμένη πρόσληψη με την τροφή και υποθρεψία: χορτοφαγία, ηλικιωμένοι, αλκοολισμός, θηλάζοντα βρέφη από μητέρα χορτοφάγο
2. Σύνδρομο δυσαπορρόφησης της προσλαμβανόμενης βιταμίνης B12: ατροφική γαστρίτιδα, χρόνια γαστρίτιδα, λοίμωξη από *Helicobacter pylori*, φάρμακα που μεταβάλλουν το όξινο περιβάλλον του στομάχου (αναστολείς αντλίας πρωτονίων, αντιόξινα και ανταγωνιστές ισταμινικών υποδοχέων)
3. Νοσήματα τελικού ειλεού (μειωμένη απορρόφηση του συμπλέγματος βιταμίνης B12-ενδογενή παράγοντα): φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου (νόσος Crohn), παρασιτώσεις, νόσος Whipple, κοιλιοκάκη, υπερπαραγωγή βακτηρίων στο λεπτό έντερο, φυματιώδης ειλεΐτιδα
4. Κακοήθης αναιμία Biermer, λόγω ανεπάρκειας ενδογενούς παράγοντα (αυτοάνοση νόσος)
5. Γαστρεκτομή (ολική ή μερική ή χειρουργική μείωσης του στομάχου) λόγω έλλειψης ενδογενούς παράγοντα
6. Παγκρεατεκτομή ή νοσήματα παγκρέατος (αδυναμία απελευθέρωσης της βιταμίνης B12 από την απτοκορίνη λόγω ανεπάρκειας παγκρεατικών ενζύμων)
7. Φάρμακα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της κοβαλαμίνης, όπως μετφορμίνη, χολεστυραμίνη, κολχικίνη, φαινυτοΐνη.
8. Κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα, σύνδρομο Imerslund-Grasbeck
9. Αυξημένες απαιτήσεις (εγκυμοσύνη, θηλασμός)
10. Εισπνοή του αναισθητικού νιτρικό οξείδιο (λειτουργική ανεπάρκεια κοβαλαμίνης)
11. Λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (άγνωστος μηχανισμός)

2.3 Κλινικές εκδηλώσεις

Η έλλειψη βιταμίνης B12 ακολουθεί 4 στάδια: στο 1ο στάδιο μειώνονται τα επίπεδα της βιταμίνης B12 στο αίμα, στο 2ο στάδιο μειώνεται η ενδοκυττάρια συγκέντρωσή της και προκαλούνται μεταβολικές διαταραχές, στο 3ο στάδιο παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του μεθυλομαλονικού οξέος (MMA) και της ομοκυστεΐνης στο αίμα και μείωση της σύνθεσης του DNA με εμφάνιση νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων και, τέλος, στο 4ο στάδιο εκδηλώνεται μακροκυτταρική ή μεγαλοβλαστική αναιμία [29].

Οι κλινικές εκδηλώσεις της έλλειψης κοβαλαμίνης αναφέρονται στον **Πίνακα 6**. Η έλλειψη βιταμίνης B12 οδηγεί σε διαταραχή του μεταβολισμού των αμινοξέων και των λιπαρών οξέων της κυτταρικής μεμβράνης, υπερομοκυστεΐναιμία και μειωμένη σύνθεση μεθειονίνης με αποτέλεσμα την επαγωγή της κυτταρικής απόπτωσης, τη δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου και οξειδωτικό στρες [63-65]. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις πολλές φορές προηγούνται των αιματολογικών συνεπειών και φαίνεται πως οφείλονται σε διαταραχή της σύνθεσης της μυελίνης με απομυελίνωση των περιφερικών νεύρων καθώς και σε εναπόθεση αμυλοειδούς [66-70]. Πιθανά η μικροαγγειοπάθεια που προκαλεί η ομοκυστεΐναιμία και το κυτταρικό οξειδωτικό στρες να συμβάλουν στη νευροπάθεια από έλλειψη κοβαλαμίνης [66-70].

Πίνακας 6: Κλινικές εκδηλώσεις έλλειψης βιταμίνης B12**Αιματολογικές**

1. Μεγαλοβλαστική αναιμία
2. Πανκυτταροπενία (σπάνια)

Νευρολογικές

1. Άνοια
2. Κατάθλιψη
3. Νόσο Parkinson
4. Οξεία ψύχωση, αναστρέψιμη μανία και σχιζοφρένια («μεγαλοβλαστική τρέλα»)
5. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο - καρδιαγγειακά συμβάματα
6. Μυελοπάθεια (υποξεία μικτή ατροφία του νωτιαίου μυελού), αταξία, σπαστικότητα, παθολογικό βάδισμα
7. Περιφερική νευροπάθεια (παραισθησίες, αιμωδίες και αδυναμία άκρων)
8. Διαταραχές εν τω βάθει αισθητικότητας (ο ασθενής αισθάνεται ότι βαδίζει επάνω σε βαμβάκι)
9. Οπτική μονονευροπάθεια
10. Αυτόνομη νευροπάθεια (ακράτεια ούρων και κοπράνων, ανικανότητα)
11. Μυελονευροπάθεια

Καρδιαγγειακές

1. Υψηλής παροχής καρδιακή ανεπάρκεια λόγω αναιμίας
2. Αυξημένος κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα (υπερομοκυστεϊναιμία)
3. Στηθάγχη
4. Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

Γαστρεντερολογικές

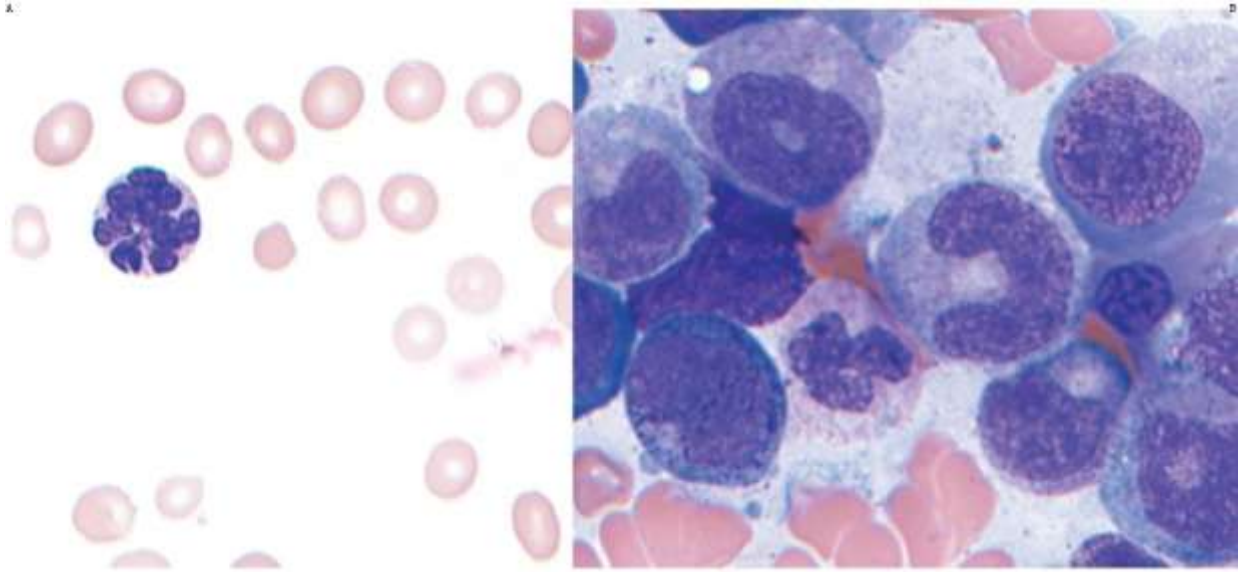
1. Γλωσσίτιδα- γωνιακή χειλίτιδα
2. Ίκτερος
3. Δυσπεψία-δυσφαγία -Έλκος (σπάνια)

Άλλα

1. Ατροφία βλεννογόνου του τραχήλου
2. Χρόνιες λοιμώξεις ουροποιογεννητικού συστήματος
3. Υπογονιμότητα/ Αποβολές κνήματος
4. Λεύκη/ Υπέρχρωση δέρματος

Οι αιματολογικές εκδηλώσεις οφείλονται στη μειωμένη σύνθεση DNA με αποτέλεσμα δημιουργία μεγάλων ερυθροκυττάρων με μακροκυττάρωση και πολυκατάτμητων πολυμορφοπύρηνων με πολυλοβώδη πυρήνα στο περιφερικό αίμα (**Εικόνα 9**) [28, 71-72]. Ο μυελός των οστών είναι υπερκυτταρικός και επηρεάζονται όλες οι σειρές των κυττάρων. Οι ερυθροβλάστες είναι μεγάλου μεγέθους με πλούσιο πρωτόπλασμα, άωρο πυρήνα με λεπτή χρωματίνη και ασυγχρονία στην ωρίμανση του πυρήνα και του κυτταροπλάσματος. Η κοκκιώδης σειρά παρουσιάζει αναστολή της ωρίμανσης με παρουσία γιγάντιων μεταμυελοκυττάρων και ραβδοπύρηνων (γιγαντοραβδοπύρηνια) ενώ η μεγακαρυοκυτταρική σειρά παρουσιάζει μεγακαρυοκύτταρα με πολλούς πυρήνες και μη καλά ωριμάζων πρωτόπλασμα (δυσμεγακαρυοποίηση). Στο περιφερικό αίμα παρατηρείται ορθόχρωμη, μακροκυτταρική αναιμία και στο επίχρισμα τα ερυθρά αιμοσφαίρια παρουσιάζουν μακροκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, πολυχρωματοφιλία, βασεόφιλη στίξη και σωματίδια Howell-Jolly (υπολείμματα πυρηνικού DNA). Επιπλέον, μπορεί να εμφανιστεί λευκοπενία ή και ουδετεροπενία με υπερκατάτμητα πολυμορφοπύρηνια, θρομβοπενία με μεγάλα αιμοπετάλια ενώ ο σίδηρος μπορεί να είναι φυσιολογικός ή αυξημένος (μειωμένος θα είναι αν πρόκειται για μικτή στερητική αναιμία).

Η μειωμένη σύνθεση DNA οδηγεί σε ατροφία των κυττάρων του βλεννογόνου με αποτέλεσμα γωνιακή χειλίτιδα, γλωσσίτιδα, ξηρότητα στόματος, δέρματος και βλεννογόνου του τραχήλου [28, 29].



Εικόνα 9. Α) Περιφερικό αίμα σε ασθενή με μεγαλοβλαστική αναιμία. Παρατηρούνται ερυθροκύτταρα με μακροκυττάρωση και ανισοκυττάρωση και υπερκατάμητα πολυμορφοπύρηνα. Β) Μυελός των οστών σε ασθενή με μεγαλοβλαστική αναιμία. Οι ερυθροβλάστες είναι μεγάλου μεγέθους με πλούσιο πρωτόπλασμα και άωρο πυρήνα με λεπτή χρωματίνη. Η κοκκιώδης σειρά παρουσιάζει αναστολή ωρίμανσης με παρουσία γιγάντιων μεταμυελοκυττάρων και ραβδοπύρηνων (γιγαντοραβδοπύρηνα) με πυρήνα δίκην πετάλου αλόγου.

Με την άδεια των Green R et al. Vitamin B12 deficiency. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17040.

2. 4 Έλλειψη βιταμίνης B12 και καρδιαγγειακές παθήσεις

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχει παρατηρηθεί ότι τα επίπεδα βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος είναι ψευδώς φυσιολογικά, ενώ αντίθετα έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης και MMA. Μάλιστα η ομοκυστεΐνη έχει βρεθεί ότι αποτελεί προγνωστικό δείκτη στην καρδιακή ανεπάρκεια [73, 74]. Τα ψευδώς φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης B12 θεωρείται πως οφείλονται στην ηπατική δυσλειτουργία που συνυπάρχει στη καρδιακή ανεπάρκεια λόγω στάσης του αίματος (καρδιο-ηπατικό σύνδρομο), πράγμα που οδηγεί σε δημιουργία αδρανών μεταβολιτών της βιταμίνης B12, οι οποίοι και συνυπολογίζονται κατά τον εργαστηριακό έλεγχο, ενώ η ενεργός βιταμίνη είναι στην πραγματικότητα μειωμένη [75].

Όπως προαναφέρθηκε, έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζονται από διαφορετικό μεταβολικό προφίλ συγκρινόμενοι με υγιή πληθυσμό. Τα μυοκαρδιακά κύτταρα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων λόγω μειωμένης δραστηριότητας των ενζύμων που συμμετέχουν στις αντιδράσεις β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων για την παραγωγή ενέργειας (ATP), με αποτέλεσμα αυξημένη χρήση της γλυκόζης για παραγωγή ενέργειας (**Εικόνες 6 και 7**) [76]. Φυσιολογικά, στο μυοκάρδιο υπάρχει συνεχής παραγωγή ενέργειας στα μιτοχόνδρια εξίσου από τη γλυκόλυση και την οξειδωση των λιπαρών οξέων. Ωστόσο, σε καταστάσεις οξείας ισχαιμίας φαίνεται πως αυξάνονται τα ενδιάμεσα προϊόντα που συμμετέχουν στον κύκλο TCA, όπως το ηλεκτρικό ή σουκινικό οξύ [77].

Τα συμπτώματα από έλλειψη βιταμίνης B12 εμφανίζονται στα τελικά στάδια της πάθησης. Είναι ωστόσο σημαντικό να αναγνωρίζεται η έλλειψη της βιταμίνης εγκαίρως, ώστε να προλαμβάνονται σοβαρά συμπτώματα, τα οποία είναι και αναστρέψιμα σε πρώιμα στάδια [78]. Ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

η πρόωμη διάγνωση και θεραπεία της έλλειψης κοβαλαμίνης ενδεχομένως να μειώνει τις υποτροπές απορρύθμισης της νόσου και τις νοσηλείες με αποτέλεσμα σημαντικό όφελος τόσο για τον ασθενή όσο και οικονομικό [79, 80].

Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι το MMA, εξαιτίας του ρόλου του στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, ίσως να αποτελεί προγνωστικό δείκτη μυοκαρδιοπαθειών. Σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα MMA στα ούρα [81]. Σε ασθενείς με έλλειψη της δεκαρβοξυλάσης του μαλονυλο-CoA, μια σπάνια κληρονομική πάθηση βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων, η μυοκαρδιοπάθεια με μη συμπαγές μυοκάρδιο αριστερής κοιλίας (non-compaction cardiomyopathy) είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας [82]. Ακόμη, σε παιδιά με ομοκυστινουρία και μεθυλμαλονική οξυαιμία, μια γενετική πάθηση που αφορά στο μεταβολισμό της βιταμίνης B12, παρατηρήθηκαν σημαντικές δομικές ανωμαλίες της καρδιάς με συχνότερη το μη συμπαγές μυοκάρδιο αριστερής κοιλίας, γεγονός που πιθανώς οφείλεται σε διαταραχή στη σύνθεση του DNA των κυττάρων [83].

Το MMA έχει αναγνωριστεί ως πρώιμος δείκτης έλλειψης βιταμίνης B12 σε διαφορετικούς πληθυσμούς, όπως στον γενικό πληθυσμό, τους ηλικιωμένους, τα παιδιά, τις έγκυες γυναίκες, ασθενείς με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη, νεφρική ανεπάρκεια και ασθενείς με καρκινωμάτωση [84-90]. Ωστόσο, δεν έχει μελετηθεί η επίπτωση της έλλειψης της βιταμίνης B12 καθώς και συσχέτιση του MMA με τα επίπεδα βιταμίνης B12 σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.

2. 5 Διάγνωση και θεραπεία

Η διάγνωση της έλλειψης βιταμίνης B12 δεν είναι πάντα εύκολη [91-103]. Η αρχική εξέταση είναι η μέτρηση των επιπέδων βιταμίνης B12 στο πλάσμα [91, 92]. Επίπεδα βιταμίνης B12 χαμηλότερα από το κατώτερο όριο (συνήθως <190-200 pg/ml) σε ασθενή με χαρακτηριστική συμπτωματολογία επιβεβαιώνουν τη διάγνωση [91, 92]. Αντίθετα, επίπεδα βιταμίνης B12 υψηλότερα από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια θεωρητικά αποκλείουν την πιθανότητα έλλειψης. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις όπου οι ασθενείς εκδηλώνουν κυρίως νευρολογική συμπτωματολογία χωρίς αναιμία με επίπεδα κοβαλαμίνης εντός φυσιολογικών ορίων, όπως ηλικιωμένοι, χορτοφάγοι, και σε αυτούς η έγκαιρη διάγνωση έλλειψης κοβαλαμίνης είναι καίριας σημασίας αλλά αρκετά δύσκολη [93]. Επιπλέον, τα επίπεδα της ολικής βιταμίνης B12 αυξάνονται ψευδώς σε ηπατική ανεπάρκεια, μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα και διάφορες κακοήθειες [94]. Για το λόγο αυτό σε ασθενείς με επίπεδα βιταμίνης B12 στα κατώτερα φυσιολογικά όρια συνιστάται η εκτίμηση άλλων βιοδεικτών, όπως του MMA, της ομοκυστεΐνης, της ολοτρανσκοβαλαμίνης και του συνδυασμένου δείκτη κοβαλαμίνης [95-98]. Η ολοτρανσκοβαλαμίνη δεν έχει αποδειχθεί έως τώρα πιο αξιόπιστη από την ολική βιταμίνη B12 στο πλάσμα οπότε δεν βοηθάει πολύ στη διάγνωση της νόσου [98].

Το MMA και η ομοκυστεΐνη αυξάνονται, όπως προαναφέρθηκε, στα αρχικά στάδια της νόσου. Το MMA είναι πιο ειδικός δείκτης για την έλλειψη βιταμίνης B12 και θεωρείται η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της νόσου, μιας και η ομοκυστεΐνη αυξάνεται επιπλέον σε έλλειψη φυλλικού οξέος [100, 101]. Η συνιστώμενη εργαστηριακή μέθοδος υπολογισμού των επιπέδων MMA στο πλάσμα θεωρείται η υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας ή φασματομετρία μάζας αερίου χρωματογραφίας, η οποία όμως παραμένει μια δύσκολη τεχνικά και ακριβή μέθοδος,

δεν είναι ευρέως διαθέσιμη και χρησιμοποιείται κυρίως για ερευνητικό σκοπό. Επιπλέον πρόσφατα δεδομένα από γενετικές μελέτες genome-wide association studies (GWAS) δείχνουν ότι υπάρχουν πολυμορφισμοί που επηρεάζουν τα επίπεδα MMA στο πλάσμα ανεξάρτητα από τα επίπεδα βιταμίνης B12 [102]. Συγκεκριμένα, το HIBCH, το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που συμμετέχει στο καταβολισμό της βαλίνης, περιέχει ένα πολύ συχνό στον γενικό πληθυσμό πολυμορφισμό ενός νουκλεοτιδίου (rs291466), ο οποίος φαίνεται πως επάγει την αύξηση των επιπέδων MMA. Συγκεκριμένα, ομοζυγώτες αυτού του αλληλίου φαίνεται πως έχουν 46% υψηλότερα επίπεδα MMA πλάσματος έναντι άλλων με πιο σπάνια αλληλία. Συνεπώς αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν παθολογικά επίπεδα MMA πλάσματος χωρίς να έχουν έλλειψη βιταμίνης B12.

Ο συνδυασμένος δείκτης έλλειψης βιταμίνης B12 υπολογίζεται από την εξίσωση « $\log_{10}((\text{βιτ. B12} \times \text{ολοτρανσκοβαλαμίνη})/(\text{MMA} \times \text{ομοκυστεΐνη}))$ » και συνδυάζει όλους τους βιοδείκτες έλλειψης κοβαλαμίνης [91]. Φαίνεται πως έχει καλή συσχέτιση με τα συμπτώματα της έλλειψης κοβαλαμίνης και δεν επηρεάζεται από τα όρια και τις μεθόδους μέτρησης των επιμέρους παραμέτρων που χρησιμοποιούνται, ενώ η διαγνωστική του ακρίβεια μένει να εκτιμηθεί σε μελλοντικές μελέτες.

Η αιτιολογία της έλλειψης βιταμίνης B12 είναι πολύ σημαντικό να διερευνάται μετά τη διάγνωση της νόσου, και ιδιαιτέρως εάν πρόκειται για μειωμένη απορρόφηση [103-108]. Το ιστορικό και η κλινική εξέταση, οι διατροφικές συνήθειες και καταχρήσεις, οι συνθήκες διαβίωσης και η φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει ο ασθενής μας βοηθούν πολύ σε αυτό [28]. Η παρουσία αυτοαντισωμάτων στο αίμα έναντι του ενδογενούς παράγοντα σε ασθενή με έλλειψη κοβαλαμίνης θέτει με βεβαιότητα τη διάγνωση της κακοήθους αναιμίας, ενώ απουσία αυτοαντισωμάτων δεν αποκλείει τη διάγνωση [106, 107]. Η παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι της

γαστρικής H+/K+ ΑΤΡασης και τα επίπεδα πεπσινογόνου και γαστρίνης στο αίμα βοηθούν για τη διάγνωση της ατροφικής γαστρίτιδας αλλά είναι μη ειδικά της νόσου [108]. Η γαστροσκόπηση επίσης βοηθά στη διάγνωση του συνδρόμου δυσασπορρόφησης της βιταμίνης B12 και της κακοήθους αναιμίας λόγω ατροφικής γαστρίτιδας. Η δοκιμασία Shilling ήταν για πολλά χρόνια η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της κακοήθους αναιμίας Biermer [29]. Αρχικά χορηγείτο σημασμένη βιταμίνη B12 από το στόμα (Shilling I) και ακολούθως μαζί με ενδογενή παράγοντα (Shilling II). Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχει καταργηθεί λόγω της αδυναμίας εύρεσης σημασμένης βιταμίνης B12 και ενδογενούς παράγοντα. Η δοκιμασία CobaSorβ υπολογίζει τα επίπεδα ολοτρανσκοβαλαμίνης μετά από χορήγηση από του στόματος βιταμίνη B12 [104]. Σε ασθενείς με έλλειψη ενδογενούς παράγοντα, τα επίπεδα ολοτρανσκοβαλαμίνης παραμένουν σταθερά μετά από χορήγηση κοβαλαμίνης. Η εξέταση αυτή είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς που είναι ήδη υπό αγωγή με βιταμίνη B12.

Η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση βιταμίνης B12 [28, 109-117]. Σε ασθενείς με σύνδρομο δυσασπορρόφησης συνιστάται ενδομυϊκή ένεση 1000 μg κυανοκοβαλαμίνης ή υδροξυκοβαλαμίνης καθημερινά για μια εβδομάδα, ακολούθως μια φορά την εβδομάδα για 8 εβδομάδες και τέλος μια φορά κάθε 3-4 μήνες. Άλλοι συνιστούν 1000 μg/ ημέρα για 1 εβδομάδα, 1000 μg/εβδομάδα για ένα μήνα και τέλος 1000 μg μηνιαίως. Η από του στόματος χορήγηση υψηλών δόσεων κυανοκοβαλαμίνης φαίνεται πως έχει εξίσου καλά αποτελέσματα με τη παρεντερική. Οι ημερήσιες διατροφικές ανάγκες ενός ενήλικα είναι 2,4 μg/ημέρα. Παρόλα αυτά, έχει δειχθεί πως μόλις το 1-4% της συνολικής από του στόματος δοσολογίας βιταμίνης B12 απορροφάται από το έντερο. Συνεπώς, σε ασθενείς με δυσασπορρόφηση συνιστάται χορήγηση 2000 μg την ημέρα μέχρι να αποκατασταθούν τα φυσιολογικά

επίπεδα βιταμίνης B12 και εν συνεχεία 1000-2000 μg ημερησίως. Σε περιπτώσεις μειωμένης διατροφικής πρόσληψης συνιστάται η χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης B12 από το στόμα (2000 μg) για 3-4 μήνες μέχρι να φυσιολογικοποιηθούν τα επίπεδα στο πλάσμα. Ακολούθως συνιστώνται μικρές δόσεις τουλάχιστον 6 μg την ημέρα για την αναπλήρωση της βιταμίνης που χάνεται από τον εντεροπατικό κύκλο. Ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν για τη θεραπεία της υποκλινικής έλλειψης βιταμίνης B12. Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες, οπότε κάποιοι προτιμούν να τη θεραπεύουν ενώ κάποιοι διαλέγουν τη στρατηγική παρακολούθησης του ασθενούς.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι μια από τις κύριες αιτίες θνητότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Οι ασθενείς με ΚΑ έχουν πολλές συννοσηρότητες, οι οποίες συνήθως οδηγούν σε οξεία απορρύθμιση της κλινικής τους εικόνας. Το οίδημα του βλεννογόνου του εντέρου καθώς και η ηπατική ανεπάρκεια που εμφανίζουν οι ασθενείς με ΚΑ οδηγεί σε μειωμένη απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών των τροφών και υποθρεψία. Συνεπώς, οι ασθενείς αυτοί πάσχουν συχνά από έλλειψη σιδήρου, βιταμίνης Β12 και φυλλικού οξέος [1].

Η έλλειψη βιταμίνης Β12 (ή κοβαλαμίνης) σε ασθενείς με ΚΑ ίσως να έχει υποεκτιμηθεί σε προηγούμενες κλινικές μελέτες [16, 118]. Την έλλειψη κοβαλαμίνης χαρακτηρίζουν τέσσερα στάδια: το πρώτο στάδιο της νόσου χαρακτηρίζεται από μείωση των επιπέδων βιταμίνης Β12 στο πλάσμα, ενώ στο δεύτερο στάδιο παρατηρείται μείωση επιπέδων αυτής ενδοκυτταρίως και εκδήλωση μεταβολικών διαταραχών. Κατά τη διάρκεια του τρίτου σταδίου, παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του μεθυλμαλονικού οξέος (ΜΜΑ) και της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα με αποτέλεσμα την ελαττωμένη παραγωγή δεσοξυριβοζονουκλεϊνικού οξέος (Deoxyribonucleic Acid, DNA) και εκδήλωση νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων. Τέλος, στο τέταρτο στάδιο, οι ασθενείς εκδηλώνουν μεγαλοβλαστική αναιμία [29, 119].

Το ΜΜΑ είναι παράγωγο του μεθυλμαλονυλο- CoA και συμμετέχει στη μεταβολική οδό της σύνθεσης των λιπαρών οξέων στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων [28]. Το μεθυλμαλονυλο- CoA μετατρέπεται σε σουκνυλο- CoA και εισέρχεται στον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος ή κύκλο του Krebs. Αυτή η χημική αντίδραση λαμβάνει χώρα στην αλυσίδα των μιτοχονδρίων και έχει ως αποτέλεσμα στην παραγωγή ενέργειας από τα λιπαρά οξέα και τις πρωτεΐνες [32]. Η

βιταμίνη B12 είναι συμπάραγοντας στη συγκεκριμένη χημική αντίδραση. Επιπλέον, η κοβαλαμίνη, όταν συνδεθεί με το φυλλικό οξύ, καταλύει την αντίδραση μετατροπής της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη, η οποία συμμετέχει στη δημιουργία DNA. Στην έλλειψη βιταμίνης B12 παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του MMA και της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα πριν την εκδήλωση των συμπτωμάτων [28]. Ωστόσο, το MMA είναι πιο ειδικός βιοδείκτης ένδειας κοβαλαμίνης, μιας και η ομοκυστεΐνη αυξάνεται τόσο στην έλλειψη κοβαλαμίνης όσο και στην έλλειψη φυλλικού οξέος. Το MMA αυξάνεται ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα κοβαλαμίνης, συνεπώς είναι χρήσιμος βιοδείκτης υποκλινικής έλλειψης βιταμίνης B12 [28].

Οι κλινικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από οξειδωτικό στρες έχουν ως αποτέλεσμα την οξείδωση και δημιουργία ανενεργών μεταβολιτών της βιταμίνης B12 [120, 121]. Ηλικιωμένοι ασθενείς, εγκυμονούσες γυναίκες ή ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, κακοήθη νοσήματα ή νεφρική ανεπάρκεια πάσχουν από «λειτουργική έλλειψη βιταμίνης B12», κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από «φυσιολογικές» τιμές βιταμίνης B12 και αυξημένα επίπεδα MMA στο πλάσμα [84, 87, 88, 90]. Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μια νόσο που χαρακτηρίζεται από οξειδωτικό στρες και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία [122, 123]. Το MMA έχει αναγνωριστεί ως πρώιμος δείκτης έλλειψης βιταμίνης B12 σε διάφορους πληθυσμούς, όπως στον γενικό πληθυσμό, τους ηλικιωμένους, τα παιδιά, τις έγκυες γυναίκες, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, νεφρική ανεπάρκεια και ασθενείς με καρκίνο [84-90]. Ωστόσο, ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν στη βιβλιογραφία σχετικά με το ρόλο του MMA σε ασθενείς με ΚΑ. Ο σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας είναι να διερευνηθούν τα επίπεδα της βιταμίνης B12 και του MMA στο πλάσμα σε ασθενείς με ΚΑ, όπως αυτή ορίζεται στις

κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την οξεία και χρόνια ΚΑ [1].

2. Υλικό και μέθοδος

Σχεδιασμός και πληθυσμός της μελέτης

Πρόκειται για μια κλινική συγχρονική μελέτη επιπολασμού. Τον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν 120 διαδοχικοί ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Α΄ Καρδιολογική Κλινική του νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός» με συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας από τον Δεκέμβριο 2016 μέχρι τον Δεκέμβριο 2017. Το μόνο κριτήριο εισαγωγής ήταν η διάγνωση οξείας ΚΑ, είτε πρωτοδιαγνωσθείσα είτε οξεία απορρύθμιση χρόνιας ΚΑ. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν η θεραπεία με υποκατάστατα βιταμίνης Β12 και η παρουσία άλλης, εξωκαρδιακής, κλινικής διαταραχής που να αποτελεί το αίτιο για τη συμπτωματολογία του ασθενούς, όπως αυτό αποδεικνυόταν από τα χαμηλά επίπεδα Ν-τελικού τμήματος της προορμόνης του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (N terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-proBNP) κάτω από το όριο των 300 pg/ml.

Καταγράφηκαν τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, οι συννοσηρότητες καθώς και η φαρμακευτική αγωγή τους πριν τη νοσηλεία. Υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη διενεργήθηκε από ειδικό καρδιολόγο σε όλους τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους για την εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας και για τη διάγνωση της αιτιολογίας της ΚΑ [124].

Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 51 υγιή άτομα (αιμοδότες), από τους οποίους ελήφθη δείγμα αίματος για την εκτίμηση των επιπέδων βιταμίνης Β12 και MMA στο πλάσμα.

Το πρωτόκολλο της παρούσας ερευνητικής μελέτης έλαβε έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός» (Αρ. Πρωτ.: 375/7-12-2016) και τηρήθηκαν όλες οι βασικές αρχές ηθικής και δεοντολογίας σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν γραπτή συγκατάθεση πριν τη συλλογή των προσωπικών τους δεδομένων.

Βιοχημική μέθοδος

Η συλλογή δείγματος αίματος διενεργήθηκε από τους ασθενείς εντός των πρώτων 24 ωρών από την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο και έγινε ποσοτικός προσδιορισμός της γενικής αίματος και των επιπέδων κρεατινίνης, C- αντιδρώσας πρωτεΐνης, υψηλής ευαισθησίας καρδιακής τροπονίνης T, τρανσαμινασών, θυρεοειδικών ορμονών, φυλλικού οξέος, σιδήρου, φερριτίνης, βιταμίνης B12, NT-pro BNP και MMA στο πλάσμα.

Ο υπολογισμός των επιπέδων της βιταμίνης B12 στο πλάσμα έγινε με τη μέθοδο της άμεσης χημειοφωταυγείας στον αναλυτή Architect i1000SR (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). Ο υπολογισμός του NT-pro BNP και των θυρεοειδικών ορμονών έγινε με τη μέθοδο της ηλεκτροχημειοφωταυγείας (electrochemiluminescence, ECL) στον αναλυτή Elecsys 170 (Roche Diagnostics, Germany). Τα επίπεδα του μεθυλμαλονικού οξέος (MMA) υπολογίστηκαν με τη μέθοδο του ενζυμικού ανοσοπροσροφητικού προσδιορισμού (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) με τη χρήση του ELISA Kit (EIAab, China), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή μέσω καμπύλης βαθμονόμησης [125]. Όλες οι υπόλοιπες βιοχημικές παράμετροι ποσοτικοποιήθηκαν με τον αναλυτή Hitachi 917 και με τη χρήση αντιδραστηρίων της Roche Diagnostics. Η εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, eGFR) έγινε με

την εξίσωση τροποποίησης της διαίτας στη μελέτη των νεφρικών ασθενειών (Modification of Diet in Renal Disease Study, MDRD) [126].

Στατιστική ανάλυση

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτοι αριθμοί και/ή ποσοστά, ενώ οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση (σταθερή απόκλιση, SD) ή διάμεση τιμή (διατεταρτημοριακό εύρος, IQR). Βασική περιγραφική στατιστική που περιλαμβάνει και τη σύγκριση μεταξύ μέσων και διάμεσων τιμών καθώς και την εκτίμηση της καμπύλης κανονικότητας (skewness-kurtosis) διενεργήθηκαν για το έλεγχο κανονικής κατανομής των μεταβλητών. Η δοκιμασία t-test ή ανάλυση της μεταβλητότητας (ANOVA) (independent sample t-test or one-way ANOVA) χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση των συνεχών μεταβλητών μεταξύ διαφορετικών υποομάδων ασθενών. Η μέθοδος χ^2 (Chi squared test) χρησιμοποιήθηκε για την σύγκριση μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών. Επίπεδα MMA άνω των 32 ng/ml θεωρήθηκαν παθολογικά, ενώ τα επίπεδα βιταμίνης B12 κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις υποομάδες: 0-189.9 pg/ml ως χαμηλά επίπεδα, 190-349.9 pg/ml ως κατώτερα φυσιολογικά, και άνω των 350 pg/ml ως φυσιολογικά. Ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης διενεργήθηκε για πολυπαραγοντική ανάλυση μεταξύ των μεταβλητών που επηρεάζουν τα επίπεδα του MMA. Τα επίπεδα MMA προσαρμόστηκαν σε σχέση με το φύλο, την ηλικία, τα επίπεδα βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος στο πλάσμα και το eGFR. Ακολούθησε κατηγοριοποίηση σύμφωνα με τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών για περαιτέρω ανάλυση και με την συσχέτιση Spearman's Rho αναλύθηκε η συσχέτιση μεταξύ MMA και βιταμίνης B12 στο σύνολο του πληθυσμού και στις διάφορες υποομάδες. Σε όλες τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το two-tailed test και ένα alpha επίπεδο με τιμή $p < 0.05$

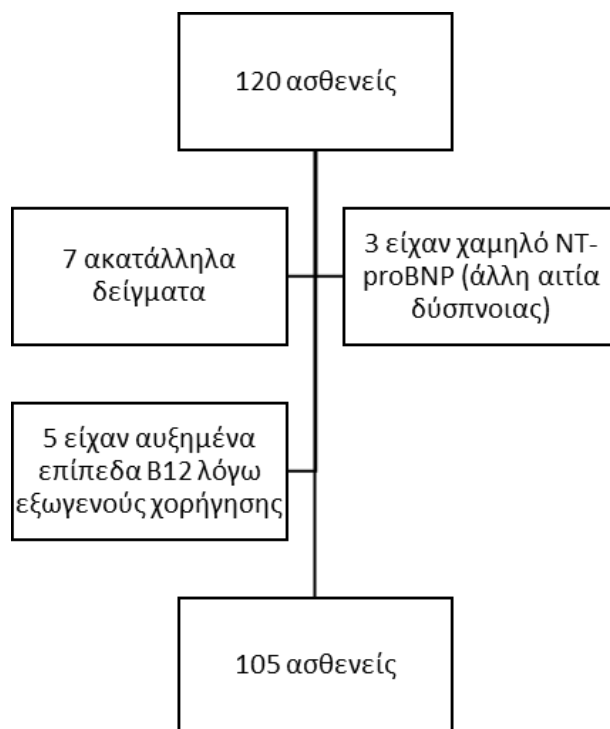
χρησιμοποιήθηκε για να οριστεί το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το SPSS 22.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Όλοι οι συγγραφείς είχαν πλήρη πρόσβαση στα δεδομένα.

3. Αποτελέσματα

Από τους 120 διαδοχικούς ασθενείς, οι 7 ασθενείς αποκλείστηκαν από την ανάλυση λόγω ακατάλληλου δείγματος, 3 ασθενείς είχαν χαμηλά επίπεδα NT-pro BNP και 5 ασθενείς ήταν υπό αγωγή με υποκατάστατα βιταμίνης B12. Τελικά, συνολικά 105 ασθενείς συμπεριελήφθησαν στην στατιστική ανάλυση της μελέτης (**Εικόνα 10**).

Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των υγιών που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου παρουσιάζονται στους **Πίνακες 7 και 8**. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 72 (12) έτη και το 63.8% ήταν άνδρες. Από το σύνολο των ασθενών, οι 59 (56.2%) έπασχαν από ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ. Συνολικά 61 ασθενείς (58.1%) παρουσιάστηκαν με οξεία απορρυθμισή ήδη γνωστής χρόνιας ΚΑ. Η πλειοψηφία των ασθενών (63.8%) είχε συστολική δυσλειτουργία με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) (<40%), το 15.2% είχε καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεση τιμή του ΚΕΑΚ (40-49%) και 21% των ασθενών είχε καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο ΚΕΑΚ ($\geq 50\%$). Δεξιά ΚΑ παρουσίαζε το 58.1% των ασθενών, 47.6% ήταν καπνιστές, 64.8% έπασχε από αρτηριακή υπέρταση, το 52.4% από δυσλιπιδαιμία, το 44.8% από σακχαρώδη διαβήτη, το 60% από στεφανιαία νόσο, το 46.7% από κολπική μαρμαρυγή, το 49.5% από γνωστή νεφρική ανεπάρκεια (που ορίζεται ως εκτιμώμενο eGFR χαμηλότερο από 60 mL/min/1.73 m²) και το 21% έπασχε από θυρεοειδοπάθεια. Σχετικά με τη λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή, το 72.4% των ασθενών ελάμβανε αναστολείς αντλίας πρωτονίων, το 67.6% β

αποκλειστές, το 59% στατίνες, το 52.4% αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, το 35.2% ανταγωνιστές υποδοχέων αλατοκορτικοειδών και το 31.4% μετρομίνη.



Εικόνα 10. Διάγραμμα ροής της μελέτης.

NT-proBNP: N τελικό τμήμα της προορμόνης του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου

Πίνακας 7. Δημογραφικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακά ευρήματα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και ομάδας ελέγχου.

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή (σταθερή απόκλιση, SD), διάμεση τιμή (διατεταρτημοριακό εύρος, IQR) ή ως συχνότητα (%).

Παράμετρος	Ασθενείς	Ομάδα ελέγχου	p-value
Αριθμός	105	51	
Ηλικία (έτη)	72 (12)	45 (5)	<0.001
Άρρεν φύλο, n (%)	67 (63.8%)	35 (68.6%)	0.553
Hct (%)	38.1 (5.4)	43.7 (3.5)	<0.001
Hb (g/dl)	12.6 (2.1)	14.6 (1.0)	<0.001
MCV (fL)	83.5 (9.9)	86.6 (4.7)	0.009
WBC (N)	9377 (3886)	7833 (2062)	0.003
PLT (N)	220000 (183000-287000)	238000 (175000-304000)	0.496
Creatinine (mg/dl)	1.26 (0.47)	0.80 (0.20)	<0.001
hs cTnT (pg/mL)	35.6 (22.6-68.5)	6 (4-11)	<0.001
NT-roBNP (pg/ml)	3634 (1984-8496)	43.8 (19-58)	<0.001
TSH (μU/ml)	1.9 (1.0-3.6)	1.57 (1.17-2.29)	0.246
T3 (ng/dl)	84 (23)	126 (16)	<0.001
FT4 (ng/dl)	1.5 (1.3-1.7)	1.3 (1.2-1.4)	<0.001
SGOT (IU/L)	25.5 (20.0-35.0)	18 (16-22)	<0.001
SGPT (IU/L)	21 (14.8-34.2)	14 (10-22)	<0.001
γ-GT (IU/L)	37 (19-69)	16 (11-27)	<0.001

Πίνακας 7 (συνέχεια)			
Fe (μg/dl)	55.5 (35.0-72.0)	100 (82-110)	<0.001
Folate (pg/ml)	6.2 (4.2-9.0)	4.5 (3.2-6.05)	0.001
<p><i>Creat: κρεατινίνη; Fe: σίδηρος; FT4: ελεύθερη θυροξίνη; γ-GT: γάμμα-γλουταμυλοτρανφεράση; Hb: αιμοσφαιρίνη; Hct: αιματοκρίτης; MMA: μεθυλμαλονικό οξύ; NT-proBNP: N τελικό τμήμα της προορμόνης του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου; PLT: αιμοπετάλια; SGOT: γλουταμική οξαλοξική τρανσαμινάση ορού; SGPT: γλουταμική πυρουβική τρανσαμινάση ορού; T3: τριωδοθυρονίνη; hs c-TnT: υψηλής ευαισθησίας καρδιακή τροπονίνη T; TSH: θυρεοειδοτρόπος ορμόνη; WBC: λευκά αιμοσφαίρια</i></p>			

Πίνακας 8. Μέση τιμή επιπέδων μεθυλμαλονικού οξέος (MMA) και βιταμίνης B12 σε διάφορες υποομάδες ασθενών καθώς και η μέση διαφορά (MD) με τα διαστήματα εμπιστοσύνης αυτής.

Για τη σύγκριση μεταξύ των υποομάδων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t-test ή ανάλυση της μεταβλητότητας (ANOVA) (independent sample t-test or one-way ANOVA). Οι παράμετροι παρουσιάζονται ως μέση τιμή (σταθερή απόκλιση, SD), διάμεση τιμή (διατεταρτημοριακό εύρος, IQR) ή ως συχνότητα (%). Τιμή $p < 0,05$ ορίζεται ως στατιστικά σημαντικό.

		MMA	Βιταμίνη B-12
	N (%)	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)
Ηλικία (έτη)			
<=διάμεση (75 έτη)	53 (50.5%)	32.8 (9.1)	366 (187)
>διάμεση	52 (49.5%)	33.2 (10.2)	390 (192)
MD (CI), p		-0.4 (-4.2; 3.3), $p=0.813$	-25 (-98; 49), $p=0.508$
Φύλο			
Άρρεν	67 (63.8%)	32.5 (9.2)	366 (181)
Θήλυ	38 (36.2%)	33.8 (10.4)	399 (203)
MD (CI), p		-1.3 (-5.1; 2.6), $p=0.522$	-32.9 (-109-43), $p=0.394$
Αιτιολογία			
Ισχαιμική	59 (56.2%)	32.7 (9.0)	367 (184) [198-504]
Μη ισχαιμική	46 (45.8%)	33.4 (10.5)	392 (196)
MD (CI), p		-0.7 (-4.4; 3.1), $p=0.730$	-25 (-99; 49), $p=0.501$

Πίνακας 8 (συνέχεια)			
Χρόνια καρδιακή Ανεπάρκεια			
Ναι	61 (58.1%)	34.7 (10.5)	387 (199)
Όχι	44 (41.9%)	30.7 (7.8)	366 (176)
MD (CI), p		4.0 (0.3; 7.7), p=0.036	21 (-53; 95), p=0.576
Δεξιά καρδιακή Ανεπάρκεια			
Ναι	61 (58.1%)	33.5 (9.9)	385(195)
Όχι	44 (41.9%)	32.2 (9.3)	367 (182)
MD (CI), p		1.3 (-2.5; 5.0), p=0.503	19 (-56; 93), p=0.617
Κατηγορία αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας			
HFrEF	67 (63.8%)	33.4 (9)	389(204)
HFmrEF	16 (15.2%)	31.8 (10.5)	357 (187)
HFpEF	22 (21.0%)	32.5 (11.1)	360 (142)
F, p		F=0.224, p=0.8	F=0.297, p=0.744
MD (reduced-rest) CI, p		1.2 (-2.6; 5.1), p=0.527	30 (-47; 106), p=0.441
Αρτηριακή υπέρταση			
Ναι	68 (64.8%)	32.5 (9.64)	372 (191)
Όχι	37 (45.2%)	33.8 (9.66)	389 (188)

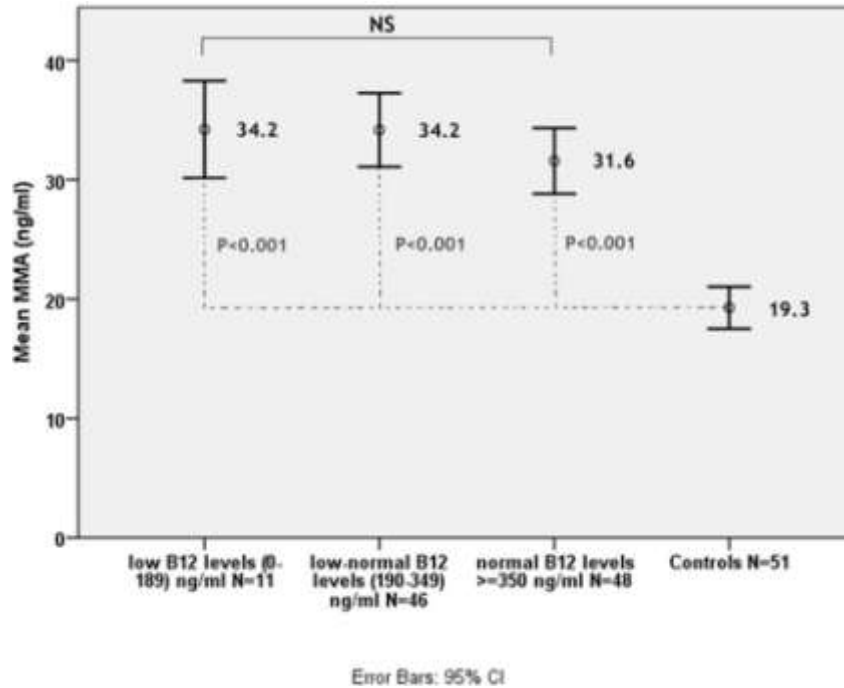
Πίνακας 8 (συνέχεια)			
MD (CI), p		-1.3 (-2.5; 5.1), p=0.524	-17 (-94; 60), p=0.665
Δυσλιπιδαιμία			
Ναι	55 (52.4%)	32.1 (9.3)	357 (167)
Όχι	50 (47.6%)	33.9 (10.0)	401 (210)
MD (CI), p		-1.9 (-5.6; 1.9), p=0.322	-44 (-117; 29), p=0.238
Σακχαρώδης διαβήτης			
Ναι	47 (44.8%)	31.4 (6.9)	364 (188)
Όχι	58 (55.2%)	34.2 (11.3)	389 (190)
MD (CI), p		-2.8 (-6.5; 0.9), p=0.137	-25 (-99; 49), p=0.502
Κάπνισμα			
Ναι	50 (47.6%)	32.7 (9.7)	369 (165)
Όχι	55 (52.4%)	33.3 (9.6)	386 (210)
MD (CI), p		-0.6 (-4.4; 3.1) p=0.741	-16 (-89; 58), p=0.669
Στεφανιαία νόσος			
Ναι	63 (60.6%)	31.9 (8.9)	390 (203)
Όχι	41 (39.4%)	34.6 (10.7)	364 (165)
MD (CI), p		-2.6 (-6.4; 1.2), p=0.180	26 (-50; 101), p=0.504

Πίνακας 8 (συνέχεια)			
Θυρεοειδοπάθεια			
Ναι	22 (21.2%)	35.1 (12.8)	386 (178)
Όχι	82 (88.8%)	32.4 (8.6)	379 (193)
MD (CI), p		2.8 (-3.2; 8.7) p=0.348	10 (-81; 100), p=0.835
Νεφρική ανεπάρκεια (GFR<60 mL/min/1.73 m²)			
Ναι	52 (49.5%)	33.4 (10.8)	399 (180)
Όχι	53 (50.5%)	32.6 (8.4)	357 (197)
MD (CI), p		0.73 (-3.0; 4.5), p=0.699	42 (-31; 115), p=0.257
Περιφερικά οιδήματα			
Ναι	54 (51.4%)	31.8 (8.7)	410 (204)
Όχι	51 (48.6%)	34.2 (10.5)	344 (167)
MD (CI), p		-2.3 (-6.0; 1.4), p=0.218	66 (-6; 138), p=0.074
B-αποκλειστές			
Ναι	71 (70.3%)	33.2 (9.6)	388 (194)
Όχι	30 (29.7%)	31.6 (10.1)	379 (174)
MD (CI), p		1.7 (-2.46; 5.94), p=0.413	9 (-73; 91), p=0.827

Πίνακας 8 (συνέχεια)			
ACEi/ARB			
Ναι	55 (54.5%)	33.0 (8.6)	377 (202)
Όχι	46 (45.5%)	32.5 (11.0)	395 (171)
MD (CI), p		0.5 (-3.4; 4.5), p=0.790	-18 (-92; 57), p=0.643
MRA			
Ναι	37 (36.7%)	33.1 (8.7-10.3)	398 (205)
Όχι	64 (63.3%)	32.6 (10.3)	378 (178)
MD (CI), p		0.5 (-3.5; 4.5), p=0.806	20 (58; 97), p=0.616
PPIs			
Ναι	76 (75.2%)	33.3 (9.8)	380 (189)
Όχι	25 (24.8%)	31.2 (9.3)	399 (187) [237-526]
MD (CI), p		2.1 (-2.3; 6.5), p=0.350	-18 (-104; 68), p=0.675
Μετφορμίνη			
Ναι	33 (31.4%)	31.0 (6.5)	343 (158)
Όχι	72 (68.6%)	33.9 (10.7)	394 (200)
MD (CI), p		-2.9 (-6.3; 0.4), p=0.085	-52 (-130; 27), p=0.195
<p><i>ACEi: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης; ARB: ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II; GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης; HFmrEF: καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας; HFpEF: καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας; HFrEF: καρδιακή ανεπάρκεια με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας; MMA: μεθυλμαλονικό οξύ; MRA: ανταγωνιστές υποδοχέων αλατοκορτικοειδών; PPIs: αναστολείς αντλίας πρωτονίων.</i></p>			

Στην ομάδα των ασθενών με ΚΑ, η μέση τιμή των επιπέδων της βιταμίνης B12 στο πλάσμα ήταν 378 pg/ml (189) και η μέση τιμή του MMA ήταν 33.0 ng/ml (9.6). Στην ομάδα ελέγχου, η μέση τιμή της βιταμίνης B12 ήταν 348 pg/ml (130) και του MMA 19.3 mg/ml (6.3). Τα επίπεδα MMA στο πλάσμα των ασθενών με ΚΑ ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα από τα επίπεδα MMA των ατόμων της ομάδας ελέγχου [Mean dif=13.7 (10.8-16.6), t=9.3, p<0.001], ανεξαρτήτως των επιπέδων της βιταμίνης B12 (**Εικόνα 11**). Η διαφορά αυτή παρέμενε στατιστικά σημαντική μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, τα επίπεδα βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος και του eGFR [B =14.7 (9.6-19.7), p<0.001].

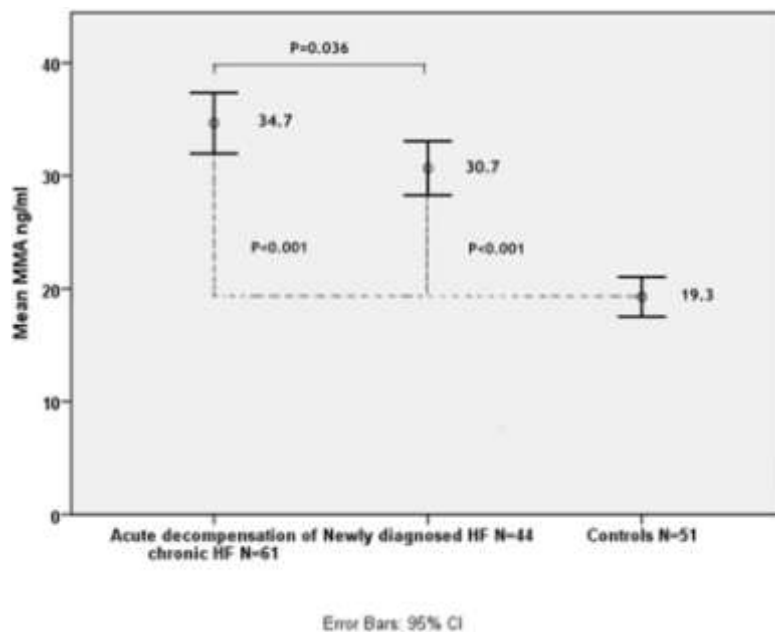
Τα επίπεδα MMA και βιταμίνης B12 στους ασθενείς με ΚΑ κατηγοριοποιημένα στα επιμέρους κλινικά χαρακτηριστικά και το ιατρικό ιστορικό τους παρουσιάζονται στον **Πίνακα 8**. Τα επίπεδα MMA φαίνεται πως δεν επηρεάζονται σημαντικά από την ηλικία, το φύλο, την αιτιολογία και την κατηγορία της ΚΑ, την φαρμακευτική θεραπεία ή τις συννοσηρότητες (αρτηριακή υπέρταση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία ή θυρεοειδοπάθεια). Τα επίπεδα MMA ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς με οξεία απορρύθμιση προϋπάρχουσας χρόνιας ΚΑ σε σχέση με τους ασθενείς που παρουσιάζονται με πρωτοδιαγνωσθείσα οξεία ΚΑ [Mean Dif =3.99 (0.27-7.70), t=2.1, p=0.036] (**Εικόνα 12**), παρόλο που τα επίπεδα βιταμίνης B12 δεν διέφεραν μεταξύ των δύο υποομάδων. Αυτή η διαφορά παραμένει στατιστικά σημαντική όταν προσαρμόζεται με την ηλικία, το φύλο, τα επίπεδα βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος και το eGFR [Beta=4.87 (0.85-8.89), p=0.018].



Εικόνα 11. Τα επίπεδα μεθυλμαλονικού οξέος (MMA) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε σύγκριση με τους υγιείς.

Τα επίπεδα MMA ταξινομήθηκαν αναλόγως των επιπέδων βιταμίνης B12 και συγκρίθηκαν με τα επίπεδα MMA των υγιών. Τα επίπεδα MMA παρέμεναν σημαντικά πιο αυξημένα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συγκριτικά με τους υγιείς, και αυτή η διαφορά ήταν ανεξάρτητη από τα επίπεδα βιταμίνης B12. Δεν υπάρχουν διαφορές στα επίπεδα του MMA μεταξύ των υποομάδων των ασθενών, αναλόγως των επιπέδων κοβαλαμίνης.

Mean MMA: μέση τιμή επιπέδων MMA; low B12 levels: χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B12 στο πλάσμα; low-normal B12 levels: κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης B12 στο πλάσμα; normal B12 levels: φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης B12 στο πλάσμα; controls: ομάδα ελέγχου; N: αριθμός ασθενών; NS: στατιστικά μη σημαντικό



Εικόνα 12. Επίπεδα μεθυλμαλονικού οξέος (MMA) στις δύο κατηγορίες οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

Τα επίπεδα MMA είναι υψηλότερα σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση γνωστής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας όταν συγκρίνονται με ασθενείς που παρουσιάζονται με πρωτοδιαγνωσθείσα οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (Mean Difference =3.99 (0.27-7.70), $t=2.1$, $p=0.036$). Τα επίπεδα MMA και των δύο υποομάδων των ασθενών παραμένουν υψηλότερα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

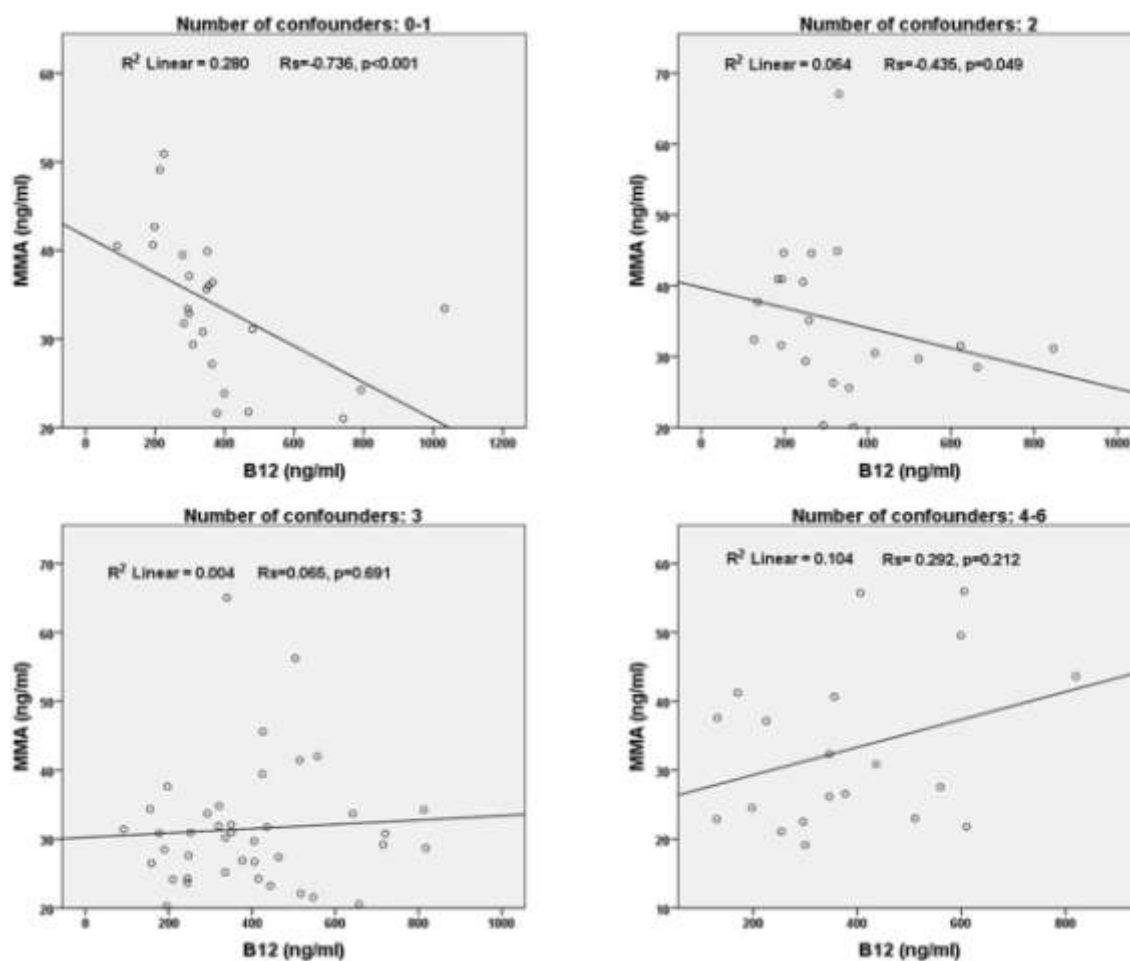
Mean MMA: μέση τιμή επιπέδων MMA; Acute decompensation of chronic HF: οξεία απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας; Newly diagnosed HF: πρωτοδιαγνωσθείσα καρδιακή ανεπάρκεια; Controls: ομάδα ελέγχου; N: αριθμός ασθενών

Στον **Πίνακα 9** φαίνεται πως συνολικά το 43.8% των ασθενών είχε αυξημένα επίπεδα MMA άνω των 32 ng/ml, ενώ μόνο το 10.5% των ασθενών είχε ένδεια βιταμίνης B12 (με επίπεδα κοβαλαμίνης χαμηλότερα από 189 pg/ml). Ωστόσο, σχεδόν οι μισοί από το σύνολο των ασθενών (43.8%) είχαν επίπεδα βιταμίνης B12 στα κατώτερα φυσιολογικά όρια. Μεταξύ των ασθενών που έχουν φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης B12, το 31.2% αυτών είχαν παθολογικά επίπεδα MMA, ενώ το 36.4% των ασθενών με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B12 είχαν φυσιολογικά επίπεδα MMA.

Πίνακας 9. Επίπεδα μεθυλμαλονικού οξέος (MMA) στο πλάσμα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ανάλογα με τα επίπεδα βιταμίνης B12 στο πλάσμα					
		Επίπεδα βιταμίνης B12 (pg/ml)			
Επίπεδα MMA (ng/ml)		Χαμηλά 0-189.9	Κατώτερα φυσιολογικά 190-349.9	Φυσιολογικά ≥350	Σύνολο
Φυσιολογικά (<32)		4 (36.4%)	22 (47.8%)	33 (68.8%)	59 (56.2%)
Αυξημένα (>=32)		7 (63.6%)	24 (52.2%)	15 (31.2%)	46 (43.8%)
Σύνολο		11 (100%)	46 (100%)	48 (100%)	105 (100%)

Στον **Πίνακα 10** παρουσιάζεται η ανάλυση γραμμικής συσχέτισης Spearman's rho μεταξύ επιπέδων βιταμίνης B12 και MMA στο σύνολο των ασθενών και σε υποομάδες ανάλογα με συγκεκριμένα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά. Η ανάλυση συσχέτισης ανέδειξε αρνητική συσχέτιση, στατιστικά μη σημαντική, μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης B12 και MMA στο πλάσμα ($\rho = -0.155$, $p=0.113$), τόσο στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης όσο και όταν οι ασθενείς κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο ή την αιτιολογία της ΚΑ. Ωστόσο, τα επίπεδα MMA στο πλάσμα διατηρούν αρνητική γραμμική συσχέτιση με τα επίπεδα βιταμίνης B12 στους ασθενείς με ΚΕΑΚ<40% ($\rho = -0.316$, $p=0.009$), δεξιά ΚΑ ($\rho = -0.258$, $p=0.044$), $GFR \geq 60$ mL/min/1.73 m² ($\rho = -0.367$, $p=0.007$) και απουσία θυρεοειδικής νόσου ($\rho = -0.280$, $p=0.011$), αρτηριακής υπέρτασης ($\rho = -0.468$, $p=0.003$) ή κοιλιακής μαρμαρυγής ($\rho = -0.31$, $p=0.020$). Απουσία ή έστω παρουσία μιας εκ των προαναφερόμενων κλινικών καταστάσεων που αποτελούν συγχυτικούς παράγοντες, η αρνητική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων βιταμίνης B12 και MMA είναι στατιστικά σημαντική. Παρουσία δύο συγχυτικών παραγόντων, η αρνητική συσχέτιση γίνεται σταδιακά λιγότερο σημαντική, ενώ με την παρουσία τριών ή περισσότερων εκ των προαναφερόμενων κλινικών καταστάσεων η συσχέτιση μεταξύ MMA και κοβαλαμίνης καθίσταται μη σημαντική ή ακόμη και θετική (**Εικόνα 13**). Μετά από τη σταδιοποίηση των ασθενών ανάλογα με τα επίπεδα NT-pro BNP, η ανάλυση γραμμικής συσχέτισης ανέδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αρνητική γραμμική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων κοβαλαμίνης και MMA για ασθενείς με επίπεδα NT-pro BNP χαμηλότερα από τη διάμεση τιμή των 3634 pg/ml με $r = -0.319$, $p = 0.021$. Αντίθετα, η σχέση αυτή χάνεται στους ασθενείς με επίπεδα NT-pro BNP ≥ 3634 pg/ml. Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι 34 από τους 52 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είχαν αυξημένα επίπεδα NT-pro BNP ≥ 3634 pg/ml, ενώ

αντίθετα μόνο 19 από τους 53 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είχαν αυξημένα επίπεδα NT-pro BNP ≥ 3634 pg/ml.



Εικόνα 13: Συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης B12 και μεθυλμαλονικού οξέος (MMA) με βάση τον αριθμό των συννοσηροτήτων.

Ανάλυση συσχέτισης Spearman's rho με βάση τον αριθμό συννοσηροτήτων (δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξωθήσεως, αρτηριακή υπέρταση, κολπική μαρμαρυγή, θυρεοειδοπάθεια ή νεφρική νόσος). Απουσία των κλινικών καταστάσεων που αναφέρθηκαν ή παρουσία έστω μίας από αυτές, υπάρχει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων βιταμίνης B12 και MMA. Η αρνητική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων βιταμίνης B12 και MMA προοδευτικά χάνεται παρουσία περισσότερων συννοσηροτήτων. Παρουσία ≥ 3 συννοσηροτήτων, υπάρχει ακόμη και θετική συσχέτιση μεταξύ MMA και επιπέδων κοβαλαμίνης, χωρίς αυτή η σχέση να είναι στατιστικά σημαντική.

Number of confounders: Αριθμός συγχυτικών παραγόντων

Πίνακας 10. Ανάλυση γραμμικής συσχέτισης Spearman's rho μεταξύ επιπέδων βιταμίνης B12 και μεθυλμαλονικού οξέος (MMA) στο σύνολο των ασθενών και μετά από κατηγοριοποίηση σε διάφορες υποομάδες, ανάλογα με συγκεκριμένα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά.

	Πληθυσμός	Rho correlation (p-value)
Σύνολο πληθυσμού		-0.155 (p=0.113)
Ηλικία	Ηλικία<= διάμεση	-0.247 (p=0.074)
	Ηλικία>διάμεση	-0.053 (p=0.711)
Φύλο	Άρρεν	-0.066 (p=0.594)
	Θήλυ	-0.293 (p=0.074)
Αιτιολογία καρδιακής Ανεπάρκειας	Ισχαιμική	-0.169 (p=0.201)
	Μη ισχαιμική	-0.141 (p=0.351)
Χρονιότητα καρδιακής Ανεπάρκειας	Πρωτοδιαγνωσθείσα	-0.183 (p=0.235)
	Χρόνια με οξεία απορρύθμιση	-0.206 (p=0.110)
Δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια	Ναι	-0.258 (p=0.044)
	Όχι	-0.036 (p=0.817)

Πίνακας 10 (συνέχεια)		
Κλάσμα εξωθήσεως αριστερής Κοιλίας	<40%	-0.316 (p=0.009)
	≥40%	0.034 (p=0.837)
Αρτηριακή υπέρταση	Ναι	-0.062 (p=0.614)
	Όχι	-0.468 (p=0.003)
Σακχαρώδης διαβήτης	Ναι	-0.153 (p=0.303)
	Όχι	-0.160 (p=0.231)
Δυσλιπιδαιμία	Ναι	-0.132 (p=0.339)
	Όχι	-0.176 (p=0.221)
Κάπνισμα	Ναι	-0.208 (p=0.147)
	Όχι	-0.110 (p=0.423)
Κολπική μαρμαρυγή	Ναι	0.028 (p=0.848)
	Όχι	-0.310 (p=0.020)
Θυρεοειδοπάθεια	Ναι	0.248 (p=0.246)
	Όχι	-0.280 (p=0.011)
Νεφρική ανεπάρκεια (GFR<60 mL/min/1.73 m ²)	Ναι	0.035 (p=0.807)
	Όχι	-0.367 (p=0.007)

Πίνακας 10 (συνέχεια)		
Στεφανιαία νόσος	Ναι	-0.143 (p=0.262)
	Όχι	-0.151 (p=0.343)
Αριθμός συγκυτικών παραγόντων (απουσία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας; απουσία καρδιακής ανεπάρκειας με επηρεασμένη κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας; αρτηριακή υπέρταση; κολπική μαρμαρυγή; θυρεοειδοπάθεια; νεφρική ανεπάρκεια)	0-1 (N=24)	-0.736 (p<0.001)
	2 (N=21)	-0.435 (p=0.049)
	3 (N=40)	0.065 (p=0.691)
	4-6 (N=20)	0.292 (p=0.212)

4. Συζήτηση

Στην παρούσα κλινική μελέτη διερευνήθηκαν τα επίπεδα βιταμίνης B12 και MMA στο πλάσμα ασθενών με οξεία ΚΑ. Από όσο γνωρίζουμε λαμβάνοντας υπόψη την υπάρχουσα βιβλιογραφία, αυτή η εργασία είναι η πρώτη που διερευνά τα επίπεδα MMA σε ασθενεί με οξεία ΚΑ. Η παρούσα μελέτη απέδειξε ότι τα επίπεδα MMA στο πλάσμα των ασθενών με οξεία ΚΑ είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένα σε σύγκριση με τους υγιείς που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου στη μελέτη μας (33.0 ± 9.6 vs 19.3 ± 6.3 ng/ml; $p < 0.001$). Επιπλέον, αυτή η διαφορά φαίνεται πως είναι ανεξάρτητη από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τα επίπεδα βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος στο πλάσμα καθώς και από το εκτιμώμενο GFR (**Εικόνα 11**). Οι Kang SM και συνεργάτες είχαν μελετήσει την παρουσία διαφόρων μεταβολιτών στα ούρα ασθενών με σταθερή ΚΑ και ανέδειξαν αυξημένα επίπεδα MMA στα ούρα των ασθενών με ΚΑ [81]. Μια ακόμη μικρή μελέτη με συμμετοχή 20 ασθενών αναφέρει ότι οι ασθενείς με ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια και φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης B12 στο αίμα έχουν αυξημένα επίπεδα MMA στα ούρα [127]. Από την μελέτη μας παρατηρήσαμε ακόμη ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ΚΑ (43.8%) είχε παθολογικά αυξημένα επίπεδα MMA στο πλάσμα (άνω των 32 ng/ml). Αντίστοιχα, σχεδόν οι μισοί ασθενείς με ΚΑ (43.8%) είχαν επίπεδα βιταμίνης B12 στα κατώτερα φυσιολογικά όρια, ενώ αντίθετα ένα μικρό ποσοστό ασθενών (10.5%) είχε τυπική έλλειψη κοβαλαμίνης (με επίπεδα βιταμίνης B12 χαμηλότερα από 189 pg/ml). Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα ενισχύουν την αρχική μας υπόθεση ότι οι ασθενείς με ΚΑ ίσως πάσχουν από υποκλινική έλλειψη βιταμίνης B12. Παλαιότερες μελέτες ίσως έχουν υποεκτιμήσει την ένδεια κοβαλαμίνης, αναφέροντας πολύ χαμηλά ποσοστά (0-5%), σε ασθενείς με ΚΑ [16, 118]. Συνεπώς, η έλλειψη

κοβαλαμίνης πιθανά να αποτελεί μια σημαντική κλινική παθολογική οντότητα των ασθενών με ΚΑ.

Ένα ακόμη σημαντικό εύρημα από τα αποτελέσματα της έρευνάς μας είναι το γεγονός ότι τα επίπεδα MMA ήταν σημαντικά πιο αυξημένα στους ασθενείς με οξεία απορρύθμιση χρόνιας ΚΑ σε σύγκριση με ασθενείς που παρουσιάστηκαν με πρωτοδιαγνωσθείσα οξεία ΚΑ (34.7 ± 10.5 vs 30.7 ± 7.8 ng/ml; $p=0.036$), ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου ή νεφρικής λειτουργίας. Οι ασθενείς με χρόνια ΚΑ έχουν χρόνιο οξειδωτικό στρες και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία [120-123]. Επιπλέον, έχει δειχθεί στη βιβλιογραφία ότι τα επίπεδα MMA είναι αυξημένα σε ασθενείς με διάφορες κλινικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από οξειδωτικό στρες [120-123]. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα τα αυξημένα επίπεδα MMA σε ασθενείς με απορρύθμιση χρόνιας ΚΑ να οφείλονται σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και όχι αποκλειστικά σε έλλειψη κοβαλαμίνης. Θα μπορούσε να υποθέσει κανείς ότι η θεραπεία με υποκατάστατα βιταμίνης Β12 να βελτιώνει τη λειτουργία των μιτοχονδρίων των κυττάρων ασθενών με ΚΑ, επιπλέον της διόρθωσης της ένδειας κοβαλαμίνης, χωρίς ωστόσο να είμαστε σε θέση να απαντήσουμε σε αυτό το κλινικό ερώτημα [128]. Θα χρειαστούν περαιτέρω κλινικές μελέτες ώστε να διερευνηθεί η συγκεκριμένη υπόθεση.

Η παρούσα μελέτη μας έδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αρνητική γραμμική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων βιταμίνης Β12 και MMA πλάσματος, όπως αναμενόταν, μόνο σε ασθενείς χωρίς πολλές συννοσηρότητες. Αντιθέτως, η σχέση αυτή γίνεται προοδευτικά λιγότερο σημαντική όταν συνυπάρχουν δύο ή τρεις παθολογικές κλινικές καταστάσεις. Μάλιστα, όταν υπάρχουν τουλάχιστον τέσσερις συννοσηρότητες σε ασθενείς με ΚΑ, η γραμμική συσχέτιση μεταξύ MMA και κοβαλαμίνης καθίσταται ακόμα και θετική. Αυτό το εύρημα φαίνεται πως οφείλεται

κατά κύριο λόγο στο ότι τα επίπεδα MMA είναι αυξημένα στους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα βιταμίνης B12 (**Εικόνα 13**). Συγκεκριμένα, φαίνεται πως ασθενείς με ΚΑ με διατηρημένο ΚΕΑΚ, απουσία δεξιάς ΚΑ και πολλές συννοσηρότητες, έχουν αυξημένα επίπεδα MMA και βιταμίνης B12, ενώ οι ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο ΚΕΑΚ και συνυπάρχουσα δεξιά ΚΑ έχουν αυξημένα επίπεδα MMA και χαμηλά επίπεδα κοβαλαμίνης. Αυτό το εύρημα έρχεται σε συμφωνία με τα ευρήματα μιας άλλης αναδρομικής μελέτης, η οποία ανέδειξε αυξημένα επίπεδα MMA σε ασθενείς με πολλαπλές νοσολογικές οντότητες που χαρακτηρίζονται από παρουσία οξειδωτικού στρες, όπως αρτηριακή υπέρταση, θυρεοειδοπάθεια, χρόνια νεφρική νόσο, κολπική μαρμαρυγή ή σακχαρώδη διαβήτη [121]. Πιθανά τα επίπεδα MMA στο πλάσμα να είναι πιο αξιόπιστα και με μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια για την έλλειψη κοβαλαμίνης σε ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο ΚΕΑΚ και δεξιά ΚΑ, ενώ η διαγνωστική του ακρίβεια να μειώνεται σημαντικά σε ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο ΚΕΑΚ και πολλαπλές συννοσηρότητες [129].

Κάποιες παλαιότερες μελέτες έχουν παρατηρήσει ότι η κοβαλαμίνη καθίσταται ανενεργή σε ασθενείς με παρουσία οξειδωτικού στρες και πιθανά στους ασθενείς αυτούς τα μετρήσιμα επίπεδα βιταμίνης B12 να είναι ψευδώς αυξημένα [121, 130]. Το γεγονός αυτό δημιουργεί αμφιβολίες για την διαγνωστική ακρίβεια των επιπέδων βιταμίνης B12 στο πλάσμα για τη διάγνωση της έλλειψης κοβαλαμίνης σε ασθενείς με πολλαπλές συννοσηρότητες. Από την άλλη, τα επίπεδα MMA πλάσματος μπορεί να είναι επίσης αυξημένα στους ασθενείς αυτούς, λόγω παρουσίας οξειδωτικού στρες και μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, πέραν της ένδειας κοβαλαμίνης. Στην παρούσα μελέτη φαίνεται πως η αρνητική γραμμική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων MMA και βιταμίνης B12 στο πλάσμα φθίνει και «εξαφανίζεται» σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα NT-pro BNP στο πλάσμα. Η διαγνωστική και

προγνωστική αξία του NT-pro BNP ως βιοδείκτης έχει αποδειχθεί στη βιβλιογραφία, αν και τα επίπεδα του επηρεάζονται από τη νεφρική λειτουργία. Δεν είμαστε βέβαια σε θέση να συμπεράνουμε αν αυτό το εύρημα οφείλεται σε προχωρημένη ΚΑ και οξειδωτικό στρες ή σε επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Θα χρειαστούν περαιτέρω κλινικές μελέτες σε διαφορετικές υποομάδες ασθενών με ΚΑ ώστε να διερευνηθεί αυτή η υπόθεση [131].

Στη μελέτη μας συμπεριελήφθησαν διαδοχικοί ασθενείς με ΚΑ με αποτέλεσμα να ελαχιστοποιηθεί πιθανό σφάλμα δειγματοληψίας και επιλογής ασθενών. Επιπλέον, δεν αποκλείστηκαν ασθενείς με συννοσηρότητες, οι οποίες πιθανά και επηρεάζουν ή αποτελούν πιθανά αίτια αυξημένων επιπέδων MMA. Συνεπώς, μπορέσαμε να μελετήσουμε ασθενείς με ΚΑ που συναντάμε και διαχειριζόμαστε στην καθημερινή κλινική πράξη. Αποδείξαμε ότι τα επίπεδα του MMA στο πλάσμα ασθενών με ΚΑ είναι αυξημένα ανεξάρτητα από συννοσηρότητες, αν και η παρουσία αυτών επηρεάζει τη γραμμική σχέση μεταξύ των επιπέδων MMA και βιταμίνης B12.

Περιορισμοί. Η παρούσα μελέτη έχει κάποιους περιορισμούς που είναι χρήσιμο να αναφέρουμε. Αρχικά, το σχετικά μικρό δείγμα ασθενών που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη καθιστά δύσκολη την στατιστική ανάλυση σε περαιτέρω υποομάδες. Επιπλέον, η μελέτη αφορούσε σε ασθενείς με οξεία ΚΑ, συνεπώς δεν μπορούν να γενικευτούν τα ευρήματά μας σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ. Ακόμη, δεν μπορούμε να απαντήσουμε με βεβαιότητα αν η διαφορά στα επίπεδα MMA που αναδείχθηκε στους ασθενείς με οξεία ΚΑ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου οφείλεται σε υποκλινική ένδεια κοβαλαμίνης ή στην παρουσία οξειδωτικού στρες και μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας που χαρακτηρίζει την οξεία ΚΑ.

Διαδοχικές πολλαπλές μετρήσεις των επιπέδων MMA στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή για συμφορητική ΚΑ ίσως θα βοηθούσε, ώστε να δοθεί απάντηση στο ανωτέρω ερώτημα. Οι γρήγορες μεταβολές των επιπέδων MMA στο πλάσμα ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους για οξεία ΚΑ πιθανά να υποδεικνύουν ως αιτία την παρουσία του οξειδωτικού στρες και όχι την έλλειψη βιταμίνης B12. Ένας επιπλέον περιορισμός αποτελεί το γεγονός ότι δεν μετρήθηκαν επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα και δεν μπορούσαμε να υπολογίσουμε τον συνδυαστικό δείκτη έλλειψης βιταμίνης B12 (cB12), ο οποίος συνδυάζει τουλάχιστον τρεις βιοδείκτες από τους βιταμίνη B12, MMA, ομοκυστεΐνη και ολοτρανσκοβαλαμίνη σε έναν συνδυαστικό δείκτη και φαίνεται πως έχει μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια για την ένδεια βιταμίνης B12. Συνεπώς, δεν μπορέσαμε να εκτιμήσουμε τη διαγνωστική αξία των επιπέδων MMA για την υποκλινική έλλειψη κοβαλαμίνης σε ασθενείς με ΚΑ [91]. Τέλος, παρόλο που η συνιστώμενη εργαστηριακή μέθοδος υπολογισμού των επιπέδων MMA στο πλάσμα θεωρείται η υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας ή φασματομετρία μάζας αερίου χρωματογραφίας, παραμένει μια δύσκολη τεχνικά και ακριβή μέθοδος, η οποία δεν είναι ευρέως διαθέσιμη και χρησιμοποιείται κυρίως για ερευνητικό σκοπό. Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ELISA, η οποία μας έδωσε τη δυνατότητα να υπολογίσουμε τα επίπεδα MMA σε μεγάλο δείγμα πληθυσμού.

5. Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με οξεία ΚΑ φαίνεται πως έχουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα MMA στο πλάσμα, ανεξαρτήτως δημογραφικών χαρακτηριστικών, ΚΕΑΚ ή διαφόρων συννοσηροτήτων, γεγονός που πιθανά υποδεικνύει την παρουσία υποκλινικής έλλειψης βιταμίνης Β12. Η παρούσα μελέτη επισημαίνει την ένδεια δεδομένων στη βιβλιογραφία σχετικά με τον αληθή επιπολασμό της έλλειψης κοβαλαμίνης στους ασθενείς με ΚΑ και την ανάγκη για πιο ακριβείς διαγνωστικούς βιοδείκτες. Τα επίπεδα MMA στο πλάσμα φαίνεται πως αυξάνονται ανεξαρτήτως επιπέδων βιταμίνης Β12 στους ασθενείς με ΚΑ και πολλαπλές συννοσηρότητες ή καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από οξειδωτικό στρες. Είναι απαραίτητες περισσότερες και υψηλής ποιότητας κλινικές μελέτες ώστε να διερευνηθεί η παρουσία υποκλινικής έλλειψης κοβαλαμίνης καθώς και να διαλευκανθεί αν το MMA αποτελεί βιοδείκτη οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με ΚΑ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόθεση: Η έλλειψη βιταμίνης B12 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) ίσως να έχει υποεκτιμηθεί σε προηγούμενες κλινικές μελέτες. Τα υψηλά επίπεδα μεθυλμαλονικού οξέος (MMA) έχουν αναδειχθεί από πολλές μελέτες ως πρώιμος δείκτης έλλειψης κοβαλαμίνης. Επιπλέον, το MMA φαίνεται πως αποτελεί βιοδείκτη οξειδωτικού στρες και μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας. Ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν στη βιβλιογραφία σχετικά με τα επίπεδα βιταμίνης B12 και του MMA σε ασθενείς με ΚΑ. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμηθούν τα επίπεδα MMA και βιταμίνης B12 στο πλάσμα ασθενών με ΚΑ.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 105 διαδοχικοί ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην καρδιολογική κλινική με συμπτώματα και σημεία οξείας ΚΑ. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, το ιατρικό ιστορικό, οι συννοσηρότητες των ασθενών καθώς και η φαρμακευτική αγωγή που ελάμβαναν πριν την εισαγωγή τους. Διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα διενεργήθηκε σε όλους τους ασθενείς από ειδικό καρδιολόγο. Δείγμα αίματος ελήφθη κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών από την εισαγωγή τους και υπολογίστηκαν γενική αίματος, πλήρης βιοχημικός έλεγχος και επίπεδα βιταμίνης B12, N τελικού τμήματος της προορμόνης του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου και MMA. 51 υγιή άτομα αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Αποτελέσματα: Το 43.8% των ασθενών με ΚΑ είχε αυξημένα επίπεδα MMA, παρόλο που μόνο το 10.5% αυτών είχε έλλειψη βιταμίνης B12, όπως ορίζεται από επίπεδα κοβαλαμίνης στο πλάσμα χαμηλότερα από 189 pg/ml. Η μέση τιμή του MMA ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ΚΑ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (33.0±9.6 vs 19.3±6.3 ng/ml; p<0.001). Η διαφορά αυτή παρέμενε στατιστικά σημαντική όταν γινόταν συσχέτιση με την ηλικία, το φύλο, τα επίπεδα

φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12 στο πλάσμα και τη νεφρική λειτουργία ($B = 14.7$ (9.6-19.7); $p < 0.001$). Τα επίπεδα MMA ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με οξεία απορρύθμιση χρόνιας ΚΑ σε σύγκριση με τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για οξεία πρωτοδιαγνωσθείσα ΚΑ (34.7 ± 10.5 vs 30.7 ± 7.8 ng/ml; $p = 0.036$). Η ανάλυση γραμμικής συσχέτισης ανέδειξε σημαντική αρνητική γραμμική συσχέτιση μεταξύ MMA και επίπεδων κοβαλαμίνης μόνο σε ασθενείς χωρίς συννοσηρότητες.

Συμπέρασμα: Οι ασθενείς με ΚΑ έχουν αυξημένα επίπεδα MMA, ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, αιτιολογίας και κατηγορίας ΚΑ ή παρουσίας συννοσηροτήτων, γεγονός που πιθανά υποδεικνύει υποκλινική έλλειψη βιταμίνης B12. Είναι απαραίτητες περισσότερες και υψηλής ποιότητας κλινικές μελέτες ώστε να διερευνηθεί η παρουσία υποκλινικής έλλειψης κοβαλαμίνης καθώς και να διαλευκανθεί αν το MMA αποτελεί βιοδείκτη οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με ΚΑ.

ABSTRACT

Background: Vitamin B12 deficiency among patients with heart failure (HF) might have been underestimated. High serum levels of methylmalonic acid (MMA) have been identified in several studies as an early indicator of vitamin B12 deficiency. Furthermore, MMA seems to constitute a biomarker of oxidative stress and mitochondrial dysfunction. Data regarding vitamin B12 and MMA in patients with HF are scarce. The aim of this study was to investigate vitamin B12 and MMA serum levels in HF patients.

Patients and Methods: 105 consecutive patients admitted to our hospital with symptoms and signs of acute decompensated HF were included in the study. Demographic and clinical characteristics as well as comorbidities and medical treatment before hospital admission were recorded. Transthoracic echocardiography was performed in all patients by an expert cardiologist. Blood samples were collected during the first 24 hours of hospitalization and complete blood count, biochemical biomarkers, vitamin B12, N terminal prohormone of brain natriuretic peptide and MMA levels were measured. A total of 51 healthy individuals constituted the control group.

Results: 43.8% of HF patients had elevated MMA levels, but only 10.5% had overt vitamin B12 deficiency, defined as cobalamine serum levels below 189 pg/ml. Mean MMA level was higher in HF patients vs controls (33.0 ± 9.6 vs 19.3 ± 6.3 ng/ml; $p < 0.001$). This difference remained significant when adjusted for age, sex, vitamin B12 and folate serum levels and kidney function ($B = 14.7$ (9.6-19.7); $p < 0.001$). MMA levels were higher in patients with acutely decompensated chronic HF compared with newly diagnosed acute HF (34.7 ± 10.5 vs 30.7 ± 7.8 ng/ml; $p = 0.036$).

Correlation analysis revealed significantly negative correlation between MMA and B12 levels only in patients without comorbidities.

Conclusion: HF patients have elevated MMA levels, independently of age, gender, HF category or comorbidities, possibly indicating subclinical vitamin-B12 deficiency. Further research is needed to investigate subclinical vitamin-B12 deficiency in HF patients or clarify whether MMA constitutes a biomarker of oxidative stress.

Βιβλιογραφία

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
2. Mann, D. L. (2012). 'Pathophysiology of heart failure', in Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., Libby P. (eds.) *Braznwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp. 487-504.
3. Münzel T, Camici GG, Maack C, Bonetti NR, Fuster V, Kovacic JC. Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature: Part 2 of a 3-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):212-229.
4. Burgoyne JR, Mongue-Din H, Eaton P, Shah AM. Redox signaling in cardiac physiology and pathology. *Circ Res*. 2012;111(8):1091-106.
5. Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res*. 2013;113(6):709-24
6. Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S, Kang D, Suematsu N, Nakamura K, Utsumi H, Hamasaki N, Takeshita A. Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction. *Circ Res*. 2001;88(5):529-35.
7. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71.

8. Grieve DJ, Shah AM. Oxidative stress in heart failure. More than just damage. *Eur Heart J.* 2003;24(24):2161-3.
9. van Bilsen M, van Nieuwenhoven FA, van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: beneficial or detrimental? *Cardiovasc Res* 2009;81(3):420–8
10. Sabatine MS, Liu E, Morrow DA, Heller E, McCarroll R, Wiegand R, Berriz GF, Roth FP, Gerszten RE. Metabolomic identification of novel biomarkers of myocardial ischemia. *Circulation* 2005;112:3868–75
11. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003;107(2):223-5.
12. . He SW, Wang LX. The impact of anemia on the prognosis of chronic heart failure: a meta-analysis and systemic review. *Congest Heart Fail.* 2009;15(3):123-30.
13. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(11):1933-9.
14. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J.* 2004;25(12):1021-8.
15. Kalra PR, Collier T, Cowie MR, Fox KF, Wood DA, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Sutton GC. Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure. *Lancet.* 2003;362(9379):211-2.
16. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, Tsagalou EP, Maroulidis GD, Alexopoulos GP, Kanakakis JE,

- Anastasiou-Nana MI. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2485-9.
17. Witte KK, Desilva R, Chattopadhyay S, Ghosh J, Cleland JG, Clark AL. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? *Am Heart J*. 2004;147(5):924-30.
 18. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, Gilbertson DT, Collins AJ, Yusuf S, Herzog CA. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(3):391-9.
 19. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):955-62.
 20. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, Leung JM, Fisher DM, Murray WR, Toy P, Moore MA. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA*. 1998;279(3):217-21. Erratum in: *JAMA* 1998;280(16):1404.
 21. Brannon ES, Merrill AJ, Warren JV, Stead EA. The cardiac output in patients with chronic anemia as measured by the technique of right atrial catheterization. *J Clin Invest*. 1945;24(3):332-6.
 22. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, Remme W, Moullet C, Swedberg K, Cleland JG, Poole-Wilson PA. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J*. 2006;27(12):1440-6.

23. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, Shlipak MG. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation*. 2006;113(23):2713-23.
24. Pisaniello AD, Wong DT, Kajani I, Robinson K, Shakib S. Anaemia in chronic heart failure: more awareness is required. *Intern Med J*. 2013;43(9):999-1004.
25. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436–48.
26. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657–68.
27. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lu"cher TF, Willenheimer R, Parissis J, Gaudesius G, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Greenlaw N, Ford I, Ponikowski P, Anker SD. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1267–76.
28. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, Molloy AM, Nexo E, Stabler S, Toh BH, Ueland PM, Yajnik C. Vitamin B12

- deficiency. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17040. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17054.
29. Manolis AS, Manoli TA, Poulidakis E, Melita H. Beware of the ailments of Vitamin B12 deficiency. *Hospital Chronicles* 2013;8:51-57
30. Carmel R. Subclinical cobalamin deficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(2):151-8.
31. Alberts et al. (2006). Βασικές αρχές κυτταρικής βιολογίας. Π.Χ. Πασχαλίδης. ISBN 960-399-390-5.
32. HA Krebs, PD Weitzman. Krebs' citric acid cycle: half a century and still turning. London: Biochemical Society; 1987:25.
33. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:915-26
34. Fedosov SN, Fedosova NU, Kräutler B, Nexø E, Petersen TE. Mechanisms of discrimination between cobalamins and their natural analogues during their binding to the specific B12-transporting proteins. *Biochemistry*. 2007;46(21):6446-58
35. Aminoff M, Carter JE, Chadwick RB, Johnson C, Gräsbeck R, Abdelaal MA, Broch H, Jenner LB, Verroust PJ, Moestrup SK, de la Chapelle A, Krahe R. Mutations in CUBN, encoding the intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin, cause hereditary megaloblastic anaemia 1. *Nat Genet*. 1999;21(3):309-13
36. el Kholty S, Gueant JL, Bressler L, Djalali M, Boissel P, Gerard P, Nicolas JP. Portal and biliary phases of enterohepatic circulation of corrinoids in humans. *Gastroenterology*. 1991;101(5):1399-408.

37. Lai SC¹, Nakayama Y, Sequeira JM, Wlodarczyk BJ, Cabrera RM, Finnell RH, Bottiglieri T, Quadros EV. The transcobalamin receptor knockout mouse: a model for vitamin B12 deficiency in the central nervous system. *FASEB J*. 2013;27(6):2468-75.
38. Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CB, Nexø E, Moestrup SK. Vitamin B12 transport from food to the body's cells — a sophisticated, multistep pathway. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(6):345-54.
39. Gherasim C, Lofgren M, Banerjee R. Navigating the B12 road: assimilation, delivery, and disorders of cobalamin. *J Biol Chem*. 2013;288(19):13186-93
40. Yajnik CS, Deshpande SS, Lubree HG, Naik SS, Bhat DS, Uradey BS, Deshpande JA, Rege SS, Refsum H, Yudkin JS. Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia in rural and urban Indians. *J Assoc Physicians India*. 2006;54:775-82.
41. Premkumar M, Gupta N, Singh T, Velpandian T. Cobalamin and folic acid status in relation to the etiopathogenesis of pancytopenia in adults at a tertiary care centre in north India. *Anemia*. 2012;2012:707402.
42. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gülşen M, Finci R, Yalçın A. *Helicobacter pylori*: is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000;160:1349-53
43. Carmel R, Green R, Jacobsen DW, Rasmussen K, Florea M, Azen C. Serum cobalamin, homocysteine, and methylmalonic acid concentrations in a multiethnic elderly population: ethnic and sex differences in cobalamin and metabolite abnormalities. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(5):904-10.
44. Stabler SP¹, Lindenbaum J, Allen RH. Vitamin B-12 deficiency in the elderly: current dilemmas. *Am J Clin Nutr*. 1997 Oct;66(4):741-9.

45. Naurath HJ, Joosten E, Riezler R, Stabler SP, Allen RH, Lindenbaum J. Effects of vitamin B12, folate, and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations. *Lancet*. 1995;346(8967):85-9.
46. van Asselt DZ, Thomas CM, Segers MF, Blom HJ, Wevers RA, Hoefnagels WH. Cobalamin-binding proteins in normal and cobalamin-deficient older subjects. *Ann Clin Biochem*. 2003;40:65-9.
47. Bae S, West AA, Yan J, Jiang X, Perry CA, Malysheva O, Stabler SP, Allen RH, Caudill MA. Vitamin B-12 status differs among pregnant, lactating, and control women with equivalent nutrient intakes. *J Nutr*. 2015;145(7):1507-14.
48. Tucker KL, Rich S, Rosenberg I, Jacques P, Dallal G, Wilson PW, Selhub J. Plasma vitamin B-12 concentrations relate to intake source in the Framingham Offspring study. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(2):514-22
49. Chanarin I. Cobalamins and nitrous oxide: a review. *J Clin Pathol*. 1980;33(10):909-16.
50. Green R, Kinsella LJ. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology*. 1995;45(8):1435-40.
51. O'Leary PW, Combs MJ, Schilling RF. Synergistic deleterious effects of nitrous oxide exposure and vitamin B12 deficiency. *J Lab Clin Med*. 1985;105(4):428-31.
52. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1997;337(20):1441-8.
53. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Maschler I, Heyd J, Patz J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood*. 2006;107(4):1673-9

54. Amedei A, Bergman MP, Appelmelk BJ, Azzurri A, Benagiano M, Tamburini C, van der Zee R, Telford JL, Vandenbroucke-Grauls CM, D'Elios MM, Del Prete G. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H⁺, K⁺—adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med*. 2003;198(8):1147-56.
55. Beedholm-Ebsen R, van de Wetering K, Hardlei T, Nexø E, Borst P, Moestrup SK. Identification of multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1) as a molecular gate for cellular export of cobalamin. *Blood*. 2010;115(8):1632-9.
56. Guéant JL, Saunier M, Gastin I, Safi A, Lamireau T, Duclos B, Bigard MA, Gräsbeck R. Decreased activity of intestinal and urinary intrinsic factor receptor in Gräsbeck-Imerslund disease. *Gastroenterology*. 1995;108(6):1622-8
57. Bellou A, Aimone-Gastin I, De Korwin JD, Bronowicki JP, Moneret-Vautrin A, Nicolas JP, Bigard MA, Guéant JL. Cobalamin deficiency with megaloblastic anaemia in one patient under long-term omeprazole therapy. *J Intern Med*. 1996;240(3):161-4
58. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013;310(22):2435-42.
59. Degan PH, Taga ME, Goodman AL. Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology. *Cell Metab*. 2014;20(5):769-78.
60. Froese DS, Gravel RA. Genetic disorders of vitamin B12 metabolism: eight complementation groups — eight genes. *Expert Rev Mol Med*. 2010;12:e37
61. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Br J Haematol*. 2006;134(2):125-36.

62. James JS. Low vitamin B-12 blood levels associated with faster progression to AIDS. *AIDS Treat News*. 1997;(No 264):3-4
63. Sharma GS, Kumar T, Singh LR. N-homocysteinylation induces different structural and functional consequences on acidic and basic proteins. *PLoS One*. 2014;9(12):e116386
64. Ghemrawi R, Pooya S, Lorentz S, Gauchotte G, Arnold C, Gueant JL, Battaglia-Hsu SF. Decreased vitamin B12 availability induces ER stress through impaired SIRT1-deacetylation of HSF1. *Cell Death Dis*. 2013;4:e553.
65. Hannibal L, DiBello PM, Jacobsen DW. Proteomics of vitamin B12 processing. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(3):477-88.
66. Richard E, Desviat LR, Ugarte M, Pérez B. Oxidative stress and apoptosis in homocystinuria patients with genetic remethylation defects. *J Cell Biochem*. 2013;114(1):183-91
67. Peracchi M, Bamonti Catena F, Pomati M, De Franceschi M, Scalabrino G. Human cobalamin deficiency: alterations in serum tumour necrosis factor-alpha and epidermal growth factor. *Eur J Haematol*. 2001;67(2):123-7.
68. Scalabrino G, Carpo M, Bamonti F, Pizzinelli S, D'Avino C, Bresolin N, Meucci G, Martinelli V, Comi GC, Peracchi M. High tumor necrosis factor-alpha levels in cerebrospinal fluid of cobalamin-deficient patients. *Ann Neurol*. 2004;56(6):886-90
69. Caterino M, Pastore A, Strozzi MG, Di Giovamberardino G, Imperlini E, Scolamiero E, Ingenito L, Boenzi S, Ceravolo F, Martinelli D, Dionisi-Vici C, Ruoppolo M. The proteome of cblC defect: in vivo elucidation of altered cellular pathways in humans. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(5):969-79.

70. Troen AM, Shea-Budgell M, Shukitt-Hale B, Smith DE, Selhub J, Rosenberg IH. B-vitamin deficiency causes hyperhomocysteinemia and vascular cognitive impairment in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(34):12474-9.
71. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368(2):149-60.
72. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603-11.
73. Vizzardi E, Bonadei I, Zanini G, Frattini S, Fiorina C, Raddino R, Dei Cas L. Homocysteine and heart failure: an overview. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2009;4(1):15-21.
74. Herrmann W, Herrmann M, Joseph J, Tyagi SC. Homocysteine, brain natriuretic peptide and chronic heart failure: a critical review. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(12):1633-44.
75. Fragasso A, Mannarella C, Ciancio A, Scarciolla O, Nuzzolese N, Clemente R, Vitullo E, Sacco A. Holotranscobalamin is a useful marker of vitamin B12 deficiency in alcoholics. *Scientific World Journal*. 2012;2012:128182.
76. van Bilsen M, van Nieuwenhoven FA, van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: beneficial or detrimental? *Cardiovasc Res* 2009;81:420–8
77. Sabatine MS, Liu E, Morrow DA, Heller E, McCarroll R, Wiegand R, Berriz GF, Roth FP, Gerszten RE. Metabolomic identification of novel biomarkers of myocardial ischemia. *Circulation* 2005;112:3868–75.

78. Saperstein DS, Wolfe GI, Gronseth GS, Nations SP, Herbelin LL, Bryan WW, Barohn RJ. Challenges in the identification of cobalamin-deficiency polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2003;60(9):1296-301.
79. Ruaux CG, Steiner JM, Williams DA. Relationships between low serum cobalamin concentrations and methylmalonic acidemia in cats. *J Vet Intern Med*. 2009;23(3):472-5.
80. Taban-Shomal O, Kilter H, Wagner A, Schorr H, Umanskaya N, Hübner U, Böhm M, Herrmann W, Herrmann M. The cardiac effects of prolonged vitamin B12 and folate deficiency in rats. *Cardiovasc Toxicol*. 2009;9(2):95-102.
81. Kang SM, Park JC, Shin MJ, Lee H, Oh J, Ryu DH, Hwang GS, Chung JH. ¹H nuclear magnetic resonance based metabolic urinary profiling of patients with ischemic heart failure. *Clin Biochem*. 2011;44(4):293-9.
82. Prada CE, Jefferies JL, Grenier MA, Huth CM, Page KI, Spicer RL, Towbin JA, Leslie ND. Malonyl coenzyme A decarboxylase deficiency: early dietary restriction and time course of cardiomyopathy. *Pediatrics*. 2012;130(2):e456-60.
83. Profitlich LE, Kirmse B, Wasserstein MP, Diaz GA, Srivastava S. High prevalence of structural heart disease in children with cblC-type methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Mol Genet Metab*. 2009;98(4):344-8.
84. Bailey RL, Carmel R, Green R, Pfeiffer CM, Cogswell ME, Osterloh JD, Sempos CT, Yetley EA. Monitoring of vitamin B-12 nutritional status in the United States by using plasma methylmalonic acid and serum vitamin B-12. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:552-61.

85. Palacios G, Sola R, Barrios L, Pietrzik K, Castillo MJ, Gonzalez-Gross M. Algorithm for the early diagnosis of vitamin B12 deficiency in elderly people. *Nutr Hosp* 2013;28(5):1447–52.
86. Schneede J, Dagnelie PC, van Staveren WA, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Methylmalonic acid and homocysteine in plasma as indicators of functional cobalamin deficiency in infants on macrobiotic diets. *Pediatr Res* 1994; 36(2):194–201.
87. McMullin MF, Young PB, Bailie KE, Savage GA, Lappin TR, White R. Homocysteine and methylmalonic acid as indicators of folate and vitamin B12 deficiency in pregnancy. *Clin Lab Haematol.* 2001;23:161–5.
88. Obeid R, Jung J, Falk J, Herrmann W, Geisel J, Friesenhahn-Ochs B, Lammert F, Fassbender K, Kostopoulos P. Serum vitamin B12 not reflecting vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes. *Biochimie.* 2013;95:1056–61.
89. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J. Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(11):1478–88.
90. Vashi P, Edwin P, Popiel B, Lammersfeld C, Gupta D. Methylmalonic Acid and Homocysteine as Indicators of Vitamin B-12 Deficiency in Cancer. *PLoS One.* 2016;11:e0147843
91. Fedosov SN, Brito A, Miller JW, Green R, Allen LH. Combined indicator of vitamin B12 status: modification for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:1215–25.
92. Carmel R, Agrawal YP. Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. *N. N Engl J Med.* 2012;367(4):385-6.

93. Nexø E. Variation with age of reference values for P-cobalamins. *Scand J Haematol.* 1983;30(5):430-2.
94. Arendt JF, Nexø E. Unexpected high plasma cobalamin: proposal for a diagnostic strategy. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(3):489-96.
95. Herzlich B, Herbert V. Depletion of serum holotranscobalamin II. An early sign of negative vitamin B12 balance. *Lab Invest.* 1988;58(3):332-7.
96. Risch M, Meier DW, Sakem B, Medina Escobar P, Risch C, Nydegger U, Risch L. Vitamin B12 and folate levels in healthy Swiss senior citizens: a prospective study evaluating reference intervals and decision limits. *BMC Geriatr.* 2015;15:82
97. Miller JW, Garrod MG, Rockwood AL, Kushnir MM, Allen LH, Haan MN, Green R. Measurement of total vitamin B12 and holotranscobalamin, singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B12 deficiency. *Clin Chem.* 2006;52(2):278-85.
98. Nexø E, Hoffmann-Lücke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(1):359S-365S
99. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, Johnston C, Engbaek F, Schneede J, McPartlin C, Scott JM. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion *Clin Chem.* 2004;50(1):3-32.
100. Rasmussen K, Møller J, Lyngbak M, Pedersen AM, Dybkjaer L. Age- and gender-specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation. *Clin Chem.* 1996;42(4):630-6.

101. Vogiatzoglou A, Oulhaj A, Smith AD, Nurk E, Drevon CA, Ueland PM, Vollset SE, Tell GS, Refsum H. Determinants of plasma methylmalonic acid in a large population: implications for assessment of vitamin B12 status. *Clin Chem*. 2009;55(12):2198-206.
102. Molloy AM, Pangilinan F, Mills JL, Shane B, O'Neill MB, McGaughey DM, Velkova A, Abaan HO, Ueland PM, McNulty H, Ward M, Strain JJ, Cunningham C, Casey M, Cropp CD, Kim Y, Bailey-Wilson JE, Wilson AF, Brody LC. A common polymorphism in HIBCH influences methylmalonic acid concentrations in blood independently of cobalamin. *Am J Hum Genet*. 2016;98(5):869-82.
103. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency — an update. *Haematologica*. 2006;91(11):1506-12.
104. Hvas AM, Morkbak AL, Hardlei TF, Nexø E. The vitamin B12 absorption test, CobaSorb, identifies patients not requiring vitamin B12 injection therapy. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(5):432-8.
105. Carkeet C, Dueker SR, Lango J, Buchholz BA, Miller JW, Green R, Hammock BD, Roth JR, Anderson PJ. Human vitamin B12 absorption measurement by accelerator mass spectrometry using specifically labeled ¹⁴C-cobalamin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(15):5694-9.
106. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368:2041–2.
107. Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):459-62
108. Lahner E, Norman GL, Severi C, Encabo S, Shums Z, Vannella L, Delle Fave G, Annibale B. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell

- autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(8):2071-9.
109. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood.* 2008;112(6):2214-21.
110. Obeid R, Fedosov SN, Nexo E. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyanoand hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(7):1364-72
111. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood.* 1998;92(4):1191-8.
112. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, Brazzillo K, Genoble L, Bhargava P, Riley MG. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther.* 2011;33(3):358-71.e2.
113. Kim HI, Hyung WJ, Song KJ, Choi SH, Kim CB, Noh SH. Oral vitamin B12 replacement: an effective treatment for vitamin B12 deficiency after total gastrectomy in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(13):3711-7.
114. Rajan S, Wallace JI, Brodtkin KI, Beresford SA, Allen RH, Stabler SP. Response of elevated Methylmalonic acid to three dose levels of oral cobalamin in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(11):1789-95.
115. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WH, van Staveren WA. Oral cyanocobalamin supplementation in

- older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1167-72.
116. Bor MV, von Castel-Roberts KM, Kauwell GP, Stabler SP, Allen RH, Maneval DR, Bailey LB, Nexo E. Daily intake of 4 to 7 microg dietary vitamin B-12 is associated with steady concentrations of vitamin B-12-related biomarkers in a healthy young population. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(3):571-7.
117. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol.* 2014;120:915-26.
118. van der Wal HH, Comin-Colet J, Klip IT, Enjuanes C, Grote Beverborg N, Voors AA, Banasiak W, van Veldhuisen DJ, Bruguera J, Ponikowski P, Jankowska EA, van der Meer P. Vitamin B12 and folate deficiency in chronic heart failure. *Heart.* 2015;101:302–10.
119. Berg RL, Shaw GR. Laboratory evaluation for vitamin B12 deficiency: the casev for cascade testing. *Clin Med Res.* 2013;11:7–15
120. Solomon LR. Functional cobalamin (vitamin B12) deficiency: role of advanced age and disorders associated with increased oxidative stress. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69:687–92.
121. Solomon LR. Low Cobalamin Levels as Predictors of Cobalamin Deficiency: Importance of Comorbidities Associated with Increased Oxidative Stress. *Am J Med.* 2016;129:115.e9-115.e16.
122. Kumar V, Santhosh Kumar TR, Kartha CC. Mitochondrial membrane transporters and metabolic switch in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2019;24:255–67.
123. Coluccia R, Raffa S, Ranieri D, Micaloni A, Valente S, Salerno G, Scrofani C, Testa M, Gallo G, Pagannone E, Torrisi MR, Volpe M, Rubattu S.

Chronic heart failure is characterized by altered mitochondrial function and structure in circulating leucocytes. *Oncotarget*. 2018;9:35028–40.

124. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233–70.
125. Erlich-Hadad T, Hadad R, Feldman A, Greif H, Lichtenstein M, Lorberboum-Galski H. TAT-MTS-MCM fusion proteins reduce MMA levels and improve mitochondrial activity and liver function in MCM-deficient cells. *J Cell Mol Med* 2018;22:1601-13.
126. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461–70.
127. Pruthi S, Singh A, Kumari C, Goel A, Kapoor S. To ascertain the utility of urinary methyl malonic acid as a potential marker of ischemic heart failure. *J Clin Diagn Res*. 2014;8:CC04-7.
128. Zhao G, Zhang H, Wang Y, Gao X, Liu H, Liu W. Effects of levocarnitine on cardiac function, urinary albumin, hs-CRP, BNP, and troponin in patients with coronary heart disease and heart failure. *Hellenic J Cardiol*. 2018 pii: S1109-9666(18)30005-30008. doi:10.1016/j.hjc.2018.08.006.

129. Dimitriadis K, Tsioufis C, Tousoulis D. Do we need biomarkers for diabetics progressing to heart failure? *Hellenic J Cardiol.* 2018;59:98–9.
130. Argan O, Ural D, Karauzum K, Bozyel S, Aktas M, Karauzum IY, Kozdag G, Agacdiken Agir A. Elevated levels of vitamin B12 in chronic stable heart failure: a marker for subclinical liver damage and impaired prognosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1067–73.
131. Tousoulis D. Novel biomarkers in heart failure. What they add in daily clinical practice? *Hellenic J Cardiol.* 2018;59:193–5.