

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Η ευθραυστότητα ως προγνωστικός δείκτης για μείζονα συμβάντα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας μεγαλύτερο ή ίσο του 40%

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΤΟΥΡΝΑΣ  
Καρδιολόγος MD, MSc



ΑΘΗΝΑ ΜΑΙΟΣ 2022

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

**ΘΕΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:**

«Η ευθραυστότητα ως προγνωστικός δείκτης για μείζονα συμβάντα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας μεγαλύτερο ή ίσο του 40%»

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ:** 27/6/2017

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**  
19/7/2017

**ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**

Καθηγητής κ. Παρασκευαΐδης Ιωάννης (επιβλέπον μέλος)

Καθηγητής κ. Τουμανίδης Σάββας

Καθηγητής κ. Πάντος Κωνσταντίνος

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ:** 4/8/2017

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΕΩΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:** 11/5/2022

**ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ:** ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ Δ. ΣΙΑΣΟΣ

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞ. ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:** 11/5/2022

**ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**

Καθηγητής κ. Παρασκευαΐδης Ιωάννης

Καθηγητής κ. Τουμανίδης Σάββας

Καθηγητής κ. Πάντος Κωνσταντίνος

Αναπληρωτής Καθηγητής κ. Σταματελόπουλος Κίμωνας

Αναπληρωτής Καθηγητής κ. Μανιός Ευστάθιος


Επίκουρος Καθηγητής κ. Μπριασούλης Αλέξανδρος

Καθηγήτρια κ. Αγγέλη Κωνσταντίνα

**ΒΑΘΜΟΣ:**

**ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ**

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· ΗΓΗΣΑΣΘ  
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ  
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ  
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,  
ΗΝ 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 ΛΟ  
ΚΙΣ ΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ·  
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
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· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ  
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ· ΑΓΝΩΣ Δ  
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ· ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ  
ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ· ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,  
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ  
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ  
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ  
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ· Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,  
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΪΗΣ ΚΑΤΑ Β  
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ  
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ  
ΙΑΥΤΑ· ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ  
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π  
ΔΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΜΟΝ· ΠΑΡΑΒΑΙ  
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

□

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: *ΤΟΥΡΝΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, MD, MSc,Phd*

### **ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

- **Εθνικότητα:** Ελληνική
- **Έτος γέννησης:** 1986
- **Τόπος γέννησης:** ΧΟΛΑΡΓΟΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
- **E-mail:** tournasg@gmail.com

### **ΣΠΟΥΔΕΣ**

Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Θέμα διδακτορικής Διατριβής: Η ευθραυστότητα ως προγνωστικός δείκτης για μείζονα συμβάντα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας μεγαλύτερο ή ίσο του 40%

Καθ. κος Παρασκευαΐδηςέναρξη 2017

- Μεταπτυχιακό Δίπλωμα ειδίκευσης στην Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ Διπλωματική εργασία με θέμα Η Απενημέρωση στις ομάδες καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης των ελληνικών νοσοκομείων-μία ποιοτική έρευνα ΙΟΥΛΙΟΣ 2014
- (2003-2009) ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, Βαθμός Πτυχίου Λίαν Καλώς (7,72)
- (2000-2003) 2<sup>ο</sup> ΕΝΙΑΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΛΥΚΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, Αποφοίτησα με βαθμό 19,7

### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

1. Οπλίτης-Ιατρός στον Ελληνικό Στρατό

9 Νοεμ. 2009-20 Ιαν. 2010 ΚΕΥΓ Άρτα

20 Ιαν. 2010-12 Ιουν. 2010 ΕΛΔΥΚ 2 Τάγμα Πεζικού

106 Στρατιωτικό Νοσοκομείο Λευκωσίας

13 Ιουν. 2010-09 Αυγ. 2010 Προεδρική Φρουρά

2. Αυγ. 2010- Νοεμ. 2010 Ειδικευόμενος Ιατρός στο Νοσοκομείο Radevormwald, Γερμανίας

3. Δεκεμ. 2010-Δεκεμ. 2011 Αγροτικός Ιατρός Π. Ι. Σκουταρίου ΚΥ Γυθείου, Κέντρο Υγείας Γυθείου με τρίμηνη εκπαίδευση στο Γ. Ν. Σπάρτης

4. Δεκεμ. 2011- Φεβ. 2012 Ειδικευόμενος Ιατρός Καρδιολογίας στο Ευαγγελικό Νοσοκομείο Bielefeld, Γερμανία

5. Ιούλιος 2012-Οκτώβριος 2012 Ιατρός Παθολογικού Τμήματος Ιδιωτικής Κλινικής Αθηνάς
6. Ιανουάριος 2013-Νοέμβριος 2013 Ειδικευόμενος Παθολογίας Κωνσταντοπούλειο Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας Πατησίων
7. Νοέμβριος 2013-Σεπτέμβριος 2014 Ειδικευμένος Παθολογίας Α Παθολογική Κλινική 401 ΓΣΝΑ
8. Σεπτέμβριος 2014-Δεκέμβριος 2014 Ειδικευόμενος Καρδιολογίας 401 ΓΣΝΑ
9. Δεκέμβριος 2014-Ιούλιος 2019 Ειδικευόμενος Καρδιολογίας Καρδιολογική Κλινική ΓΝΑ Γεννηματάς
10. Ιούλιος 2019 έως σήμερα Επιμελητής Β Θεραπευτικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών
  - Ευρωπαϊκό Δίπλωμα Καρδιολογίας κατόπιν εξετάσεων 2018
  - Τίτλος Ιατρικής Ειδικότητας Καρδιολογίας κατόπιν εξετάσεων στην Εξεταστική Επιτροπή Αθηνών, Σεπτέμβριος 2018
  - Σεμινάριο βασικής υποστήριξης ζωής 2012
  - Σεμινάριο προηγμένης υποστήριξης ζωής 2014

### **ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ**

- *Γεώργιος Δαΐκος*, Καθηγητής Παθολογίας ΛΑΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
- *Πυργάκης Βλάσιος*, Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής ΓΝΑ Γ. Γεννηματάς
- *Νικόλαος Μιχελακάκης*, Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής ΓΝΑ Γ. Γεννηματάς

### **ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ**

- Υποτροφία από Ίδρυμα Αντώνιος Παπαδάκης Ίδρυμα σαν προπτυχιακός φοιτητής
- Υποτροφία Βαρδινογιαννείου Ιδρύματος σαν προπτυχιακός φοιτητής
- Βραβείο Καλύτερου Poster στο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2017

### **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

1. Διπλωματική Εργασία στο πλαίσιο Μεταπτυχιακού Προγράμματος δημοσιευμένη στο σύστημα Πέργαμος, Βιβλιοθήκη Επιστημών Υγείας
2. Το έμφραγμα μυοκαρδίου στους ηλικιωμένους ασθενείς, Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση Επετειακό Τεύχος 2018, Β. Πυργάκης, Γ. Τουρνάς, Δημ. Βραχάτης
3. [Transcatheter mitral valve repair with MitraClip in patients with pulmonary](#)

[hypertension: hemodynamic and prognostic perspectives.](#) Mandurino-Mirizzi A, Tua L, Arzuffi L, Demarchi A, Somaschini A, **Tournas G**, Crimi G, Androulakis E, Briasoulis A, Cornara S.

4. [Assessment of Frailty and Related Outcomes in Older Patients with Heart Failure: a Cohort Study.](#) **Tournas G**, Kourek C, Mantzaraki V, Georgiopoulos G, Pantos C, Toumanidis S, Briasoulis A, Paraskevaidis I.

### **ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

1. Προφορική εισήγηση στο Συνέδριο Προνοσοκομειακής Καρδιολογίας, Μάρτιος 2017 Τρίκαλα Κορινθίας
2. Poster στο 43 Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2017
3. Προφορική παρουσίαση στο Καρδιολογικό Συνέδριο Β. Ελλάδος, Μάιος 2017. Η απενημέρωση στις ομάδες αναζωογόνησης των ελληνικών νοσοκομείων
4. Poster στο 44 Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2018, Παρουσίαση περιστατικού Υπερτροφικής Μυοκαρδιοπάθειας σε νεαρή ασθενή με μονήρη νεφρό και στένωση νεφρικής αρτηρίας λόγω ινομώδους δυσπλασίας.
5. Poster στο πανελλήνιο συνέδριο εσωτερικής παθολογίας 2018.
6. Προφορική εισήγηση στο Συνέδριο Προνοσοκομειακής Καρδιολογίας 2019
7. Ομάδες Εργασίας Καρδιολογικής Εταιρίας 2021
8. Συνέδριο Καρδιολογίας 2021
9. Παρουσίαση στο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Καρδιολογίας 2022

- Συμμετοχή σε πολλά Συνέδρια με θέμα το Σακχαρώδη Διαβήτη, Επεμβατικής Καρδιολογίας, Υπερηχογραφίας, Συνέδριο Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης, Συνέδριο Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας
- Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2018, Αθήνα
- Συνέδριο εξελίξεων στην Καρδιολογία 2018
- Σεμινάριο νέων τεχνικών υπερήχων 2018
- Σεμινάριο Μαγνητικής Καρδιάς, Φρανκφούρτη 2018
- Ημερίδα Προληπτικής Καρδιολογίας 2019

### **ΓΛΩΣΣΕΣ**

- Certificate of Proficiency in English of University of Michigan, 2001
- Certificate of Proficiency in English of University of Cambridge, 2000
- C1, B2 Γερμανικά
- Delf 2 Γαλλικά

### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΕΣ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ**

- Μετεκπαίδευση στον Περιεπεμβατικό Υπέρηχο Καρδιάς στο Βερολίνο, Prof. Ince09/2021-12/2021
- Άδεια άσκησης επαγγέλματος στην Ομοσπονδιακή Δημοκρατία της Γερμανίας, Κύπρο και Σουηδία
- Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Βρανδεμβούργου Γερμανίας
- Τίτλος Ειδικότητας Εσωτερικής Παθολογίας και Καρδιολογίας από τον Ιατρικό Σύλλογο Βρανδεμβούργου
- Συμμετοχή σε ερευνητικά πρωτόκολλα στο Γ Ν ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ: PANACHE και ASSET
- Εθελοντής κατά τους Ολυμπιακούς Αγώνες 2004
- Ονομασία σε έφεδρο Ανθυπολοχαγό Υγειονομικού 2012
- Έφεδρος Υπολοχαγός Υγειονομικού 2019



Στην κόρη μου

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί την πιο συχνή αιτία νοσηρότητας παγκοσμίως, καταμετρώντας 3,6 εκατομμύρια νέες διαγνώσεις ασθενών ετησίως και δημιουργώντας κατά αυτόν τον τρόπο ένα τεράστιο κόστος για τα συστήματα υγείας. Μόνο στις ΗΠΑ το έτος 2007 παρατηρήθηκαν 1.00.000 εισαγωγές /νοσηλείες, 3.400.000 επισκέψεις σε εξωτερικά ιατρεία και 60.000 θανάτους ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Το 80% αυτών των ασθενών είναι ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών. Ο επιπολασμός της νόσου διπλασιάζεται κάθε δεκαετία ζωής.

Παρά τη βελτίωση των θεραπευτικών μέσων η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μείζον θέμα λόγω των πολλαπλών επανεισαγωγών.

Η πρόοδος της ιατρικής έχει δημιουργήσει πολλές νέες ειδικές και επιτυχημένες θεραπείες για τους ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Δε συμβαίνει το ίδιο και στη HF με διατηρημένο κλάσμα. Ως αποτέλεσμα η επίπτωση της HFpEF μειώνεται σταδιακά τις τελευταίες δεκαετίες, όμως η HFpEF αποτελεί το 50% των περιπτώσεων HF, ποσοστό που αναμένεται να αυξηθεί. Αυτό οφείλεται σε διαφορετικούς κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς μεταξύ των δύο οντοτήτων. Η πρόγνωση της HFpEF είναι παρόμοια με HFrEF, καθώς το 1/3 των ασθενών που έχουν νοσηλευτεί, θα επανεισαχθούν εξήντα έως ενενήντα ημέρες μετά το εξιτήριο. Η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η νεφρική ανεπάρκεια και η γήρανση είναι οι παθογενετικοί μηχανισμοί που οδηγούν στη HFpEF.

Η ευθραυστότητα ως σύνδρομο που σχετίζεται με μειωμένη λειτουργική αυτονομία των ασθενών, μείωση της λειτουργικότητας και μειωμένες γνωστικές λειτουργίες, επηρεάζει τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Η ευθραυστότητα αφορά ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού καθώς αυτός, ειδικά στις δυτικές κοινωνίες γηράσκει και επιφορτίζει τα συστήματα υγείας.

Σημαντικό για την καθ' ημέρα κλινική πράξη είναι ότι ο πληθυσμός της Ευρώπης και της Ελλάδας γερνούν με ταχύτατους ρυθμούς και ταυτόχρονα με τη γήρανση αυτή αυξάνεται η επίπτωση της

καρδιακής ανεπάρκειας κι της ευθραυστότητας.

Θα ήθελα λοιπόν με θέρμη να ευχαριστήσω τους Καθηγητές κυρίους Ιωάννη Παρασκευαΐδη και Σάββα Τουμανίδη για την αμέριστη βοήθεια και στήριξη προς το πρόσωπό μου ώστε μια αρχική ιδέα να μετουσιωθεί στην εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	13
1. Ελληνική Περίληψη .....	13
2. Αγγλική Περίληψη-Abstract .....	16
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	17
Καρδιακή Ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα .....	20
Ποσοτικοποίηση συνδρόμου ευθραυστότητας .....	34
Ευθραυστότητα και Συννοσήματα .....	40
Επιδημιολογία .....	48
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	55
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	56
Σκοπός .....	57
Υλικό και Μέθοδος .....	57
Στατιστική ανάλυση .....	63
Αποτελέσματα .....	65
Συζήτηση .....	110
Α. Συσχέτιση της μειωμένης λειτουργικής ικανότητας μετρούμενης μέσω της εξάλεπτης δοκιμασίας βάρδισης και της πρόγνωσης των ασθενών στην τρίμηνη ευάλωτη περίοδο .....	110
Β. Συσχέτιση της ευθραυστότητας και της πρόγνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας στην ευάλωτη τρίμηνη περίοδο .....	112
Γ. Επίδραση των συννοσηροτήτων στην πρόγνωση των ασθενών .....	116
Δ. Συσχέτιση μεταξύ της κλίμακας Fried και του εργαλείου SOF .....	118
Συμπεράσματα .....	118
Περιορισμοί της παρούσας μελέτης .....	121
Προοπτικές .....	122
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	124

# Περίληψη

## 1.Ελληνική Περίληψη

Η παρούσα διδακτορική διατριβή μελέτησε τη σχέση μεταξύ της ευθραυστότητας και τα της θνησιμότητας, των επανεισαγωγών και ανάγκης για αυξημένη διουρητική αγωγή σε συνδυασμό με αυξημένες τιμές νατριουρητικών πεπτιδίων σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 65 ετών με πρόσφατη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσματα εξώθησεως της αριστερής κοιλίας >40%.

Σύμφωνα με την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, το 50% αυτών έχουν ικανοποιητικό ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησεως της αριστερής κοιλίας. Η πρόγνωση καθώς και οι αριθμοί επανεισαγωγών στο νοσοκομείο των ασθενών αυτών προσομοιάζουν με αυτούς των ασθενών με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Έτσι αποτελεί μείζον θέμα διαχείρισης για τα συστήματα υγείας προκαλώντας εκτός από φόρτιση αυτών μεγάλη οικονομική επιβάρυνση. Χαρακτηριστικό είναι ότι πληθώρα των επανεισαγωγών γίνεται εντός των πρώτων τριών μηνών μετά το εξιτήριο των ασθενών.

Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησεως δεν αποτελεί μία μονήρη κλινική οντότητα, αλλά ουσιαστικά αποτελεί ένα άθροισμα συννοσηροτήτων. Δεν είναι ταυτόσημη έννοια με τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, που αποτελεί μία μόνο παθοφυσιολογική οντότητα της HFpEF.

Η καρδιακή ανεπάρκεια με ικανοποιητικό κλάσμα εξώθησης και η ευθραυστότητα εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό με την πρόοδο της ηλικίας έχοντας κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς και στον πυρήνα τους τη διαταραχή της ομοιόστασης και τη φλεγμονή καθώς και την επίδραση των συννοσηροτήτων.

Ιδιαίτερη πρόκληση για τα συστήματα υγείας είναι η πρόβλεψη των επανεισαγωγών. Επομένως δεδομένης της παθοφυσιολογίας καρδιακής ανεπάρκειας και ευθραυστότητας, η παρούσα διδακτορική διατριβή στοχεύει να μελετήσει την προβλεπτική δύναμη της ευθραυστότητας αναφορικά με τον αριθμό των θανάτων, των επανεισαγωγών και της ανάγκης

για αυξημένη διουρητική αγωγή, κατά την ευάλωτη περίοδο των ενενήντα ημερών μετά το εξιτήριο των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας > 40%. Ταυτόχρονα καταγράφονται δημογραφικά χαρακτηριστικά, ελέγχεται η λειτουργική ικανότητα των ασθενών με την εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης, καταγράφονται οι συννοσηρότητες και κυρίως η κολπική μαρμαρυγή, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, αλλά και εκτιμάται αδρά τη μυϊκή μάζα μέσω της μέτρησης της περιμέτρου του άνω άκρου (βραχίονα). Η διαπίστωση της ευθραυστότητας γίνεται με τα κριτήρια FRIED, που είναι συχνά χρησιμοποιούμενα στη βιβλιογραφία για τους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, αλλά και ο πιο απλοποιημένος δείκτης SOF που χρησιμοποιείται ευρέως στην ορθοπεδική.

Έτσι λοιπόν από τον Σεπτέμβριο του 2017 έως τον Σεπτέμβριο του 2019 συγκεντρώθηκε το δείγμα 193 ασθενών που εισήχθησαν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας με ικανοποιητικό κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας > 40%, ως πρωτοδιάγνωση αυτή ή ως παρόξυνση. Πέραν της κλινικής εικόνας αξιολογήθηκαν κατά την εισαγωγή υπερηχογραφικοί δείκτες E, E'/E, RVSP και GLS της αριστερής κοιλίας, που έδειχναν πνευμονική συμφόρηση, αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και υποκλινική διαταραχή της τοιχωματικής κινητικότητας. Καταγράφηκαν όλα τα δημογραφικά στοιχεία, έγινε η αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας του βαθμού ευθραυστότητας, καθώς και ανάλυση των συννοσηροτήτων κατά την εισαγωγή, όπως προαναφέρθηκε. Στο τέλος του τριμήνου μετά το εξιτήριο έλαβε χώρα δεύτερη επίσκεψη όπου αναδρομικά ελέγχθηκε η πορεία της νόσου με αριθμό θανάτων, επανεισαγωγών, αλλά και ερώτημα αυτοαξιολόγησης της κλινικής συμπτωματολογίας της δύσπνοιας και καταγραφή της αύξησης ή μη της λαμβανόμενης διουρητικής αγωγής.

Τέλος έγινε αιμοληψία για να μετρηθούν τα επίπεδα BNP. Όλοι οι ασθενείς του δείγματος ήταν μεγαλύτεροι των 65 ετών.

Από τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων που προέκυψαν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της ευθραυστότητας, της έκπτωσης της λειτουργικής ικανότητας, αλλά και της μυϊκής μάζας με την έκβαση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας μεγαλύτερο του 40%. Ιδιαίτερα καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι η

ευθραυστότητα είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για το σύνθετο καταληκτικό σημείο των θανάτων, των επανεισαγωγών των ασθενών αυτών και της κλινικής επιδείνωσης αυτών μετρούμενη ως αύξηση της διουρητικής αγωγής και των επιπέδων BNP στο τέλος του τριμήνου. Οι εύθραυστοι ασθενείς είχαν κατά 7,02 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν πεθάνει, επανεισαχθεί ή/και να έχουν χρειαστεί αύξηση της διουρητικής αγωγής σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας/σε Κατάσταση προ-ευθραυστότητας. Επίσης τα άτομα με μεγαλύτερο αριθμό συννοσηροτήτων, εμφάνιζαν μεγαλύτερα ποσοστά ευθραυστότητας, μεγαλύτερες τιμές BNP στο τέλος του τριμήνου παρακολούθησης, μικρότερη μυϊκή μάζα και μεγαλύτερο αριθμό επανεισαγωγών. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με υπέρταση και αυτοί με  $BNP > 400$  είχαν 9,42 και 39,78 φορές αντίστοιχα μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν πεθάνει, επανεισαχθεί ή/και να έχουν χρειαστεί να τους αυξηθεί η διουρητική αγωγή. Έτσι η υιοθέτηση στην καθημερινή κλινική πράξη εργαλείου αξιολόγησης της ευθραυστότητας και της λειτουργικής ικανότητας, ώστε να εντοπίζονται ποιοι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επανεισαγωγής και αυτοί να παρακολουθούνται πιο εντατικά σε εξωτερική βάση αναδεικνύεται υψηλής χρησιμότητας. Το εργαλείο SOF παρουσίασε καλή συσχέτιση με τα ευρέως χρησιμοποιούμενα κριτήρια Fried και συνδέεται στατιστικά σημαντικά με όλα τα επιμέρους καταληκτικά στοιχεία. Προοπτική για το μέλλον είναι η εφαρμογή του σε προοπτικές μελέτες μακράς παρακολούθησης με μεγάλο όγκο ασθενών. Επίσης η ανάπτυξη προγραμμάτων σωματικής άσκησης και ειδικών διαιτολογίων είναι μια θεραπευτική προοπτική ώστε να αναστραφεί η ευθραυστότητα που σχετίζεται με αρνητική πρόγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξωθήσεως μεγαλύτερο από 40%.

## 2.Αγγλική Περίληψη-Abstract

Background: Heart failure (HF) is a common cause of morbidity and mortality in older patients. Frailty is prevalent and complicates the course of HF. We sought to investigate the impact of frailty on HF outcomes.

Methods: Patients over 65 years old hospitalized with acute decompensated HF and mildly reduced or preserved EF, between September, 2017 and September, 2019 were enrolled in the study. Before hospital discharge at euvolemic state, patients underwent six-minute walk test (6MWT) and frailty assessment using FRIED and modified SOF scores. Predictors of death, readmissions and increase in diuretic dose were analyzed by multivariable logistic regression models.

Results: We enrolled 193 consecutive patients (mean age  $78.6 \pm 8.4$  years, 29.5% males, 59.6% with HF and preserved EF). All patients had at least one comorbidity (40.9% coronary artery disease, 71% diabetes, 86% hypertension). The mean 6MWT distance was 316.2 meters. According to FRIED score 4.7% were normal, 17.6% were categorized as pre-frail and 77.7% as frail, while according to SOF index 9.8% were normal, 15% were categorized as pre-frail and 75.1% as frail. Frail patients according to both indices had higher risk of 90-day readmissions, up-titration of diuretics within 90-days ( $p < 0.001$  for both) and numerically but not significantly higher risk of death. Frailty status was independently associated with higher risk of 90-day readmissions, up-titration of diuretics and higher BNP at 90-days.

Conclusions: Frailty in older patients with HF is common and associated with worse prognosis. Pre-discharge frailty assessment may aid in identification of patients at high-risk for short-term complications.

Key words: heart failure, frailty, frailty, readmissions, comorbidities



# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η Καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί την πιο συχνή αιτία νοσηρότητας παγκοσμίως, καταμετρώντας 3,6 εκατομμύρια νέες διαγνώσεις ασθενών ετησίως και δημιουργώντας κατά αυτόν τον τρόπο ένα τεράστιο κόστος για τα συστήματα υγείας. Μόνο στις ΗΠΑ το έτος 2007 παρατηρήθηκαν 1.000.000 εισαγωγές /νοσηλείες, 3.400.000 επισκέψεις σε εξωτερικά ιατρεία και 60.000 θανάτους ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Το 80% αυτών των ασθενών είναι ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών. (1) Ο επιπολασμός της νόσου διπλασιάζεται κάθε δεκαετία ζωής.

Παρά τη βελτίωση των θεραπευτικών μέσων η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μείζον θέμα λόγω των πολλαπλών επανεισαγωγών. Στις ΗΠΑ ποσοστό της τάξεως 12-17% των ασθενών που παίρνουν εξιτήριο καταλήγουν να επανεισάγονται λόγω παρόξυνσης μέσα στο πρώτο τρίμηνο. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι η πρώτη αιτία επανεισαγωγών για τους άνω των 65 χρόνων ασθενείς, με το 24 % των επανεισαγωγών να λαμβάνουν χώρα τις πρώτες 30 ημέρες μετά το εξιτήριο. (2) Έχει περιγραφεί από μελέτες ότι πρώιμα μετά το εξιτήριο για μια περίοδο έως και 90 ημερών το ποσοστό επανεισαγωγών είναι υψηλό, ακολουθώντας μια φάση plateau μέχρι το τέλος του πρώτου έτους με εν συνεχεία αυξητική τάση στην όψιμη φάση. (3,144)

Η πρόοδος της ιατρικής έχει δημιουργήσει πολλές νέες ειδικές και επιτυχημένες θεραπείες για τους ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Δε συμβαίνει το ίδιο και στη HF με διατηρημένο κλάσμα. (4) Ως αποτέλεσμα η επίπτωση της HFrEF μειώνεται σταδιακά τις τελευταίες δεκαετίες, όμως η HFpEF αποτελεί το 50% των περιπτώσεων HF, ποσοστό που αναμένεται να αυξηθεί. Αυτό οφείλεται σε διαφορετικούς κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς μεταξύ των δύο οντοτήτων. Η πρόγνωση της HFpEF είναι παρόμοια με HFrEF, καθώς το 1/3 των ασθενών που έχουν νοσηλευτεί, θα επανεισαχθούν εξήντα έως ενενήντα ημέρες μετά το εξιτήριο. (5,145) Η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η νεφρική ανεπάρκεια και η γήρανση είναι οι παθογενετικοί μηχανισμοί που οδηγούν στη HFpEF. Καταλυτικό ρόλο και κοινό παρονομαστή αποτελεί η φλεγμονή οποία ενεργοποιεί μεταβολικά μονοπάτια προάγοντας τη διαδικασία της ίνωσης σε πρώιμα στάδια και επιδρώντας με αρνητικούς μηχανισμούς στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα που συντελεί στο πιο έντονο οξειδωτικό stress σε κυτταρικό επίπεδο και στη μειωμένη αγγειοδιαστολή, συνέπεια ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. (6) Επιπλέον συναντώνται διαφορετικοί τύποι μυοκαρδιακής

υπερτροφίας, με τη συγκεντρική να εμφανίζεται κυρίως στους ασθενείς με HFpEF. Τέλος στο μυοκάρδιο των ασθενών με HfrEF παρατηρείται αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου με μείωση του πλέον ενένδωτου κολλαγόνου τύπου III, έχοντας ως αποτέλεσμα τη μείωση της ελαστικότητας της αριστερής κοιλίας. Ένα ίσως ρόλο διαδραματίζει και η διαταραχή  $Cu^{+2}$  που ρυθμίζει την πρωτεΐνη SERCA.

Ως ευθραυστότητα ονομάζεται το σύνδρομο ή η κατάσταση στην οποία ο οργανισμός λόγω μηχανισμών γήρανσης χάνει την ικανότητα για διατήρηση της ομοιόστασής του με αποτέλεσμα να είναι ευάλωτος απέναντι σε στρεσογόνα ερεθίσματα, μη καταφέροντας να ανταποκριθεί με ικανοποιητική συνέργεια ορμονικών, μεταβολικών και άλλων μηχανισμών. Σύμφωνα με ποικιλία μελετών η ευθραυστότητα σχετίζεται έντονα με τις καρδιακές παθήσεις σε ένα ποσοστό επίπτωσης της τάξης από 25 έως 50% σε καρδιαγγειακούς ασθενείς μεγάλης ηλικίας, θηλυκού γένους και με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως. (7,146) Γενικά δεν υπάρχει ένας απόλυτα κοινός αποδεκτός ορισμός και ουσιαστικά η ευθραυστότητα εκφράζει τη διάσταση μεταξύ της ημερολογιακής και της βιολογικής ηλικίας ενός οργανισμού. Είναι μια έννοια που αλληλεπικαλύπτεται με τη γήρανση και τη συννοσηρότητα χωρίς όμως να ταυτίζεται με τις έννοιες αυτές. Αναφέρεται ότι η ευθραυστότητα συσχετίζεται με σαρκοπενία η οποία εύκολα διαπιστώνεται έμμεσα με τη μέτρηση της αλβουμίνης ορού. Σύμφωνα με άρθρο των J. Morley και συνεργατών, όλοι οι ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών θα πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία ευθραυστότητας. Η μελέτη Cardiovascular Health Study έδειξε ότι η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με σύνδρομο ευθραυστότητας σε σχέση με αυτούς που δεν το παρουσιάζουν. (8,147) Η συσχέτιση μεταξύ των δυο καταστάσεων ακολουθεί πολύπλοκα βιολογικά μονοπάτια και εμπεριέχει τη διαδικασία της φλεγμονής που οδηγεί σε διαταραχή της ισορροπίας πολλαπλών συστημάτων του οργανισμού. Η ευθραυστότητα επίσης συχνά καθιστά πολύπλοκη τη διάγνωση και τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας δεδομένου ότι τα συμπτώματα και των δυο ομοιάζουν, όπως το αίσθημα κόπωσης και η αδυναμία. Χαρακτηριστικά αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι σε ποσοστό πάνω από 40% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια υπάρχουν 5 συννοσηρότητες και σε ποσοστό πάνω από 70% 3 συννοσηρότητες. (9)

Η ευθραυστότητα ως σύνδρομο που σχετίζεται με μειωμένη λειτουργική αυτονομία των

ασθενών, μείωση της λειτουργικότητας και μειωμένες γνωστικές λειτουργίες, επηρεάζει τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως. (10,148) Χαρακτηριστικά η βιβλιογραφία αναφέρει ότι το 65% των εύθραυστων ασθενών δεν πετυχαίνει τους θεραπευτικούς στόχους, καθώς δεν προσαρμόζουν τις διαιτητικές τους συνθήκες, δεν πετυχαίνουν τακτική ιατρική παρακολούθηση ή και συχνά ξεχνούν δόσεις. Οι ασθενείς αυτοί με ευθραυστότητα και μειωμένη λειτουργική ικανότητα έχουν συχνά πολυφαρμακία λόγω και του αυξημένου αριθμού συννοσηροτήτων, πράγμα που με τη σειρά του οδηγεί σε μειωμένη συμμόρφωση με τη θεραπευτική αγωγή. (11,149)

## **Καρδιακή Ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα.**

Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως έχει αυξηθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες και ενώ οι ασθενείς της καρδιακής ανεπάρκειας αυτού του τύπου αυξάνονται, παρατηρείται ότι αποτελούν μία λίαν ετερογενή ομάδα. Μελέτη των Shah και συνεργατών έδειξε ως κλινικά χαρακτηριστικά στους ασθενείς με HFrEF την αρτηριακή υπέρταση σε ποσοστό 90%, το σακχαρώδη διαβήτη στο 52% και τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος σε ποσοστό 75%. Σ' ένα ποσοστό 68% των ασθενών αυτών με HFrEF παρατηρήθηκε συνύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδη διαβήτη. (12)

Από παθοφυσιολογικής άποψης η HFrEF δεν είναι συνώνυμο της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Η HFrEF είναι ένα σύνδρομο στο οποίο αναφέρεται κατά τον ορισμό του η συστολική απόδοση αλλά όχι η διαστολική λειτουργία. Η διαστολική δυσλειτουργία μπορεί να ορισθεί σαν διαταραχή διαστολικής χάλασης με αυξημένες πιέσεις στη φάση της διαστολής. Δεν είναι ταυτόσημες έννοιες αλλά υπάρχει αλληλοεπικάλυψη. Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών, ο οποίος βέβαια δεν υπερτερεί, έχει φυσιολογική διαστολική λειτουργία και γεωμετρία της αριστερής κοιλίας. Στην κατηγορία της HFrEF υπερτερούν οι ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Η υπερηχογραφία είναι η εξέταση εκλογής για την αξιολόγηση της διαστολικής λειτουργίας, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο doppler και την απεικόνιση των κυμάτων E, A και E/A ως ενδεικτικές παραμέτρους. (13,150)

Μελέτες δείχνουν ότι έως και 50% των ασθενών με τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας έχουν διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως. Η πρόγνωση όπως και ο αριθμός επανεισαγωγών και θανάτων ομοιάζουν με αυτόν των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως, προκαλώντας με αυτό τον τρόπο ένα μείζον θέμα για τα συστήματα υγείας, όσον αφορά στη ενδονοσοκομειακή διαχείριση των περιστατικών, στη φόρτιση του συστήματος υγείας με τις αντίστοιχες οικονομικές προεκτάσεις.

Ο αριθμός των ασθενών που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνει όσο ο πληθυσμός γηράσκει, σημειώνοντας να είναι το 80% των ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών. (14)

Αναλύοντας την ετερογένεια των ασθενών με HfrEF, διαπιστώνεται ότι η HfrEF δεν αποτελεί μία μονήρη κλινική οντότητα, αλλά ένα άθροισμα συννοσηροτήτων. Δεν είναι μόνο η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η οποία προϋούσης της ηλικίας γίνεται πλέον ανένδοτη (πρεσβυκαρδία) και οδηγεί στην κλασσική συμπτωματολογία της δύσπνοιας. (15,151) Παράλληλα με την μεγάλη ηλικία των ασθενών, των δυτικών ιδιαίτερα χωρών, διαπιστώνονται τα αυξημένα ποσοστά των συννοσηροτήτων όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης και στεφανιαία νόσος.

Αναλυτικότερα η γήρανση σχετίζεται με τη διαδικασία της φλεγμονής ιδιαίτερα του ενδοθηλίου, με έκκριση φλεγμονωδών παραγόντων, IL-1 και IL-6 που οδηγούν στην ίνωση των ιστών (μεταλλοπρωτεϊνάσες), και που αποτελούν κοινούς σημαντικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς στην ΑΥ, ΣΔ, ΣΝ και συντελούν στο σύνδρομο της ευθραυστότητας. (16)

Αναφορικά με την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως συχνά συνυπάρχει κάποια υποκείμενη νόσος, όπως στεφανιαία νόσος, αρτηριακή υπέρταση, χρόνια νεφρική νόσος, περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, βαλβιδική νόσος ή αμυλοείδωση, με σημαντική επίπτωση στους ηλικιωμένους ασθενείς και με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η ταύτιση συνεπώς της HfrEF αμιγώς με τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μόνο, είναι λανθασμένη και μπορεί να οδηγήσει σε παραπλανητικά αποτελέσματα, αναφορικά με την αντίληψη της πολύπλοκης παθοφυσιολογίας του συνδρόμου και τη αλληλεπίδραση συννοσηροτήτων. (17,152)

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με HfrEF και πολλές συννοσηρότητες είναι οι εξής:

- i. Διαστολική δυσλειτουργία λόγω διαταραγμένης χάλασης του καρδιακού μυός και μείωσης της ευενδοτότητάς του
- ii. Αύξηση των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας, λόγω κατακράτησης ενδαγγειακού όγκου, π. χ. λόγω χρόνιας νεφρικής νόσου
- iii. Διαταραγμένη κοιλιοαρτηριακή σύζευξη με αυξημένη συστολική ανελαστικότητα της αριστερής κοιλίας και αυξημένη αρτηριακή ανελαστικότητα.

Το 40% των ασθενών έχουν υποκείμενη, συχνά σημαντική στεφανιαία νόσο, που αφορά μεγάλα επικαρδιακά αγγεία. Άτομα με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενεργή στηθάγχη προσπαθείας ή και σταθερή στεφανιαία νόσο μπορούν να εμφανίζουν HFpEF. Η στεφανιαία νόσος προκαλεί διαταραγμένη συγκέντρωση Ca<sup>+2</sup> στο μυοκαρδιακό κύτταρο, κατά τη διαστολική φάση οδηγώντας σε διαταραχή της διαστολικής χάλασης. Επιπλέον ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο συχνά εμφανίζουν διάταση καρδιακών κοιλοτήτων ακόμα και χωρίς έκπτωση του κλάσματος εξωθήσεως. (18,153)

Παράγοντες κινδύνου για HFpEF είναι:

- i. η ηλικία
- ii. η αρτηριακή υπέρταση, που αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου

Η υπερτασική αιχμή μπορεί να οδηγήσει σε οξύ πνευμονικό οίδημα, που είναι η συχνότερη εκδήλωση της HFpEF. Η χρόνια αρτηριακή υπέρταση οδηγεί σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, που με τη σειρά της οδηγεί σε διαταραχή της διαστολικής χάλασης και παθολογική στεφανιαία εφεδρεία ροής. Γι' αυτό το λόγο πολύ συχνά ασθενείς με HFpEF εμφανίζουν δύσπνοια προσπαθείας και χρόνια στηθαγχικά συμπτώματα

- iii. η αποφρακτική υπνική άπνοια. Συχνά το οίδημα ανά σάρκα προκαλεί ένα είδος απόφραξης των ανώτερων αεροφόρων οδών οδηγώντας σε άπνοια. (19)

Η κλινική εικόνα των ασθενών με HFpEF μοιάζει με τη συμπτωματολογία των ασθενών με σύνδρομο ευθραυστότητας, περιλαμβάνοντας τη διαταραγμένη ανοχή στην κόπωση και τη δύσπνοια προσπαθείας. (20) Η πλειοψηφία των ασθενών με HFpEF έχουν αυξημένες πιέσεις

πλήρωσης της αριστερής κοιλίας ή και πίεσης του αριστερού κόλπου, με αποτέλεσμα οι αυξημένες πιέσεις να μεταφέρονται στο πνευμονικό φλεβικό δίκτυο και να προκαλείται δύσπνοια προσπάθειας. Επίσης η διαταραγμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής μπορεί να οδηγεί σε αδυναμία κάλυψης των αυξημένων αναγκών του μυοκαρδίου κατά την άσκηση οδηγώντας σε στηθάγχη / δύσπνοια προσπάθειας. (21) Στηνκαθημέρα κλινική πράξη η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τον συχνότερο εκλυτικό παράγοντα εκδήλωσης οξείας απορρύθμισης HFpEF.

#### Διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης:

Στον διαγνωστικό αλγόριθμο προσέγγισης ασθενών με HFpEF σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η υπερηχογραφική μελέτη καρδιάς για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας εν ηρεμία καθώς και το δυναμικό υπερηχογράφημα καρδιάς (stressecho) για την ανάδειξη της διαστολικής δυσλειτουργίας, της υποκείμενης στεφανιαίας νόσου και της πνευμονικής υπέρτασης επί εδάφους μέτριας έως σοβαρού βαθμούβαλβιδοπάθειας. (22) Σημαντικός είναι και ο ρόλος των βιοδεικτών BNP και τροπονίνης για τη διάγνωση, την πρόγνωση και για τηναξιολόγηση του βαθμού αποσυμφόρησης των ασθενών μεHFpEF. Η μαγνητική καρδιάς μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάδειξη μορφών περιοριστικής μυοκαρδιοπάθειας, όπως αμυλοείδωση, προχωρώντας τέλος σε στεφανιογραφία σε περίπτωσηισχαιμικών ευρημάτων στις μη επεμβατικές μεθόδους. (23)

Σημαντική παράμετρος αποτελεί και το φαινόμενο της συννοσηρότητας, καθώς αυτό παρατηρείται στο 98% του πληθυσμού άνω των 75 ετών σύμφωνα με μελέτη του Fortin και συνεργατών. (24) Απόρροια αυτού είναι το προβληματικό ζήτημα της πολυφαρμακίας καθώς αυξάνονται ανά ασθενή τα συνταγογραφούμενα σκευάσματα με την πάροδο της ηλικίας και τονίζεται ηανάγκη για πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση των διαφόρων νοσημάτων μέσω της συνεργασίας των διαφόρων ειδικοτήτων και με δεδομένο αρκετά συχνά την έλλειψη συνεργατικότητας του ασθενούς. (25) Αυτή η κατάσταση αυξάνει την πιθανότητα ανεπιθύμητων παρενεργειών, γεγονός που συνδέεται με την ευθραυστότητα, μειώνει επιπλέον τη συνεργατικότητα του ασθενούς και εν τέλειοδηγεί στη διαταραχή της λειτουργικής ικανότητας και της αυτονομίας του ασθενούς.

Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης από άποψη παθοφυσιολογίας περιλαμβάνει τα εξής:

- Διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και εν συνεχεία του αριστερού κόλπου.

Οι αυξημένες πιέσεις πλήρωσης σχετίζονται με συμπτώματα δύσπνοιας, αλλαγές στην ανταλλαγή αερίων και στον πνευμονικό αερισμό, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ικανότητα για αεροβική άσκηση. Οι ασθενείς εμφανίζουν παρατεταμένη χάλαση και ανικανότητα να προσαρμόσουν την ελαστικότητα της αριστερής κοιλίας κατά την άσκηση και στην συνέχεια αύξηση της πίεσης αριστερού κόλπου, με αποτέλεσμα μεταφορά των αυξημένων πιέσεων με παθητικό τρόπο στο πνευμονικό αρτηριακό δέντρο.

- Διαταραχή της συστολικής λειτουργίας, η οποία εκδηλώνεται κατά την άσκηση κλινικά με δύσπνοια, ενώ είναι υποκλινική στην ηρεμία.

Αυτή η συστολική δυσλειτουργία οδηγεί σε αδυναμία του καρδιακού μυός να αυξήσει τον όγκο παλμού κατά την άσκηση. Επιπρόσθετα η μειωμένη συστολική εφεδρεία του καρδιακού μυός περιορίζει και τη διαστολική εφεδρεία. Σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό της υποκλινικής συστολικής δυσλειτουργίας διαδραματίζει η υπερηχογραφική μελέτη και συγκεκριμένα οι τεχνικές προσδιορισμού της ιστικής παραμόρφωσης.

- Διαταραχή της λειτουργίας του αριστερού κόλπου

Οι αυξημένες τιμές πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας οδηγούν σε αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου και δευτερογενής διάταση αυτού. Έχει λεχθεί ότι η διατήρηση της φυσιολογίας του αριστερού κόλπου είναι ζωτικής σημασίας για την αντιρρόπηση της μετάδοσης των υψηλών πιέσεων στο πνευμονικό αρτηριακό δέντρο. (26)

- Πνευμονική υπέρταση

Ο επιπολασμός της πνευμονικής υπέρτασης στους ασθενείς με HFpEF ποικίλει σε διάφορες μελέτες. Οι διαρκώς μεταφερόμενες αυξημένες τιμές πίεσης από τον αριστερό κόλπο στο πνευμονικό φλεβικό και αρτηριακό δίκτυο οδηγούν σε ίνωση των αγγείων μέσω ορμονικών μηχανισμών (IGF, TGEa) που ενεργοποιούνται από τα μονοπάτια της φλεγμονής, με αποτέλεσμα την αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων. Τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας καθώς επίσης συντελείται αγγειοσύσπαση. (27)



- Δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας

Στα 4/3 των ασθενών με HFpEF αναπτύσσεται εντέλει δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, με διάταση αυτής και συνοδό ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας. Η ανάπτυξη δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και επανεισαγωγών. (28)

- Διαταραχή της μικροκυκλοφορίας ως μηχανισμό παθογένεσης της HFpEF

Καθώς η μυοκαρδιακή ισχαιμία είναι συχνή, κατά την άσκηση αδυνατούν να καλυφθούν οι αυξημένες ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο λόγω αδυναμίας και διάτασης της μικροκυκλοφορίας (29)

- Διαταραχή της λειτουργίας των σκελετικών μυών
- Καρδιακή αμυλοείδωση
- Συστηματική φλεγμονή
- Αδυναμία περιφερικής αγγειοδιαστολής λόγω διαταραχής της οδού NO-GC-CGMP
- Άλλοι κυτταρικοί μηχανισμοί, όπως διαταραχή της συγκέντρωσης ενδοκυττάριου ασβεστίου  $Ca^{+2}$ , ειδική στα μυοκαρδιακά κύτταρα
- μικροαγγειακή νόσος

Η παρουσία της είναι πιο έντονη στους πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης οι μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη είναι συχνότερα παρούσες μεταξύ των ασθενών με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως παρά στους ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα. (30)

Στην παθοφυσιολογία της HFpEF περιλαμβάνονται, εκτός των δομικών αλλοιώσεων της καρδιάς με τη διαστολική δυσλειτουργία, τη μειωμένη ευενδοτότητα των καρδιακών τοιχωμάτων, τη διαταραχή της μικροκυκλοφορίας, η μη ικανοποιητική χρονότροπη απάντηση της καρδιάς, η νευροορμονική διέγερση RAAS, και η διαταραχή της αγγειακής διαστολής, μέσω διαταραχής της οδού NO-γουανιλικήκυκλάσης, που επηρεάζει και την ενδοθηλιακή λειτουργία. (31)

#### Συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας:

Η καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζει την κλασική συμπτωματολογία της δύσπνοιας και του αισθήματος κόπωσης σε συνδυασμό με κλινικά σημεία όπως η διάταση σφαγιτίδων, υγρά

στοιχεία στην ακρόαση των πνευμόνων και περιφερικά οιδήματα. (32)

Η καχεξία της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνει διάφορους μηχανισμούς όπως: φλεγμονή, μειωμένη άσκηση, υποθρεψία (οίδημα βλεννογόνου εντέρου), ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μειωμένη προσφοράοξυγόνου. Το 32% των ασθενών με HFpEF έχουν μειωμένη μυϊκή μάζα.

Οι ασθενείς με HFpEF σε ποσοστό 26-45% εμφανίζουν σακχαρώδη διαβήτη. Από την άλλη το 75% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη με φυσιολογική αρτηριακή πίεση και χωρίς στεφανιαία νόσο εμφανίζουν διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με επηρεασμένα TDI. Ο διαβήτης προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μειώνοντας τα επίπεδα βιοδιαθέσιμου NO. (33)

### HFpEF η κύρια μορφή EF στους ηλικιωμένους

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί επίσης ένα γηριατρικό σύνδρομο. Η καρδιακή ανεπάρκεια και η γήρανσηαλληλεπιδρούν οδηγώντας σε μυϊκή φθίση καισταδιακή έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας του ατόμου. Χαρακτηριστικά η χαμηλή καρδιακή παροχή, οδηγεί σε υποθρεψία και μειωμένη φυσική δραστηριότητα ενισχύοντας το φαύλο κύκλο της σαρκοπενίας και της ευθραυστότητας. Επίσης σημαντικό ρόλο στο φαύλο κύκλο διαδραματίζουν η χαμηλήαιματική ροή προς τους σκελετικούς μύες και η αυξημένη έκκριση καταβολικών ορμονών. (34)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με HfpeFυποαντιπροσωπεύονται στις μελέτες και στην πραγματικότητα η HFpEF ως αυτόνομη κλινική οντότητα αναγνωρίστηκε το 2004. Το 7% του αμερικανικού πληθυσμού >65 ετών εμφανίζουν ευθραυστότητα ενώ στους άνω των ογδόντα πέντε ετών αυτό γίνεται 30%. (35)

Οι συννοσηρότητες και η ευθραυστότητα μπορεί να συσκοτίσουν την κλινική εικόνα της καρδιακής ανεπάρκειας στους ηλικιωμένους και να καθυστερήσουν τη διάγνωσή της. Η ευθραυστότητα αποτελεί παρόλαυτα ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για αρνητικά συμβάντα και η έγκαιρη διάγνωση είναι απόλυτης σημασίας για την εφαρμογή των κατάλληλων θεραπειών. Η διουρητική αγωγή στα εύθραυστα άτομα μπορεί να οδηγήσει σε ακράτεια, διαταραχή των ηλεκτρολυτών, διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και πτώσεις, αυξάνοντας την επίπτωση των συννοσηροτήτων. Επίσης κάποιες συννοσηρότητες αποτελούν σχετικές ή και απόλυτες αντενδείξεις για τη χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων.

### Συννοσηρότητα-Ευθραυστότητα-Καρδιακή ανεπάρκεια

Η ευθραυστότητα και η συννοσηρότητα είναι δύο διαφορετικές κλινικές οντότητες στο βιολογικό μονοπάτι της γήρανσης, που δεν ταυτίζονται αλλά συχνά αλληλοεπικαλύπτονται, οδηγώντας στην έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας. Οι Braunstein και συνεργάτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με HF και άνω των 5 συννοσηροτήτων αποτελούν το 81% των ενδονοσοκομειακών θανάτων, όσων νοσηλεύονται με HF. (36)

Μία από τις συχνότερες συννοσηρότητες σε όλα τα είδη της καρδιακής ανεπάρκειας είναι η κολπική μαρμαρυγή που σχετίζεται με μεγαλύτερη ηλικία, μειωμένη λειτουργική ικανότητα, αυξημένο αριθμό νοσηλειών, υψηλότερη καρδιακή συχνότητα και πιο έντονα συμπτώματα συμφόρησης.

Οι Morley και συνεργάτες περιέγραψαν πως οι συννοσηρότητες που οδηγούν στο σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας επιταχύνουν μέσω της φλεγμονής και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας την απώλεια μυϊκής μάζας, οδηγώντας στη λειτουργική ευθραυστότητα. (37) Σύμφωνα με τον Wong και συνεργάτες το 82% των ηλικιωμένων που είναι εύθραυστοι έχουν συννοσηρότητες. Όταν εγκατασταθεί η ευθραυστότητα σε έναν ασθενή ένα εξωγενές ερέθισμα μπορεί να διαταράξει εύκολα την ισορροπία, καθώς ο οργανισμός δεν είναι σε θέση να διατηρήσει την ομοιοστασία του οδηγώντας σε κλινική επιδείνωση και επανεισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτό οφείλεται στην αδυναμία του ασθενούς να κινητοποιήσει φυσιολογικούς ορμονολογικούς μηχανισμούς, ώστε να διατηρήσει την ομοιοστασία του. (38)

Οι ασθενείς αυτοί συχνά λόγω της πολυφαρμακίας, αλλά και των πολλαπλών συννοσηροτήτων συχνά δεν είναι σε θέση να λαμβάνουν ορθά τη φαρμακευτική τους αγωγή και εμφανίζουν υψηλά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών. (39) Η κατάσταση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της κλινικής εικόνας συμφόρησης, αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση και να συμβάλει σε αυξημένο αριθμό επισκέψεων στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Ο βαθμός αυξημένων πιέσεων πλήρως μελετάται μέσω υπερηχογραφικών παραμέτρων της αριστερής κοιλίας κατά την εισαγωγή, με την καταγραφή για ανάγκη αύξησης της διουρητικής αγωγής, καθώς και με τη μέτρηση BNP στο τέλος του τριμήνου. Αναφέρεται ότι η περίοδος αυτή των τριών μηνών είναι κρίσιμη και η βιβλιογραφία αναφέρει υψηλό αριθμό επανεισαγωγών στο διάστημα αυτό. (40)

Μελέτες έχουν δείξει ότι το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας μετρούμενο κατά τη νοσηλεία λόγω οξείας παρόξυνσης είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την έκβαση 180 ημέρες μετά το εξιτήριο του ασθενούς. Η διαφορά που εντοπίζεται στη θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών με μικρότερο LVEF σε σχέση με αυτούς τους ασθενείς με μεγαλύτερες τιμές LVEF οφείλεται στο μεγαλύτερο αριθμό επανεισαγωγών των πρώτων λόγω καρδιακής ή νεφρικής ανεπάρκειας. (41)

Η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας δείχνει ότι οι εύθραυστοι ασθενείς εμφανίζουν εντονότερη συμπτωματολογία σε σχέση με τους μη εύθραυστους, με διπλάσια ποσοστά αναφερόμενης δύσπνοιας με αποτέλεσμα να έχουν χειρότερη ποιότητα ζωής. Σημαντικοί παράμετροι αναφορικά με τη διαπίστωση της ευθραυστότητας είναι η ταχύτητα βάδισης που σχετίζεται με τη λειτουργική αυτονομία και την καλή συνέργεια νευρικού και μυοσκελετικού συστήματος, καθώς και η δύναμη της γροθιάς μετρούμενη με δυναμόμετρο που σχετίζεται με τη μυϊκή μάζα και ισχύ. (42)

#### Καρδιακοί βιοδείκτες και HFpEF :

Τα νατριουρητικά πεπτιδία είναι οι πλέον μελετημένοι και κοινά αποδεκτοί βιοδείκτες τόσο στη HFpEF όσο και στη HFrEF. Ο πλέον μελετημένος δείκτης είναι το BNP. Μετρείται στις μέρες μας απολύτως αυτοματοποιημένα.

Τα άτομα με οξεία παρόξυνση της καρδιακής ανεπάρκειας προσέρχονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με συμπτώματα οξείας δύσπνοιας. Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων ο καρδιακός μυς εμφανίζει υψηλό διατοίχωματικό stress, το οποίο οδηγεί στην παραγωγή νατριουρητικών πεπτιδίων. (43)

Οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η ολική πρόγνωση της HfrEF σύμφωνα με τις μετρούμενες τιμές BNP είναι συγκρίσιμες με αυτή της HFpEF. Οι VanVeldhaisen και συνεργάτες έδειξαν ότι παρά το γεγονός ότι ασθενείς με HFpEF εμφανίζουν χαμηλότερες τιμές BNP, σε σχέση με αυτούς με HFrEF, οι τιμές BNP έχουν σημαντική προβλεπτική αξία. (45)

Η κολπική μαρμαρυγή είναι πολύ συχνή στους ασθενείς με HFpEF και οδηγεί σε αύξηση του κυκλοφορούντος BNP έως και πέντε φορές, σε σχέση με τους ασθενείς σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Στους ασθενείς με HFpEF, τα επίπεδα BNP σχετίζονται με τα επίπεδα τελοδιαστολικής πίεσης,

την ηλικία και τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Μελέτη των Nishiguchi και συνεργατών έδειξε άμεση σχέση των επιπέδων BNP με το σύνδρομο ευθραυστότητας και κυρίως τη χαμηλή ταχύτητα βάδισης, καθώς ηλικιωμένοι ασθενείς με HFpEF και χαμηλή ταχύτητα βάδισης έχουν συστηματικά υψηλότερες τιμές BNP, σε σχέση με τους νεότερους. (46)

Σύμφωνα με τη μελέτη των Sudharshan και συνεργατών, τα επίπεδα BNP την ημέρα εξόδου από το νοσοκομείο σε ασθενείς που νοσηλεύονται λόγω οξείας παρόξυνσης, σχετίζονται με τον αριθμό των επανεισαγωγών στις τριάντα και εξήντα ημέρες. Επίσης άλλη μελέτη ανέδειξε ότι τιμές BNP > 400 pg/ml κατά την έξοδο καθώς και η μέτρηση του BNP τριάντα ημέρες μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο είναι σημαντικό εργαλείο για την πρόβλεψη επανεισαγωγής λόγω εκ νέου οξείας παρόξυνσης της καρδιακής ανεπάρκειας. (47) Αντίθετα οι ασθενείς με σταθερή και σταδιακή μείωση επιπέδων BNP μετά το τέλος της παραμονής τους στο νοσοκομείο έχουν ευμενέστερη πρόγνωση, αναφορικά με την ένταση των συμπτωμάτων και την πιθανότητα επανεισαγωγής. Το 50% των ατόμων που παίρνουν εξιτήριο επανέρχονται και επανεισάγονται.

#### Μέτρηση του GLS ως δείκτης υποκλινικής συστολικής δυσλειτουργίας:

Ένας από τους παθογενετικούς μηχανισμούς της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης είναι η συστολική δυσλειτουργία, η οποία είναι υποκλινική. Η συστολική δυσλειτουργία μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με τη χρήση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ενώ η υποκλινική συστολική δυσλειτουργία μπορεί να εκτιμηθεί μέσω της μετρήσεως του GLS. Μελέτη των Azizi και συνεργατών έδειξε χαρακτηριστικά μια στατιστικά σημαντική σχέση του συνδρόμου ευθραυστότητας και μείωσης GLS με μέσο όρο τιμής το -21,6%. (48)

Η μέτρηση της ιστικής παραμόρφωσης είναι πιο ευαίσθητη μέθοδος από τον υπολογισμό του κλάσματος εξώθησης για την εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Η μελέτη των Wilson Nadrzuz και συνεργατών, ανέδειξε συσχέτιση της ευθραυστότητας με διαταραχές στη διαστολική και συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας και ιδιαίτερα με χαμηλές τιμές GLS, ακόμη και σε άτομα με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης. (49)

Σύμφωνα με μελέτες τα άτομα άνω των εξήντα πέντε ετών εμφανίζουν μειωμένες τιμές GLS, με μέσο όρο το -21,6%. Το φαινόμενο αυτό σε άτομα με υποκλινική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και χωρίς έκπτωση της συνολικής απόδοσης οφείλεται στον επιπολασμό του συνδρόμου

ευθραυστότητας και της αρτηριακής υπέρτασης όπως και της ίνωσης, στα πλαίσια της πρεσβυκαρδίας. (50)

#### Φαρμακευτική αντιμετώπιση HFpEF:

Η HFpEF έχει ένα ιδιαίτερο παθοφυσιολογικό κομμάτι. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη HFpEF (ACE-Tnh, ARB, b-blockers, MRAs), δεν έχουν δείξει κάποιο κλινικό όφελος, όπως και η σερελαξίνη και η σιλденаφίλη. Εξαιρέση αποτελεί, σύμφωνα με τη μελέτη CHARISMA, ηκαντεσαρτάνη και η ιβαβραδίνη. (51)

Τα διουρητικά της αγκύλης διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στο να αντιμετωπίσουν τα συμπτώματα της συμφόρησης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Έχουν δείξει μελέτες ότι η συνεχής χρήση διουρητικών σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση και με βαρύτερη κλινική εικόνα. Μία εξήγηση είναι ότι η χρήση διουρητικών ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, επιταχύνοντας την πρόοδο της νόσου, όπως και τα επίπεδα αλδοστερόνης. Η ανελαστικότητα του καρδιακού τοιχώματος σχετίζεται με την κυκλοφορία κυτοκινών (IL-1,6, TNF-a) που επηρεάζουν την εξωκυττάρια ουσία και σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος RAAS οδηγούμαστε στη δημιουργία και εναπόθεση ινικής, επιτείνοντας έτσι το εύρημα της διαταραχής της διαστολικής χάλασης της αριστερής κοιλίας ως επί υπερτροφίας αυτής. (52)

Από φαρμακευτικής άποψης η διγοξίνη δεν επιδρά στα σκληρά καταληκτικά σημεία (επανεισαγωγές, θνησιμότητα).

Υπάρχει αλληλοεπικάλυψη μεταξύ συμπτωματολογίας, ευθραυστότητας σε συνάρτηση με την ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας και φαρμακευτικής αντιμετώπισης. Η πολυφαρμακία, οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αποτελούν ζητήματα στους ηλικιωμένους ασθενείς και αλληλοεπικαλύπτονται με την ευθραυστότητα

#### Μελέτες για φαρμακευτικές επιλογές στη Hfpef:

PEP-CHF : Η περινδοπρίλη απέτυχε να δείξει μείωση στο σκληρό καταληκτικό σημείο της θνησιμότητας. (53)

CHARM:αν και είχε κάποια ενθαρρυντικά αποτελέσματα τελικά δεν ανέδειξε σαφή βελτίωση της

θνησιμότητας

I-PRESERVE: μελέτησε τη χρήση ιμπεσαρτάνης που δεν ανέδειξε βελτίωση σε πρωτεύον ή δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

Η μελέτη TOPCAT αφορούσε τη χρήση σπιρονολακτόνης. (54)

Η επίπτωση της HFpEF φαίνεται να είναι πολύ μεγαλύτερη μεταξύ των εξωνοσοκομειακών ασθενών με HF παρά των ενδονοσοκομειακών. Το 80% των ασθενών με HF άνω των εξήντα πέντε ετών και το 25% άνω των ογδόντα ετών.

➤ Νοσηλείες για HFpEF

Ο αριθμός των ασθενών που νοσηλεύονται για HFpEF είναι συγκρίσιμος με όσους νοσηλεύονται με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Μάλιστα μελλοντικά θα αυξηθούν πολύ περισσότερο δεδομένης της γήρανσης του πληθυσμού. (55)

Δύο μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης φτάνουν το 30-40%, μετά την πρώτη νοσηλεία. Παράγοντες κινδύνου για αρνητική πρόγνωση είναι: η ηλικία, το ανδρικό φύλο, η αυξημένη κρεατινίνη ορού, η χαμηλή αιμοσφαιρίνη ορού και η υπονατρίαζία. (56)

Οι μελέτες που γίνονται και αφορούν τα άτομα με HFpEF υπολείπονται σε αριθμό αυτές που αφορούν ασθενείς με HFrEF. Αν και υπάρχουν καταγραφές που δίνουν πληροφορίες για τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με HFpEF, υπάρχει η ανάγκη για μελέτες που αφορούν αυτή την πολύπλοκη κλινική οντότητα, που ουσιαστικά δεν έχει ειδικά θεραπευτικά μέσα. Τα άτομα με HFpEF τείνουν να είναι μεγαλύτερης ηλικίας, υπερτερεί το θήλυ φύλο, η λευκή φυλή και εμφανίζουν μη καρδιακής αιτιολογίας συννοσηρότητες. Οι νοσηλείες για οξεία παρόξυνση καρδιακής ανεπάρκειας που αφορούν ασθενείς με HFpEF είναι σε ένα ποσοστό της τάξεως του 36,7% άνδρες, ενώ το ποσοστό στις γυναίκες φτάνει το 56,7%, σημειώνοντας ένα ποσοστό της τάξεως του 51,5% να αφορά ασθενείς με ηλικία μεγαλύτερη των 75 ετών. (57)

Αλλαγές του τρόπου ζωής σε ασθενείς με HFpEF:

Η εφαρμογή προγράμματος θεραπευτικής άσκησης οδηγεί σε βελτίωση των καρδιοαναπνευστικών παραμέτρων, σύμφωνα με τη μελέτη των Kitzmanetal. (58)

Επίσης ο περιορισμός της λήψης άλατος είναι ακρογωνιαίας σημασίας για τον περιορισμό του ενδοαγγειακού όγκου.

Η μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή λόγω της πολυφαρμακίας ή της συνοδού έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών, σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση και αυξημένο ποσοστό επανανοσηλειών, σύμφωνα με τον Mocker και συνεργάτες. Επίσης οι ασθενείς με άνοια ή νευρολογικές συννοσηρότητες είναι πιο πιθανό να μην ακολουθήσουν διαιτητικές οδηγίες, να μην μπορούν να παρακολουθούν το σωματικό τους βάρος ή να μην μπορούν να αξιολογήσουν τη συμπτωματολογία τους. Όλες οι παραπάνω καταστάσεις αν αντιμετωπισθούν με οργάνωση συγκεκριμένων πολιτικών υγείας, όπως βοήθεια στο σπίτι, μπορεί να συμβάλουν στην αποσυμφόρηση των συστημάτων υγείας. (59)

#### Πρόληψη της HfrEF:

Σημαντικό ρόλο παίζει η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης που διεγείρει την ενεργοποίηση RAAS συστήματος, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αύξηση του μεταφορτίου, συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και εν τέλει αύξηση των πιέσεων πλήρωσης λόγω διαστολικής δυσλειτουργίας. (60)

Σημαντικό και ιδιαίτερη πρόκληση για τα συστήματα υγείας είναι η πρόβλεψη των επανεισαγωγών ώστε να μην επιβαρύνεται το σύστημα. Η κρίσιμη περίοδος για επανεισαγωγές είναι οι ενενήντα μέρες μετά το εξιτήριο και συχνά το ζήτημα σχετίζεται με το βαθμό καρδιακής αποσυμφόρησης των ασθενών. Έχουν αναπτυχθεί διάφορα μοντέλα παρακολούθησης που περιλαμβάνουν βιοδείκτες, τροπονίνη, BNP καθώς ασχολούνται με τον εργαστηριακό εντοπισμό των ασθενών με επικείμενη εκ νέου καρδιακή συμφόρηση. Επιπλέον παράγοντες που πρέπει να συυπολογιστούν είναι όταν τα άτομα προϋούσης της ηλικίας αδυνατούν να συμμορφωθούν στην αγωγή, καθώς επίσης και ο αριθμός των συννοσηροτήτων ( ΣΔ, ΑΥ, ΧΑΠ, Ν. Νόσος). (61)

Πολύ σημαντική στην πρόληψη της HfrEF είναι το φαινόμενο της ευθραυστότητας.

Ευθραυστότητα είναι ένα γηριατρικό σύνδρομο με πολλαπλές αιτίες και πολλαπλούς παράγοντες που συμβάλουν σ' αυτό και το οποίο χαρακτηρίζεται από μειωμένη μυϊκή δύναμη, αντοχή και λειτουργική ικανότητα που αυξάνουν την ευαλωτότητα του οργανισμού απέναντι σε στρεσογόνους παράγοντες οδηγώντας εντέλει σε αυξημένη εξάρτηση και τελικά στο θάνατο.



(Morleyetal 2013).

Η κύρια πρακτική πλευρά του συνδρόμου ευθραυστότητας είναι η αδυναμία εκτελέσεων δραστηριοτήτων που απαιτούν ταχύτητα και ενέργεια. Από αυτή την άποψη η ταχύτητα βάδισης είναι ακρογωνιαίος λίθος όλων των εργαλείων και των κλιμάκων αξιολόγησης του συνδρόμου ευθραυστότητας. (62) Η ταχύτητα βάδισης επηρεάζεται από την ατομική κατάσταση υγείας, το νευρομυϊκό έλεγχο, την καρδιοαναπνευστική κατάσταση, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, τις διαταραχές της αισθητικής ικανότητας, καθώς και τις ιδιομορφίες του περιβάλλοντος όπου γίνεται η βάδιση. Για να προσαρμοστούν οι ηλικιωμένοι σε συσσωρευμένες λοιπόν διαταραχές των παραπάνω παραγόντων υιοθετούν χαμηλή ταχύτητα βάδισης. Επομένως η ταχύτητα αυτή αντανακλά ένα μέτρο αξιολόγησης της γενικής κατάστασης του ασθενούς. Λογικό λοιπόν το συμπέρασμα μίας ανάλυσης επτά μελετών που περιέλαβαν 27. 220 ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των εξήντα πέντε ετών, οι οποίοι παρακολουθήθηκαν για τρία έτη και το οποίο κατέδειξε την ταχύτητα βάδισης ως προγνωστικό δείκτη αναπηρίας και θνησιμότητας στους ηλικιωμένους. Πολλαπλές μελέτες έδειξαν ότι η ευθραυστότητα σχετίζεται με μειωμένη ταχύτητα βάδισης. (63)

Οι εύθραυστοι ασθενείς είναι ένα κρίσιμο κομμάτι για τη διαχείριση τους από τα συστήματα υγείας. Υποαντιπροσωπεύονται στις κλινικές μελέτες καθώς συχνά λόγω της μειωμένης τους λειτουργικής ικανότητας δεν μπορούν εύκολα να επισκεφθούν το χώρο όπου γίνεται η κλινική μελέτη. (64) Επίσης η ευθραυστότητα και οι συννοσηρότητες εμποδίζουν την εφαρμογή αποτελεσματικών θεραπειών, καθώς είναι πιο πιθανό οι ασθενείς αυτοί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμακευτικών σκευασμάτων οδηγώντας σε διακοπή της χορήγησης ή και σε οξεία επιδείνωση της κλινικής εικόνας τους. Επίσης λόγω της συνοδού καχεξίας, συχνά δεν είναι σε θέση να αυτοεξυπηρετηθούν και να λάβουν την αγωγή τους. Η νοητική και η ψυχική τους κατάσταση (άνοια, κατάθλιψη) εν συνεχεία αποτελεί μια παράμετρο που τους δυσκολεύει να συμμορφωθούν με την ενδεδειγμένη αγωγή ή να διαπιστώσουν εγκαίρως σημεία συμφόρησης, όπως η αύξηση του σωματικού βάρους, μεταφραζόμενη ως κατακράτηση υγρών. (65)

Όλα τα ανωτέρω δείχνουν τη σημασία του συνδρόμου της ευθραυστότητας, στο οποίο συντελούν το πλήθος συννοσηροτήτων και το οποίο συνδέεται και με το αίσθημα κατάθλιψης

και παραίτησης, ώστε να διακόπτουν συχνά την αγωγή. (66)

Δεν υπάρχει μέχρι σήμερα κοινά αποδεκτή τοποθέτηση για τον αριθμό των ταυτοχρόνως χορηγούμενων φαρμάκων λόγω πολλαπλών συννοσηροτήτων που καθιστά πιο πιθανή την ανάπτυξη της λειτουργικής ευθραυστότητας. Πολλοί μελετητές υποστηρίζουν ότι δύο έως εννέα σκευάσματα και άλλοι μελετητές περισσότερα από πέντε, σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης λειτουργικής ευθραυστότητας. Επομένως η διαπίστωση του βαθμού ευθραυστότητας μπορεί να λειτουργήσει εποικοδομητικά ως προς τον καλύτερο προγραμματισμό της αγωγής υγείας. Ειδικά στα άτομα που βρίσκονται σε οριακή κατάσταση προ ευθραυστότητας θα πρέπει να αποφεύγεται η πολυφαρμακία, ούτως ώστε να μειωθεί η πιθανότητα να μεταπέσουν στην κατηγορία των εύθραυστων ασθενών. Η πολυφαρμακία και η ευθραυστότητα είναι δύο γηριατρικές καταστάσεις με στενή αμφίδρομη συσχέτιση. (67) Αν και συχνά θεωρούμε ότι η ευθραυστότητα είναι αυτή που οδηγεί στην ανάγκη για πολυφαρμακία, δεν θα πρέπει να παραβλέπουμε και την αντίστροφη διαδρομή. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το περιβάλλον στο οποίο ζει ο ασθενής, καθώς η έκπτωση της γνωστικής του λειτουργίας μπορεί να λειτουργεί επιβαρυντικά για την ανάπτυξη επιπλοκών από τη χρήση πολλαπλών φαρμακευτικών προϊόντων όπως είναι οι πτώσεις εξ ιδίου ύψους. Συχνά επίσης χορηγούνται φάρμακα επιπλέον για να αντιμετωπιστούν παρενέργειες άλλων φαρμάκων π. χ. χορηγούνται διουρητικά για να αντιμετωπιστούν οιδήματα που προκαλούνται από αναστολείς διαύλων ασβεστίου.

## **Ποσοτικοποίηση συνδρόμου ευθραυστότητας:**

Η μελέτη του συνδρόμου της ευθραυστότητας είναι δυσχερής διότι δεν υπάρχει ένας κοινά αποδεκτός ορισμός του συνδρόμου, ούτε μια συγκεκριμένη μέθοδος μέτρησής του. Αντίθετα υπάρχει ποικιλία διαφορετικών εργαλείων και δεικτών στην προσπάθεια να γίνει μετρήσιμη η έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας. Η διαπίστωση της κατάστασης του ασθενούς ανάλογα με το ρυθμό ευθραυστότητας είναι ακρογωνιαίας σημασίας, όχι μόνο για την πρόγνωση αλλά και για το βαθμό επιστασίας, αλλά και για τις θεραπευτικές επιλογές. Οι εύθραυστοι ασθενείς εμφανίζουν ιδιαίτερα αυξημένο διεγχειρητικό κίνδυνο χαρακτηριστικά. (68) Επίσης οι

εύθραυστοι ασθενείς συχνά εμφανίζουν ατυπία αναφορικά με τα αναφερόμενα συμπτώματα, δυσχεραίνοντας την έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση και μη όντας οι ίδιοι ικανοί να αξιολογήσουν τη συμπτωματολογία τους και να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια. Οι δύο βασικές σχολές που έχουν επικρατήσει ως μέθοδοι για τον ορισμό της ευθραυστότητας είναι αυτή της LindaFried και των συνεργατών της και η δεύτερη του KennethRockwood. (69) Η κύρια διαφορά τους είναι ότι το μοντέλο των Rockwood υπολογίζει το άθροισμα των ελλειμμάτων / αναπηριών που συσσωρεύονται λαμβάνοντας υπόψιν το σύνολο των συννοσηροτήτων που οδηγούν στην ευθραυστότητα. Αντίθετα οι Fried και συνεργάτες ορίζουν την ευθραυστότητα ως λειτουργική έκπτωση διακριτή από τις συννοσηρότητες και την αδυναμία εκτέλεσης των δραστηριοτήτων της καθημερινότητας. (70)

Μία σημαντική πρόκληση είναι να αναλυθεί η ευθραυστότητα ως ένα δυναμικό και όχι στατικό φαινόμενο, το οποίο αλληλεπιδρά και διαμορφώνεται από τις νοητικές λειτουργίες και τα ψυχοκοινωνικά χαρακτηριστικά του ατόμου. Η κοινωνική απομόνωση, το αίσθημα παραίτησης και ενοχής που αναπτύσσουν τα ηλικιωμένα άτομα σε συνδυασμό με την καταθλιπτική συνδρομή, το φόβο του επικείμενου θανάτου, καθώς και την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών επιταχύνουν τη διαδικασία της ευθραυστότητας. (71)

Γιατί να ποσοτικοποιήσουμε και να ανιχνεύσουμε την ευθραυστότητα;

- 1) Για να διαπιστώσουμε ποια άτομα χρήζουν ιδιαίτερη κλινική διαχείριση και φροντίδα
- 2) Για να ληφθούν μέτρα που θα προλάβουν εγκαίρως τη λειτουργική πτωτική πορεία και
- 3) Για να οργανωθούν πολιτικές υγείας και υπηρεσίας που θα απευθύνονται στα εύθραυστα άτομα.

Η ευθραυστότητα αφορά ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού καθώς αυτός, ειδικά στις δυτικές κοινωνίες γηράσκει και επιφορτίζει τα συστήματα υγείας. Έχουν αναπτυχθεί διάφορα εργαλεία, όμως τα κριτήρια των Fried και συνεργατών που χρησιμοποιούνται σε πληθώρα μελετών παγκοσμίως. (72) Ο Fried και λοιποί εξείρεσαν από τη μελέτη τους ασθενείς με Parkinson, επεισόδιο εγκεφαλικού και άνοια. Βέβαια η νόσος του Parkinson μπορεί να συμβάλει στο κλινικό σύνδρομο της ευθραυστότητας. (73) Το εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου και τα άτομα με άνοια είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν ευθραυστότητα. Επομένως μπορεί να καταλήξει στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς της μελέτης των Fried είχαν καλύτερη

γενική κατάστασησε σχέση με τους γηριατρικούς ασθενείς με νευρολογική έκπτωση και άνοια.

#### Μέθοδοι μέτρησης ευθραυστότητας:

Το ιδανικό εργαλείο για την εξακρίβωση του συνδρόμου θα πρέπει να έχει τα εξής χαρακτηριστικά:

- Να πρέπει να έχει μελετηθεί ότι με ακρίβεια διαπιστώνει ή μη το σύνδρομο
- Να λειτουργεί και προγνωστικά για την εξέλιξη των ασθενών
- Να είναι εύκολα και με χαμηλό κόστος αναπαραγώγιμο.
- Να έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο δείγμα ασθενών και προοπτικές μελέτες

Ουσιαστικά στηρίζονται τα εργαλεία στο φαινότυπο των ατόμων με το αίσθημα κατάπτωσης, την απώλεια μυϊκής μάζας και δύναμης και τη χαμηλή ταχύτητα βάδισης και στα ελλείμματα που σχετίζονται με την αδυναμία να εκτελέσουν αυτόνομα δραστηριότητες της καθημερινότητας. (74)

Η κλίμακα ClinicalFrailty από τους Rockwood και συνεργάτες είναι ένα χαρακτηριστικό εργαλείο στηριζόμενο στο σύνολο ελλειμμάτων δραστηριότητας.

Επίσης η κλίμακα Edmonton χρησιμοποιείται για τη διαπίστωση της ευθραυστότητας και χρησιμοποιώντας ως μέγιστο αποτέλεσμα το 17 περιλαμβάνει τα εξής στοιχεία: νοητικές λειτουργίες, γενική κατάσταση, αυτοαξιολόγηση του επιπέδου υγείας, λειτουργική ανεξαρτησία, κοινωνική στήριξη, διατροφή, διάθεση και λειτουργική ικανότητα. Από 0-5 οι ασθενείς κατατάσσονται πλήρως λειτουργικά ικανοί, από 8-11 εύθραυστοι, 12-17 με έντονη ευθραυστότητα. (75)

Ο Fried ανέπτυξε ένα δείκτη λαμβάνοντας υπόψιν πέντε παραμέτρους (απώλειαβάρους, αίσθημα εξάντλησης, χαμηλή φυσική δραστηριότητα, μειωμένη ταχύτητα βάδισης και αδυναμία) που σχετίζονται με χαμηλή ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης.

Επιπλέον εργαλεία/δείκτες ευθραυστότητας είναι οι εξής : SPPB, SOFκαι Clinicalscale.

Η ευθραυστότητα σχετίζεται με χαμηλή μυϊκή μάζα, όπως γίνεται και λόγω της φλεγμονής που οδηγούν σε καχεξία και λειτουργική ικανότητα. Μελέτες έχουν γίνει και σχεδιαστεί όπως η FRAIL-HF για να συσχετίσουντην καρδιακή ανεπάρκεια με την ευθραυστότητα και να δειχθεί συνεπώς

σχέση τους και ο βαθμός που η τελευταία επηρεάζει τον αριθμό επανεισαγωγών. Στον πυρήνα προσπαθεί η μελέτη να ποσοτικοποιήσει την ικανότητα για αυτοεξυπηρέτηση εξετάζοντας την ικανότητα να ορθοστατήσουν για να ζυγιστούν, να διαβάσουν την ετικέτα των σκευασμάτων, την αλλαγή στη δόση διουρητικών, την ικανότητα να διαπιστώσουν οίδημα ανά σάρκα στη περιοχή του γόνατος και να προσαρμόσουν την αγωγή. Ουσιαστικά προσπαθεί να συσχετιστεί η μετρούμενη ευθραυστότητα με την ικανότητα αυτοσυντήρησης, συμμόρφωσης με την αγωγή, ίδια διαπίστωση του βαθμού καρδιακής συμφόρησης και ανάλογη προσαρμογή της δόσης της διουρητικής αγωγής. Τα παραπάνω είναι ζωτικής σημασίας για την αποφυγή επανεισαγωγής. (76)

Οι Newman και συνεργάτες έδειξαν στη μελέτη Cardiovascular Health Study ότι οι ασθενείς με HF είναι πιο πιθανό να είναι εύθραυστοι και ότι η ευθραυστότητα είναι προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας. Επίσης ο Charlson και συνεργάτες έδειξαν ότι ο αριθμός των συννοσηροτήτων σχετίζεται με αυξημένο αριθμό επανεισαγωγών. (77) Η ευθραυστότητα συνδέεται με αρνητική πρόγνωση στους ασθενείς άνω των εξήντα πέντε ετών που εμφανίζουν καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Χαρακτηριστικά σε μελέτη στη Mayo Clinic ανάμεσα σε 628 ασθενείς άνω των εξήντα πέντε ετών που υπεβλήθησαν σε PCI η τριετής θνητότητα ήταν 28% στον πληθυσμό των εύθραυστων εν αντιθέσει με την θνησιμότητα 6% στον πληθυσμό μη εύθραυστων. Το κύριο σύμπτωμα είναι η δυσανεξία στην άσκηση. Το σύμπτωμα έχει άμεση σχέση και με τη λειτουργία του μυϊκού συστήματος και τη χρησιμοποίηση του παρεχόμενου οξυγόνου στους σκελετικούς μύες. Η πλειοψηφία των ηλικιωμένων ασθενών που εμφανίζουν το σύνδρομο της ευθραυστότητας μέσω μεγάλου αριθμού συννοσηροτήτων έχουν μειωμένη λειτουργική ικανότητα, παρατηρώντας έτσι έναν φαύλο κύκλο που οδηγεί σε περαιτέρω έκπτωση της λειτουργικότητας και οδηγεί σε σαρκopenία.

#### Σύγκριση μεθόδων διαπίστωσης της ευθραυστότητας:

Η Cardiovascular Health Study είναι μία μελέτη που καθιέρωσε τη μέθοδο της διαπίστωσης του συνδρόμου της ευθραυστότητας και κατ' επέκταση το φαινότυπο του συνδρόμου στηριζόμενη στα συμπτώματα και σημεία αυτού του συνδρόμου. Μία απλουστευμένη μορφή του φαινοτύπου είναι ο δείκτης ευθραυστότητας Fried που περιλαμβάνει πέντε παραμέτρους.

Υπάρχει και ο πλέον απλουστευμένος δείκτης SOF που δημιουργήθηκε από ορθοπεδικούς για την πρόγνωση αυτόματων οστεοπορωτικών καταγμάτων και ο οποίος σύμφωνα με μελέτη παρουσιάζει ικανοποιητική συσχέτιση με το δείκτη Friedγια τη διαπίστωση ασθενών με ευθραυστότητα και ένα στάδιο προ αυτής. (78)

Μία πιο αναλυτική κλίμακα αξιολόγησης του βαθμού ευθραυστότητας διαμορφώθηκε από τη μελέτη των Rockwood και συνεργατών το 2005 και ουσιαστικά αξιολογεί τους ασθενείς από το 1 έως το 7 και συγκεκριμένα βαθμολογεί με ένατους απολύτως λειτουργικά ανεξάρτητους και με επτά για τους απολύτως λειτουργικά εξαρτημένους. (79)

Αναλυτικότερα όρισαν δηλαδή την ευθραυστότητα ως ένα σύνολο ελλειμμάτων που αφορά την καθημερινή δραστηριότητα.

-Η CardiovascularStudy περιλάμβανε εβδομήντα αρχικά ελλείμματα, ως στοιχεία που απαρτίζουν το φαινότυπο.

-Ο δείκτης Fried διαπιστώνει την ευθραυστότητα όταν τρεις ή και περισσότεροι από τους εξής πέντε παράγοντες είναι παρόντες σ' ένα ασθενή:

- Μη ηθελημένη απώλεια βάρους 5%
- Αδυναμία όπως διαπιστώνεται από τη δύναμη της γροθιάς
- Ερώτημα αν νιώθει αδύναμος – εξαντλημένος
- Ταχύτητα βάρδισης
- Χαμηλό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας

Υπάρχουν επίσης ερωτηματολόγια αυτοαξιολόγησης που αφορούν ένα μεγάλο εύρος δραστηριοτήτων. Όμως τα παραπάνω εμφανίζουν το μειονέκτημα της υποκειμενικότητας και μπορεί να επηρεάζονται και από την ψυχική διάθεση των συμμετεχόντων.

Το εργαλείο SPPB είναι ένα αξιολογημένο και ευρέως διαδεδομένο εργαλείο ποσοτικοποίησης που στηρίζεται σε ένα συνολικό score 0-12, ενώ συγκέντρωση βαθμολογίας μικρότερη του 9 καταδεικνύει διαταραγμένη λειτουργική ικανότητα και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Τρεις μελέτες τεκμηρίωσαν το εργαλείο αυτό. Ο DiBurίκαι συνεργάτες το σύγκριναν με την εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης σε ασθενείς με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια. Καθώς η αυξημένη ηλικία δεν είναι συνώνυμη με το σύνδρομο ευθραυστότητας, καθώς συχνά υπάρχει διάσταση μεταξύ βιολογικής και λειτουργικής ηλικίας, ορισμένοι ηλικιωμένοι

παραμένουν λειτουργικοί και ακμαίοι, ενώ άλλοι ασθενείς παρουσιάζουν έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας, χωρίς να επικρατεί κάποιος στρεσογόνος παράγοντας ή αδυναμία να επανέλθουν μετά από κάποια νοσηλεία ή οξεία νόσηση. (80)

Οι Rockwood και συνεργάτες ανέπτυξαν την κλίμακα κλινικής ευθραυστότητας για τη διαπίστωση του συνδρόμου ευθραυστότητας στους ηλικιωμένους ασθενείς. Επαληθεύτηκε η σημασία της στην Καναδική Μελέτη Υγείας και Γήρανσης, σε ένα δείγμα 2. 305 συμμετεχόντων. (81) Κατά τη μελέτη συγκεντρώθηκαν δημογραφικά και ιατρικά δεδομένα από τους ιατρικούς φακέλους ασθενών περιλαμβάνοντας την ηλικία, το φύλο, τις συννοσηρότητες, το λόγο εισαγωγής, τη φαρμακευτική αγωγή, την κοινωνική κατάσταση και τον αριθμό των πτώσεων τους τελευταίους δώδεκα μήνες. Επίσης δημιουργήθηκε κλίμακα αξιολόγησης των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής (ADL). Η Κλίμακα (F) των Rockwood είναι εύκολα εφαρμόσιμη και γρήγορη.

Οι Rockwood και συνεργάτες δημιούργησαν την κλίμακα κλινικής ευθραυστότητας όπου η ευθραυστότητα ερμηνεύεται ως δυναμικό φαινόμενο και μία συνεχής διαδικασία διαρκούς συσσώρευσης ελλειμμάτων του οργανισμού αναφορικά με την εκτέλεση δραστηριοτήτων. Κάθε έλλειμμα ξεχωριστά σχετίζεται με αρνητικά συμβάματα στην υγεία του ασθενούς. Έτσι κατέδειξε, σε αντίθεση με το δείκτη Fried ότι υπάρχει μεγαλύτερη συσχέτιση του χρόνου επικείμενου θανάτου με την ευθραυστότητα παρά με τη βιολογική ηλικία. (82)

Η εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης θέτοντας το όριο των 300 m αποτελεί ένα ακόμα εργαλείο ποσοτικοποίησης και διαπίστωσης του συνδρόμου της ευθραυστότητας. Η εφαρμογή της δοκιμασίας μπορεί να γίνει εύκολα και στο διάδρομο ιατρείου, επεκτείνοντας τη διαπίστωση του συνδρόμου ευθραυστότητας σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς και να ενισχύσει τη στρατηγική μέθοδο της θεραπευτικής άσκησης.

Ταχύτητα περπατήματος, εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης και δύναμη γροθιάς είναι παράμετροι μετρήσιμες που μπορούν να καταδείξουν την έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας. Οι γυναίκες χαρακτηριστικά, με όριο το 0,65 m/s, σύμφωνα με τον Fried και συνεργάτες, εμφανίζουν μικρότερη ταχύτητα βάρδισης, ενώ οι Afilaλο και συνεργάτες κατέδειξαν ότι χαμηλότερες ταχύτητες βάρδισης σχετίζονται με διεγχειρητικά αρνητικά συμβάντα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. (83)

Οι Boxer και λοιποί αναφέρουν ότι εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης <300m, είναι αρνητικός προγνωστικός δείκτης μεταξύ των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Η δύναμη γροθιάς είναι μετρήσιμη με δυναμόμετρο (με στανταρισμένες φυσιολογικές τιμές για φύλο και ηλικία). (84) Μία άλλη μέθοδος είναι το SPPB, μία κλίμακα που αξιολογεί την ικανότητα του ασθενούς να ανταπεξέλθει σε καθημερινές απλές δραστηριότητες, όπως είναι η δυνατότητα ορθοστατισμού/ισορροπίας, η ταχύτητα βάρδισης και η ικανότητα να σηκωθεί και να καθίσει σε μία πολυθρόνα. Η κλίμακα αυτή έχει καλή συγκρισιμότητα με την εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης, σύμφωνα με τους Chiarantini και συνεργάτες. Όσοι καταφέρνουν αποτέλεσμα στην κλίμακα αυτή μικρότερο του εννέα σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση (και εμφανίζουν HF). (85)

## **Ευθραυστότητα και Συννοσήματα**

Από μεταανάλυση 26 ερευνών προκύπτει (συμμετείχαν συνολικά 6. 896 ασθενείς) διεθνώς, ότι το 50% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια επί εδάφους αρκετών συννοσημάτων, εμφανίζουν ευθραυστότητα. Συχνά η ευθραυστότητα δεν είναι γηριατρικό σύνδρομο, καθώς και νεότεροι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια την εμφανίζουν, δεδομένου ότι οι δύο οντότητες εμφανίζουν κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς, όπως η συστηματική φλεγμονή, ο έντονος καταβολισμός και η απώλεια μυϊκής μάζας. (86)

### -Ευθραυστότητα και σακχαρώδης διαβήτης:

Αυξανόμενη της ηλικίας αυξάνεται και ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη. Περισσότεροι του 25% των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας των εξήντα ετών εμφανίζουν σακχαρώδη διαβήτη, ενώ >50% αυτών κάποιου βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη. Ως ασθενείς εμφανίζουν μεγάλο αριθμό συννοσηροτήτων λόγω των μικροαγγειακών και των μακροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη, οδηγώντας κατά αυτόν τον τρόπο σε μεγαλύτερου βαθμού έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας και επιδεινώνοντας την εικόνα του κλινικού συνδρόμου της ευθραυστότητας. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι ο επιπολασμός της ευθραυστότητας στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔ κυμαίνεται από 31% έως 48%. (87) Η ευθραυστότητα και ο διαβήτης εμφανίζουν ομοιότητες αναφορικά με την παθοφυσιολογία τους. Χαρακτηριστικό



κοινό είναι η απώλεια μυϊκής μάζας και δύναμης που οδηγούν σε μειωμένη κινητικότητα και ταχύτητα βάδισης. Χαυτόνομη νευροπάθεια, κύρια επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη μπορεί να οδηγήσει σε ορθοστατική υπόταση, συγκοπτικά επεισόδια και δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστεως, αυξάνοντας την έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας. Οι μεγαλύτερης ηλικίας, εύθραυστοι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν, επί εδάφους ισχαιμικής μικροεγκεφαλοπάθειας, εντονότερη έκπτωση των νοητικών λειτουργιών, αυξημένο κίνδυνο σοβαρής υπογλυκαιμίας με περισσότερα περιστατικά υπεργλυκαιμίας καθώς και αυξημένη πιθανότητα πτώσης εξ ιδίου ύψους λόγω και της νευροπάθειας. (88)

Στους ασθενείς αυτούς η χρόνια φλεγμονώδης απόκριση, το οξειδωτικό stress και η ινσουλινοαντίσταση οδηγούν σε σαρκοπενία και ανατροφοδοτούν το σύνδρομο της ευθραυστότητας, το οποίο βέβαια από την άλλη πλευρά, ως δυναμική διαδικασία επιδέχεται παρεμβάσεων με στόχο να μειωθεί ο βαθμός ευαλωτότητας των ασθενών. Επίσης έχει δειχθεί στη βιβλιογραφία ότι η επίπτωση της ευθραυστότητας στους διαβητικούς ασθενείς είναι μεγαλύτερη αν μετρηθεί με το δείκτη Fried παρά με την κλίμακα που ορίζει την ευθραυστότητα ως σύνολο λειτουργικών ελλειμμάτων. Ένα σημαντικό ερώτημα είναι κατά πόσο ο γλυκαιμικός έλεγχος και τα θεραπευτικά μέσα στο διαβήτη μπορούν να επηρεάσουν την εξέλιξη της ευθραυστότητας, η οποία είναι δυναμικό βιολογικό φαινόμενο και δυνητικά αντιστρέψιμο. Αυτό σημαίνει ότι θα πρέπει ουσιαστικά να αναλυθεί η αμφίδρομη σχέση μεταξύ ΣΔ και ευθραυστότητας. Σημαντικό στοιχείο προς αυτή την κατεύθυνση είναι κατά πόσο ο βαθμός ευθραυστότητας αυξάνει τα επεισόδια υπογλυκαιμίας που με τη σειρά τους οδηγούν σε πτώσεις εξ ιδίου ύψους. (89)

#### -Ευθραυστότητα και δείκτης μάζας σώματος:

Έχει παρατηρηθεί το παράδοξο της παχυσαρκίας. Ασθενείς με σύνδρομο ευθραυστότητας και χαμηλό Δείκτη Μάζας Σώματος (<21 kg/m<sup>2</sup>) εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά ολικής θνησιμότητας, κατάγματος ισχίων και συνολικού αριθμού επανεισαγωγών σε σχέση με τους παχύσαρκους ασθενείς. Το φαινόμενο αυτό σχετίζεται με το γεγονός ότι η μειωμένη μυϊκή μάζα όπως μπορεί να αποτυπωθεί από τη μέτρηση της διαμέτρου του μηρού και του βραχίονα σχετίζεται με μειωμένη ανοχή στην άσκηση και έλλειψη λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς.

Η μυϊκή δύναμη είναι ένα σημαντικό συστατικό στον ορισμό όλων των μοντέλων διαπίστωσης της ευθραυστότητας. Οι εύθραυστοι ασθενείς τείνουν να έχουν μειωμένη μυϊκή μάζα και αυξημένη μάζα λίπους στους οργανισμούς τους. (90) Η σαρκοπενία οδηγεί σε έκπτωση κινητικότητας και σε έλλειψη αυτοεξυπηρέτησης ενισχύοντας από την άλλη πλευρά το φαύλο κύκλο με τη μειωμένη κινητικότητας να οδηγεί στη σαρκοπενία και μοιράζεται με την ευθραυστότητα παρόμοιους παθογενετικούς μηχανισμούς φλεγμονής, αγγειακής και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας όπως και έντονου καταβολισμού πρωτεϊνών. Επομένως ενώ σε γενικές γραμμές σε νεότερους ασθενείς συστήνεται η απώλεια σωματικού βάρους με στόχο να βελτιώσουν την καρδιαγγειακή τους υγεία, στους γηραιότερους ασθενείς υπάρχει η ανησυχία της συνοδού απώλειας μυϊκής μάζας. Τα προγράμματα θεραπευτικής άσκησης λοιπόν είναι σε συνδυασμό με ισορροπημένη διατροφή ακρογωνιαίας σημασίας για τη διατήρηση της μυϊκής μάζας για να αποφευχθεί η έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας. (91)

Οι παχύσαρκοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν και αυτοί ευθραυστότητα παρά το παράδοξο της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Το παράδοξο έγκειται στο ότι τα παχύσαρκα άτομα διαθέτουν μεγαλύτερη μεταβολική εφεδρεία, επομένως μεγαλύτερη αντοχή στον έντονο καταβολισμό και τη φθίση, όπως τα τελευταία συναντώνται στην καρδιακή ανεπάρκεια και την ευθραυστότητα. Όμως συχνά οι ηλικιωμένοι υπέρβαροι ασθενείς εμφανίζουν τη λεγόμενη σαρκοπενική παχυσαρκία, έχοντας χαμηλή μυϊκή μάζα. (92)

Η σαρκοπενία είναι ένα φαινόμενο που επιτείνεται με την πρόοδο της ηλικίας αλλά και επιταχύνει αντίστροφα και τη γήρανση. Η σαρκοπενία θεωρείται ότι έχει διπλάσιο επιπολασμό στο γενικό πληθυσμό, σε σύγκριση με την ευθραυστότητα. Η σαρκοπενία και η ευθραυστότητα θεωρούνται μερικώς αναστρέψιμες καταστάσεις. Έχει δειχθεί από τους Gill και συνεργάτες ότι κάποιοι τέτοιοι ασθενείς κινούνται από το φάσμα της έντονης σε αυτό της λιγότερο έντονης ευθραυστότητας, αν και αυτή δεν είναι η συνήθης βιολογική πορεία. (93)

Ο Morley και συνεργάτες περιέγραψε ότι οι συννοσηρότητες της HF (ΧΝΝ, ΣΔ, ΧΑΠ, ΣΝ), επιταχύνουν την απώλεια της μυϊκής μάζας, καθώς εμπλέκονται πολλοί κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, όπως πολύ χαρακτηριστικά αυτός της φλεγμονής.

#### Στοιχεία μιας τυπικής φλεγμονώδης απάντησης:

- Έκθεση σε παράγοντες που διεγείρουν τη φλεγμονή, είτε εξωγενείς (μικροβιακοί ή μη),

είτε ενδογενείς (DAMPs)

- Αισθητήρες που αναγνωρίζουν τους παράγοντες αυτούς
- Μεσολαβητές της φλεγμονής (κυτταροκίνες, χημειοκίνες)
- Τους ιστούς που επηρεάζονται από τις κυτταροκίνες
- Στη συνέχεια οι ινοβλάστες διεγείρονται μέσω ανοσολογικών και μοριακών μηχανισμών της φλεγμονής και είναι τα κύρια παράγωγα κύτταρα της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (94)

#### Παθοφυσιολογία της Σαρκοπενίας:

- Η αντικατάσταση των μυϊκών ινών I από τις τύπου II προϋούσης της ηλικίας, οι οποίες είναι πιο επιρρεπείς στην ατροφία.
- Η ίνωση και η εναπόθεση λίπους στο μυϊκό ιστό
- Ο αυξημένος καταβολισμός πρωτεϊνών
- Η μείωση της πυκνότητας των τριχοειδών αγγείων, όπως και οι μιτοχονδριακές αλλοιώσεις.

Ο αυξητικός παράγοντας που ομοιάζει της ινσουλίνης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση της μυϊκής μάζας. Αντίστοιχο ρόλο επιτελεί και η τεστοστερόνη, η οποία διεγείρει την έκκριση IGF-1. Λόγω της φλεγμονής παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης και IGF, με αυξημένη ποσότητα κυκλοφορούντων κυτταροκινών (IL-1, IL-6, TNF-4, CRP) επί άσηπτης φλεγμονώδους απάντησης. Δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και αυξημένος καρδιακός θάνατος είναι απόρροια αλλοιώσεων του DNA επί έντονου οξειδωτικού stress με συνοδό παραγωγή ελεύθερων ριζών καθώς επίσης παρατηρείται αυξημένος ρυθμός απόπτωσης των μυϊκών κυττάρων μέσω του μηχανισμού συμπικονιτίνης-πρωτεάσης. (95,96)

Κύριο αίτιο της σαρκοπενίας είναι η μειωμένη σωματική δραστηριότητα, κύριο χαρακτηριστικό των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω και των συχνών επανανοσηλειών. Ειδικά τα άτομα με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, λόγω της μειωμένης τους δραστηριότητας και της μείωσης των επιπέδων των αναβολικών πρωτεϊνών εμφανίζουν έντονη σαρκοπενία. (80,97)

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια στο γενικό τους σύνολο, δε λαμβάνουν μέσω της διατροφής τους την κατάλληλη ποσότητα πρωτεϊνών και καθώς η καρδιακή ανεπάρκεια

σχετίζεται με ανορεξία, οδηγούμαστε στην κατάσταση της υποθρεψίας. Η σαρκοπενία εμφανίζεται στο 5-13% των ατόμων ηλικίας μεταξύ 60-70 ετών και φτάνει στο 50% στους ογδοντάχρονους. Επομένως είναι ένα γηριατρικό σύνδρομο, με πολυπαραγοντική αιτιολογία, όπως η υποθρεψία, ο καταβολισμός, η συστηματική φλεγμονή, οι ορμονολογικές διαταραχές, η διαταραχή προσφοράς οξυγόνου στους σκελετικούς μύες και η κυτταρική απόπτωση. (67,85)

#### -Ευθραυστότητα και αρτηριακή υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί την πιο συχνή συννοσηρότητα που συναντάται στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως. Αποτελεί τόσο θέμα υγείας όσο και οικονομικό πρόβλημα για τα συστήματα υγείας. Η διαδικασία της γήρανσης περιλαμβάνει μεταβολές που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της αρτηριακής υπέρτασης, όπως μειωμένη ελαστικότητα του αγγειακού τοιχώματος, μειωμένη συγκέντρωση ινών κολλαγόνου και ελαστικών ινών, οδηγώντας σε αυξημένη αγγειακή σκληρία. Στους γηραιούς ασθενείς η χρήση αντιυπερτασικής αγωγής θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή λόγω της πιθανής ανάπτυξης ορθοστατικής υπότασης και λόγω μείωσης της πίεσης άρδευσης του μυοκαρδίου και του εγκεφάλου, τα αγγεία των οποίων συχνά εμφανίζουν αθηρωματικές πλάκες. (98)

Η υποάρδευση και οι πτώσεις λόγω ορθοστατικής υπότασης συμβάλλουν και επιτείνουν το φαινότυπο της ευθραυστότητας μειώνοντας τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών. Σε συνδυασμό με την παρουσία πολλαπλών συννοσηροτήτων στα πλαίσια της καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και της ευθραυστότητας, η αντιυπερτασική αγωγή στους ασθενείς αυτούς αποτελεί πρόκληση. Η αυξημένη ηλικία επηρεάζει την φαρμακοκινητική των σκευασμάτων και σε συνδυασμό με τη μειωμένη λειτουργική εφεδρεία αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ηλικία επιδρά στην αιμάτωση του εγκεφάλου μειώνοντάς τη κατά 15% και σε συνδυασμό με το υποτασικό αποτέλεσμα εμφανίζεται έκπτωση των νοητικών λειτουργιών. (99) Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια ορθοστατικής υπότασης ενοχοποιούνται για αγγειακές βλάβες του εγκεφάλου και εγκεφαλικά επεισόδια. Στους εύθραυστους γηραιούς λοιπόν ασθενείς θα πρέπει να γίνονται συχνές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης. Ιδιαίτερα κατά τις απογευματινές ώρες, λόγω και του κερκαδιανού ρυθμού της πίεσης, θα πρέπει να είμαστε προσεκτικοί προς της χορηγήσεως αντιυπερτασικής αγωγής. Η πολυφαρμακία είναι ένα άλλο

μείζον θέμα για τους ασθενείς αυτούς. Τέλος η έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών εμποδίζει τη συμμόρφωση με την ενδεδειγμένη δοσολογία των αντιυπερτασικών φαρμάκων οδηγώντας είτε σε παράλειψη δόσεων, είτε στην επαναλαμβανόμενη λήψη δόσεων. Η αρτηριακή υπέρταση σχετίζεται με την ανάπτυξη και άλλων συννοσηροτήτων όπως η στεφανιαία νόσος, ο διαβήτης, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Επιπλέον πρέπει να συνυπολογιστεί και η παθοφυσιολογική συσχέτιση αρτηριακής υπέρτασης και ευθραυστότητας, όπως αυτή αναφέρεται σε πολλές βιβλιογραφικές μελέτες. Σε αυτές σημειώνεται ότι οι εύθραυστοι γηραιοί ασθενείς τείνουν να χρησιμοποιούν μεγαλύτερες δόσεις διουρητικών. Η αρτηριακή υπέρταση λοιπόν μέσω ποικίλων μονοπατιών επιτείνει την κλινική εικόνα της ευθραυστότητας δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο. (99) Αναφορικά με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης μελέτες δεν έχουν δείξει διαφοροποίηση στο βαθμό χρήσης τους μεταξύ εύθραυστων και μη εύθραυστων ασθενών. Επίσης αναφέρεται σε διπλή τυφλή μελέτη διάρκειας είκοσι εβδομάδων ότι η χρήση της περινδοπρίλης μπορεί να βελτιώσει την ικανότητα προς άσκηση σε ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης

#### -Σχέση ευθραυστότητας και κολπικής μαρμαρυγής:

Όσο ο πληθυσμός γερνάει αυξάνεται ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής. Από τη βιβλιογραφία περιγράφονται διάφοροι παράγοντες κινδύνου για την ευθραυστότητα του γηραιού πληθυσμού, όπως είναι η ηλικία, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, το κάπνισμα, οι διαταραχές του μεταβολισμού. Όλοι αυτοί οι παράγοντες σχετίζονται και με την παθογένεση της κολπικής μαρμαρυγής. Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή καρδιακή αρρυθμία και η επίπτωσή της κυμαίνεται από 0,7% στους ασθενείς ηλικίας πενήντα πέντε έως πενήντα εννέα ετών έως 17,8% στους άνω των ογδόντα πέντε ετών. Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει συσχέτιση μεταξύ ευθραυστότητας και κολπικής μαρμαρυγής. Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή συνήθως πάσχουν και από άλλες καρδιακές νόσους και εμφανίζουν υψηλά ποσοστά συννοσηροτήτων. Η κολπική μαρμαρυγή επίσης σχετίζεται με αυξημένο όγκο του αριστερού κόλπου, συστολική και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή η ευθραυστότητα συνδέεται με τον κίνδυνο εγκεφαλικού

επεισοδίου, την έντονη συννοσηρότητα, την πολυφαρμακία, τον κίνδυνο αυτόματων αιμορραγιών λόγω της αντιπηκτικής αγωγής και τις συχνές νοσηλείες. Τα εύθραυστα άτομα έχουν μειωμένο συχνά σωματικό βάρος και διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, παράγοντες που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όσους λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή.

#### -Ευθραυστότητα και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί μία από τις σημαντικότερες παθοφυσιολογικές παραμέτρους της ευθραυστότητας. Η μελέτη Toledo έδειξε σαφή συσχέτιση της ευθραυστότητας με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ως πρώιμη εκδήλωση της καρδιαγγειακής νόσου προϋούσης της ηλικίας. Το ενδοθήλιο όταν δυσπραγεί οδηγεί σε βλάβες οργάνων στόχων, όπως η καρδιά, οι νεφροί και ο εγκέφαλος, δημιουργώντας σταδιακή άθροιση συννοσηροτήτων. Επιπλέον σε κατάσταση stress ο οργανισμός αδυνατεί να αυξήσει την αιματική ροή στους σκελετικούς μύς αλλά και στον καρδιακό μυ, λόγω δυσπραγίας της μικροκυκλοφορίας, οδηγώντας σε δύσπνοια προσπάθειας και σταδιακή έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας. Παράλληλα, σε χρόνια βάση συντελείται η σταδιακή απώλεια μυϊκής μάζας. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία περιλαμβάνει την αγγειοσύσπαση και τη μειωμένη αιμάτωση των ιστών, ως επιφαινόμενα. Έτσι συντελεί στην αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας, στη διαταραχή της στεφανιαίας κυκλοφορίας, καθώς και στην αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων. Η έλλειψη NO στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με πρώιμη αθηρωματική νόσο και καρδιακή υπερτροφία. Επιπρόσθετα η χαμηλή αυτή βιοδιαθεσιμότητα ενεργοποιεί νευροορμονικούς μηχανισμούς φλεγμονής, όπως τις κυτοκίνες, τις προσταγλανδίνες και τις κατεχολαμίνες, επιτείνοντας το οξειδωτικό stress και την παραγωγή ελευθέρων ριζών. Ο βαθμός ενδοθηλιακής δυσπραγίας έχει αξιολογηθεί από πολλούς μελετητές, ως παράγοντας κινδύνου για αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια. (78,89)

#### -Σχέση ευθραυστότητας και φλεγμονής:

Καθώς ο οργανισμός γηράσκει, το ανοσοποιητικό φθίνει και συντηρεί μία διαρκή φλεγμονώδη

απάντηση, η οποία είναι συνώνυμη της γήρανσης. Αυτή η κατάσταση σχετίζεται με υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων κυτταροκινών και οδηγούν σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ο αυξημένος τίτλος λευκών αιμοσφαιρίων σχετίζεται με έντονη συστηματική φλεγμονή, προϋπόθεση της ηλικίας αυξάνονται τα επίπεδα IL-6, μίας σημαντικής προφλεγμονώδους κυτοκίνης που σχετίζεται με πολλές παθοφυσιολογικές καταστάσεις, όπως η αθηρωμάτωση και η σαρκοπενία, επιτείνοντας τη συνολική θνησιμότητα. Σύμφωνα με μελέτη των Ferrucci και συνεργάτες οι γηραιοί ασθενείς με υψηλά επίπεδα IL-6 είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας και ευθραυστότητα, όπως και μειωμένη μυϊκή μάζα.

Αυξημένα επίπεδα TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, οδηγούν σε ίνωση (ακόμη και στον καρδιακό μυ με διαταραχές Ca<sup>2+</sup>) με αποτέλεσμα διαταραχή της διατασιμότητας του καρδιακού μυός και απώλεια της συνολικής μυϊκής μάζας, οδηγώντας στο φαύλο κύκλο της καχεξίας και της έκπτωσης της λειτουργικής ικανότητας.

#### -Σχέση ευθραυστότητας και έκπτωση της νοητικής λειτουργίας

Υπάρχει ένα μοντέλο για τον ορισμό της ευθραυστότητας όπου εκτός της διαταραχής της φυσιολογίας του οργανισμού λαμβάνεται υπόψιν και η ψυχοκοινωνική επίδραση της έκπτωσης της λειτουργικότητας.

Από την άλλη η ευθραυστότητα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για έκπτωση των νοητικών λειτουργιών και υπάρχουν ομοιότητες στις εκφράσεις του συνδρόμου με τη νόσο Alzheimer. Ο μηχανισμός παθογένεσης είναι η διαταραχή της αγγειακής λειτουργίας του εγκεφάλου. Η ανοϊκή συνδρομή αγγειακής αιτιολογίας στα εύθραυστα άτομα συντελείται λόγω αυξημένης επίπτωσης της αρτηριακής πίεσης, της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της κολπικής μαρμαρυγής, που αυτά εμφανίζουν (αριθμός συννοσηροτήτων).

Η αδυναμία αυτόνομης λειτουργικότητας επιτείνει το αίσθημα άγχους, ανικανότητας και επικείμενου θανάτου, οδηγώντας σε καταθλιπτική συνδρομή, η οποία με τη σειρά της επιτείνει την έκπτωση λειτουργικής ικανότητας. Με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη απώλεια όρεξης και την επιδείνωση της καχεξίας.

Ένα άλλο ζήτημα το οποίο αξίζει αναφοράς είναι η συνύπαρξη της ευθραυστότητας και της καταθλιπτικής συνδρόμης. Συχνά προϋπόθεση της ηλικίας, ο επιπολασμός των δύο αυτών

οντοτήτων αυξάνει και η εκδηλωμένη συμπτωματολογία της μίας αλληλεπικαλύπτεται με την άλλη. Και οι δύο διαγνώσεις οδηγούν σε αυξημένη θνησιμότητα, έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας και των νοητικών λειτουργιών. Υπάρχουν διάφορα μοντέλα για την περιγραφή και τον ορισμό της ευθραυστότητας, τα οποία συνοψίζονται στα εξής:

α) Σύνολο ασθενειών και ψυχοκοινωνικών καταστάσεων που οδηγούν στον περιορισμό της αυτόνομης λειτουργικότητας,

β) Σύνολο ελλειμμάτων όσον αφορά στη φυσιολογία, τη θρέψη, τη διάνοια και την αισθητική ικανότητα και

γ) Μοντέλο βιολογικό που περιλαμβάνει το αίσθημα εξουθένωσης, το βραδυψυχισμό και την αδυναμία αυτόνομης εκτέλεσης δραστηριοτήτων στην καθημερινότητα.

Όμως και η συχνά συνυπάρχουσα κατάθλιψη μπορεί να οδηγήσει σε αντίστοιχη δυσλειτουργικότητα του ατόμου. Μόνο που η καταθλιπτική συνδρομή είναι μία δυνητικά αναστρέψιμη κατάσταση (Hsing –YiChangetal the co-Occurrence of Frailty).

Η κατάθλιψη ως διαταραχή άγχους έχει συσχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Επίσης έχει αναδειχθεί, σύμφωνα και με τον παραπάνω μηχανισμό σε προγνωστικό παράγοντα επανεισαγωγών για τους ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς συνυπάρχει με τη γενικευμένη διαταραχή άγχους και σχετίζεται ισχυρά με την έκπτωση της νοητικής λειτουργίας. Αξίζει να αναφερθεί χαρακτηριστικά ότι το 50% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν άγχος και 13% έχουν γενικευμένη αγχώδη διαταραχή.

## **Επιδημιολογία:**

Η καρδιακή ανεπάρκεια και η ευθραυστότητα αυξάνονται με την αύξηση της ηλικίας. 1% του πληθυσμού στα 65% εμφανίζει καρδιακή ανεπάρκεια, με το ποσοστό να διπλασιάζεται σε κάθε επιπλέον δεκαετία ζωής.

Ο Vitale και συνεργάτες ανέφεραν ότι το 79% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζει ευθραυστότητα, ανεξάρτητα από το στάδιο κατά NYHA. (100) Η ευθραυστότητα συνδέεται με



κατάθλιψη, καθώς και αλληλεπικαλύπτεται με την ανοϊκή συνδρομή. Το 80% των ασθενών με HF είναι άνω των εξήντα πέντε ετών. Νευροορμονικοί, μεταβολικοί, ανοσολογικοί και μυοσκελετικοί μηχανισμοί οδηγούν στην έντονη καταβολική φάση του συνδρόμου ευθραυστότητας και τη φθίση της καρδιακής ανεπάρκειας. Η καχεξία δεν οδηγεί μόνο σε έκπτωση της λειτουργικότητας αλλά και σε ψυχικό μαρασμό, με αποτέλεσμα ο ασθενής να αδυνατεί να συμμορφωθεί με την ενδεδειγμένη θεραπεία και να αδυνατεί να αξιολογήσει τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, ώστε να προσαρμόσει τη δοσολογία της διουρητικής αγωγής.

Οι Cacciatore και συνεργάτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με HFrEF και ευθραυστότητα εμφάνιζαν σημαντικά ποσοστά θνησιμότητας. Η καχεξία επίσης σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα, σε αντίθεση με τα άτομα με μεγαλύτερες τιμές δείκτη μάζας σώματος.

Οι γηραιοί ασθενείς παρουσιάζουν διαφόρους βαθμούς ευθραυστότητας ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο ορισμό και τους δείκτες. Σε μετανάλυση 21 ερευνών σε άτομα ηλικίας άνω των εξήντα πέντε ετών φάνηκε επιπολασμός της ευθραυστότητας της τάξης του 10% ενώ έως και 15% των ατόμων εμφάνιζε κάποιο στοιχείο που παραπέμπει στο συγκεκριμένο φαινότυπο. Το ποσοστό αυτό αυξάνει με την ηλικία, ενώ είναι μεγαλύτερο στις γυναίκες και στα άτομα που διαμένουν σε ιδρύματα. Είναι τρεις φορές μεγαλύτερος ο επιπολασμός στους πάσχοντες από καρδιαγγειακά νοσήματα σε σχέση με τους μη πάσχοντες. Στη μελέτη καρδιαγγειακής υγείας φάνηκε ότι τα εύθραυστα άτομα είναι πιο πιθανό να πάσχουν με κάποια υποκλινική μορφή καρδιαγγειακής νόσου. Χαρακτηριστικά παρουσιάζεται η ευθραυστότητα στο 20% των ασθενών άνω των 65 ετών που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική και σε 27% των ασθενών άνω των 70 ετών με σημαντική στεφανιαία νόσο. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το ποσοστό επιπολασμού μεταξύ των ατόμων με καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς η νόσος αυτή μειώνει την ικανότητα προς άσκηση επιδεινώνοντας την ευθραυστότητα και τα άτομα αυτά είναι πιο επιρρεπή στις πτώσεις εξ ιδίου ύψους. Οι εύθραυστοι ασθενείς με στεφανιαία νόσο έχουν χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τους μη εύθραυστους. Στους 628 ασθενείς άνω των εξήντα πέντε ετών που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική η θνησιμότητα έφθασε το 28% στους εύθραυστους, όπως αυτοί διαπιστώθηκαν με τα κριτήρια του Fried. (101) Η ευθραυστότητα, η ποιότητα ζωής και η συννοσηρότητα είναι έννοιες αλληλένδετες που επηρεάζουν την έκβαση των ασθενών. Η ευθραυστότητα αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη για τη θνησιμότητα ασθενών με χρόνια

καρδιακή ανεπάρκεια. Αναφορικά με ασθενείς που εισάγονται λόγω παρόξυνσης καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, απλές μετρήσεις της λειτουργικής τους ικανότητας σχετίζονται με τη διάρκεια της νοσηλείας, τον αριθμό των επανεισαγωγών και τον αριθμό των θανάτων.

Σε ασθενείς που παραπέμπονται για καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις η ευθραυστότητα συνδέεται με αυξημένα ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας καθώς και μεγαλύτερης διάρκειας προσπάθεια αποκατάστασης.

Επομένως η διαπίστωση της ευθραυστότητας είναι σημαντική για την ίδια τη φροντίδα του ασθενούς. Τα εύθραυστα άτομα χρήζουν εντατικότερης παρακολούθησης και συχνά πεθαίνουν ύστερα από επιτυχημένες επεμβάσεις. Τα συμβατικά μοντέλα πρόγνωσης κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς συχνά ωχριούν. Ειδικά για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η ευθραυστότητα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για επισκέψεις στο Τμήμα Επειγόντων και τις επανεισαγωγές.

Συχνά λοιπόν εύθραυστοι ασθενείς δεν υποβάλλονται σε καρδιακούς καθετηριασμούς ή καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Αυτό το θέμα εγείρει και θέματα βιοηθικής καθώς είναι αμφίβολο κατά πόσοθα επωφεληθούν οι συγκεκριμένοι ασθενείς από παρεμβάσεις. Παρεμβάσεις ώστε να μειωθεί η ευθραυστότητα.

Σύμφωνα με την ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας από τους Pandley και συνεργάτες η εφαρμογή εργαλείου διαπίστωσης της ευθραυστότητας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και με μεγάλη ηλικία βοηθάει στη διαστρωμάτωση κινδύνου στην καθημερινή ιατρική πράξη και μπορεί να οδηγήσει στην ανάδειξη καινούργιων θεραπευτικών τεχνικών με στόχο τη βελτίωση της πρόγνωσης. (67,93)

Η αλληλοεπικάλυψη ευθραυστότητας και καρδιακής ανεπάρκειας είναι σύνθετο φαινόμενο, καθώς πάνω από 75% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι άνω των 65 ετών. Οεπιπολασμός της ευθραυστότητας διαφέρει σημαντικά ανάλογα με ποιο εργαλείο / δείκτη χρησιμοποιούμε για την ανίχνευσή της. Διάφορα εργαλεία ποσοτικοποίησης της ευθραυστότητας περιλαμβάνουν και ψυχοκοινωνικούς παράγοντες. Κανένα εργαλείο δεν έχει μελετηθεί επαρκώς ή έχει ελεγχθεί η καταλληλότητά του, ειδικά για τους ασθενείς με καρδιακή

ανεπάρκεια.

Ο επιπολασμός της ευθραυστότητας κυμαίνεται μεταξύ 4 και 7% των καρδιολογικών ασθενών, μεγαλύτερος στο γυναικείο πληθυσμό και αυξάνει σημαντικά μετά την ηλικία των ογδόντα ετών. Η κατάσταση προ ευθραυστότητας, που δεν πληροί όλα τα κριτήρια του συνδρόμου της ευθραυστότητας, είναι μία κατάσταση που πρέπει να ευαισθητοποιεί το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και ανιχνεύεται σε ποσοστό 28-44%. Η ευθραυστότητα είναι ένα σύνδρομο φθίσης που οφείλεται σε συνδυασμό παραγόντων, όπως η μειωμένη άσκηση, η ηλικία, η υποθρεψία, η χρόνια φλεγμονή μέσω ανοσολογικών μηχανισμών. Επομένως μία δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες, η θεραπευτική άσκηση αποτελούν προγράμματα που αν εφαρμοστούν σε άτομα με προ-ευθραυστότητα έχουν ευεργετικά αποτελέσματα. Η αναιμία, η έλλειψη βιταμίνης D, η φλεγμονή, η αντίσταση στην ινσουλίνη, το οξειδωτικό stress, η μείωση της μυϊκής μάζας και διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος δημιουργούν συνθήκες που οδηγούν στη μείωση της αυτόνομης λειτουργικής ικανότητας.

Στη μεγάλη μελέτη TRILOGY ACS που περιλάμβανε 4. 671 ασθενείς, άνω των εξήντα πέντε ετών, 25% των συμμετεχόντων βρίσκονταν στο στάδιο της προ-ευθραυστότητας και το 5% παρουσίαζαν ευθραυστότητα, σύμφωνα με τα κριτήρια του Fried.

Οι εύθραυστοι ασθενείς ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιαγγειακό θάνατο. Τέλος η ευθραυστότητα αποτελεί ισχυρό προγνωστικό θνησιμότητας και νοσηρότητας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Μία σχετική μελέτη ανέδειξε ότι οι εύθραυστοι ασθενείς έχουν 35% πιθανότητα να αποταθούν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και 19% για εισαγωγή. Σε μελέτη των Ekerstad και συνεργατών ασθενείς με NSTEMI που εμφανίζουν ευθραυστότητα έχουν αυξημένη ενδονοσοκομειακή και εξωνοσοκομειακή, εντός μηνός, θνησιμότητα και παρατεταμένη νοσηλεία. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναδειχθεί αναφορικά και με ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Η μελέτη των Denfeld και συνεργατών κατέληξε ότι ο επιπολασμός της ευθραυστότητας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια φθάνει το 44,5%. Ουσιαστικά η καρδιακή ανεπάρκεια επιτείνει ή οδηγεί στην ευθραυστότητα μειώνοντας, λόγω χαμηλής αιματικής ροής και υπερκαταβολισμού πρωτεϊνών, τη μυϊκή μάζα και επιτείνοντας τη δυσανεξία στην άσκηση.

Οι Sundermann και συνεργάτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς

που πεθαίνουν τον πρώτο χρόνο μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό ευθραυστότητας.

Η προ ευθραυστότητα, η οποία δυνητικά είναι αναστρέψιμη έχει κι αυτή προγνωστικό χαρακτήρα για καρδιαγγειακά συμβάματα.

Ο Purser και συνεργάτες κατέδειξαν ότι 27% έως 50% των ηλικιωμένων ασθενών που εισάγονται σε καρδιολογική κλινική εμφανίζουν ευθραυστότητα.

Στη μελέτη FrailtyABC'S διαπιστώθηκε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς μεγαλύτεροι των εβδομήντα ετών που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή καρδιοχειρουργική επέμβαση για βαλβιδική νόσο παρουσιάζουν στο 46% ευθραυστότητα, όπως διαπιστώνεται από την ταχύτητα βάδισης 5 m η οποία ήταν πάνω από 6 sec. Το να προσθέτουν οι ερευνητές το κριτήριο της ταχύτητας βάδισης στο μοντέλο πρόβλεψης STS ήταν σημαντικό για την πρόγνωση κινδύνου.

Ο Afilalo και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι η χαμηλή ταχύτητα βάδισης προεγχειρητικά διπλασιάζει ή και τριπλασιάζει το διεγχειρητικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, πέραν του μοντέλου πρόγνωσης eugoscore.

Η εισαγωγή εύκολα μετρήσιμης παραμέτρου όπως η ταχύτητα βάδισης των πέντε μέτρων είναι ένα βήμα προς τη σωστή κατεύθυνση του καθορισμού του κινδύνου και της πρόγνωσης των καρδιοχειρουργικών ασθενών σύμφωνα με τους Yangawa και συνεργάτες.

Μία συστηματική μεταανάλυση είκοσι μελετών όπου έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικά εργαλεία έδειξε ότι η ευθραυστότητα λειτουργεί προγνωστικά για τη θνησιμότητα και τις επανεισαγωγές σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Επίσης σε μελέτη χρήσης συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας διαπιστώθηκε ότι οι εύθραυστοι ασθενείς παρουσίαζαν πολύ φτωχότερη πρόγνωση.

Επειδή συχνά τα γηριατρικά σύνδρομα της σαρκοπενίας και της ευθραυστότητας συνυπάρχουν και αλληλοεπικαλύπτονται οι ερευνητές προσπαθούν να διακρίνουν τις δύο οντότητες και να καταλήξουν ποια προηγείται της άλλης. Αναφέρεται ότι η απώλεια της μυϊκής μάζας προηγείται της ευθραυστότητας, ένα συστατικό στοιχείο της οποίας είναι η μείωση της μάζας σώματος και τελικά συντελείται η μειωμένη λειτουργική ικανότητα και ταχύτητα βάδισης συμβάλλοντας στην αυξημένη επίπτωση της νοσηρότητας προϋούσης της ηλικίας.

Υπάρχει μία σαφής σχέση μεταξύ της γήρανσης, της καρδιακής ανεπάρκειας και της

ευθραυστότητας. Όλες οι παραπάνω καταστάσεις συνδέονται με αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF, CRP), επομένως επικρατεί ένα κοινό παθογενετικό μονοπάτι άσηπτης φλεγμονής.

Η αλληλοεπικάλυψη καθιστά συχνά δύσκολο να διακρίνουμε ποια συμπτώματα προέρχονται από την καρδιακή ανεπάρκεια και ποια από τη διαδικασία της γήρανσης και το σύνδρομο ευθραυστότητας. Επίσης είναι συχνά δύσκολο να διακρίνουμε αν η ευθραυστότητα είναι ένα ανεξάρτητο κλινικό σύνδρομο ή το αποτέλεσμα συσσώρευσης συννοσηροτήτων σε συνδυασμό με τη γήρανση του οργανισμού.

Η ευθραυστότητα και η καρδιακή ανεπάρκεια συνυπάρχουν περιλαμβάνοντας τις συννοσηρότητες, τη γήρανση και τη μειωμένη μυϊκή μάζα ως κοινά χαρακτηριστικά. Παρά τη σημασία της ευθραυστότητας δεν υπάρχει στανταρισμένη μέθοδος προσδιορισμού αυτής. Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με διαταραγμένη σύσταση των σκελετικών μυών που οδηγεί σε διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας.

Πάνω από τους μισούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως με αποτέλεσμα να εμφανίζουν αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας κατά την άσκηση παρά το διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως. Η χρήση των νατριουρητικών πεπτιδίων προτείνεται και στις κατευθυντήριες οδηγίες της καρδιακής ανεπάρκειας. Σύμφωνα με τα όρια των νατριουρητικών πεπτιδίων, τα οποία προτείνονται, μέχρι και το ένα τρίτο των ασθενών HFpEF έχουν χαμηλότερα επίπεδα. Το ίδιο συμβαίνει και με τους παχύσαρκους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Σύμφωνα με μελέτη των Flint και συνεργατών τα επίπεδα BNP κατά την εισαγωγή και το εξιτήριο των ασθενών σχετίζονται με την πιθανότητα επανεισαγωγής εντός των επόμενων τριάντα ημερών. Το επίπεδο BNP κατά το εξιτήριο παρουσιάζει τη μεγαλύτερη συσχέτιση με την πιθανότητα επανεισαγωγής.

Καταλήγοντας παρατηρείται ότι η συσχέτιση μεταξύ ευθραυστότητας και καρδιακής ανεπάρκειας είναι δεδομένη, αν σκεφτούμε ότι και οι δύο οντότητες εμφανίζονται σε υψηλά ποσοστά καθώς αυξάνει η ηλικία του πληθυσμού. Είναι λοιπόν σημαντικό να μελετηθεί η ευθραυστότητα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως, που είναι ο συχνότερος τύπος καρδιακής ανεπάρκειας μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών.



# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσα μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως είναι μία συχνή διαταραχή με πολύπλοκη παθοφυσιολογία, έναν ετερογενή φαινότυπο. Το 50% των ασθενών με HFpEF εισάγονται στο νοσοκομείο, Περίπου το 20% εισάγονται λόγω παρόξυνσης που οφείλεται σε εξωκαρδιακά αίτια. Επομένως οι θεραπευτικές παρεμβάσεις θα πρέπει να στοχεύουν στη μείωση των εισαγωγών και των επανεισαγωγών. (102)

Τα άτομα που εισάγονται πρέπει να συμπεριλαμβάνονται σε κλινικές μελέτες και θα πρέπει να παρακολουθούνται εντατικά ώστε να διαπιστωθούν ποιοι παράγοντες οδηγούν σε παρόξυνση της καρδιακής ανεπάρκειας. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον θα πρέπει να δοθεί στη διαχείριση καρδιακών και μη καρδιακών συννοσηροτήτων.

Προς αυτή την κατεύθυνση μελετάται εκτενώς όπως και στο πλαίσιο της μελέτης TOPCAT η ευθραυστότητα σε σχέση με την πιθανότητα επανεισαγωγής, θανάτου ή επιδείνωσης της κλινικής συμπτωματολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας με κλάσμα εξωθήσεως μεγαλύτερο ή ίσο 40%. Η ευθραυστότητα συνδυάζεται με έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, υποθρεψία και μείωση της λειτουργικής ικανότητας. Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν έχει ποσοτικοποιηθεί η ευθραυστότητα μεταξύ των καρδιαγγειακών ασθενών με το δείκτη SOF, ενώ έχει εφαρμοστεί εκτενώς ο δείκτης Fried (65,74) ο οποίος είναι πιο πολύπλοκος για την καθημερινή εφαρμογή. Επίσης δεν έχει μελετηθεί η σχέση ευθραυστότητας και σύνθετου καταληκτικού σημείου θανάτων, επανεισαγωγών, κλινικής επιδείνωσης κατά την ευάλωτη περίοδο των 90 ημερών μετά το εξιτήριο.

Στο γηράσκοντα πληθυσμό με καρδιακή ανεπάρκεια υπάρχει αύξηση των εξωκαρδιακών νοσηροτήτων που μπορεί να δυσχεράνει τη διαχείριση ασθενών, να οδηγήσει σε χρήση πολλαπλών σκευασμάτων και σε αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Μεταξύ αυτών των συννοσηροτήτων σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η ευθραυστότητα ως σύνδρομο με μειωμένη λειτουργική εφεδρεία και αναφέρεται ότι η συνύπαρξη των δύο οντοτήτων σε ποσοστό 15-74%. (103)



## Σκοπός

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι να αναδειχθεί η σχέση μεταξύ της της ευθραυστότητας καθώς και της μειωμένης λειτουργικής ικανότητας με την έκβαση της καρδιακής ανεπάρκειας με μετρίως επηρεασμένο ή/και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας και ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 65 ετών αναφορικά με την ένταση της συμπτωματολογίας, τον αριθμό των θανάτων και των επανανοσηλειών στην τρίμηνη ευάλωτη περίοδο. Επιπλέον στόχος είναι να δειχθεί κατά πόσο επιδρά ο αριθμός των συννοσηροτήτων στην πρόγνωση των ασθενών καθώς επίσης και πόσο καλός είναι ο βαθμός συσχέτισης μεταξύ της κλίμακας Fried και του εργαλείου SOF για τη διαπίστωση της ευθραυστότητας. (34,46,75)

## Υλικό και Μέθοδος

Από τον Σεπτέμβριο του 2017 έως τον Σεπτέμβριο του 2020 συγκεντρώθηκε το δείγμα 193 ασθενών που εισήχθησαν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας με μετρίως μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας μεγαλύτερο ή ίσο του 40% και ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 65 ετών, ως πρωτοδιάγνωση αυτή ή ως παρόξυνση. Πέραν της κλινικής εικόνας αξιολογήθηκαν κατά την εισαγωγή υπερηχογραφοειδείς της αριστερής κοιλίας σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Υπερηχογραφικής Εταιρίας καθώς και μετρήσεις της επιμήκους παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Η μέτρηση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας έγινε με τη μέθοδο Simpson κατά την εισαγωγή των ασθενών με συσκευή Vivid 7. Καταγράφηκαν όλα τα δημογραφικά στοιχεία, έγινε η αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας του βαθμού ευθραυστότητας, καθώς και ανάλυση των συννοσηροτήτων κατά την εισαγωγή. Στο τέλος του τριμήνου μετά το εξιτήριο έλαβε χώρα δεύτερη επίσκεψη όπου αναδρομικά ελέγχθηκε η πορεία της νόσου με αριθμό θανάτων, επανεισαγωγών, αλλά και ερώτημα αυτοαξιολόγησης της κλινικής συμπτωματολογίας της δύσπνοιας και καταγραφή της αύξησης ή μη της λαμβανόμενης διουρητικής αγωγής μέσω προσωπικής συνέντευξης. Για όσους δεν ήταν εφικτό έγινε τηλεφωνική συνέντευξη. Τέλος έγινε αιμοληψία κατά το εξιτήριο και 90 ημέρες μετά το εξιτήριο για μέτρηση των επιπέδων BNP δεδομένου ότι τιμές μεγαλύτερες των 400 pg/ml σχετίζονται σύμφωνα με τη βιβλιογραφία με μεγαλύτερα ποσοστά επανεισαγωγών. Κατά τη νοσηλεία και συγκεκριμένα τη δεύτερη ή τρίτη μέρα αυτής, αναλόγως της κατάστασης της πνευμονικής

αποσυμφόρησης, προσδιορίστηκε ο βαθμός ευθραυστότητας του ασθενούς. Εξαιρέθηκαν από την παρούσα μελέτη καρκινοπαθείς τελικού σταδίου (με γενικευμένη νόσο), νεφροπαθείς με  $GFR < 15 \text{ ml/min}$  που είχαν ενταθεί σε πρόγραμμα τεχνητού νεφρού ή ξηράς κάθαρσης, άτομα με ανοϊκή συνδρομή (MINI MENTAL SCORE  $< 18$ , όπως αναφέρεται στη μελέτη Cardiovascular Health Study) καθώς και ασθενείς με νόσο Πάρκινσον δεδομένου ότι οι τελευταίοι έχουν περιορισμένη κινητικότητα. Κοινώς αποδεκτά εργαλεία μέτρησης της ευθραυστότητας είναι τα κριτήρια Friedπου περιλαμβάνουν

A) Μη σκοπούμενη απώλεια σωματικού βάρους που είναι μεγαλύτερη η ίση του 5% το τελευταίο έτος ή είναι πάνω από 4,5 κιλά

B) Περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας που διαπιστώνεται μέσω ερωτήματος και επιδέχεται τις απαντήσεις ι) κανένας ιι) ελαφρύς και ιιι) σοβαρός

Από τη βιβλιογραφία μπορεί να μετρηθεί και ως λιγότερο από 2,5 ώρες φυσικής δραστηριότητας (π. χ. βόδην, άρση βαρέων αντικειμένων) εβδομαδιαίως για τους άντρες και 2 ώρες για τις γυναίκες

Γ) Η εξάντληση η οποία διαπιστώνεται μέσω της ερώτησης πόσες μέρες την εβδομάδα νιώθετε ότι δεν έχετε άλλες δυνάμεις ώστε να ανταπεξέλθετε με πιθανές απαντήσεις

-Σπάνια ( $< 1$  ημ. /εβδομάδα)

-1 έως 2 ημέρες/εβδομάδα

-Περιστασιακά (3-4 ημέρες/εβδομάδα)

-Τις περισσότερες (5-7 ημέρες/εβδομάδα)

Οι δυο τελευταίες απαντήσεις συνιστούν θετικό το κριτήριο αυτό

Δ) Μυϊκή δύναμη μελετώμενη με δυναμόμετρο Saeahansqueeze. Θετικό κριτήριο θεωρείται άσκηση δύναμης μικρότερης από το 20% της προβλεπόμενης για το φύλο, την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος.

Ε) Χρόνος βάρδισης 4 μ. , με θετικό κριτήριο άνω των 6 δευτερολέπτων

Με 3 και περισσότερα θετικά κριτήρια περιγράφεται ο ασθενής ως εύθραυστος, με 1-2 σε κατάσταση προ ευθραυστότητας και 0 χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας. Η έλλειψη δυναμομέτρου και η δυσκολία αναπαραγωγιμότητας του δείκτη αυτού καθιστά ανάγκη την εφαρμογή εναλλακτικά του πιο απλά εφαρμόσιμου δείκτη SOF. Ο τελευταίος σύμφωνα με

μελέτες δεν υστερεί σεπρογνωστική αξία σε σχέση με το δείκτη Fried αναφορικά με τα αρνητικά συμβάματα, τον αριθμό εισαγωγώνκαι τη θνησιμότητα. Δεν περιλαμβάνει κριτήριο που να αφορά την ταχύτητα βάδισης.

Επίσης χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο SOF για τη διαπίστωση της ευθραυστότητας των ασθενών το οποίο περιλαμβάνει.

A) Μη ηθελημένη απώλεια βάρους πάνω από 5 κιλά το τελευταίο τρίμηνο

B) Αδυναμία έγερσης από καθιστή θέση σε καρέκλα χωρίς βοήθεια της κουπαστής 5 συνεχόμενες φορές. Σύμφωνα με μελέτες τα άτομα τα όποια χρειάζονται πάνω από 13,5 δευτερόλεπτα για να σηκωθούν από την καρέκλα έχουν αυξημένη ευθραυστότητα.

Γ) Μειωμένο επίπεδο ενέργειας (αίσθημα κατάρρευσης όπως διαπιστώνεται με ερώτηση επαναξιολόγησης)

Το άτομο με μηδέν κριτήρια από τα παραπάνω δε θεωρείται εύθραυστο, με 1 κριτήριο θετικό βρίσκεται σε κατάσταση προ ευθραυστότητας και με 2-3 κριτήρια θεωρείται εύθραυστο.

Η απώλεια σωματικού βάρους αποτελεί σημαντικό κριτήριο και συστατικό στοιχείο των δεικτών ευθραυστότητας. Η σαρκοπενία και η συνοδός καχεξία σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά αρνητικών συμβαμάτων και πτωχής πρόγνωσης μεταξύ των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπρόσθετα αυτό που λαμβάνεται υπόψιν στο φαινότυπο του Fried για την ευθραυστότητα είναι η μακροπρόθεσμη απώλεια βάρους ως ένα σταθερό μέτρο σταδιακής απίσχνασης. Γι' αυτό το σκοπό εξετάστηκε η απώλεια βάρους σε διάστημα 1 έτους ως ένα μέτρο της απώλειας μυϊκής μάζας που οδηγεί σε σαρκοπενία ή σαρκοπενική παχυσαρκία, έχοντας δυσμενή επίδραση στην πρόγνωση των ασθενών.

Στοχεύονταςστην αποφυγή της ανάδειξης τηςχρήσης διουρητικών σε συγχυτικό παράγοντατης απώλειας βάρους ως σημείο ευθραυστότητας, ερωτήθηκαν και ταξινομήθηκανοι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη αναλόγως με την τροποποίηση της διουρητικής τους αγωγής τοτρίμηνο μετά το εξιτήριο από την Καρδιολογική Κλινική. Τα άτομα εξετάστηκαν για τη μυϊκή τους μάζα με μέτρηση της περιμέτρου του βραχίονα και εφόσον αυτή η μέτρηση αντιστοιχεί σε μειωμένη μυϊκή μάζα, το εύρημα αυτό ενίσχυε το εύρημα της ευθραυστότητας.

Συγκεκριμένα σύμφωνα με το άρθρο των Brito και λοιπών τιμές μικρότερες του 22,5 cm σχετίζεται με BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup> ανεξαρτήτως ηλικίας και φύλου. Μεγαλύτερες τιμές περιμέτρου

σχετίζονται θετικά με τη λειτουργικότητα του ατόμου και με μικρότερα ποσοστά ευθραυστότητας, ενώ αντίθετα μικρές τιμές με αυξημένη θνησιμότητα.

Ο δείκτης Fried όπως προκύπτει από την ανάλυση των 5 σημείων του φαινοτύπου της ευθραυστότητας στη μελέτη Cardiovascular Health Study διχοτομεί τον πληθυσμό σε τρεις κατηγορίες και βρίσκει καλύτερη εφαρμογή σε άτομα που δεν φαίνονται από την πρώτη τους επαφή με το ιατρικό προσωπικό να είναι ανίκανα προς εκτέλεση βασικών δραστηριοτήτων της καθημερινότητας. (103) Λαμβάνει ως δεδομένο ότι η ευθραυστότητα οδηγεί σε ανικανότητα εκτέλεση βασικών δραστηριοτήτων της καθημερινότητας, όπως το ντύσιμο και η παρασκευή της τροφής. Αντίθετα η κλίμακα ευθραυστότητας όπως προκύπτει από την Καναδική Μελέτη Υγείας περιλαμβάνει στον ορισμό της τις συννοσηρότητες του ατόμου και την εκτίμηση της ικανότητας του ατόμου να εκτελεί βασικές δραστηριότητες. Αποτελείται από περισσότερα στοιχεία τα οποία αναλύονται και δρουν αθροιστικά, οδηγώντας στην περίπλοκη βιολογική κατάσταση που ονομάζεται ευθραυστότητα. Ουσιαστικά είναι ένα μέτρο που εκφράζει σε ποιο βαθμό το άτομο συγκεντρώνει ελλείματα και προβλήματα που το καθιστούν ευάλωτο και λιγότερο πιθανό να ανταπεξέλθει σε προκλήσεις τις καθημερινότητας. Συγκριτικά τόσο η κλίμακα ευθραυστότητας όσο και ο δείκτης Fried έχουν παρόμοια προγνωστική αξία για αρνητικά συμβάματα και θνησιμότητα. Μία μελέτη από Rockwood και λοιπούς ίσως να δείχνει ανωτερότητα της κλίμακας στην πρόγνωση της θνησιμότητας και στον προσδιορισμό της επίπτωσης της ευθραυστότητας. (65) Η βασική διαφορά μεταξύ των δύο εργαλείων είναι ότι ο δείκτης Fried εξετάζει την ευθραυστότητα ως φαινότυπο ενώ η κλίμακα ως μια κατάσταση υγείας που περιλαμβάνει συννοσηρότητες και ελλείματα. Ο δείκτης Fried βρίσκει ευρύτερη εφαρμογή σε ερευνητικό πράξη, εξαιτίας των λιγότερων στοιχείων που περιλαμβάνει, αν και δεν έχει την ίδια υψηλή προγνωστική αξία αναφορικά με τα άτομα που παρουσιάζουν προ-ευθραυστότητα και χρειάζεται μεγαλύτερη ίσως μελέτη σε διάφορους πληθυσμούς. Αντίθετα η κλίμακα που διαμορφώθηκε από δεδομένα της Καναδικής Μελέτης του πληθυσμού έχει καλύτερη κλινική εφαρμογή, περιλαμβάνει ουσιαστικά κλινικά στοιχεία και η χρήση της έχει καθιερωθεί στο Cambridge. Τα αποτελέσματα των δύο εργαλείων μέτρησης της ευθραυστότητας δεν παρουσιάζουν ταύτιση. Για όλους τους παραπάνω λόγους μελετήθηκε ο πληθυσμός της μελέτης και με τα δύο αυτά εργαλεία, τόσο με την κλίμακα ευθραυστότητας όσο και με το δείκτη

φαινοτύπου της ευθραυστότητας. (FRIED, SOF)

Τέλος στην προσπάθεια προσδιορισμού της κινητικότητας και της λειτουργικότητας του ατόμου που σχετίζεται με το βαθμό ευθραυστότητας χρησιμοποιήθηκε η εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης. Σύμφωνα με τη μελέτη των Boxer και λοιπών αποτελέσματα μικρότερα των 300 μ. σχετίζονται με αυξημένη ευθραυστότητα και θνησιμότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι ασθενείς της μελέτης ταξινομήθηκαν με βάση το φύλο τους, την ηλικιακή ομάδα (65-80 και μεγαλύτεροι των 80 ετών) και το κλάσμα εξωθήσεως (HFmrEF-ef:40-49 κ HFpEF-EF>ή 50%) και κατατάσσονταν ως εύθραυστοι, προ εύθραυστοι και μη εύθραυστοι. Στον ένα μήνα, στους δυο μήνες και στους 3 μήνες μετά το εξιτήριο αξιολογούνται τα εξής μέσω ερωτηματολογίου κατά τη διάρκεια των επισκέψεων

A) ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΠΑΝΕΙΣΑΓΩΓΩΝ

B) ΕΠΙΣΚΕΨΕΙΣ ΣΕ ΤΜΗΜΑ ΕΠΕΙΓΟΝΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Γ) ΘΑΝΑΤΟΣ

Δ) ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ ΣΥΜΦΩΝΑ Η΄ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Ε) ΕΠΙΠΕΔΑ BNP ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΑ ΤΟΥ 400 ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΟΥ ΤΡΙΜΗΝΟΥ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΠΟΣΟΣΤΑ ΕΠΑΝΕΙΣΑΓΩΓΩΝ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ Salvatore di Somma και λοιπών

Επιπρόσθετα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας γινόταν υπερηχογραφική μελέτη των ασθενών για προσδιορισμό δεικτών διαστολικής λειτουργίας (E/A, 'E, E/E και μέγιστη ταχύτητα ανεπάρκειας τριγλώχινας βαλβίδας) όπως περιγράφονται και στις οδηγίες αξιολόγησης της διαστολικής δυσλειτουργίας. Οι υπερηχογραφικοί αυτοί δείκτες χρησιμοποιούνται ως μέτρο της συμφόρησης του ασθενούς.

Παρακολούθηση μετά το εξιτήριο

Όλοι οι ασθενείς της μελέτης παρακολουθήθηκαν εκ νέου σε διάστημα 90 ημερών μετά το εξιτήριο για τους σκοπούς της μελέτης είτε με νέα επίσκεψη στο νοσοκομείο είτε σε εξωτερική βάση με τηλεφωνική συνέντευξη. Οι ασθενείς ερωτήθηκαν για το ενδεχόμενο της επανεισαγωγής τους σε νοσοκομείο ή αναζήτησης εκ νέου ιατρικής φροντίδας, καθώς και για την ανάγκη αύξησης της χορηγούμενης διουρητικής αγωγής. Η καταγραφή των θανάτων έγινε

μέσω της προσκόμισης πιστοποιητικού θανάτου ή τηλεφωνικών πληροφοριών από συγγενείς.

Καταληκτικά σημεία

Τα κύρια καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν α) η θνητότητα στις 90 ημέρες μετά το εξιτήριο β) ο αριθμός των επανεισαγωγών γ) αύξηση της χορηγούμενης δόσης διουρητικής αγωγής.

## Στατιστική ανάλυση

Αναφορικά με το μέγεθος του δείγματος της μελέτης, μια εκ των προτέρων ανάλυση της στατιστικής δύναμης (power) της μελέτης έδειξε ότι ένα δείγμα της τάξης των 190 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, εκ των οποίων το 25% θα ήταν μη εύθραυστοι θα απέδιδε ικανοποιητική στατιστική δύναμη να ανιχνεύσει μια ελάχιστη αύξηση 60% στη συμπληρωματική πιθανότητα (odds) να εμφανίσουν επανεισαγωγή στο νοσοκομείο μεταξύ ευθραύστων και μη ευθραύστων. Για τους υπολογισμούς ισχύος της μελέτης το σφάλμα τύπου I προκαθορίστηκε στο 0.05.

Όσον αφορά τη στατιστική ανάλυση με τη χρήση του κριτηρίου Kolmogorov-Smirnov ελέγχθηκαν οι κατανομές των ποσοτικών μεταβλητών ως προς την κανονικότητα της κατανομής τους. Για εκείνες που κατανέμονταν κανονικά χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) για την περιγραφή τους, ενώ για εκείνες που δεν κατανέμονταν κανονικά χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range). Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's  $\chi^2$  test ή το Fisher's exact test όπου ήταν απαραίτητο. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test ή το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ περισσότερων από δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός έλεγχος ανάλυσης διασποράς (ANOVA) ή το μη παραμετρικό κριτήριο Kruskal-Wallis. Για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με το θάνατο, την επανεισαγωγή, την ανάγκη για αύξηση διουρητικής αγωγής και την ύπαρξη υψηλών BNP τιμών έγινε ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) με τη διαδικασία διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) και προέκυψαν σχετικοί λόγοι (Odds ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ). Για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με το πλήθος επανεισαγωγών έγινε ανάλυση πολυωνυμικής λογαριθμικής παλινδρόμησης multinomial (logistic regression analysis) με τη διαδικασία διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) και προέκυψαν σχετικοί λόγοι (Odds ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για

την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22. 0.



## Αποτελέσματα

Το δείγμα αποτελείται από 193 ασθενείς, τα δημογραφικά στοιχεία των οποίων δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

		N	%
<b>Ηλικία, μέση τιμή (SD)</b>		78,6 (8,4)	
<b>Φύλο</b>	Άντρες	57	29,5
	Γυναίκες	136	70,5

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 78,6 έτη (SD=8,4 έτη). Η πλειονότητα των ασθενών ήταν γυναίκες, με το ποσοστό να είναι 70,5%.

85 ασθενείς εξαιρέθηκαν από τον αρχικό πληθυσμό των 278 ασθενών σύμφωνα με τα κριτήρια αποκλεισμού από το σχεδιασμό της μελέτης, ειδικότερα 52 άτομα λόγω άνοιας, 18 λόγω τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας, 15 λόγω κακοήθειας.

Στοιχεία για το ιστορικό των συμμετεχόντων δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

		N	%
<b>Συννοσηρότητα</b>	Όχι	2	1,0
	Ναι	191	99,0
<b>Ηλικία, μέση τιμή (SD)</b>		78,6 (8,4)	
<b>Αριθμός συνοδών νοσημάτων, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		4,1 (1,8)	4 (3 - 5)
<b>Στεφανιαία νόσος</b>	Όχι	114	59,1
	Ναι	79	40,9
<b>Αρτηριακή υπέρταση</b>	Όχι	27	14,0
	Ναι	166	86,0
<b>Σακχαρώδης διαβήτης</b>	Όχι	56	29,0
	Ναι	137	71,0
<b>ACE</b>	Όχι	27	14,0
	Ναι	166	86,0
<b>Στατίνες</b>	Όχι	111	57,5
	Ναι	82	42,5

Σχεδόν όλοι οι συμμετέχοντες (99,0%) είχαν κάποια συννοσηρότητα, με διάμεσο αριθμό νοσημάτων το 4 (ενδ. εύρος: 3-5). Συγκεκριμένα, το 40,9% των ασθενών έπασχε από στεφανιαία νόσο, το 86,0% από αρτηριακή υπέρταση και το 71,0% από σακχαρώδη διαβήτη. Το 86,0% των ασθενών έπαιρνε ACE και το 42,5% στατίνες.

## Σύγκριση ευθραυστότητας μεταξύ αντρών και γυναικών

Στον ακόλουθο πίνακα δίνονται τα ποσοστά ευθραυστότητας αντρών και γυναικών.

		Φύλο				P Pearson's x2 test
		Αντρες		Γυναίκες		
		N	%	N	%	
<b>Κριτήριο FRIED</b>	Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας/ Κατάσταση προ ευθραυστότητας	9	15,8	34	25,0	0. 161
	Εύθραυστος ασθενής	48	84,2	102	75,0	
<b>Δείκτης SOF</b>	Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας/ Κατάσταση προ ευθραυστότητας	10	17,5	38	27,9	0. 127
	Εύθραυστος ασθενής	47	82,5	98	72,1	

Παρόμοια ήταν τα ποσοστά ευθραυστότητας αντρών και γυναικών.

## ΕΝΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΠΙΝΑΚΩΝ

Στον παρακάτω πίνακα δίνονται στοιχεία που αφορούν στην κατάσταση των ασθενών.

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>AF</b>	Όχι	134	69,4
	Ναι	59	30,6
<b>6-λεπτη δοκιμασία βάδισης (μέτρα), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		316,2 (96,5)	297 (270 - 350)
<b>6-λεπτηδοκιμασία βάδισης (μέτρα)</b>	<300	97	50,3
	>=300	96	49,7
<b>Κλάσμα εξώθησης (%), μέση τιμή (SD)</b>		49,6 (6,2)	
<b>Κλάσμα εξώθησης (%)</b>	40-49%	78	40,4
	>=50%	115	59,6
<b>Περίμετρος βραχίονα, μέση τιμή (SD)</b>		24,0 (6,3)	
<b>BNP, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		460,6 (202,5)	470 (310 - 570)
<b>BNP</b>	<=400	64	33,2
	>400	129	66,8

Η μέση απόσταση βάδισης στην 6λεπτη δοκιμασία ήταν 316,2 μέτρα (SD=96,5 μέτρα). Το 49,7% των ασθενών περπάτησε τουλάχιστον 300 μέτρα στα 6 λεπτά. Το μέσο κλάσμα εξώθησης ήταν 49,6% (SD=6,2%) και το 59,6% είχε τουλάχιστον 50% κλάσμα εξώθησης. Η μέση περίμετρος βραχίονα ήταν 24,0 μονάδες (SD=6,3 μονάδες). Επίσης, σχεδόν 2 στους 3 ασθενείς (66,8%) είχαν BNP πάνω από 400 μονάδες.

Στοιχεία από τον υπέρηχο των ασθενών δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

	<b>Μέση τιμή (SD)</b>	<b>Διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>
<b>STRAIN</b>	-18,1 (2,9)	-18,0 (-20,0 - -16,0)
<b>Έ</b>	6,3 (0,9)	6 (6 - 7)
<b>E/E</b>	17,0 (1,8)	17 (16 - 18)
<b>RVSP</b>	48,0 (10,5)	48 (40,0 - 55,0)

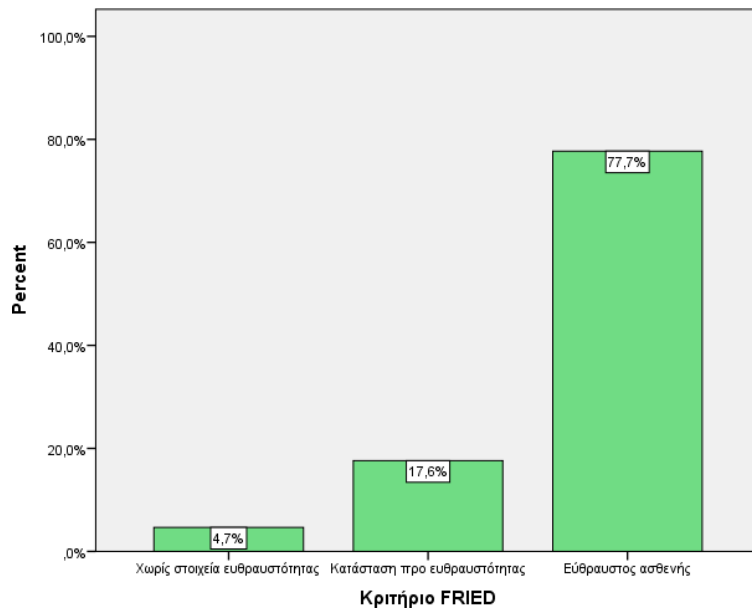
Το μέσο STRAIN ήταν -18,1 μονάδες (SD=2,9 μονάδες), το μέσο Έ ήταν 6,3 μονάδες (SD=0,9 μονάδες), το μέσο E/E ήταν 17,0 μονάδες (SD=1,8 μονάδες) και το μέσο RVSP ήταν 48,0 μονάδες (SD=10,5 μονάδες).

Τα κριτήρια και τα επίπεδα ευθραυστότητας των ασθενών δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

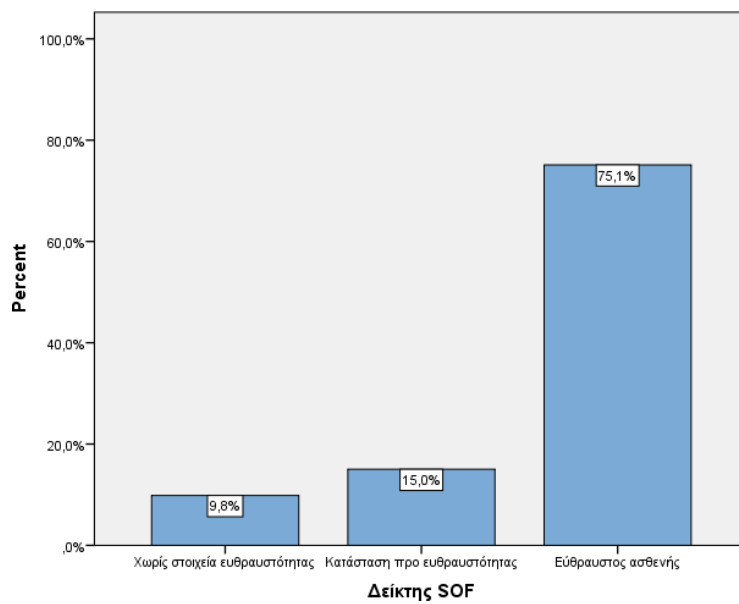
		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Κριτήριο FRIED</b>	0	9	4,7
	1	10	5,2
	2	24	12,4
	3	66	34,2
	4	66	34,2
	5	18	9,3
<b>Κριτήριο FRIED</b>	Χωρίςστοιχεία ευθραυστότητας	9	4,7
	Κατάσταση προευθραυστότητας	34	17,6
	Εύθραυστος ασθενής	150	77,7
<b>Δείκτης SOF</b>	0	19	9,8
	1	29	15,0
	2	71	36,8
	3	74	38,3
<b>Δείκτης SOF</b>	Χωρίςστοιχεία ευθραυστότητας	19	9,8
	Κατάσταση προευθραυστότητας	29	15,0
	Εύθραυστος ασθενής	145	75,1

Βάσει του κριτηρίου FRIED το 77,7% των ασθενών ήταν εύθραυστοι και το 17,6% ήταν σε κατάσταση προ ευθραυστότητας. Βάσει του δείκτη SOF το 75,1% των ασθενών ήταν εύθραυστοι και το 15,0% ήταν σε κατάσταση προ ευθραυστότητας.

Τα επίπεδα ευθραυστότητας βάσει του κριτηρίου FRIED δίνονται στο παρακάτω γράφημα.



Τα επίπεδα ευθραυστότητας βάσει του κριτηρίου SOF δίνονται στο παρακάτω γράφημα.

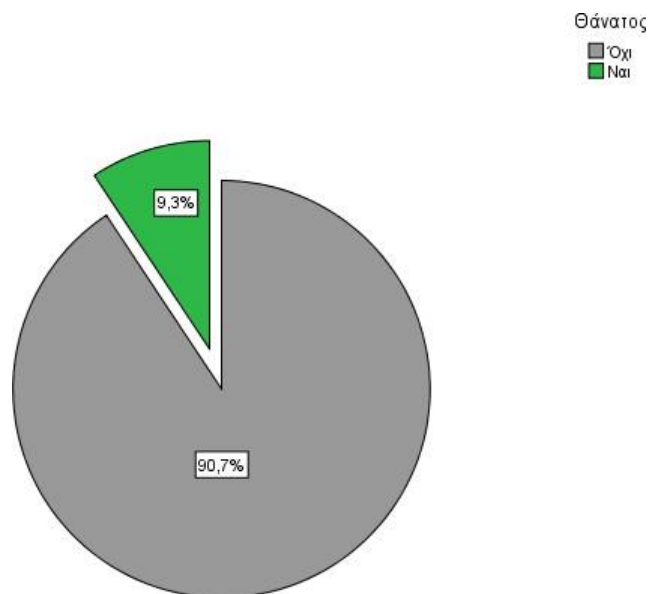


Στον παρακάτω πίνακα δίνονται στοιχεία που αφορούν στην έκβαση των ασθενών.

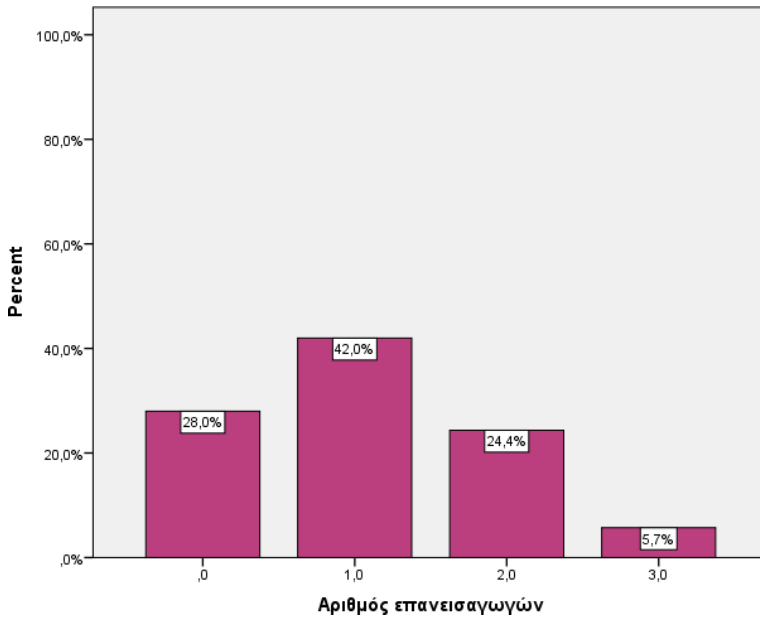
		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Θάνατος</b>	Όχι	175	90,7
	Ναι	18	9,3
<b>Αριθμός επανεισαγωγών</b>	0	54	28,0
	1	81	42,0
	2	47	24,4
	3	11	5,7
<b>Αύξησηδιουρητικής αγωγής</b>	Όχι	107	55,4
	Ναι	86	44,6

Το 9,3% των ασθενών πέθανε. Το 42,0% των ασθενών επανεισήχθη 1 φορά στο νοσοκομείο, το 24,4% δύο φορές και το 5,7% 3 φορές. Αύξηση της διουρητικής αγωγής χρειάστηκε να γίνει στο 44,6% των ασθενών.

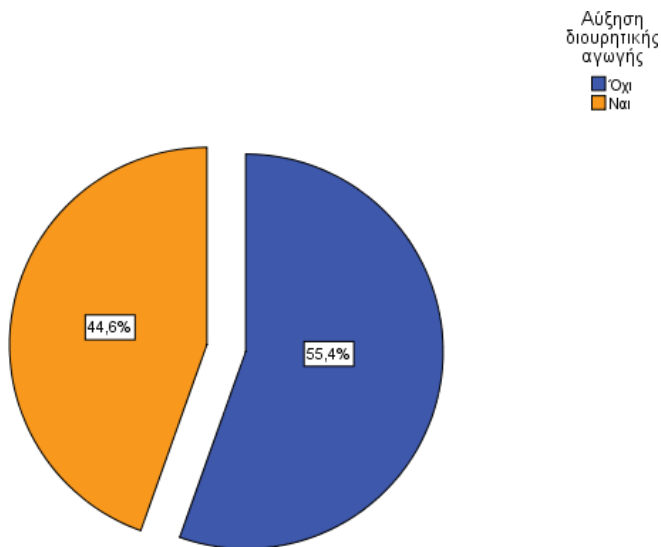
Το ποσοστό θανάτου δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί.



Ο αριθμός επανεισαγωγών δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί.



Το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκε να γίνει αύξηση της διουρητικής αγωγής δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί.



## Συσχέτιση της επιβίωσης με τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά θανάτου ανάλογα με τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και με τα στοιχεία από το ιστορικό τους.

		Θάνατος				P
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
<b>Ηλικία, μέση τιμή (SD)</b>		78,1 (8)	79 (72 – 84)	84 (10,9)	86 (83 – 91)	<b>0,004‡</b>
<b>Φύλο</b>	Άντρες	55	96,5	2	3,5	0,072+
	Γυναίκες	120	88,2	16	11,8	
<b>Αριθμός συνοδών νοσημάτων, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		4,1 (1,8)	4 (3 – 5)	4,4 (1,7)	4 (3 – 6)	0,587‡‡
<b>Στεφανιαία νόσος</b>	Όχι	105	92,1	9	7,9	0,411+
	Ναι	70	88,6	9	11,4	
<b>Αρτηριακή υπέρταση</b>	Όχι	27	100,0	0	0,0	0,082++
	Ναι	148	89,2	18	10,8	
<b>Σακχαρώδης διαβήτης</b>	Όχι	53	94,6	3	5,4	0,225+
	Ναι	122	89,1	15	10,9	
<b>ACE</b>	Όχι	27	100,0	0	0,0	0,082++
	Ναι	148	89,2	18	10,8	
<b>Στατίνες</b>	Όχι	102	91,9	9	8,1	0,498+
	Ναι	73	89,0	9	11,0	

+Pearson's x<sup>2</sup> test ++Fisher's exact test ‡Student's t-test ‡‡Mann-Whitney test

Οι ασθενείς που πέθαναν ήταν σημαντικά μεγαλύτερης ηλικίας. Η επιβίωση δεν βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με κάποιο από τα υπόλοιπα στοιχεία του παραπάνω πίνακα.



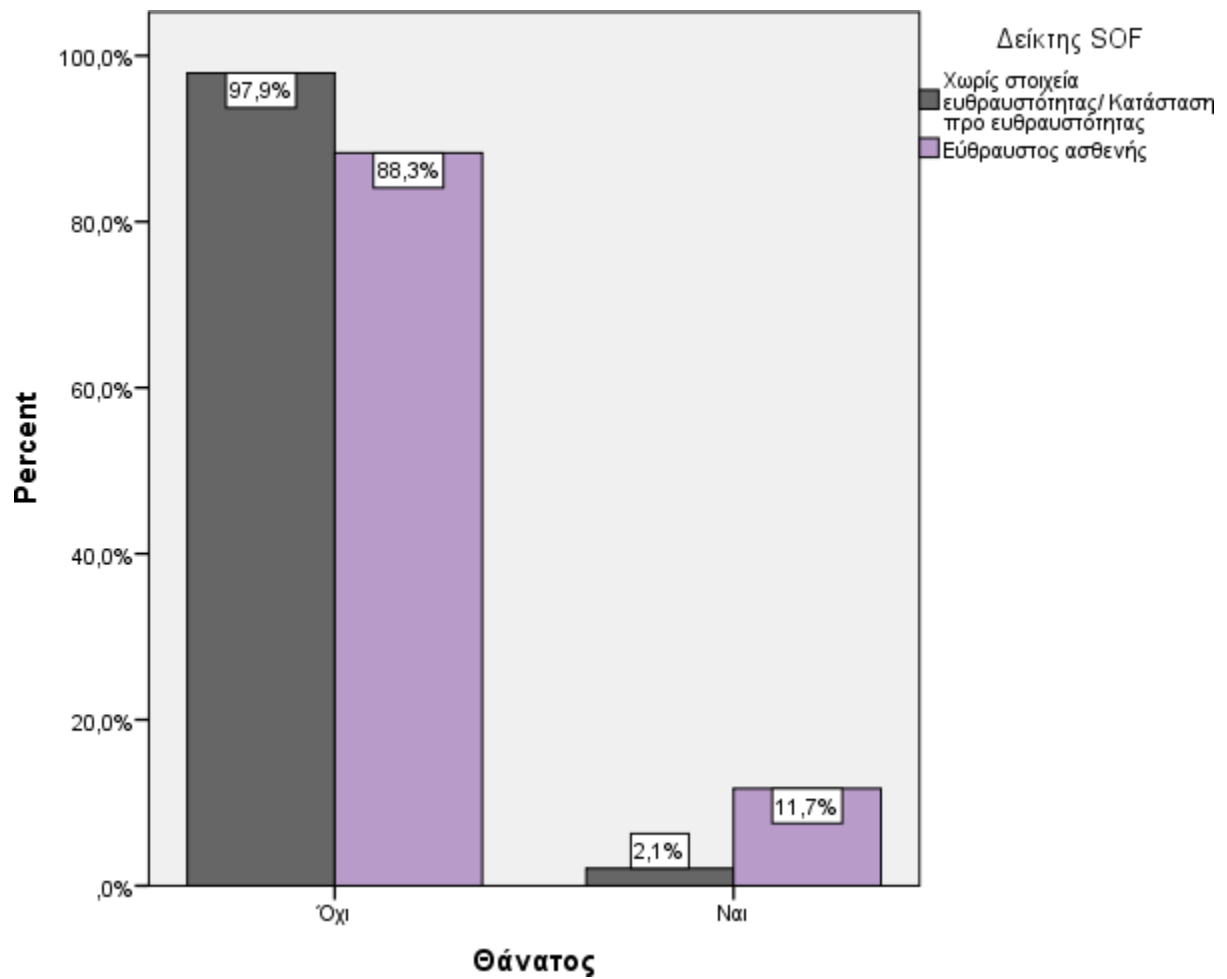
Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά θανάτου ανάλογα με τα επίπεδα ευθραυστότητας των ασθενών.

		Θάνατος				P++
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
<b>Κριτήριο FRIED</b>	Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας/ Κατάσταση προ ευθραυστότητας	42	97,7	1	2,3	0,081
	Εύθραυστος ασθενής	133	88,7	17	11,3	
<b>Δείκτης SOF</b>	Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας/ Κατάσταση προ ευθραυστότητας	47	97,9	1	2,1	<b>0,048</b>
	Εύθραυστος ασθενής	128	88,3	17	11,7	

++Fisher's exact test

Δεν διέφεραν σημαντικά τα ποσοστά θανάτου ανάλογα με τα επίπεδα ευθραυστότητας των ασθενών βάσει του κριτηρίου FRIED. Αντιθέτως, το ποσοστό θανάτου ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που ήταν εύθραυστοι βάσει του δείκτη SOF.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά θανάτου ανάλογα με τα επίπεδα ευθραυστότητας των ασθενών βάσει του δείκτη SOF.



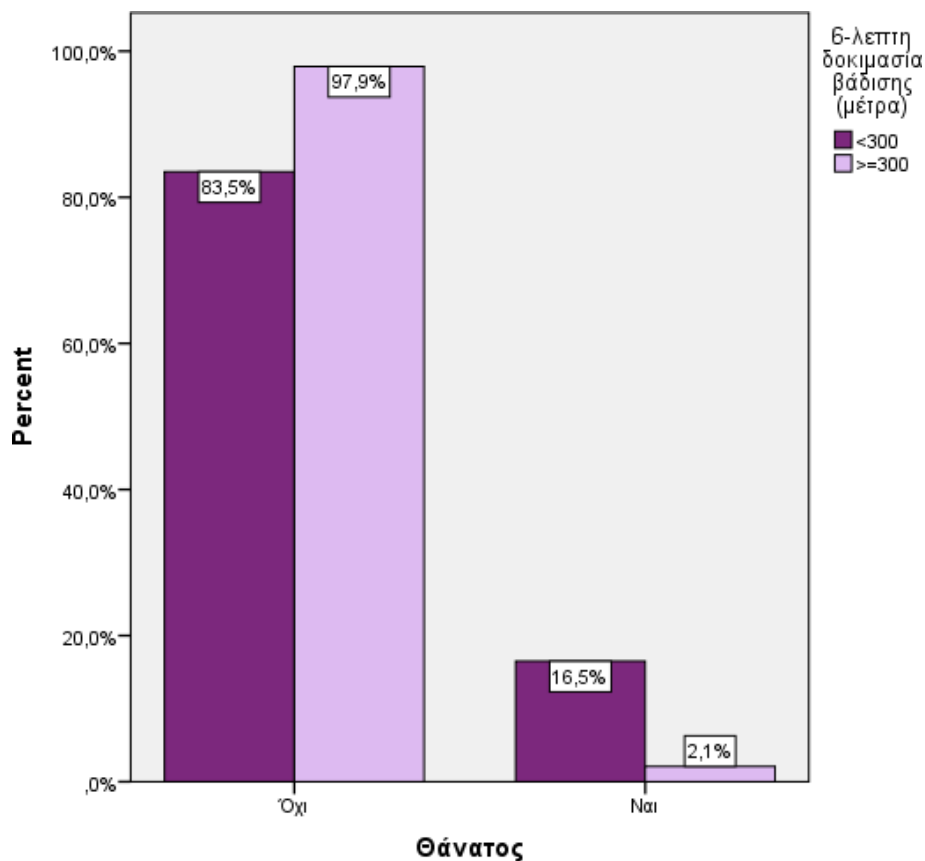
Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά θανάτου ανάλογα με στοιχεία που αφορούν στην κατάσταση των ασθενών.

		Θάνατος				P
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
AF	Όχι	120	89,6	14	10,4	0,419+
	Ναι	55	93,2	4	6,8	
6-λεπτη δοκιμασία βάδισης (μέτρα), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		325,4 (94,6)	310 (275 – 370)	225,9 (64,7)	207,5 (190 – 250)	<0,001‡‡
6-λεπτηδοκιμασία βάδισης (μέτρα)	<300	81	83,5	16	16,5	0,001+
	>=300	94	97,9	2	2,1	
Κλάσμα εξώθησης (%), μέση τιμή (SD)		49,9 (6,2)	50 (45 – 55)	46,7 (5,5)	45 (42 – 50)	0,037‡
Κλάσμα εξώθησης (%)	40-49%	68	87,2	10	12,8	0,169+
	>=50%	107	93,0	8	7,0	
Περίμετρος βραχίονα, μέση τιμή (SD)		24,4 (6,4)	23 (19 – 29)	19,8 (2,5)	19,5 (18 – 20)	0,003‡
BNP, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		462,4 (199,9)	480 (310 – 570)	442,8 (231,7)	405 (300 – 550)	0,308‡‡
BNP	<=400	55	85,9	9	14,1	0,111+
	>400	120	93,0	9	7,0	
Αύξησηδιουρητικής αγωγής	Όχι	98	91,6	9	8,4	0,626+
	Ναι	77	89,5	9	10,5	

+Pearson's x2 test ‡Student's t-test ‡‡Mann-Whitney test

Οι ασθενείς που πέθαναν διάνυσαν σημαντικά λιγότερη απόσταση στην 6λεπτη δοκιμασία βαδίσματος, είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές στο κλάσμα εξώθησης και σημαντικά μικρότερη περίμετρο βραχίονα. Επίσης, το ποσοστό θανάτου ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που βάδισαν λιγότερο από 300 μέτρα στην 6λεπτη δοκιμασία.

Τα ποσοστά θανάτου των ασθενών ανάλογα με τα αποτελέσματα της 6λεπτης δοκιμασίας βάρδισης δίνονται στο ακόλουθο γράφημα.



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα στοιχεία του υπερήχου ανάλογα με την έκβαση των ασθενών.

	Θάνατος				P <sup>‡‡</sup>
	Όχι		Ναι		
	μέση τιμή (SD)	διάμεσος (ενδ. εύρος)	μέση τιμή (SD)	διάμεσος (ενδ. εύρος)	
<b>STRAIN</b>	-18,3 (2,8)	-18 (-21 – -16)	-16 (2,8)	-16 (-18 – -14)	<b>0,003</b>
<b>Έ</b>	6,3 (0,9)	6 (6 – 7)	6 (0,8)	6 (5 – 6)	0,125
<b>E/E</b>	17 (1,8)	17 (16 – 18)	16,4 (1,2)	16 (16 – 17)	<b>0,045</b>
<b>RVSP</b>	48,2 (10,5)	48 (40 – 55)	46,2 (10,5)	43,5 (39 – 54)	0,329

‡‡Mann-Whitney test

Σημαντικά υψηλότερες ήταν οι τιμές του STRAIN στους ασθενείς που πέθαναν, ενώ οι τιμές του E/E ήταν σημαντικά χαμηλότερες στους ασθενείς αυτούς.

Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση έχοντας ως εξαρτημένη μεταβλητή το θάνατο και σαν ανεξάρτητες τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών. Με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwisemethod) βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα.

	OR+	95% ΔΕ++	P
<b>6-λεπτηδοκιμασία βάδισης (μέτρα)</b>			
<300 (αναφορά)			
>=300	0,14	0,03 - 0,68	<b>0,015</b>
<b>E/E</b>	0,76	0,58 - 1,00	<b>0,048</b>
<b>Περίμετρος βραχίονα</b>	0,84	0,72 - 0,97	<b>0,019</b>

+σχετικός λόγος ++95% Διάστημα Εμπιστοσύνης

Το αν βάδισαν τουλάχιστον 300 μέτρα στην 6λεπτη δοκιμασία, οι τιμές E/E των ασθενών και η περίμετρος του βραχίονα βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την επιβίωσή τους. Συγκεκριμένα:

- Όσο μεγαλύτερη ήταν η περίμετρος του βραχίονα τόσο μικρότερη ήταν η πιθανότητα θανάτου.
- Όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές E/E τόσο μικρότερη ήταν η πιθανότητα θανάτου.
- Οι ασθενείς που βάδισαν τουλάχιστον 300 μέτρα στην 6λεπτη δοκιμασία είχαν κατά 16% χαμηλότερη πιθανότητα θανάτου.

**Συσχέτιση της επανεισαγωγής σε νοσοκομείο με τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών.**

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά επανεισαγωγής ανάλογα με τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και με τα στοιχεία από το ιστορικό τους.

		Επανεισαγωγή				P
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
<b>Ηλικία, μέση τιμή (SD)</b>		76,4 (11,1)	78 (68 – 85)	79,5 (7)	80 (75 – 85)	<b>0,023‡</b>
<b>Φύλο</b>	Άντρες	10	17,5	47	82,5	<b>0,037+</b>
	Γυναίκες	44	32,4	92	67,6	
<b>Αριθμός συνοδών νοσημάτων, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		3,2 (1,8)	3 (2 – 4)	4,5 (1,7)	4 (3 – 6)	<b>&lt;0,001‡‡</b>
<b>Στεφανιαία νόσος</b>	Όχι	39	34,2	75	65,8	<b>0,021+</b>
	Ναι	15	19,0	64	81,0	
<b>Αρτηριακή υπέρταση</b>	Όχι	17	63,0	10	37,0	<b>&lt;0,001+</b>
	Ναι	37	22,3	129	77,7	
<b>Σακχαρώδης διαβήτης</b>	Όχι	19	33,9	37	66,1	0,239+
	Ναι	35	25,5	102	74,5	
<b>ACE</b>	Όχι	17	63,0	10	37,0	<b>&lt;0,001+</b>
	Ναι	37	22,3	129	77,7	
<b>Στατίνες</b>	Όχι	39	35,1	72	64,9	<b>0,010+</b>
	Ναι	15	18,3	67	81,7	

+Pearson's x2 test ‡Student's t-test ‡‡Mann-Whitney test

Οι ασθενείς που επανεισήχθησαν στο νοσοκομείο ήταν σημαντικά μεγαλύτερης ηλικίας και είχαν σημαντικά περισσότερα συνοδά νοσήματα. Επίσης, το ποσοστό επανεισαγωγής ήταν σημαντικά υψηλότερο στους άντρες, στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, αρτηριακή υπέρταση ή διαβήτη καθώς και σε εκείνους που έπαιρναν ACE και στατίνες.

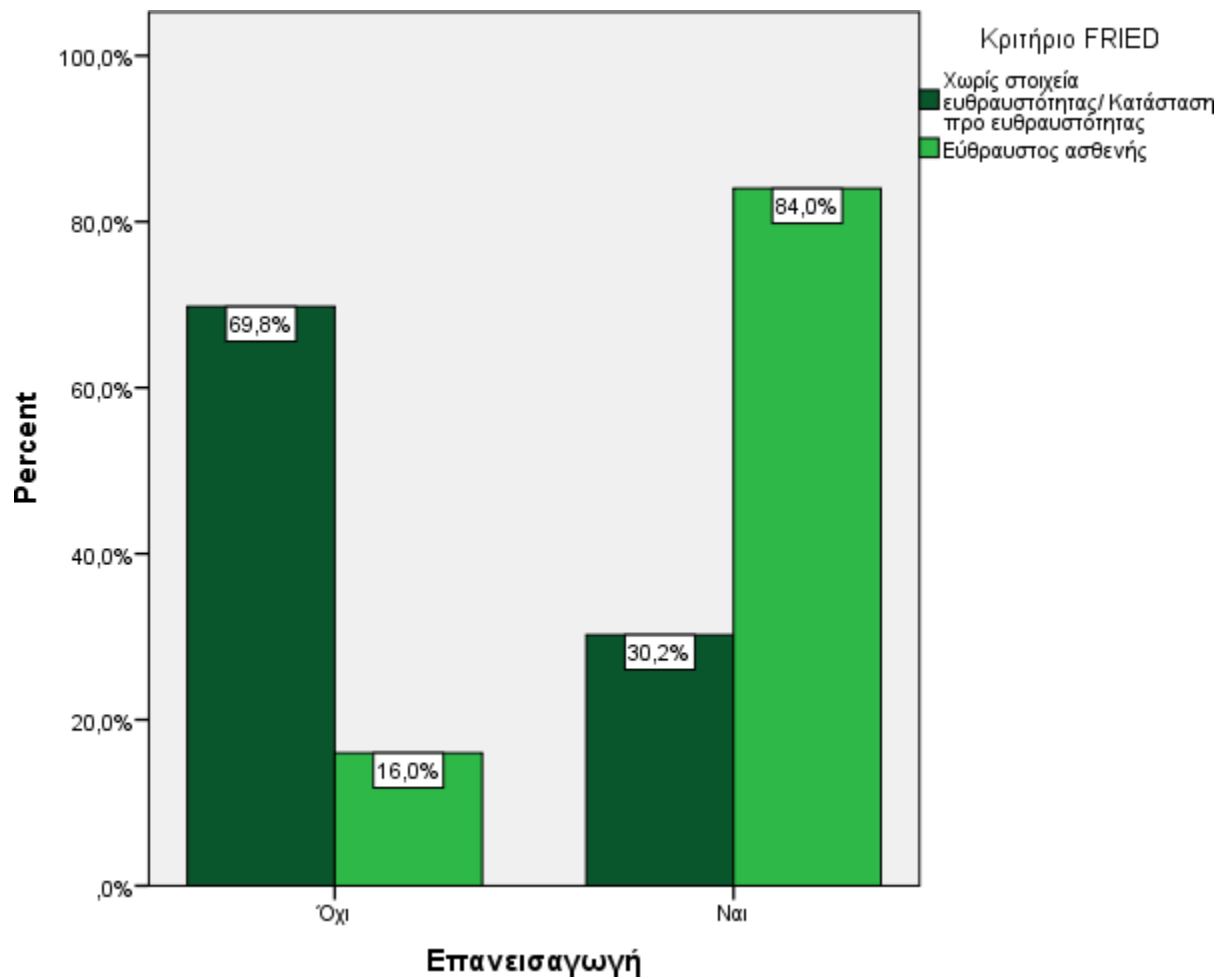
Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά επανεισαγωγής ανάλογα με τα επίπεδα ευθραυστότητας των ασθενών.

		Επανεισαγωγή				P+
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
<b>Κριτήριο FRIED</b>	Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας/ Κατάσταση προ ευθραυστότητας	30	69,8	13	30,2	<b>&lt;0,001</b>
	Εύθραυστος ασθενής	24	16,0	126	84,0	
<b>Δείκτης SOF</b>	Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας/ Κατάσταση προ ευθραυστότητας	30	62,5	18	37,5	<b>&lt;0,001</b>
	Εύθραυστος ασθενής	24	16,6	121	83,4	

+Pearson's x2 test

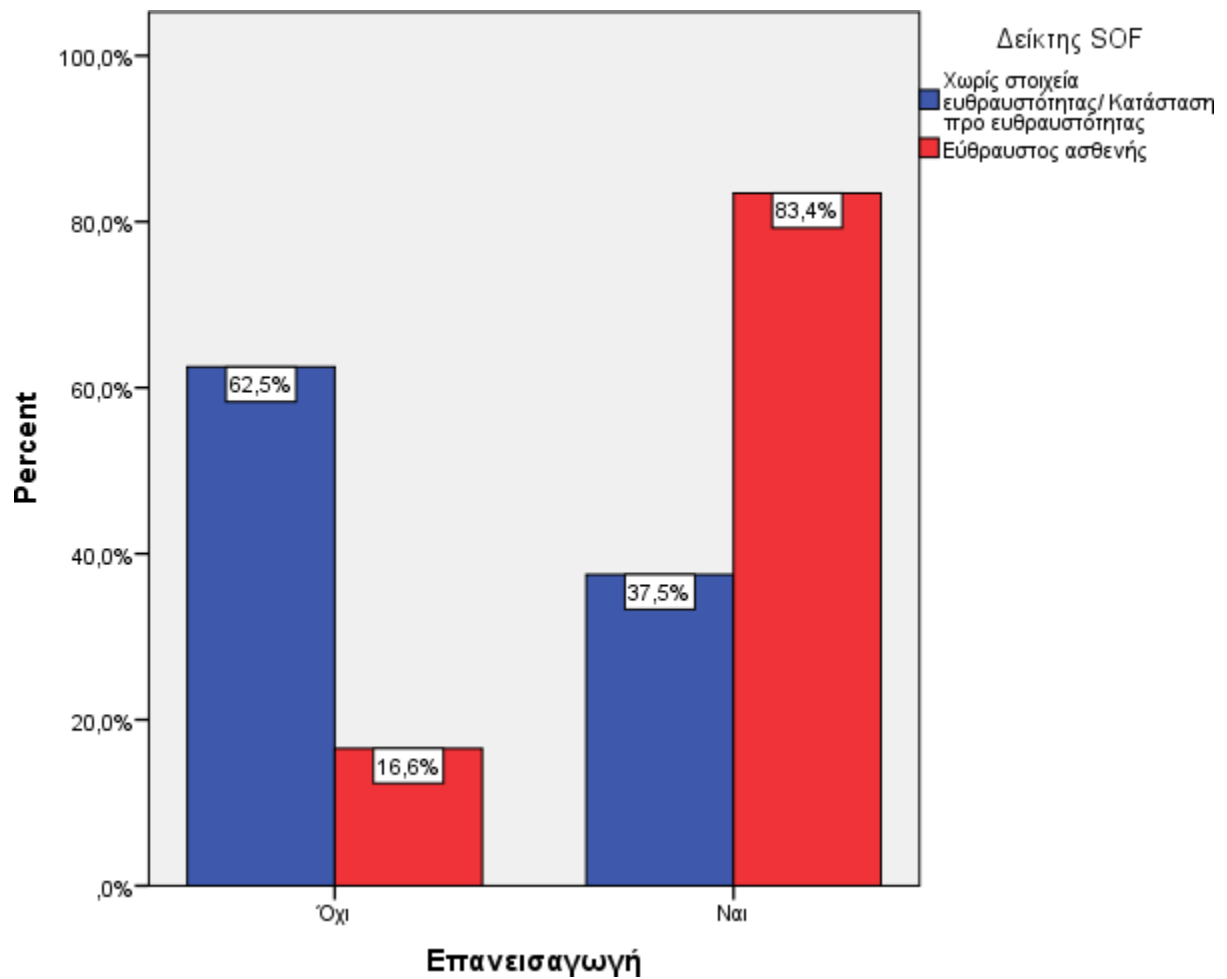
Τα ποσοστά επανεισαγωγής ήταν σημαντικά υψηλότερα στους εύθραυστους ασθενείς.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά επανεισαγωγής ανάλογα με τα επίπεδα ευθραυστότητας των ασθενών βάσει του κριτηρίου FRIED.





Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά επανεισαγωγής ανάλογα με τα επίπεδα ευθραυστότητας των ασθενών βάσει του δείκτη SOF.



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά επανεισαγωγής ανάλογα με στοιχεία που αφορούν στην κατάσταση των ασθενών.

		Επανεισαγωγή				P
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
AF	Όχι	46	34,3	88	65,7	<b>0,003+</b>
	Ναι	8	13,6	51	86,4	
<b>6-λεπτη δοκιμασία βάδισης (μέτρα), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		375,3 (135,3)	400 (287 – 470)	293,2 (63,5)	290 (260 – 325)	<b>&lt;0,001‡‡</b>
6-λεπτη δοκιμασία βάδισης (μέτρα)	<300	15	15,5	82	84,5	<b>&lt;0,001+</b>
	>=300	39	40,6	57	59,4	
<b>Κλάσμα εξώθησης (%), μέση τιμή (SD)</b>		50 (6,5)	50 (45 – 55)	49,4 (6,1)	50 (45 – 53)	0,555‡
Κλάσμα εξώθησης (%)	40-49%	21	26,9	57	73,1	0,788+
	>=50%	33	28,7	82	71,3	
<b>Περίμετρος βραχίονα, μέση τιμή (SD)</b>		27,1 (6,5)	28,5 (20 – 32)	22,8 (5,7)	21 (19 – 27)	<b>&lt;0,001‡</b>
<b>BNP, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		298,6 (188,1)	265 (190 – 360)	523,6 (170,8)	510 (430 – 600)	<b>&lt;0,001‡‡</b>
BNP	<=400	42	65,6	22	34,4	<b>&lt;0,001+</b>
	>400	12	9,3	117	90,7	
Αύξηση διουρητικής αγωγής	Όχι	37	34,6	70	65,4	<b>0,023+</b>
	Ναι	17	19,8	69	80,2	

+Pearson's x2 test ‡Student's t-test ‡‡Mann-Whitney test

Οι ασθενείς που επανεισήχθησαν στο νοσοκομείο διάνυσαν σημαντικά λιγότερη απόσταση στην 6λεπτη δοκιμασία βαδίσματος, είχαν σημαντικά υψηλότερες BNP τιμές και σημαντικά μικρότερη περίμετρο βραχίονα. Επίσης, το ποσοστό επανεισαγωγής ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με AF, σε εκείνους που βάδισαν λιγότερο από 300 μέτρα στην 6λεπτη δοκιμασία, σε εκείνους με BNP>400 και σε εκείνους που χρειάστηκε να αυξηθεί η διουρητική τους αγωγή.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα στοιχεία του υπερήχου ανάλογα με το αν έγινε επανεισαγωγή των ασθενών.

	Επανεισαγωγή				P <sup>‡‡</sup>
	Όχι		Ναι		
	μέση τιμή (SD)	διάμεσος (ενδ. εύρος)	μέση τιμή (SD)	διάμεσος (ενδ. εύρος)	
<b>STRAIN</b>	-19,2 (3,3)	-20 (-21 – -17)	-17,6 (2,6)	-17 (-19 – -16)	<b>&lt;0,001</b>
<b>E</b>	6,3 (0,9)	6 (6 – 7)	6,3 (0,9)	6 (6 – 7)	0,831
<b>E/E</b>	17 (1,3)	17 (16 – 18)	16,9 (1,9)	17 (16 – 18)	0,885
<b>RVSP</b>	40,1 (8,8)	38 (35 – 43)	51,1 (9,5)	52 (43 – 58)	<b>&lt;0,001</b>

‡‡Mann-Whitneytest

Σημαντικά υψηλότερες ήταν οι STRAIN και RVSP τιμές στους ασθενείς που επανεισήχθησαν στο νοσοκομείο.

Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση έχοντας ως εξαρτημένη μεταβλητή την επανεισαγωγή στο νοσοκομείο και σαν ανεξάρτητες τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών. Με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwisemethod) βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα.

	OR+	95% ΔΕ++	P
<b>Κριτήριο FRIED</b>			
Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας /Κατάσταση προ ευθραυστότητας (αναφορά)			
Εύθραυστος ασθενής	5,51	2,11 - 14,35	<0,001
<b>AF</b>			
Όχι(αναφορά)			
Ναι	4,69	1,60 - 13,76	0,005
<b>BNP</b>			
<=400 (αναφορά)			
>400	12,1	5,00 - 28,86	<0,001

+σχετικός λόγος ++95% Διάστημα Εμπιστοσύνης ‡δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής

Το επίπεδο ευθραυστότητας των ασθενών βάσει του κριτηρίου FRIED, η ύπαρξη AF και οι τιμές BNP βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την επανεισαγωγή. Συγκεκριμένα:

- Οι εύθραυστοι ασθενείς είχαν κατά 5,51 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα επανεισαγωγής σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας / σε Κατάσταση

προ ευθραυστότητας.

- Οι ασθενείς με AF είχαν 4,69 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα επανεισαγωγής.
- Οι ασθενείς με BNP>400 είχαν 12,10 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα επανεισαγωγής.

**Εναλλακτικά εισήχθη στο μοντέλο ο δείκτης SOF και βρέθηκε ότι οι εύθραυστοι ασθενείς είχαν κατά 3,96 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα επανεισαγωγής σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας / σε Κατάσταση προ ευθραυστότητας (OR=3,96,95% ΔΕ: 1,44-10,89,p=0,008).**

**Συσχέτιση του πλήθους επανεισαγωγών σε νοσοκομείο με τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών.**

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται το πλήθος επανεισαγωγών ανάλογα με τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και με τα στοιχεία από το ιστορικό τους.

		Αριθμός επανεισαγωγών						P
		0		1		>1		
		N	%	N	%	N	%	
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		76,4 (11,1)	78 (68 – 85)	79,4 (7,1)	80 (75 – 85)	79,6 (6,9)	81 (75 – 84)	0,074‡
Φύλο	Άντρες	10	17,5	26	45,6	21	36,8	0,098+
	Γυναίκες	44	32,4	55	40,4	37	27,2	
Αριθμός συνοδών νοσημάτων, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		3,2 (1,8)	3 (2 – 4)	4,2 (1,6)	4 (3 – 5)	4,9 (1,7)	5 (4 – 6)	<0,001‡‡
Στεφανιαία νόσος	Όχι	39	34,2	50	43,9	25	21,9	0,006+
	Ναι	15	19,0	31	39,2	33	41,8	
Αρτηριακή υπέρταση	Όχι	17	63,0	7	25,9	3	11,1	<0,001+
	Ναι	37	22,3	74	44,6	55	33,1	
Σακχαρώδης διαβήτης	Όχι	19	33,9	24	42,9	13	23,2	0,326+
	Ναι	35	25,5	57	41,6	45	32,8	
ACE	Όχι	17	63,0	7	25,9	3	11,1	<0,001+
	Ναι	37	22,3	74	44,6	55	33,1	
Στατίνες	Όχι	39	35,1	49	44,1	23	20,7	0,002+
	Ναι	15	18,3	32	39,0	35	42,7	

+Pearson's x<sup>2</sup> test ‡ANOVA ‡‡Kruskal-Wallis test

Όσο περισσότερα ήταν τα συνοδά νοσήματα που είχαν οι ασθενείς τόσο περισσότερες ήταν οι επανεισαγωγές τους στο νοσοκομείο. Επίσης, το ποσοστό των ασθενών που επανεισάχθηκαν περισσότερες από μια φορές στο νοσοκομείο ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή αρτηριακή υπέρταση καθώς και σε εκείνους που έπαιρναν ACE και στατίνες.

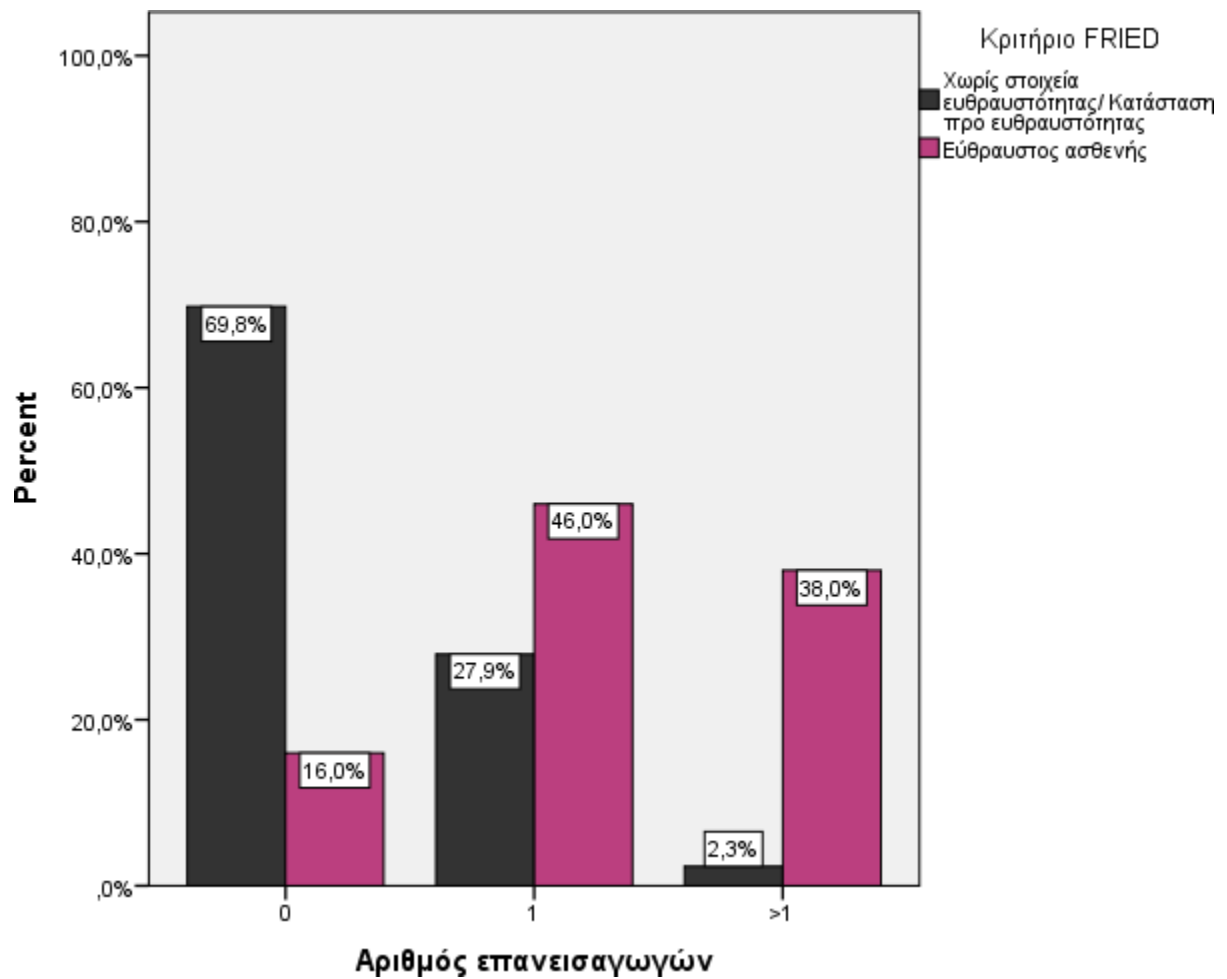
Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται το πλήθος επανεισαγωγών ανάλογα με τα επίπεδα ευθραυστότητας των ασθενών.

		Αριθμός επανεισαγωγών						P+
		0		1		>1		
		N	%	N	%	N	%	
<b>Κριτήριο FRIED</b>	Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας/ Κατάσταση προ ευθραυστότητας	30	69,8	12	27,9	1	2,3	<b>&lt;0,001</b>
	Εύθραυστος ασθενής	24	16,0	69	46,0	57	38,0	
<b>Δείκτης SOF</b>	Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας/ Κατάσταση προ ευθραυστότητας	30	62,5	17	35,4	1	2,1	<b>&lt;0,001</b>
	Εύθραυστος ασθενής	24	16,6	64	44,1	57	39,3	

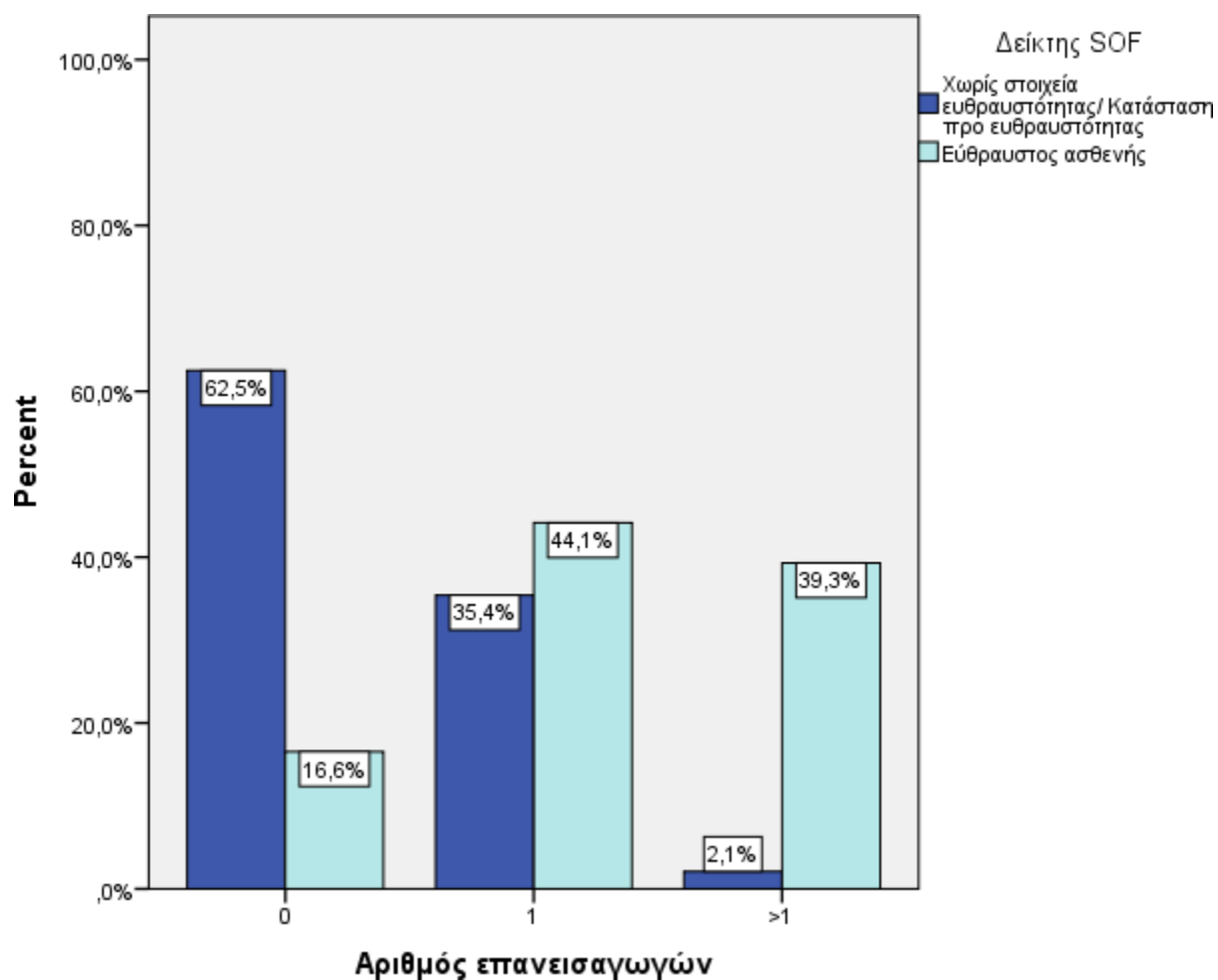
+Pearson's x2 test

Οι εύθραυστοι ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά περισσότερων από μιας επανεισαγωγών.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται το πλήθος επανεισαγωγής ανάλογα με τα επίπεδα ευθραυστότητας των ασθενών βάσει του κριτηρίου FRIED.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται το πλήθος επανεισαγωγής ανάλογα με τα επίπεδα ευθραυστότητας των ασθενών βάσει του κριτηρίου SOF.





Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται το πλήθος επανεισαγωγών ανάλογα με στοιχεία που αφορούν στην κατάσταση των ασθενών.

		Αριθμός επανεισαγωγών						P
		0		1		>1		
		N	%	N	%	N	%	
AF	Όχι	46	34,3	50	37,3	38	28,4	<b>0,011‡</b>
	Ναι	8	13,6	31	52,5	20	33,9	
<b>6-λεπτη δοκιμασία βάδισης (μέτρα), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		375,3 (135,3)	400 (287 – 470)	310 (59,4)	302 (280 – 340)	269,6 (62,1)	277,5 (220 – 305)	<b>&lt;0,001‡‡</b>
6-λεπτη δοκιμασία βάδισης (μέτρα)	<300	15	15,5	39	40,2	43	44,3	<b>&lt;0,001+</b>
	>=300	39	40,6	42	43,8	15	15,6	
Κλάσμα εξώθησης (%), μέση τιμή (SD)		50 (6,5)	50 (45 – 55)	49,2 (6)	50 (45 – 53)	49,7 (6,3)	50 (45 – 53)	0,741‡
Κλάσμα εξώθησης (%)	40-49%	21	26,9	35	44,9	22	28,2	0,793+
	>=50%	33	28,7	46	40,0	36	31,3	
Περίμετρος βραχίονα, μέση τιμή (SD)		27,1 (6,5)	28,5 (20 – 32)	22,7 (5,1)	22 (19 – 25)	23 (6,6)	20 (19 – 27)	<b>&lt;0,001‡</b>
BNP, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		298,6 (188,1)	265 (190 – 360)	482,4 (154,1)	490 (420 – 530)	581,1 (177,5)	570 (490 – 650)	<b>&lt;0,001‡‡</b>
BNP	<=400	42	65,6	16	25,0	6	9,4	<b>&lt;0,001+</b>
	>400	12	9,3	65	50,4	52	40,3	
Αύξηση διουρητικής αγωγής	Όχι	37	34,6	48	44,9	22	20,6	<b>0,003+</b>
	Ναι	17	19,8	33	38,4	36	41,9	

+Pearson's x2 test ‡ANOVA ‡‡Kruskal-Wallis test

Όσες περισσότερες φορές επανεισήχθησαν στο νοσοκομείο οι ασθενείς τόσο μικρότερη απόσταση διάνυσαν στην 6λεπτη δοκιμασία βάδισης. Η περίμετρος του βραχίονα και οι BNP τιμές των ασθενών διέφεραν σημαντικά ανάλογα με τον αριθμό των επανεισαγωγών. Συγκεκριμένα, η περίμετρος βραχίονα ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που δεν επανεισήχθησαν σε νοσοκομείο, ενώ οι BNP τιμές ήταν σημαντικά χαμηλότερες στους ασθενείς αυτούς. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς που επανεισήχθησαν στο νοσοκομείο περισσότερες από μία φορές βάδισαν σε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό τουλάχιστον 300 μέτρα στην 6λεπτη δοκιμασία βάδισης. Το ποσοστό μη επανεισαγωγής ήταν σημαντικά χαμηλότερο στους ασθενείς με AF, σε εκείνους με BNP>400 και σε εκείνους που δεν έγινε αύξηση της διουρητικής τους αγωγής.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα στοιχεία του υπερήχου ανάλογα με το πλήθος επανεισαγωγών των ασθενών.

	Αριθμός επανεισαγωγών						P‡‡
	0		1		>1		
	μέση τιμή (SD)	διάμεσος (ενδ. εύρος)	μέση τιμή (SD)	διάμεσος (ενδ. εύρος)	μέση τιμή (SD)	διάμεσος (ενδ. εύρος)	
<b>STRAIN</b>	-19,2 (3,3)	-20 (-21 – -17)	-17,8 (2,4)	-18 (-19 – -16)	-17,4 (2,8)	-17 (-19 – -16)	<b>0,001</b>
<b>E</b>	6,3 (0,9)	6 (6 – 7)	6,3 (1)	6 (6 – 7)	6,3 (0,7)	6 (6 – 7)	0,917
<b>E/E</b>	17 (1,3)	17 (16 – 18)	16,8 (2,2)	17 (16 – 18)	17,2 (1,4)	17 (16 – 18)	0,641
<b>RVSP</b>	40,1 (8,8)	38 (35 – 43)	48,8 (8,8)	49 (43 – 55)	54,3 (9,5)	55 (47 – 60)	<b>&lt;0,001</b>

‡‡ Kruskal-Wallis test

Όσο υψηλότερες ήταν οι STRAIN και RVSP τιμές στους ασθενείς τόσο περισσότερες φορές επανεισήχθησαν στο νοσοκομείο.

Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική πολυωνυμική λογαριθμιστική παλινδρόμηση έχοντας σας εξαρτημένη μεταβλητή το πλήθος επανεισαγωγών στο νοσοκομείο και σαν ανεξάρτητες τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών. Με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwisemethod) βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα.

	1 επανεισαγωγή			>1 επανεισαγωγές		
	OR+	95% ΔΕ++	P	OR+	95% ΔΕ++	P
<b>Κριτήριο FRIED</b>						
Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας / Κατάσταση προ ευθραυστότητας						
Εύθραυστος ασθενής (αναφορά)						
Εύθραυστος ασθενής (αναφορά)	3,55	1,32 - 9,54	0,012	30,38	3,60 - 256,10	0,002
<b>AF</b>						
Όχι(αναφορά)						
Ναι	4,79	1,62 - 14,17	<b>0,005</b>	4,28	1,30 - 14,15	<b>0,017</b>
<b>BNP</b>						
<=400 (αναφορά)						
>400	10,36	4,09 - 26,25	<b>&lt;0,001</b>	16,29	5,18 - 51,26	<b>&lt;0,001</b>
+σχετικός λόγος ++95% Διάστημα Εμπιστοσύνης ‡δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής						

Το επίπεδο ευθραυστότητας των ασθενών βάσει του κριτηρίου FRIED, η ύπαρξη AF και οι τιμές BNP βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με το πλήθος επανεισαγωγών. Συγκεκριμένα:

- Οι εύθραυστοι ασθενείς είχαν 3,55 φορές υψηλότερη πιθανότητα μιας επανεισαγωγής σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας / σε Κατάσταση προ ευθραυστότητας.
- Οι ασθενείς με AF είχαν 4,79 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα μιας επανεισαγωγής.
- Οι ασθενείς με BNP>400 είχαν 10,36 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα μιας επανεισαγωγής.
- Οι εύθραυστοι ασθενείς είχαν 30,38 φορές υψηλότερη πιθανότητα τουλάχιστον δύο επανεισαγωγών σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας / σε Κατάσταση προ ευθραυστότητας.
- Οι ασθενείς με AF είχαν 4,28 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα τουλάχιστον δύο επανεισαγωγών.
- Οι ασθενείς με BNP>400 είχαν 16,29 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα τουλάχιστον δύο επανεισαγωγών.

Εναλλακτικά εισήχθη στο μοντέλο ο δείκτης SOF και βρέθηκε ότι:

- Οι εύθραυστοι ασθενείς είχαν παρόμοια πιθανότητα μιας επανεισαγωγής σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας / σε κατάσταση προ ευθραυστότητας (OR=1,97,95% ΔΕ: 0,76-5,08,p=0,163).
- Οι εύθραυστοι ασθενείς είχαν 26,96 φορές υψηλότερη πιθανότητα τουλάχιστον δύο επανεισαγωγών σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας / σε Κατάσταση προ ευθραυστότητας (OR=26,96,95% ΔΕ: 3,22-225,99,p=0,002).

**Συσχέτιση της ανάγκης για αύξηση της διουρητικής αγωγής με τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών.**

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά αύξησης διουρητικής αγωγής ανάλογα με τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και με τα στοιχεία από το ιστορικό τους.

		Αύξηση διουρητικής αγωγής				P
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		77,3 (9,2)	78 (71 – 84)	80,3 (7,1)	81 (77 – 87)	<b>0,011</b> ‡
Φύλο	Άντρες	28	49,1	29	50,9	0,253+
	Γυναίκες	79	58,1	57	41,9	
Αριθμός συνοδών νοσημάτων, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		3,9 (1,8)	4 (2 – 5)	4,4 (1,8)	4 (3 – 6)	0,155‡‡
Στεφανιαία νόσος	Όχι	64	56,1	50	43,9	0,814+
	Ναι	43	54,4	36	45,6	
Αρτηριακή υπέρταση	Όχι	22	81,5	5	18,5	<b>0,003</b> +
	Ναι	85	51,2	81	48,8	
Σακχαρώδης διαβήτης	Όχι	26	46,4	30	53,6	0,107+
	Ναι	81	59,1	56	40,9	
ACE	Όχι	22	81,5	5	18,5	<b>0,003</b> +
	Ναι	85	51,2	81	48,8	
Στατίνες	Όχι	62	55,9	49	44,1	0,893+
	Ναι	45	54,9	37	45,1	

+Pearson's  $\chi^2$  test ‡Student's t-test ‡‡Mann-Whitney test

Οι ασθενείς στους οποίους αυξήθηκε η διουρητική αγωγή ήταν σημαντικά μεγαλύτερης ηλικίας. Επίσης, το ποσοστό αύξησης διουρητικής αγωγής ήταν σημαντικά υψηλότερο στους άντρες, στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και σε εκείνους που έπαιρναν ACE.

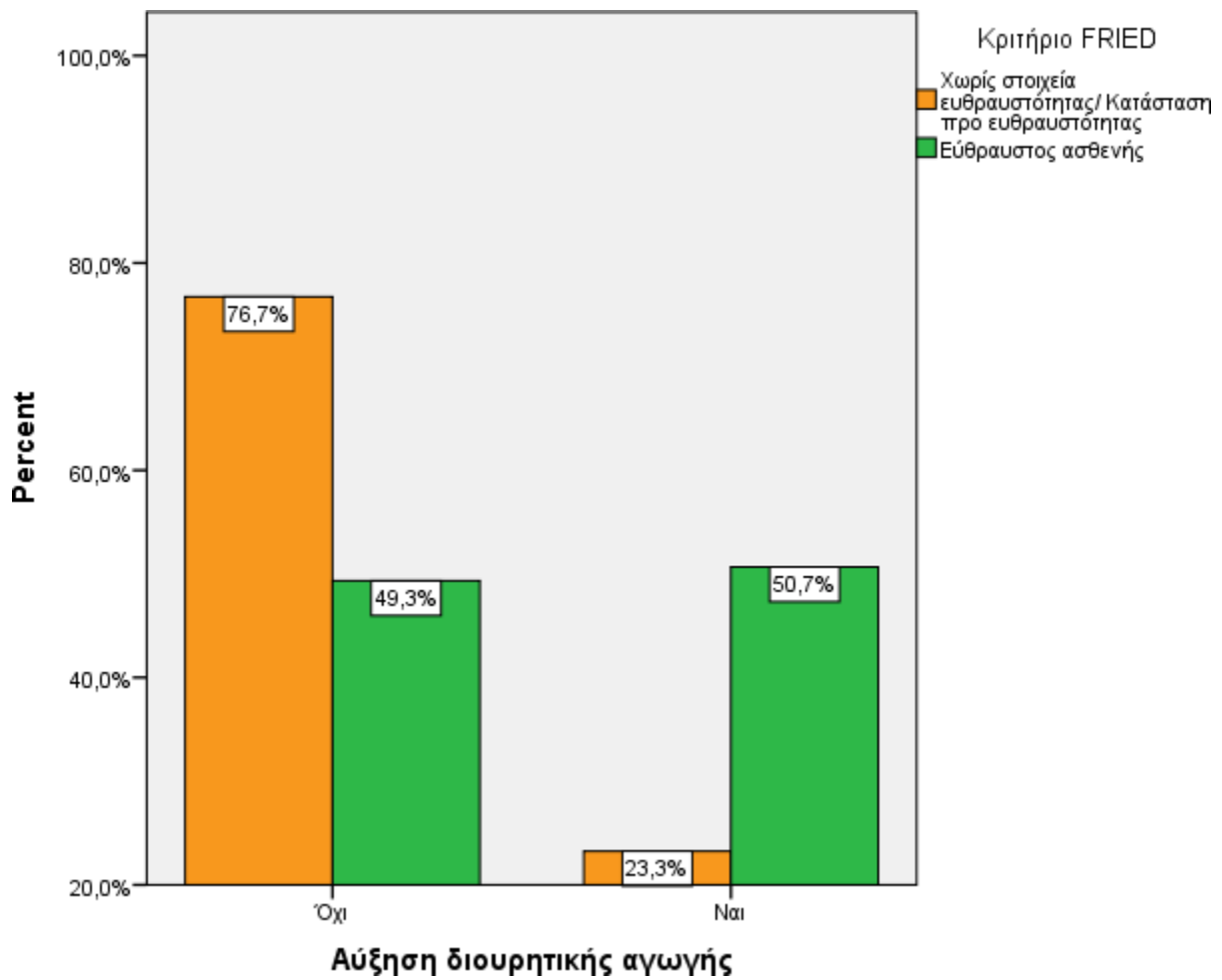
Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά ανάγκης για αύξηση διουρητικής αγωγής ανάλογα με τα επίπεδα ευθραυστότητας των ασθενών.

		Αύξηση διουρητικής αγωγής				P
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
<b>Κριτήριο FRIED</b>	Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας/ Κατάσταση προ ευθραυστότητας	33	76,7	10	23,3	<b>0,001++</b>
	Εύθραυστος ασθενής	74	49,3	76	50,7	
<b>Δείκτης SOF</b>	Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας/ Κατάσταση προ ευθραυστότητας	38	79,2	10	20,8	<b>&lt;0,001+</b>
	Εύθραυστος ασθενής	69	47,6	76	52,4	

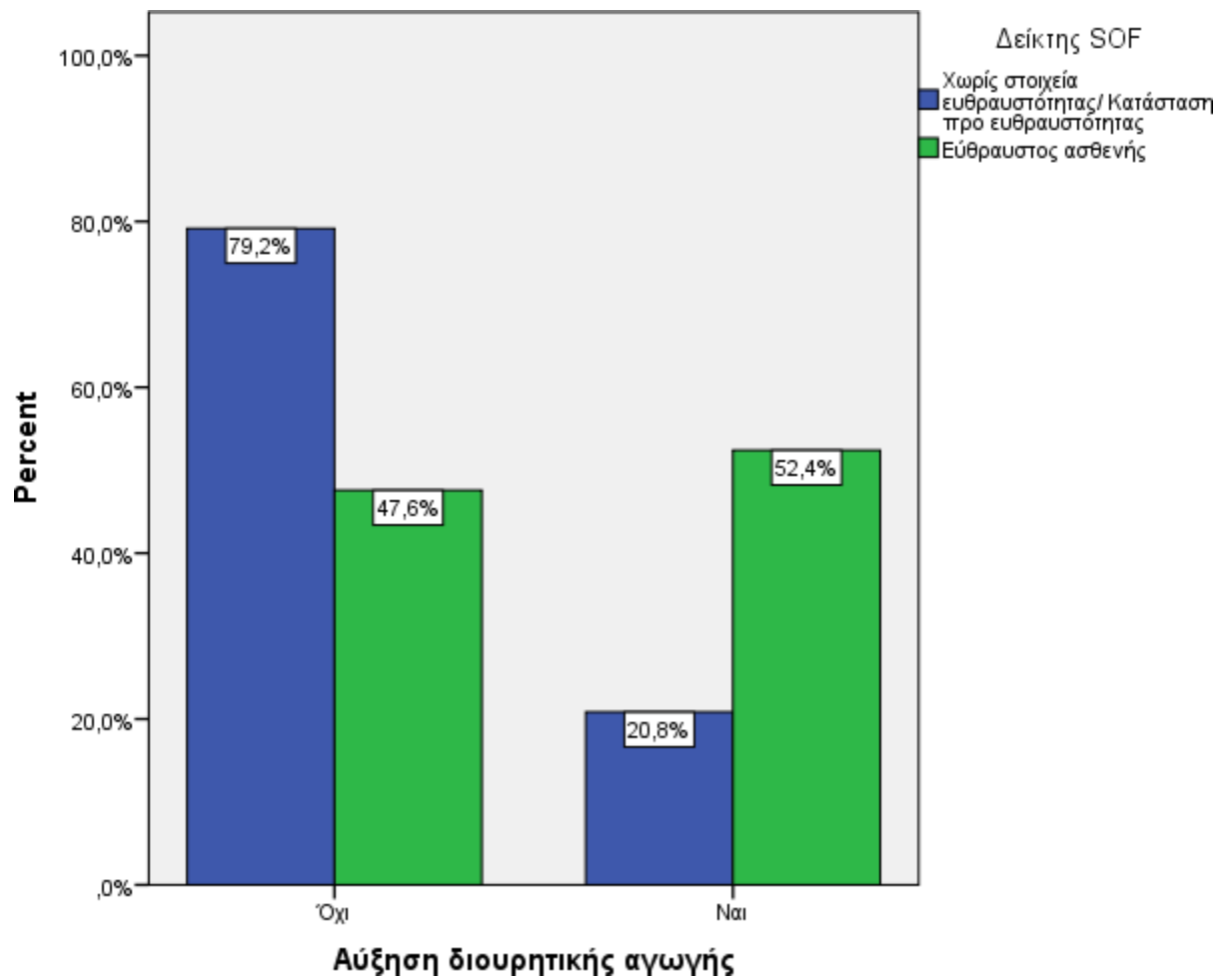
+Pearson's  $\chi^2$  test ++Fisher's exact test

Σημαντικά υψηλότερα ήταν τα ποσοστά αύξησης της διουρητικής αγωγής στους εύθραυστους ασθενείς.

Στο γράφημα πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά ανάγκης για αύξηση διουρητικής αγωγής ανάλογα με τα επίπεδα ευθραυστότητας των ασθενών βάσει του κριτηρίου FRIED.



Στο γράφημα πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά ανάγκης για αύξηση διουρητικής αγωγής ανάλογα με τα επίπεδα ευθραυστότητας των ασθενών βάσει του δείκτη SOF.





Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά αύξησης διουρητικής αγωγής ανάλογα με στοιχεία που αφορούν στην κατάσταση των ασθενών.

		Αύξηση διουρητικής αγωγής				P
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
AF	Όχι	71	53,0	63	47,0	0,301‡
	Ναι	36	61,0	23	39,0	
6-λεπτη δοκιμασία βάδισης (μέτρα), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		337,4 (110)	320 (270 – 410)	289,7 (68,6)	290 (250 – 320)	<b>0,002‡‡</b>
6-λεπτη δοκιμασία βάδισης (μέτρα)	<300	47	48,5	50	51,5	<b>0,050+</b>
	>=300	60	62,5	36	37,5	
Κλάσμα εξώθησης (%), μέση τιμή (SD)		49,9 (6,3)	50 (45 – 55)	49,1 (6,2)	50 (45 – 53)	0,371‡
Κλάσμα εξώθησης (%)	40-49%	37	47,4	41	52,6	0,065+
	>=50%	70	60,9	45	39,1	
Περίμετρος βραχίονα, μέση τιμή (SD)		25,4 (6,6)	24 (19 – 30)	22,2 (5,3)	20 (18 – 26)	<b>&lt;0,001‡</b>
BNP, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		389,2 (187,1)	410 (250 – 500)	549,4 (185,8)	530 (450 – 603)	<b>&lt;0,001‡‡</b>
BNP	<=400	52	81,3	12	18,8	<b>&lt;0,001+</b>
	>400	55	42,6	74	57,4	

+Pearson's x2 test ‡Student's t-test ‡‡Mann-Whitney test

Οι ασθενείς στους οποίους χρειάστηκε να αυξηθεί η διουρητική αγωγή διάνυσαν σημαντικά λιγότερη απόσταση στην 6λεπτη δοκιμασία βαδίσματος, είχαν σημαντικά υψηλότερες BNP τιμές και σημαντικά μικρότερη περίμετρο βραχίονα. Επίσης, το ποσοστό ανάγκης για αύξηση της διουρητικής αγωγής ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που βάδισαν λιγότερο από 300 μέτρα στην 6λεπτη δοκιμασία και σε εκείνους με BNP>400.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα στοιχεία του υπερήχου ανάλογα με το αν έγινε αύξηση της διουρητικής αγωγής των ασθενών.

	Αύξηση διουρητικής αγωγής				P <sup>‡‡</sup>
	Όχι		Ναι		
	μέση τιμή (SD)	διάμεσος (ενδ. εύρος)	μέση τιμή (SD)	διάμεσος (ενδ. εύρος)	
STRAIN	-18,4 (3,1)	-19 (-21 – -16)	-17,7 (2,6)	-17 (-20 – -16)	0,105
E	6,3 (0,9)	6 (6 – 7)	6,3 (0,9)	6 (6 – 7)	0,469
E/E	17,1 (1,3)	17 (16 – 18)	16,8 (2,2)	17 (16 – 18)	0,458
RVSP	44,3 (9,7)	43 (36 – 51)	52,7 (9,5)	53 (45 – 59)	<0,001

‡‡Mann-Whitneytest

Σημαντικά υψηλότερες ήταν οι RVSP τιμές στους ασθενείς που υπήρξε ανάγκη για αύξηση της διουρητικής τους αγωγής.

Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση έχοντας σας εξαρτημένη μεταβλητή την ανάγκη για αύξηση της διουρητικής αγωγής και σαν ανεξάρτητες τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών. Με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwisemethod) βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα.

	OR+	95% ΔΕ++	P
<b>Δείκτης SOF</b>			
Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας / Κατάσταση προ ευθραυστότητας (αναφορά)			
Εύθραυστος ασθενής	4,19	1,94 - 9,03	<0,001

+σχετικός λόγος ++95% Διάστημα Εμπιστοσύνης

Μόνο το επίπεδο ευθραυστότητας των ασθενών βάσει του δείκτη SOF βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με την ανάγκη για αύξηση της διουρητικής αγωγής. Συγκεκριμένα, οι εύθραυστοι ασθενείς είχαν κατά 4,19 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για ανάγκη για αύξηση της διουρητικής αγωγής σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας / σε Κατάσταση προ ευθραυστότητας

**Εναλλακτικά εισήχθη στο μοντέλο το κριτήριο FRIED και βρέθηκε ότι οι εύθραυστοι ασθενείς είχαν κατά 3,39 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για ανάγκη για αύξηση της διουρητικής αγωγής σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας / σε Κατάσταση προ ευθραυστότητας (OR=3,39,95% ΔΕ: 1,56-7,37,p=0,002).**

**Συσχέτιση των υψηλών BNP τιμών με τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών.**

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά υψηλών BNPτιμών ανάλογα με τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και με τα στοιχεία από το ιστορικό τους.

		BNP				P
		<=400		>400		
		N	%	N	%	
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		76,4 (10,2)	77,5 (69,5 – 85)	79,8 (7,2)	81 (75 – 86)	<b>0,008‡</b>
Φύλο	Αντρες	15	26,3	42	73,7	0,191+
	Γυναίκες	49	36,0	87	64,0	
Αριθμός συνοδών νοσημάτων, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		3,2 (1,6)	3 (2 – 4)	4,6 (1,7)	5 (3 – 6)	<b>&lt;0,001‡‡</b>
Στεφανιαία νόσος	Όχι	48	42,1	66	57,9	<b>0,002+</b>
	Ναι	16	20,3	63	79,7	
Αρτηριακή υπέρταση	Όχι	18	66,7	9	33,3	<b>&lt;0,001+</b>
	Ναι	46	27,7	120	72,3	
Σακχαρώδης διαβήτης	Όχι	25	44,6	31	55,4	<b>0,030+</b>
	Ναι	39	28,5	98	71,5	
ACE	Όχι	18	66,7	9	33,3	<b>&lt;0,001+</b>
	Ναι	46	27,7	120	72,3	
Στατίνες	Όχι	48	43,2	63	56,8	<b>0,001+</b>
	Ναι	16	19,5	66	80,5	

+Pearson's x2 test ‡Student's t-test ‡‡Mann-Whitney test

Οι ασθενείς με BNP>400 ήταν σημαντικά μεγαλύτερης ηλικίας και είχαν σημαντικά περισσότερα συνοδά νοσήματα. Επίσης, το ποσοστό ασθενών με BNP>400 ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, με αρτηριακή υπέρταση ή με σακχαρώδη διαβήτη και σε εκείνους που έπαιρναν ACE ή στατίνες.

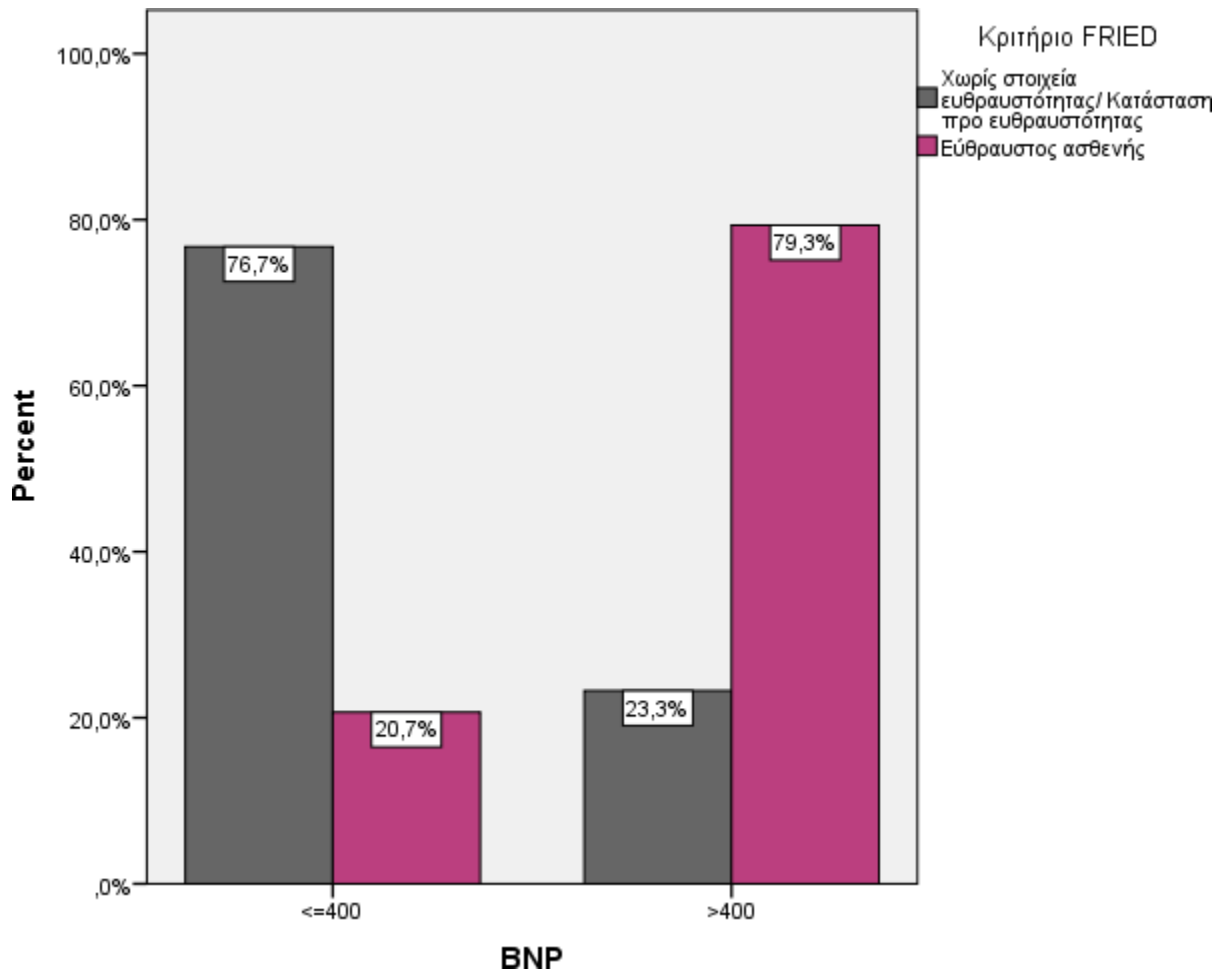
Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά υψηλών BNPτιμών ανάλογα με τα επίπεδα ευθραυστότητας των ασθενών.

		BNP				P+
		<=400		>400		
		N	%	N	%	
<b>Κριτήριο FRIED</b>	Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας/ Κατάσταση προ ευθραυστότητας	33	76,7	10	23,3	<b>&lt;0,001</b>
	Εύθραυστος ασθενής	31	20,7	119	79,3	
<b>Δείκτης SOF</b>	Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας/ Κατάσταση προ ευθραυστότητας	35	72,9	13	27,1	<b>&lt;0,001</b>
	Εύθραυστος ασθενής	29	20,0	116	80,0	

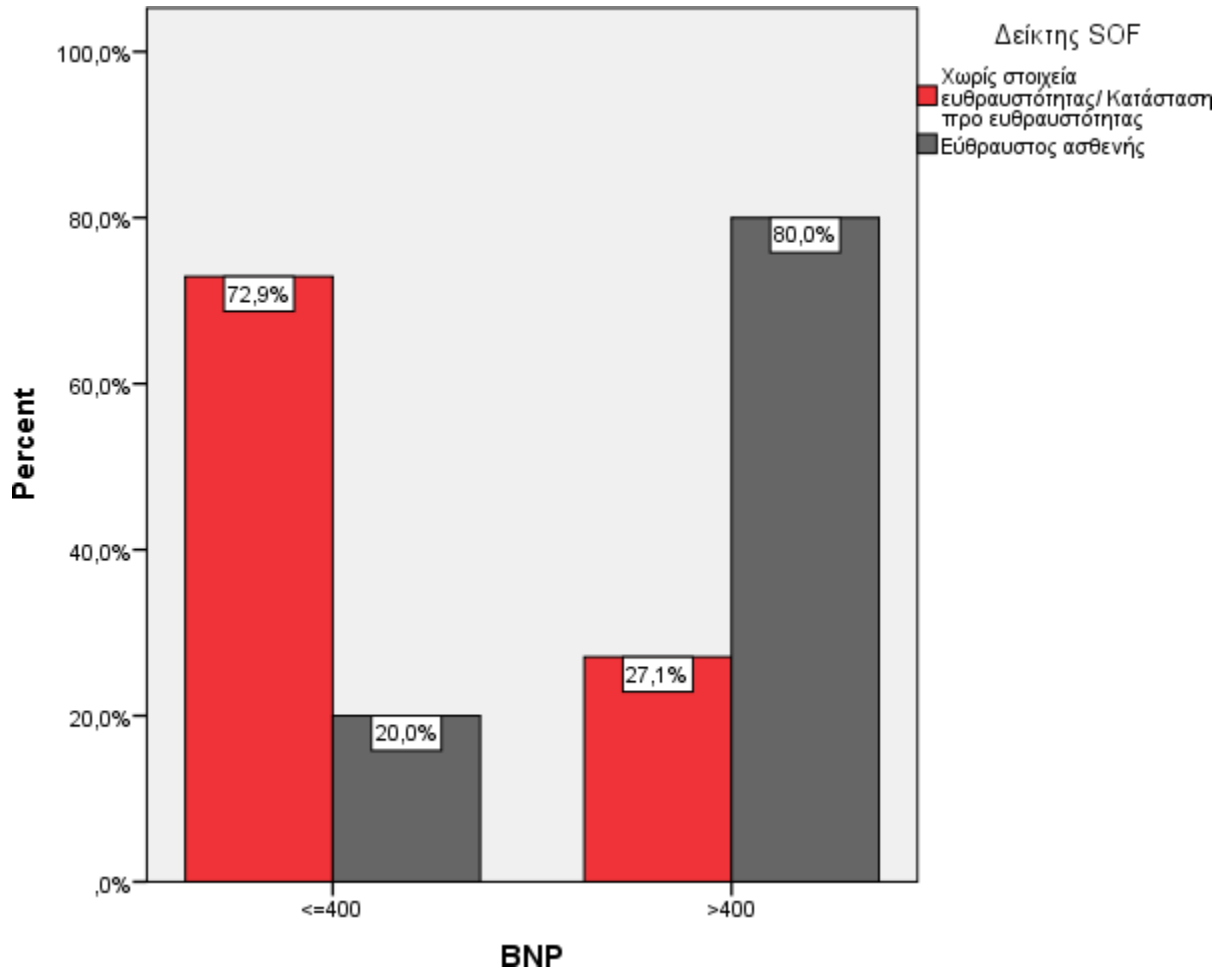
+Pearson's x2 test

Σημαντικά υψηλότερα ήταν τα ποσοστά των ασθενών με BNP>400 στους εύθραυστους ασθενείς.

Στο γράφημα πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά υψηλών ΒΝΡτιμών ανάλογα με τα επίπεδα ευθραυστότητας των ασθενών βάσει του κριτηρίου FRIED.



Στο γράφημα πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά υψηλών ΒΝΡτιμών ανάλογα με τα επίπεδα ευθραυστότητας των ασθενών βάσει του κριτηρίου SOF.



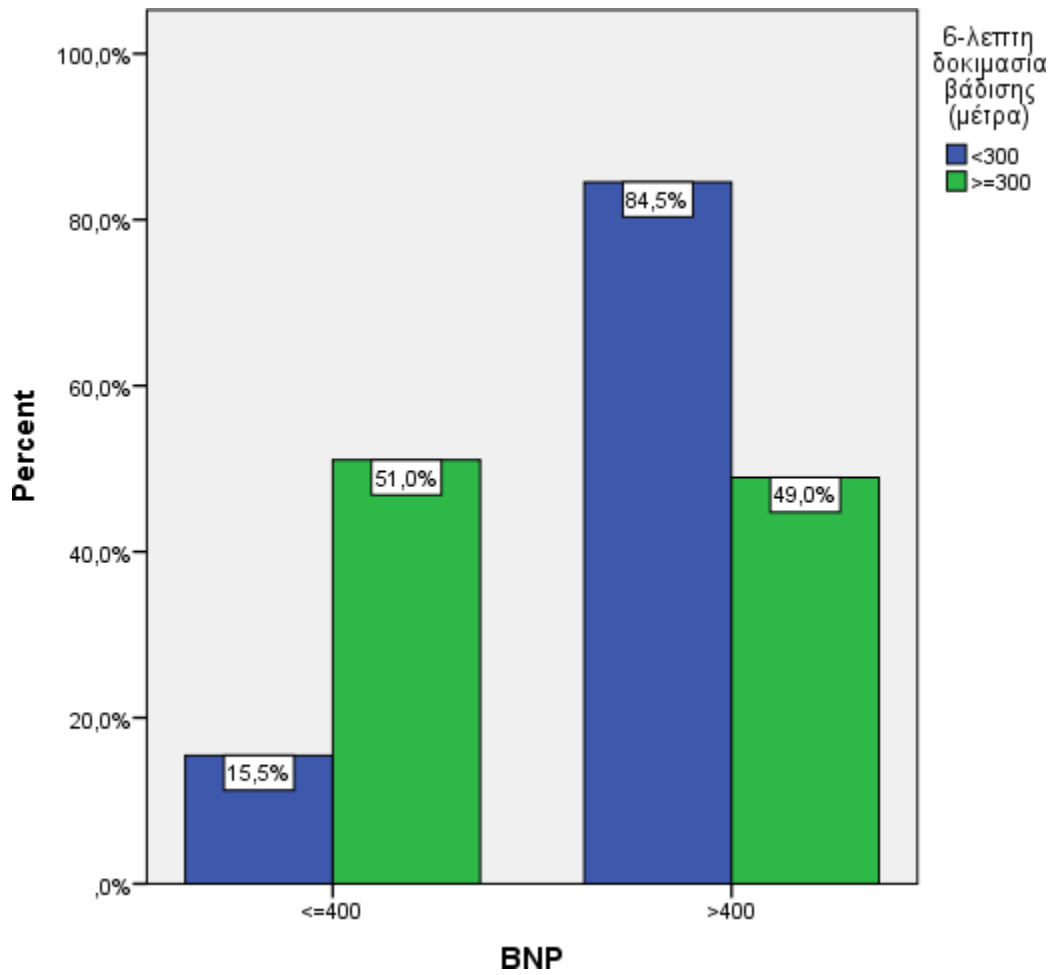
Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά υψηλών ΒΝΡτιμών ανάλογα με στοιχεία που αφορούν στην κατάσταση των ασθενών.

		BNP				P
		<=400		>400		
		N	%	N	%	
AF	Όχι	48	35,8	86	64,2	0,237+
	Ναι	16	27,1	43	72,9	
6-λεπτη δοκιμασία βάδισης (μέτρα), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		378,3 (123,7)	395 (305 – 450)	285,3 (59,6)	290 (250 – 310)	<0,001‡‡
6-λεπτηδοκιμασία βάδισης (μέτρα)	<300	15	15,5	82	84,5	<0,001+
	>=300	49	51,0	47	49,0	
Κλάσμα εξώθησης (%), μέση τιμή (SD)		50,6 (6,1)	50 (45 – 55)	49,1 (6,2)	50 (45 – 52)	0,103‡
Κλάσμα εξώθησης (%)	40-49%	20	25,6	58	74,4	0,068+
	>=50%	44	38,3	71	61,7	
Περίμετρος βραχίονα, μέση τιμή (SD)		26,8 (6,5)	27 (21 – 32)	22,6 (5,7)	20 (19 – 26)	<0,001‡
Αύξησηδιουρητικής αγωγής	Όχι	52	48,6	55	51,4	<0,001+
	Ναι	12	14,0	74	86,0	

+Pearson's x2 test ‡Student's t-test ‡‡Mann-Whitney test

Οι ασθενείς με BNP>400 διάνυσαν σημαντικά λιγότερη απόσταση στην 6λεπτη δοκιμασία βαδίσματος, είχαν σημαντικά μικρότερη περίμετρο βραχίονα. Επίσης, το ποσοστό ασθενών με BNP>400 ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που βάδισαν λιγότερο από 300 μέτρα στην 6λεπτη δοκιμασία και σε εκείνους που χρειάστηκε αύξηση της διουρητικής αγωγής.

Στο γράφημα πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά υψηλών ΒΝΡτιμών ανάλογα με το αν βάδισαν στην 6λεπτη δοκιμασία τουλάχιστον 300μέτρα ή όχι.





Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα στοιχεία του υπερήχου ανάλογα με το αν είχαν υψηλές BNPτιμές οι ασθενείς.

	BNP				P‡‡
	≤400		>400		
	μέση τιμή (SD)	διάμεσος (ενδ. εύρος)	μέση τιμή (SD)	διάμεσος (ενδ. εύρος)	
<b>STRAIN</b>	-19,5 (2,6)	-19,5 (-21 – -18)	-17,4 (2,7)	-17 (-19 – -16)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ή</b>	6,3 (0,8)	6 (6 – 7)	6,3 (0,9)	6 (6 – 7)	0,894
<b>E/E</b>	17,2 (1,3)	17 (16 – 18)	16,9 (1,9)	17 (16 – 18)	0,337
<b>RVSP</b>	37,1 (4,6)	37 (34 – 40)	53,5 (8,1)	53 (47 – 59)	<b>&lt;0,001</b>

‡‡Mann-Whitneytest

Σημαντικά υψηλότερες ήταν οι STRAIN και RVSP τιμές στους ασθενείς με BNP>400.

Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση έχοντας σας εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη τιμών BNP>400 και σαν ανεξάρτητες τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών. Με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwisemethod) βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα.

	OR+	95% ΔΕ++	P
<b>Δείκτης SOF</b>			
Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας /Κατάσταση προ ευθραυστότητας (αναφορά)			
Εύθραυστος ασθενής	6,53	2,79 - 15,30	<b>&lt;0,001</b>
<b>6-λεπτηδοκιμασία βάδισης (μέτρα)</b>			
<300 (αναφορά)			
≥300	0,40	0,18 - 0,89	<b>0,024</b>

+σχετικός λόγος ++95% Διάστημα Εμπιστοσύνης

Το επίπεδο ευθραυστότητας των ασθενών βάσει του δείκτη SOF και η απόσταση που περπάτησαν στην 6λεπτη δοκιμασία βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη τιμών BNP>400. Συγκεκριμένα:

- Οι εύθραυστοι ασθενείς είχαν 6,53 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ύπαρξης τιμών BNP>400 σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας / σε Κατάσταση προ ευθραυστότητας.
- Οι ασθενείς που βάδισαν τουλάχιστον 300 μέτρα στην 6λεπτη δοκιμασία είχαν κατά 60% χαμηλότερη πιθανότητα ύπαρξης τιμών BNP>400.

**Εναλλακτικά εισήχθη στο μοντέλο το κριτήριο FRIED και βρέθηκε ότι οι εύθραυστοι ασθενείς είχαν κατά 7,65 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ύπαρξης τιμών BNP>400 σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας / σε Κατάσταση προ ευθραυστότητας (OR=7,65,95% ΔΕ: 3,11-18,82,p<0,001).**

**Συνδυαστικό καταληκτικό σημείο (Θάνατος/ Επανεισαγωγή/ Αύξηση διουρητικής αγωγής)**

Υπολογίστηκαν πόσοι από τους ασθενείς είχαν πεθάνει, είχαν επανεισαχθεί ή/και είχε χρειαστεί να τους αυξηθεί η διουρητική αγωγή και βρέθηκε ότι ήταν 164 (85,0%). Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά των ασθενών που είχαν πεθάνει, είχαν επανεισαχθεί ή/και είχε χρειαστεί να τους αυξηθεί η διουρητική αγωγή ανάλογα με τα επίπεδα ευθραυστότητάς τους.

		Συνδυασμός				P Pearson's x2 test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
<b>Κριτήριο FRIED</b>	Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας/ Κατάσταση προ ευθραυστότητας	25	58,1	18	41,9	<b>&lt;0,001</b>
	Εύθραυστος ασθενής	4	2,7	146	97,3	
<b>Δείκτης SOF</b>	Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας/ Κατάσταση προ ευθραυστότητας	26	54,2	22	45,8	<b>&lt;0,001</b>
	Εύθραυστος ασθενής	3	2,1	142	97,9	

Τα ποσοστά των ασθενών που είχαν πεθάνει, είχαν επανεισαχθεί ή/και είχε χρειαστεί να τους αυξηθεί η διουρητική αγωγή ήταν σημαντικά υψηλότερα στους εύθραυστους ασθενείς, βάσει και των δύο δεικτών.

Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση έχοντας σας εξαρτημένη μεταβλητή το να είχαν πεθάνει, να είχαν επανεισαχθεί ή/και να είχε χρειαστεί να τους αυξηθεί η διουρητική αγωγή και σαν ανεξάρτητες τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών. Με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwisemethod) βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα.

	OR+	95% ΔΕ++	P
<b>Κριτήριο FRIED</b>			
Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας /Κατάσταση προ ευθραυστότητας (αναφορά)			
Εύθραυστος ασθενής	7,02	1,48 – 33,28	<b>0,014</b>
<b>ΔΥ</b>			
Όχι(αναφορά)			
Ναι	9,42	1,5 – 59,24	<b>0,017</b>
<b>BNP</b>			
<=400 (αναφορά)			
>400	39,78	4,03 – 392,43	<b>0,002</b>
<b>Περίμετρος βραχίονα</b>	0,76	0,65 – 0,89	<b>0,001</b>

+σχετικός λόγος ++95% Διάστημα Εμπιστοσύνης ‡δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής

Το επίπεδο ευθραυστότητας των ασθενών βάσει του κριτηρίου FRIED, η υπέρταση, η περίμετρος του βραχίονα και οι τιμές BNP βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με το να είχαν πεθάνει, να είχαν επανεισαχθεί ή/και να είχε χρειαστεί να τους αυξηθεί η διουρητική αγωγή. Συγκεκριμένα:

- Οι εύθραυστοι ασθενείς είχαν κατά 7,02 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να είχαν πεθάνει, να είχαν επανεισαχθεί ή/και να είχε χρειαστεί να τους αυξηθεί η διουρητική αγωγή σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας / σε Κατάσταση προ ευθραυστότητας.
- Οι ασθενείς με υπέρταση είχαν 9,42 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να είχαν πεθάνει, να είχαν επανεισαχθεί ή/και να είχε χρειαστεί να τους αυξηθεί η διουρητική αγωγή.
- Οι ασθενείς με BNP>400 είχαν 39,78 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να είχαν πεθάνει, να είχαν επανεισαχθεί ή/και να είχε χρειαστεί να τους αυξηθεί η διουρητική αγωγή.
- Όσο αυξάνεται η περίμετρος του βραχίονα τόσο μειώνεται η πιθανότητα των ασθενών να είχαν πεθάνει, να είχαν επανεισαχθεί ή/και να είχε χρειαστεί να τους αυξηθεί η διουρητική αγωγή.

**Εναλλακτικά εισήχθη στο μοντέλο ο δείκτης SOF και βρέθηκε ότι οι εύθραυστοι ασθενείς είχαν κατά 12,56 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ασθενών να είχαν πεθάνει, να είχαν επανεισαχθεί ή/και να είχε χρειαστεί να τους αυξηθεί η διουρητική αγωγή σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν Χωρίς στοιχεία ευθραυστότητας / σε Κατάσταση προ ευθραυστότητας (OR=12,56,95% ΔΕ: 2,24-70,36,p=0,004).**

#### Συσχέτιση μεταξύ των δεικτών ευθραυστότητας

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Spearman μεταξύ των δεικτών FRIED και SOF.

		Δείκτης SOF
Κριτήριο FRIED	r	0,88
	P	<0,001

Σημαντική θετική ήταν η συσχέτιση μεταξύ των δύο δεικτών. Συνεπώς, όσο υψηλότερος είναι ο ένας δείκτης ευθραυστότητας, τόσο υψηλότερος είναι και ο άλλος.



# Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης κατατείνουν στο ότι η ευθραυστότητα και η έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας στους ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 65 ετών με καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξωθήσεως μεγαλύτερο ή ίσο του 40% σχετίζονται με περισσότερα συμβάματα θανάτων, επανεισαγωγών και επιδείνωσης της κλινικής εικόνας κατά το τρίμηνο μετά το εξιτήριο τους από το νοσοκομείο. Επίσης αναδεικνύεται καλή συσχέτιση μεταξύ των ευρέως χρησιμοποιούμενων κριτηρίων Fried και του εργαλείου SOF. Ένα επιπλέον σημαντικό εύρημα αφορά ότι ο αριθμός των συννοσηροτήτων σχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση των ασθενών αυτών κατά την κρίσιμη περίοδο των 90 ημερών μετά το εξιτήριο. (104) Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα, είναι μία κλινική οντότητα πολυσήμαντη που συχνά είναι το αποτέλεσμα αθροίσματος συννοσηροτήτων. (41,154) Σχεδόν το σύνολο των συμμετεχόντων εμφάνιζαν συννοσηρότητες, τουλάχιστον μία. Απ' αυτές η πλέον συχνή είναι η αρτηριακή υπέρταση και αμέσως μετά με ποσοστό 70% ο σακχαρώδης διαβήτης. Ο αριθμός συννοσηροτήτων είναι από κλινικής άποψης ιδιαίτερα σημαντικός καθώς συμβάλλει στη διαμόρφωση του φαινοτύπου της ευθραυστότητας και οδηγεί σε πολυφαρμακία. Η ταυτόχρονη διαχείριση πολλών νόσων αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών από τα χρησιμοποιούμενα σκευάσματα. Χαρακτηριστικά στον πληθυσμό της μελέτης =80% ελάμβαναν ACE-Ι και =40% στατίνες.

## **A. Συσχέτιση της μειωμένης λειτουργικής ικανότητας μετρούμενης μέσω της εξάλεπτης δοκιμασίας βάρδισης και της πρόγνωσης των ασθενών στην τρίμηνη ευάλωτη περίοδο**

Αναφορικά με τη λειτουργική ικανότητα, όπως αυτή αξιολογήθηκε από την εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης, φάνηκε ότι οι μισοί σχεδόν ασθενείς περπάτησαν λιγότερα από τριακόσια μέτρα, το οποίο σχετίζεται με μειωμένη λειτουργική ικανότητα. (105) Η εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης είναι ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος για τη διαπίστωση της λειτουργικής ικανότητας ασθενών

με καρδιαγγειακά και αναπνευστικά νοσήματα. Σύμφωνα με μελέτες η δοκιμασία αυτή μπορεί ως ανεξάρτητος παράγοντας να προβλέπει τη θνησιμότητα σε γηραιούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Για πρώτη φορά περιγράφηκε από τους Guyatt και συνεργάτες για την αξιολόγηση ασθενών με πνευμονική νόσο. (106) Οι μειωμένες επιδόσεις στην εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης σχετίζονται σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης με αυξημένες, επανεισαγωγές, μικρότερη περίμετρο βραχίονα και υψηλότερες τιμές BNP καθώς και μεγαλύτερη ανάγκη για διουρητικά. Οι ασθενείς στους οποίους χρειάστηκε να αυξηθεί η διουρητική αγωγή διάνυσαν σημαντικά λιγότερη απόσταση στην 6λεπτη δοκιμασία βαδίσματος, είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές BNP

και σημαντικά μικρότερη περίμετρο βραχίονα. (107)

Επίσης η επηρεασμένη λειτουργική κατάσταση των ασθενών όπως διαπιστώνεται από την εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης, από τα υψηλά επίπεδα BNP και τη μειωμένη μυϊκή μάζα, μέσω της περιμέτρου του βραχίονα σχετίζονται σε σημαντικό βαθμό με αυξημένα ποσοστά επανεισαγωγών

Μεγάλος αριθμός μελετών έχει εξετάσει την προγνωστική αξία της εξάλεπτης δοκιμασίας βάδισης, τόσο σε ασθενείς με σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια, όσο και σε άτομα που νοσηλεύονται λόγω παρόξυνσης αυτής και κυρίως σε άτομα με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως. (6-minute walking test Sophia Giannitsi Ltal).

Σύμφωνα με τους Kinugasa και συνεργάτες οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας που είναι εύθραυστοι και έχουν μειωμένη μυϊκή μάζα μπορούν να επωφεληθούν από προγράμματα μυοσκελετικής άσκησης και αλλαγή των διατροφικών συνηθειών.

Οι Grundtvig και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνητότητας για τους ασθενείς καρδιακής ανεπάρκειας, ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Ανάλογα συμπεράσματα για τους ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως διατυπώνουν οι Zotter -Tufaro και συνεργάτες.

Η μειωμένη μυϊκή μάζα είναι σύνηθες επιφανόμενο στους ασθενείς με HFpEF, συνδέεται με πληθώρα συννοσηροτήτων και συμβάλλει στην αρνητική πρόγνωση των ασθενών. (108)

Κατά τους Konishi και συνεργάτες η χαμηλή μυϊκή μάζα στους ασθενείς με HFpEF

σχετίζεται με θνητότητα αυτών που πλησιάζει εκείνη των ασθενών με μειωμένο κλάσμα εξώθησης.

## **B. Συσχέτιση της ευθραυστότητας και της πρόγνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας στην ευάλωτη τρίμηνη περίοδο**

Σύμφωνα με την ανάλυση των αποτελεσμάτων φάνηκε ότι η ευθραυστότητα μετρούμενη είτε με την κλίμακα Fried είτε με το εργαλείο SOF σχετίζεται ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης του σύνθετου καταληκτικού σημείου θανάτων, επανεισαγωγών και ανάγκης αύξησης της διουρητικής αγωγής κατά την ευάλωτη περίοδο των τριών μηνών. Στη διαδικασία αξιολόγησης του αριθμού των θανάτων των ασθενών με τα δημογραφικά τους στοιχεία και αυτή του ιστορικού τους διαπιστώθηκε σημαντική στατιστική συσχέτιση μεταξύ μόνο της ηλικίας και της επιβίωσης. Επίσης ο θάνατος σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το βαθμό ευθραυστότητας όταν ο τελευταίος μετρηθεί / διαπιστωθεί με το δείκτη SOF. Επίσης η σημασία του αναδεικνύεται αν απαντήσει στην ανασκόπηση των Vitale & Uschmanowitz που αναφέρουν ότι ο δείκτης Fried λόγω περιορισμών που έχει αποτυγχάνει να δείξει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη θνησιμότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. (109)

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο που μελετήθηκε και σχετίζεται με την έκβαση των ασθενών είναι ο αριθμός των επανεισαγωγών κατά την κρίσιμη φάση της ευάλωτης περιόδου του τριμήνου, μετά το εξιτήριο των ασθενών. Οι εύθραυστοι ασθενείς, είτε αυτοί διαπιστώνονται με το κριτήριο FRIED, είτε με το δείκτη SOF παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικότερα ποσοστά επανεισαγωγών

Με βάση την καταγραφή PURSUIT-HFPEF και την ανάλυση των Okada και συνεργατών η ευθραυστότητα είναι συχνή μεταξύ των ασθενών μεγάλης ηλικίας και HFpEF και ότι η μεγάλη ηλικία δεν είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας συμβαμάτων μεταξύ των ασθενών που είναι εύθραυστοι.

Σύμφωνα με τη μελέτη των Keeney και συνεργατών όχι μόνο η ευθραυστότητα, αλλά και



ο βαθμός λειτουργικής ανεξαρτησίας σχετίζονται με τον αριθμό των επανεισαγωγών κατά τις πρώτες τριάντα ημέρες μετά το εξιτήριο στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. (110)

Η μελέτη των Weng και συνεργατών περιλάμβανε 811 ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας από τα εξήντα πέντε έτη και είχαν είτε μειωμένο, είτε διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Ανέδειξε ότι η ευθραυστότητα είναι προγνωστικός παράγοντας για την έκβαση των ασθενών. Οι Dewah και συνεργάτες ανέλυσαν δεδομένα από τους ασθενείς των μελετών PARADIGM-HF και ATMOSPHERE και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ευθραυστότητα στους ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επανανοσηλειών και θανάτου. Σε ανάλογο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Wang και συνεργάτες. (111)

Οι Hornsby και συνεργάτες μελέτησαν πληθυσμό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, αναδεικνύοντας ότι ασθενείς που ήταν εύθραυστοι με βάση την ταχύτητα βάδισης εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό πτώσεων και επανεισαγωγών στο νοσοκομείο σε διάστημα έξι μηνών μετά το εξιτήριο. (112)

Η ευθραυστότητα σύμφωνα με τους Lurion και συνεργάτες σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα εντός του έτους και αυξημένες επανεισαγωγές σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σύμφωνα με τους Davis και συνεργάτες η ευθραυστότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζει μεγαλύτερο επιπολασμό στο θήλυ φύλο, σε σχέση με το άρρεν.

Η μετανάλυση των Yang και συνεργατών ποσοτικοποίησε ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ευθραυστότητα παρουσιάζουν 1,5 φορά μεγαλύτερο κίνδυνο για το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου και επανεισαγωγών. (113)

Επομένως το επίπεδο ευθραυστότητας των ασθενών βάσει του κριτηρίου FRIED και του εργαλείου SOF, η υπέρταση, η περίμετρος του βραχίονα και οι τιμές BNP βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με το να είχαν πεθάνει, να είχαν επανεισαχθεί ή/και να είχαν χρειαστεί αύξηση διουρητικής αγωγής.

Αύξηση της διουρητικής αγωγής

Μία άλλη παράμετρος που μελετήθηκε στο δείγμα ήταν η ανάγκη αύξησης της χορηγούμενης διουρητικής αγωγής κατά την περίοδο των τριών μηνών μετά το εξιτήριο των ασθενών. Η ανάγκη

αυτή ήταν στατιστικά σημαντική για τους άνδρες ασθενείς, αυτούς με αρτηριακή υπέρταση και όσους λάμβαναν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου. Τι ίδιο ισχύει και για τους εύθραυστους ασθενείς. Οι ασθενείς αυτοί προφανώς εμφάνισαν επιδείνωση της δύσπνοιάς τους και κατά την παραμονή τους στο νοσοκομείο διάνυσαν σημαντικά λιγότερη απόσταση στην εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης. Είχαν σημαντικά μειωμένη περίμετρο βραχίονα και υψηλά ποσοστά BNP στο τρίμηνο μετά το εξιτήριό τους. Επίσης εμφάνιζαν όπως ήταν αναμενόμενο υψηλότερες τιμές συστολικής πίεσης της δεξιάς κοιλίας. (114)

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης έχοντας ως εξαρτημένη μεταβλητή την ανάγκη για αύξηση της διουρητικής αγωγής φάνηκε ότι το επίπεδο ευθραυστότητας των ασθενών βάσει του δείκτη SOF σχετίζεται ανεξάρτητα με την ανάγκη αυτή. (115)

Τα διουρητικά της αγκύλης διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στο να αντιμετωπίσουν τα συμπτώματα της συμφόρησης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Έχουν δείξει μελέτες ότι η συνεχής χρήση διουρητικών σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση και με βαρύτερη κλινική εικόνα. Μία εξήγηση είναι ότι η χρήση διουρητικών ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, επιταχύνοντας την πρόοδο της νόσου, όπως και τα επίπεδα αλδοστερόνης.

#### Τιμές BNP

Τα μετρούμενα επίπεδα BNP στο τέλος του τριμήνου παρακολούθησης ήταν στο 67% των ασθενών, >400 μονάδες. Οι ασθενείς με τιμές μεγαλύτερες BNP>400 στο τέλος του τριμήνου ήταν σημαντικά μεγαλύτερης ηλικίας και είχαν σημαντικά περισσότερα συνοδά νοσήματα. Το ποσοστό ασθενών με BNP>400 ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, αρτηριακή υπέρταση ή σακχαρώδη διαβήτη. Σημαντικά υψηλότερα ήταν τα ποσοστά των ασθενών με BNP>400 στους εύθραυστους ασθενείς. Οι ασθενείς με αυτές τις τιμές διάνυσαν σημαντικά λιγότερη απόσταση κατά την εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης. Τέλος η στατιστική ανάλυση ανέδειξε ότι ο δείκτης SOF για τη διαπίστωση της ευθραυστότητας είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για τα αυξημένα επίπεδα BNP στο τρίμηνο. (116)

Τα αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων σχετίζονται άμεσα με το βαθμό ευθραυστότητας των γηραιών ασθενών. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα με μειωμένη δύναμη γροθιάς και χαμηλή ταχύτητα βάδισης εμφανίζουν υψηλές τιμές BNP.

Μελέτη των Nishiguchi και συνεργατών έδειξε άμεση σχέση των επιπέδων BNP με το σύνδρομο ευθραυστότητας και κυρίως τη χαμηλή ταχύτητα βάδιση. Επίσης άλλη μελέτη ανέδειξε ότι η μέτρηση του BNP τριάντα ημέρες μετά το εξιτήριο από το Νοσοκομείο είναι σημαντικό εργαλείο την πρόβλεψη επανεισαγωγής λόγω οξείας παρόξυνσης της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως και τιμές >400pg/ml κατά την έξοδο. (117)

Σε μελέτη εξακοσίων δεκαπέντε γηραιών ασθενών από τους Veldhuisen και συνεργάτες τα επίπεδα BNP στους πάσχοντες από HFpEF τείνουν να βρίσκονται σε χαμηλότερα επίπεδα από τους ασθενείς με μειωμένο κλάσμα. (118) Όμως τα επίπεδα BNP και σε αυτούς έχουν υψηλή προγνωστική αξία για αρνητικά συμβάματα. Όμως υπάρχουν και βιβλιογραφικά δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία η καθοδήγηση της αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης αγωγής στους ασθενείς με HFpEF από τις διαδοχικές μετρήσεις BNP δεν έχει ιδιαίτερη αξία. Ενώ ανάλυση των δεδομένων από τη μελέτη CHART-2 που έγινε από τους Kasuhara και συνεργάτες μιλάει για υψηλή προγνωστική αξία των επιπέδων BNP άσχετα από το κλάσμα εξωθήσεως. (119)

Επομένως οι ασθενείς που εμφανίζουν ευθραυστότητα παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές BNP πλάσματος στο τέλος του τριμήνου μετά το εξιτήριο και ταυτόχρονα μεγαλύτερο αριθμό επανεισαγωγών. Ανάλογο αποτέλεσμα διαπιστώνεται και για τους ασθενείς που έχουν ανάγκη αυξημένης διουρητικής αγωγής μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο. Επίσης οι εύθραυστοι ασθενείς τείνουν να παρουσιάζουν μεγαλύτερες αλγεβρικές τιμές GLS και συστολικής πίεσης της δεξιάς κοιλίας, δεδομένα που σχετίζονται και βιβλιογραφικά με δυσμενέστερη πρόγνωση. (120). Χαρακτηριστικά οι εύθραυστοι ασθενείς όπως διαπιστώνονται με τα κριτήρια Fried έχουν 5,51 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα επανεισαγωγής σε σχέση με αυτούς που δεν είναι εύθραυστοι ή είναι προ εύθραυστοι.

## Γ. Επίδραση των συννοσηροτήτων στην πρόγνωση των ασθενών

Οι ασθενείς, αντικείμενο της παρούσας διδακτορικής διατριβής που επανεισάγονται έχουν μεγαλύτερη ηλικία και έχουν αυξημένα ποσοστά συννοσηροτήτων.

Όσο περισσότερα ήταν τα συνοδά νοσήματα που είχαν οι ασθενείς τόσο περισσότερες ήταν οι επανεισαγωγές τους στο νοσοκομείο. Επίσης, το ποσοστό των ασθενών που επανεισάχθηκαν περισσότερες από μια φορές στο νοσοκομείο ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή αρτηριακή υπέρταση καθώς και σε εκείνους που έπαιρναν ACE και στατίνες. Η βιβλιογραφία τονίζει τη σημασία των συννοσηροτήτων και της πολυφαρμακίας στην πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας (Heart Failure prognosis: comorbidities matter Raza E Kheibek) (121) και υπάρχει συσχέτιση με την πολυφαρμακία και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. (Non – cardiovascular comorbidity, severity από prognosis in non – selected heart failure populations. ) Επίσης το ανδρικό φύλο, η στεφανιαία νόσος, η αρτηριακή υπέρταση, ο διαβήτης και η πολυφαρμακία σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τον αριθμό επανεισαγωγών, αναφορικά με τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών της μελέτης.

Ο Feinstein και συνεργάτες αναγνώρισαν την παρουσία συννοσηροτήτων ως σημαντικό παράγοντα επιβαρυντικό για την καρδιαγγειακή θνησιμότητα. (122) Οι συννοσηρότητες είναι συχνό φαινόμενο προϊούσης της ηλικίας, ειδικά στα άτομα που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια. Η HFpEF έχει περιγραφεί ως ένα κλινικό σύνδρομο με μεγάλη ετερογένεια λόγω των διαφόρων συννοσηροτήτων που το διαμορφώνουν. Υπάρχει αλληλοεπικάλυψη μεταξύ συννοσηρότητας και HF αναφορικά με την κλινική εικόνα, τη διαταραχή ποιότητας ζωής και τη λειτουργική ικανότητα του ατόμου.

Ο Εργατούδης και συνεργάτες από ανάλυση δεδομένων που προέκυψαν από τη Σουηδική καταγραφή για την καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρουν ότι ο αριθμός συννοσηροτήτων έχει υψηλή προγνωστική αξία για τη θνησιμότητα και την πρόγνωση των ασθενών με μειωμένο αλλά και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας. Σε πρόσφατη δημοσίευση στο

Circulation αναφέρεται ότι οι ασθενείς με HFpEF τείνουν να έχουν μεγαλύτερο αριθμό συννοσηροτήτων σε σχέση με τους HFrEF. (123)

Στη συγκεκριμένη μελέτη δεν αναδείχθηκε στατιστικώς σημαντική σχέση μεταξύ σακχαρώδους διαβήτη και θανάτων, επανεισαγωγών και επιδείνωσης της κλινικής εικόνας κατά τη διάρκεια της τρίμηνης παρακολούθησης μετά το εξιτήριο.

#### Κολπική μαρμαρυγή και ευθραυστότητα

Το πλέον χαρακτηριστικό αποτέλεσμα της πολυπαραγοντικής πολυωνυμικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης έχοντας ως εξαρτημένη μεταβλητή το πλήθος των επανεισαγωγών είναι ότι ο βαθμός ευθραυστότητας βάσει του κριτηρίου FRIED, η ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής και οι αυξημένες τιμές BNP σχετίζονται ανεξάρτητα με το πλήθος των επανεισαγωγών. Οι ασθενείς με AF είχαν 4,79 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα μιας επανεισαγωγής ανατρέχοντας στα αποτελέσματα της μελέτης.

Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία διαπιστώνουμε ότι η παρουσία της κολπικής μαρμαρυγής σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά επανεισαγωγών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με τη Zakeri και λοιπούς. (124)

Οι Polidoro και συνεργάτες ανέφεραν ότι οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έχουν τετραπλάσιο κίνδυνο ευθραυστότητας σε σχέση με αυτούς χωρίς, αφού εξομοιωθούν όσο αφορά το φύλο, την ηλικία, την υπέρταση και το σακχαρώδη διαβήτη. (125) Επίσης η μελέτη των Nadruz και συνεργατών περιέλαβε 3.991 ασθενείς και ανέδειξε 17% επίπτωση της ευθραυστότητας στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και 7% στους ασθενείς χωρίς. (126) Σε συστηματική μετανάλυση έντεκα μελετών επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών κλινικών οντοτήτων. Συγκεκριμένα έως και 75,4% των ασθενών που πάσχουν από κολπική μαρμαρυγή εμφανίζουν και ευθραυστότητα και η συσχέτιση γίνεται εντονότερη προϊούσης της ηλικίας. Η μετανάλυση ταυτόχρονα όμως τόνισε την έλλειψη ερευνών που να αναλύουν τα

παθοφυσιολογικά μονοπάτια που συσχετίζουν την ευθραυστότητα με την κολπική μαρμαρυγή και δηλώνει την ανάγκη για ερευνητικό έργο, ώστε να διαπιστωθεί ποια από τις δύο οντότητες παθογενετικά είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της άλλης. (127) Επίσης οι εύθραυστοι ασθενείς λόγω της μειωμένης λειτουργικής αυτονομίας και της έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα συμμόρφωσης με τη συνταγογραφούμενη αγωγή.

## **Δ. Συσχέτιση μεταξύ της κλίμακας Fried και του εργαλείου SOF**

Αναφορικά με τη διαπίστωση του κλινικού φαινοτύπου της ευθραυστότητας χρησιμοποιήθηκαν δύο δείκτες, ο Fried και ο SOF. Ο δείκτης Fried είναι πιο διαδεδομένος στη βιβλιογραφία, αναφορικά με τη διαπίστωση της ευθραυστότητας σε ασθενείς με καρδιακά νοσήματα, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος και αυτούς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ή εμφύτευση TAVI. Ο δείκτης SOF αντίθετα δεν είναι τόσο διαδεδομένος στην κλινική πράξη, ειδικά σε καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ κυρίως χρησιμοποιείται από ορθοπεδικούς. Επομένως ένα ζήτημα που αναδύεται από την παρούσα διατριβή είναι ο βαθμός συσχέτισής τους και συμφωνίας τους αναφορικά με τη δυνατότητα διαπίστωσης της ευθραυστότητας. Πιο συγκεκριμένα τα αποτελέσματα ήταν πράγματι συγκρίσιμα δείχνοντας ότι το 77,7% των ασθενών ήταν εύθραυστοι με βάση το κριτήριο FRIED και 75,1% των ασθενών με βάση το δείκτη SOF. Επομένως αναδεικνύεται η καλή συσχέτιση μεταξύ των δύο εργαλείων διαπίστωσης της ευθραυστότητας και ότι μπορούν να λειτουργήσουν προγνωστικά, αναφορικά με το μείζον θέμα των επανεισαγωγών κατά την ευάλωτη περίοδο (Frailty and Function in HeartFailure: Predictors of 30 dayhospitalReadmission). (128)

## **Συμπεράσματα**

Η ευθραυστότητα και η μειωμένη λειτουργική ικανότητα σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά του σύνθετου καταληκτικού σημείου θανάτων και επανεισαγωγών και αποτελώντας ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για δυσμενή εξέλιξη ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξωθήσεως μεγαλύτερο ή ίσο του 40% και ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 65 ετών κατά την ευάλωτη περίοδο των 90 ημερών μετά το εξιτήριο και. Η ύπαρξη και ο αριθμός των

συννοσηροτήτων σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με αυξημένο αριθμό επανεισαγωγών.

Υπάρχει καλή συσχέτιση των ευρέως χρησιμοποιούμενων κριτηρίων Fried με το εργαλείο SOF, για τον προσδιορισμό της ευθραυστότητας. (129) Επομένως η διαπίστωση της ευθραυστότητας είναι σημαντική για την ίδια τη φροντίδα του ασθενούς. Τα εύθραυστα άτομα χρήζουν εντατικότερης παρακολούθησης και συχνά πεθαίνουν ύστερα από επιτυχημένες επεμβάσεις. Τα συμβατικά μοντέλα πρόγνωσης κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς συχνά ωχριούν. (130) Ειδικά για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η ευθραυστότητα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για επισκέψεις στο Τμήμα Επειγόντων και τις επανεισαγωγές.

Σημαντικό όμως στοιχείο της παρούσας μελέτης είναι η πρακτική σημασία των αποτελεσμάτων για την καθ' ημέρα κλινική πράξη δεδομένου ότι ο πληθυσμός της Ευρώπης και της Ελλάδας γερνούν με ταχύτατους ρυθμούς και ταυτόχρονα με τη γήρανση αυτή αυξάνεται η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας κι της ευθραυστότητας. (131) Η τελευταία σχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα επισκέψεων στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών και επανεισαγωγών. (132) Αυτό το εύρημα μπορεί να οδηγήσει σε επανασχεδιασμό των πολιτικών υγείας σε Ελλάδα και Ευρώπη ώστε να εκπαιδευτούν οι επαγγελματίες υγείας στη διαπίστωση της ευθραυστότητας στις καρδιολογικές και παθολογικές κλινικές με στόχο την εντατική παρακολούθηση των εύθραυστων ασθενών καθώς και προγραμμάτων εκγύμνασης με στόχο την αναστροφή της ευθραυστότητας.





## Περιορισμοί της παρούσας μελέτης

Η μελέτη υπόκειται σε όλους τους περιορισμούς μιας μονοκεντρικής μελέτης.

Η βιβλιογραφία αναφέρει πολλαπλά εργαλεία για την αξιολόγηση της κατάστασης ευθραυστότητας. Αν και τα κριτήρια του Fried είναι σχετικά εύκολα χρησιμοποιούμενα σε σύγκριση με τη λίστα των ελλειμμάτων λειτουργικών ικανοτήτων, όπως αυτή προτείνεται από Rockwood και συνεργάτες, υπάρχουν περιορισμοί στη χρήση τους. Οι περιορισμοί αυτοί σχετίζονται με το γεγονός ότι δε λαμβάνει υπόψιν του το εργαλείο αυτό κλινικούς, κοινωνικούς και ψυχολογικούς παράγοντες, που συνδιαμορφώνουν το φαινότυπο της ευθραυστότητας. Επίσης θα πρέπει να διερευνηθεί ποιος είναι ο ιδανικός χρόνος εφαρμογής των εργαλείων αυτών για τη διαπίστωση του βαθμού ευθραυστότητας. Στην παρούσα μελέτη η εφαρμογή του έγινε τη δεύτερη μέρα της νοσηλείας, ύστερα από τιτλοποίηση της διουρητικής αγωγής και όχι κατά την ημέρα του εξιτηρίου.

Ένα άλλο σημείο περιορισμού είναι το μέγεθος του δείγματος καθώς και η χρονική διάρκεια που μελετήθηκαν οι ασθενείς. Προοπτικές μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας και μεγαλύτερου δείγματος ασθενών σε μεγαλύτερο αριθμό κέντρων είναι απαραίτητες για να διαπιστωθούν οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις του συνδρόμου της ευθραυστότητας στην πρόγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο ή μετρίως επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.

Ένας άλλος περιορισμός είναι η μία μέτρηση νατριουρητικών πεπτιδίων και όχι οι πολλαπλές μετρήσεις κατά τη διάρκεια της τρίμηνης παρακολούθησης, ώστε αυτή να συσχετισθεί με την ανάγκη για αυξημένη διουρητική αγωγή.

## Προοπτικές

Η ευθραυστότητα όπως αναφέρεται από τη βιβλιογραφία είναι μία δυνητικά αντιστρέψιμη κατάσταση. Επομένως προοπτική πέραν της έγκαιρης διαπίστωσής της είναι και η αντιστροφή της με στόχο τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως. Η ανάπτυξη προγραμμάτων σωματικής άσκησης και διαιτολογίων με στόχο τη βελτίωση της μυϊκής ισχύος και της λειτουργικής ικανότητας, μπορεί να λειτουργήσει ευεργετικά. Στόχος της έρευνας θα πρέπει να είναι τέτοιου είδους θεραπευτικές παρεμβάσεις, δεδομένου ότι τα αποτελέσματα κλινικών μελετών φαρμακευτικών ουσιών για την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα έχουν αποδώσει πενιχρούς καρπούς.

Το 2013 υπήρχε ομοφωνία ειδικών διαφόρων ειδικοτήτων με στόχο προτεινόμενα μέτρα αντιμετώπισης της ευθραυστότητας. Η αποκατάσταση η οποία στηρίζεται στην άσκηση δρα ευεργετικά. Εφαρμογή ειδικών διαιτολογικών προγραμμάτων με χορήγηση πρωτεϊνούχων ειδών διατροφής με συμπληρώματα διατροφής. Επίσης χορήγηση βιταμίνης D βελτιώνει τη μυϊκή λειτουργικότητα και μειώνει τις πτώσεις και τα κατάγματα. Επίσης στους ασθενείς αυτούς λόγω και των πολλαπλών συννοσηροτήτων θα πρέπει να αποφεύγεται η πολυφαρμακία που οδηγεί σε νόσηση εξαιτίας των παρενεργειών ή και σε έντονα συμβάματα. (133)

Οι ακριβείς μηχανισμοί του βιολογικού φαινομένου της ευθραυστότητας δεν έχουν πλήρως διαλευκανθεί, αλλά συγκεκριμένες διαδικασίες αλληλοεμπλέκονται δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο. Ρόλο κλειδί διαδραματίζει η απώλεια μυϊκής μάζας και δύναμης, σε μεγαλύτερο βαθμό από τον αναμενόμενο για την ηλικία. Μηχανισμοί που οδηγούν στην υπερκαταβολική αυτή κατάσταση αφορούν το νευροορμονικό προφίλ, την ανοσολογική απόκριση και το μυοσκελετικό σύστημα. Στην καρδιακή ανεπάρκεια η καχεξία και η φθίση συνδέονται με αυξημένες τιμές IL-1, L-6, CPR και TNF- $\alpha$ . Η διαταραχή της νευροορμονικής ισορροπίας που παρατηρείται στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια επιτείνει την πορεία της καρδιαγγειακής νόσου, αλλά ταυτόχρονα επιτείνει την παραγωγή φλεγμονωδών ουσιών και καταβολικών ορμονών, επιδρώντας αρνητικά στη μυϊκή μάζα. (134) Η μεγαλύτερη έρευνα των κοινών παθογενετικών μηχανισμών μπορεί να αποδώσει νέες θεραπευτικές επιλογές.

Έχουν αναπτυχθεί διάφορα εργαλεία για να οριστεί και να μετρηθεί η ευθραυστότητα στους καρδιαγγειακούς ασθενείς περιλαμβάνοντας χαρακτηριστικά της αυτονομίας, της λειτουργικής ικανότητας αλλά και της θρέψης των ασθενών. Αλλά κανένα ειδικά δεν έχει αναπτυχθεί για να ταιριάζει στα χαρακτηριστικά των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα θετικά δεδομένα από τη χρήση του εργαλείου SOF θα πρέπει να αξιολογηθούν σε προοπτικές μελέτες μακράς παρακολούθησης σε μεγαλύτερα δείγματα ασθενών. (135)

Η αλληλοεπικάλυψη ευθραυστότητας και καρδιακής ανεπάρκειας είναι σύνθετο φαινόμενο. Πάνω από 75% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι άνω των 65 ετών. (136,137)

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει το όφελος της άσκησης στην πρόγνωση και τον αριθμό των επανεισαγωγών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και έκπτωση της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας, ειδικά σε ηλικίες μεγαλύτερες των 65 ετών. (138) Όμως μετανάλυση δεκαεννέα ανάλογων μελετών δεν έδειξε ανάλογα αποτελέσματα. Σε γενικές γραμμές η βιβλιογραφία της γηριατρικής δεικνύει ότι το πρόγραμμα άσκησης βελτιώνει την ποιότητα ζωής, τη μυϊκή μάζα, την ευλυγισία και δρα ως αντικαταθλιπτικό. (139) Επομένως η διαμόρφωση συγκεκριμένων πρωτοκόλλων άσκησης και διατροφής και η εφαρμογή τους σε ασθενείς εύθραυστους με καρδιακή ανεπάρκεια και ικανοποιητική συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας ώστε να τροποποιηθεί η πρόγνωση αυτών είναι πεδίο έρευνας. (140)

Η σαρκοπενία και η μυϊκή ατροφία έχει αναφερθεί ως ακρογωνιαία συνεκδήλωση της ευθραυστότητας και η αύξηση της μυϊκής μάζας μέσω πρωτοκόλλων άσκησης και διατροφής ίσως αποτελεί θεραπευτική επιλογή. (141) Μία επιλογή που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε μερική αναστροφή της ευθραυστότητας και βελτίωση της συμπτωματολογίας, της λειτουργικής απόδοσης, αλλά και δυνητικά της πρόγνωσης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια οδηγώντας σε μία πιο ολιστική προσέγγιση των ασθενών αυτών. (142,143)

. Έτσι μπορεί να γίνει αντιληπτό ποιοι ασθενείς χρήζουν εντατικότερης παρακολούθησης και προγραμμάτων μυϊκής ενδυνάμωσης.

# BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghiade M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 1;63 (12) :1123-1133. doi: 10. 1016/j. jacc. 2013. 11. 053. Epub 2014 Feb 5. PMID: 24491689.
2. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin*. 2017 Jul;13 (3) :417-426. doi: 10. 1016/j. hfc. 2017. 02. 001. PMID: 28602363.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Magid D, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Schreiner PJ, Sorlie PD, Stein J, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jan 1;127 (1) :e6-e245. doi: 10. 1161/CIR. 0b013e31828124ad. Epub 2012 Dec 12. Erratum in: *Circulation*. 2013 Jan 1;127 (1) :doi:10. 1161/CIR. 0b013e31828124ad. Erratum in: *Circulation*. 2013 Jun 11;127 (23) :e841. PMID: 23239837; PMCID: PMC5408511.
4. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM, Bartz TM, Santhanakrishnan R, Lee DS, Chan C, Liu K, Blaha MJ, Hillege HL, van der Harst P, van Gilst WH, Kop WJ, Gansevoort RT, Vasan RS, Gardin JM, Levy D, Gottdiener JS, de Boer RA, Larson MG. Predicting Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction: The International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circ Heart Fail*. 2016 Jun;9 (6) :10. 1161/CIRCHEARTFAILURE. 115. 003116 e003116. doi: 10. 1161/CIRCHEARTFAILURE. 115. 003116. PMID: 27266854; PMCID: PMC4902276.
5. Goyal P, Almarzooq ZI, Horn EM, Karas MG, Sobol I, Swaminathan RV, Feldman DN, Minutello RM, Singh HS, Bergman GW, Wong SC, Kim LK. Characteristics of Hospitalizations for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Am J Med*. 2016 Jun;129 (6) :635. e15-26. doi: 10. 1016/j. amjmed. 2016. 02. 007. PMID: 27215991.
6. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005 Aug 30;173 (5) :489-95. doi: 10. 1503/cmaj. 050051. PMID: 16129869; PMCID: PMC1188185.
7. Tadic M, Cuspidi C. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: a paradox or something else? *Heart Fail Rev*. 2019 May;24 (3) :379-385. doi: 10. 1007/s10741-018-09766-x. PMID: 30610456.
8. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection

fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Oct;14 (10) :591-602. doi: 10. 1038/nrcardio. 2017. 65. Epub 2017 May 11. PMID: 28492288.

9. Sepehri A, Beggs T, Hassan A, Rigatto C, Shaw-Daigle C, Tangri N, Arora RC. The impact of frailty on outcomes after cardiac surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Dec;148 (6) :3110-7. doi: 10. 1016/j. jtcvs. 2014. 07. 087. Epub 2014 Aug 7. PMID: 25199821.

10. Theou O, Rockwood K. Comparison and Clinical Applications of the Frailty Phenotype and Frailty Index Approaches. *Interdiscip Top GerontolGeriatr*. 2015;41:74-84. doi: 10. 1159/000381166. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26301981.

11. Winograd C, Gerety B, Chung M, et al. Screening for frailty: criteria and predictors of outcomes. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:778–84.

12. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, Hillier TA, Cauley JA, Hochberg MC, Rodondi N, Tracy JK, Cummings SR. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med*. 2008 Feb 25;168 (4) :382-9. doi: 10. 1001/archinternmed. 2007. 113. PMID: 18299493.

13. Op het Veld LP, van Rossum E, Kempen GI, de Vet HC, Hajema K, Beurskens AJ. Fried phenotype of frailty: cross-sectional comparison of three frailty stages on various health domains. *BMC Geriatr*. 2015 Jul 9;15:77. doi: 10. 1186/s12877-015-0078-0. PMID: 26155837; PMCID: PMC4496916.

14. Fisher S, Ottenbacher KJ, Goodwin JS, Graham JE, Ostir GV. Short Physical Performance Battery in hospitalized older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2009 Dec;21 (6) :445-52. doi: 10. 1007/BF03327444. PMID: 20154514; PMCID: PMC2822997.

15. Samson R, Jaiswal A, Ennezat PV, Cassidy M, Le Jemtel TH. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jan 25;5 (1) :e002477. doi: 10. 1161/JAHA. 115. 002477. PMID: 26811159; PMCID: PMC4859363.

16. Palau P, Domínguez E, Núñez E, Sanchis J, Santas E, Núñez J. Six-minute walk test in moderate to severe heart failure with preserved ejection fraction: Useful for functional capacity assessment? *Int J Cardiol*. 2016 Jan 15;203:800-2. doi: 10. 1016/j. ijcard. 2015. 11. 074. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26595788.

17. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014 Jul;35 (26) :1726-31. doi: 10. 1093/eurheartj/ehu197. Epub 2014 May 26. PMID: 24864078; PMCID: PMC4565652.

18. Wilson D, Jackson T, Sapey E, Lord JM. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Res Rev*. 2017 Jul;36:1-10. doi: 10. 1016/j. arr. 2017. 01. 006. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28223244.

19. Gastelurrutia P, Lupón J, Moliner P, Yang X, Cediel G, de Antonio M, Domingo M, Altimir S, González B, Rodríguez M, Rivas C, Díaz V, Fung E, Zamora E, Santesmases J, Núñez J, Woo J, Bayes-Genis A. Comorbidities, Frailty, and Quality of Life in Heart Failure Patients With Midrange Ejection Fraction. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2018 Apr 19;2 (2) :176-185. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.02.004. PMID: 30225447; PMCID: PMC6124320.
20. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019 May 24;124 (11) :1598-1617. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572. PMID: 31120821; PMCID: PMC6534165.
21. Yang X, Lupón J, Vidán MT, Ferguson C, Gastelurrutia P, Newton PJ, Macdonald PS, Bueno H, Bayés-Genís A, Woo J, Fung E. Impact of Frailty on Mortality and Hospitalization in Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018 Dec 4;7 (23) :e008251. doi: 10.1161/JAHA.117.008251. PMID: 30571603; PMCID: PMC6405567.
22. Wu S, Leff B. Frailty measurement and its contribution to clinical care and health services: a commentary. *Isr J Health Policy Res*. 2018 May 23;7 (1) :27. doi: 10.1186/s13584-018-0225-0. PMID: 29792220; PMCID: PMC5966897.
23. Pritchard JM, Kennedy CC, Karampatos S, Ioannidis G, Misiaszek B, Marr S, Patterson C, Woo T, Papaioannou A. Measuring frailty in clinical practice: a comparison of physical frailty assessment methods in a geriatric out-patient clinic. *BMC Geriatr*. 2017 Nov 13;17 (1) :264. doi: 10.1186/s12877-017-0623-0. PMID: 29132301; PMCID: PMC5683585.
24. Faller JW, Pereira DDN, de Souza S, Nampo FK, Orlandi FS, Matumoto S. Instruments for the detection of frailty syndrome in older adults: A systematic review. *PLoS One*. 2019 Apr 29;14 (4) :e0216166. doi: 10.1371/journal.pone.0216166. PMID: 31034516; PMCID: PMC6488093.
25. Ida S, Kaneko R, Imataka K, Murata K. Relationship between frailty and mortality, hospitalization, and cardiovascular diseases in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Jun 18;18 (1) :81. doi: 10.1186/s12933-019-0885-2. PMID: 31215496; PMCID: PMC6582520.
27. Janwanishstaporn S, Feng S, Teerlink J, Metra M, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Pang P, Ponikowski P, Severin T, Gimpelewicz C, Holbro T, Chen CW, Sama I, Voors AA, Greenberg BH. Relationship between left ventricular ejection fraction and cardiovascular outcomes following hospitalization for heart failure: insights from the RELAX-AHF-2 trial. *Eur J Heart Fail*. 2020 Apr;22 (4) :726-738. doi: 10.1002/ejhf.1772. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32141161.
26. Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu SD, Mann DL. Reappraising the role of inflammation in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2020 May;17 (5) :269-285. doi: 10.1038/s41569-019-0315-x. Epub 2020 Jan 22. Erratum in: *Nat Rev Cardiol*. 2021 Oct;18 (10) :735. PMID: 31969688.
28. Riehle C, Bauersachs J. Key inflammatory mechanisms underlying heart failure. *Herz*. 2019

Apr;44 (2) :96-106. doi: 10. 1007/s00059-019-4785-8. PMID: 30715565; PMCID: PMC6439138.

29. Zhang Y, Bauersachs J, Langer HF. Immune mechanisms in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017 Nov;19 (11) :1379-1389. doi: 10. 1002/ejhf. 942. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28891154.

30. Cesari M. How polypharmacy affects frailty. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020 Nov;13 (11) :1179-1181. doi: 10. 1080/17512433. 2020. 1829467. Epub 2020 Oct 19. PMID: 32985932.

31. Dutka M, Bobiński R, Ulman-Włodarz I, Hajduga M, Bujok J, Pająk C, Ćwiertnia M. Various aspects of inflammation in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020 May;25 (3) :537-548. doi: 10. 1007/s10741-019-09875-1. PMID: 31705352; PMCID: PMC7181445.

32. Kiely DK, Cupples LA, Lipsitz LA. Validation and comparison of two frailty indexes: The MOBILIZE Boston Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Sep;57 (9) :1532-9. doi: 10. 1111/j. 1532-5415. 2009. 02394. x. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19682112; PMCID: PMC2792729.

33. Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, Liu J, Claggett B, Pfeffer MA, Desai AS, Sweitzer NK, Solomon SD, Fang JC. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail.* 2018 Nov;20 (11) :1570-1577. doi: 10. 1002/ejhf. 1308. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30225878.

34. Green P, Arnold SV, Cohen DJ, Kirtane AJ, Kodali SK, Brown DL, Rihal CS, Xu K, Lei Y, Hawkey MC, Kim RJ, Alu MC, Leon MB, Mack MJ. Relation of frailty to outcomes after transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER trial). *Am J Cardiol.* 2015 Jul 15;116 (2) :264-9. doi: 10. 1016/j. amjcard. 2015. 03. 061. Epub 2015 Apr 18. PMID: 25963221; PMCID: PMC4475494.

35. Hiriscau EI, Bodolea C. The Role of Depression and Anxiety in Frail Patients with Heart Failure. *Diseases.* 2019 Jun 19;7 (2) :45. doi: 10. 3390/diseases7020045. PMID: 31248108; PMCID: PMC6631213.

36. Azizi MS, Nasution SA, Setiati S, Shatri H. Global Longitudinal Strain (GLS) in Elderly and Its Associated Factors. *Acta Med Indones.* 2020 Jan;52 (1) :47-54. PMID: 32291371.

37. Joseph SM, Rich MW. Targeting Frailty in Heart Failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017 Apr;19 (4) :31. doi: 10. 1007/s11936-017-0527-5. PMID: 28357683.

38. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail.* 2009 Nov;2 (6) :549-55. doi: 10. 1161/CIRCHEARTFAILURE. 109. 881326. Epub 2009 Sep 28. PMID: 19919979.

39. Palau P, Domínguez E, Núñez E, Sanchis J, Santas E, Núñez J. Six-minute walk test in moderate to severe heart failure with preserved ejection fraction: Useful for functional capacity assessment? *Int J Cardiol.* 2016 Jan 15;203:800-2. doi: 10. 1016/j. ijcard. 2015. 11. 074. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26595788.

40. Boxer R, Kleppinger A, Ahmad A, Annis K, Hager D, Kenny A. The 6-minute walk is associated with frailty and predicts mortality in older adults with heart failure. *Congest Heart Fail*. 2010 Sep-Oct;16 (5) :208-13. doi: 10. 1111/j. 1751-7133. 2010. 00151. x. PMID: 20887617; PMCID: PMC3027222.
41. Fedarko NS. The biology of aging and frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011 Feb;27 (1) :27-37. doi: 10. 1016/j. cger. 2010. 08. 006. PMID: 21093720; PMCID: PMC3052959.
42. Cerqueiro JM, González-Franco A, Montero-Pérez-Barquero M, Llácer P, Conde A, Dávila MF, Carrera M, Serrado A, Suárez I, Pérez-Silvestre J, Satué JA, Arévalo-Lorido JC, Rodríguez A, Herrero A, Jordana R, Manzano L. Reduction in hospitalisations and emergency department visits for frail patients with heart failure: Results of the UMIPIC healthcare programme. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2016 Jan-Feb;216 (1) :8-14. English, Spanish. doi: 10. 1016/j. rce. 2015. 07. 006. Epub 2015 Aug 22. PMID: 26303415.
43. Bellumkonda L, Tyrrell D, Hummel SL, Goldstein DR. Pathophysiology of heart failure and frailty: a common inflammatory origin? *Aging Cell*. 2017 Jun;16 (3) :444-450. doi: 10. 1111/accel. 12581. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28266167; PMCID: PMC5418206.
44. Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, von Haehling S, Coats AJS, Metra M. Heart failure in the last year: progress and perspective. *ESC Heart Fail*. 2020 Dec 5;7 (6) :3505–30. doi: 10. 1002/ehf2. 13124. Epub ahead of print. PMID: 33277825; PMCID: PMC7754751.
45. Springer J, Springer JI, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail*. 2017 Nov;4 (4) :492-498. doi: 10. 1002/ehf2. 12237. PMID: 29154428; PMCID: PMC5695190.
46. Takahashi T, Sugie M, Nara M, Koyama T, Obuchi SP, Harada K, Kyo S, Ito H. Femoral muscle mass relates to physical frailty components in community-dwelling older people. *GeriatrGerontol Int*. 2017 Oct;17 (10) :1636-1641. doi: 10. 1111/ggi. 12945. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28124816.
47. van Heerebeek L, Paulus WJ. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today? *Neth Heart J*. 2016 Apr;24 (4) :227-36. doi: 10. 1007/s12471-016-0810-1. PMID: 26909795; PMCID: PMC4796052.
48. Kitzman DW, Upadhy B, Reeves G. Hospitalizations and Prognosis in Elderly Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Time to Treat the Whole Patient. *JACC Heart Fail*. 2015 Jun;3 (6) :442-444. doi: 10. 1016/j. jchf. 2015. 01. 009. Epub 2015 May 14. PMID: 25982112; PMCID: PMC4780746.
49. Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Feb;9 (1) :3-19. doi: 10. 1002/jcsm. 12238. Epub 2017 Nov 19. PMID: 29151281; PMCID: PMC5803609.



50. Jermyn R, Patel S. The biologic syndrome of frailty in heart failure. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015 Mar 2;8 (Suppl 1) :87-92. doi: 10. 4137/CMC. S15720. PMID: 25861225; PMCID: PMC4348077.
51. Blodgett J, Theou O, Kirkland S, Andreou P, Rockwood K. Frailty in NHANES: Comparing the frailty index and phenotype. *Arch GerontolGeriatr*. 2015 May-Jun;60 (3) :464-70. doi: 10. 1016/j. archger. 2015. 01. 016. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25697060.
52. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019 May 24;124 (11) :1598-1617. doi: 10. 1161/CIRCRESAHA. 119. 313572. PMID: 31120821; PMCID: PMC6534165.
53. Kaye DM, Silvestry FE, Gustafsson F, Cleland JG, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Komtebedde J, Nanayakkara S, Burkhoff D, Shah SJ. Impact of atrial fibrillation on rest and exercise haemodynamics in heart failure with mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017 Dec;19 (12) :1690-1697. doi: 10. 1002/ejhf. 930. Epub 2017 Oct 11. PMID: 29024227.
54. Vidán MT, Sánchez E, Fernández-Avilés F, Serra-Rexach JA, Ortiz J, Bueno H. FRAIL-HF, a study to evaluate the clinical complexity of heart failure in nondependent older patients: rationale, methods and baseline characteristics. *Clin Cardiol*. 2014 Dec;37 (12) :725-32. doi: 10. 1002/clc. 22345. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25516357; PMCID: PMC6647700.
55. Healey JS, Alings M, Ha A, Leong-Sit P, Birnie DH, de Graaf JJ, Freericks M, Verma A, Wang J, Leong D, Dokainish H, Philippon F, Barake W, McIntyre WF, Simek K, Hill MD, Mehta SR, Carlson M, Smeele F, Pandey AS, Connolly SJ; ASSERT-II Investigators. Subclinical Atrial Fibrillation in Older Patients. *Circulation*. 2017 Oct 3;136 (14) :1276-1283. doi: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 117. 028845. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28778946.
56. Meijers WC, van der Velde AR, de Boer RA. Biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Neth Heart J*. 2016 Apr;24 (4) :252-8. doi: 10. 1007/s12471-016-0817-7. PMID: 26942916; PMCID: PMC4796059.
57. Ferreira JP, Duarte K, Graves TL, Zile MR, Abraham WT, Weaver FA, Lindenfeld J, Zannad F. Natriuretic Peptides, 6-Min Walk Test, and Quality-of-Life Questionnaires as Clinically Meaningful Endpoints in HF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec 20;68 (24) :2690-2707. doi: 10. 1016/j. jacc. 2016. 09. 936. PMID: 27978953.
58. Sudharshan S, Novak E, Hock K, Scott MG, Geltman EM. Use of Biomarkers to Predict Readmission for Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2017 Feb 1;119 (3) :445-451. doi: 10. 1016/j. amjcard. 2016. 10. 022. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27939586.
59. Di Palo KE, Patel K, Assafin M, Piña IL. Implementation of a Patient Navigator Program to Reduce 30-day Heart Failure Readmission Rate. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017 Sep-Oct;60 (2) :259-266. doi: 10. 1016/j. pcard. 2017. 07. 004. Epub 2017 Jul 22. PMID: 28743529.

60. Landi F, Onder G, Russo A, Liperoti R, Tosato M, Martone AM, Capoluongo E, Bernabei R. Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community. *Clin Nutr*. 2014 Jun;33 (3) :539-44. doi: 10. 1016/j. clnu. 2013. 07. 013. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23948128.

61. Chaudhry SI, McAvay G, Chen S, Whitson H, Newman AB, Krumholz HM, Gill TM. Risk factors for hospital admission among older persons with newly diagnosed heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Feb 12;61 (6) :635-42. doi: 10. 1016/j. jacc. 2012. 11. 027. PMID: 23391194; PMCID: PMC3576871.

62. Georgiopoulou VV, Velayati A, Burkman G, Li S, Farooq K, Samman-Tahhan A, Papadimitriou L, Butler J, Kalogeropoulos AP. Comorbidities, Sociodemographic Factors, and Hospitalizations in Outpatients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2018 May 15;121 (10) :1207-1213. doi: 10. 1016/j. amjcard. 2018. 01. 040. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29525061.

63. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XH, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 13;59 (11) :998-1005. doi: 10. 1016/j. jacc. 2011. 11. 040. PMID: 22402071; PMCID: PMC4687406.

64. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Jul;62 (7) :738-43. doi: 10. 1093/gerona/62. 7. 738. PMID: 17634321.

65. Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. A comparison of four frailty models. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Apr;62 (4) :721-6. doi: 10. 1111/jgs. 12735. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24635726; PMCID: PMC4519085.

66. Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Aug;60 (8) :1478-86. doi: 10. 1111/j. 1532-5415. 2012. 04074. x. Epub 2012 Aug 2. PMID: 22861118.

67. O'Gallagher K, Shah AM. Modelling the complexity of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res*. 2018 Jun 1;114 (7) :919-921. doi: 10. 1093/cvr/cvy095. PMID: 29746610; PMCID: PMC5967555.

68. Upadhyia B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management. *Clin Cardiol*. 2020 Feb;43 (2) :145-155. doi: 10. 1002/clc. 23321. Epub 2019 Dec 26. PMID: 31880340; PMCID: PMC7021648.

69. Di Somma S, Marino R, Zampini G, Magrini L, Ferri E, Shah K, Clopton P, Maisel AS. Predictive

value for death and rehospitalization of 30-day postdischarge B-type natriuretic peptide (BNP) in elderly patients with heart failure. Sub-analysis of Italian RED Study. *Clin Chem Lab Med*. 2015 Feb;53 (3) :507-13. doi: 10. 1515/cclm-2013-0927. PMID: 25252752.

70 Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic Resistance in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2019 Apr;16 (2) :57-66. doi: 10. 1007/s11897-019-0424-1. PMID: 30762178; PMCID: PMC6431570.

71. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377 (20) :1964-1975. doi: 10. 1056/NEJMra1703100. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378 (5) :492. PMID: 29141174; PMCID: PMC5811193.

72. Mentz RJ, Khouri MG. Longitudinal Strain in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Is There a Role for Prognostication? *Circulation*. 2015 Aug 4;132 (5) :368-70. doi: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 115. 017683. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26130120.

73. Schmidt C, Moreira-Gonçalves D, Santos M, Leite-Moreira A, Oliveira J. Physical activity and exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: gathering evidence from clinical and pre-clinical studies. *Heart Fail Rev*. 2020 May 8. doi: 10. 1007/s10741-020-09973-5. Epub ahead of print. PMID: 32385565.

74. Kundi H, Wadhera RK, Strom JB, Valsdottir LR, Shen C, Kazi DS, Yeh RW. Association of Frailty With 30-Day Outcomes for Acute Myocardial Infarction, Heart Failure, and Pneumonia Among Elderly Adults. *JAMA Cardiol*. 2019 Nov 1;4 (11) :1084-1091. doi: 10. 1001/jamacardio. 2019. 3511. PMID: 31553402; PMCID: PMC6763977.

75. Proietti M, Cesari M. Describing the relationship between atrial fibrillation and frailty: Clinical implications and open research questions. *Exp Gerontol*. 2021 Sep;152:111455. doi: 10. 1016/j. exger. 2021. 111455. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34153440.

76. Finn M, Green P. The Influence of Frailty on Outcomes in Cardiovascular Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 Aug;68 (8) :653-6. doi: 10. 1016/j. rec. 2015. 04. 005. Epub 2015 Jun 27. PMID: 26129717; PMCID: PMC4879674.

77. Murad K, Kitzman DW. Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implications for management. *Heart Fail Rev*. 2012 Sep;17 (4-5) :581-8. doi: 10. 1007/s10741-011-9258-y. PMID: 21626426; PMCID: PMC3804644.

78. Hanlon P, Fauré I, Corcoran N, Butterly E, Lewsey J, McAllister DA, Mair FS. Identification and prevalence of frailty in diabetes mellitus and association with clinical outcomes: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2020 Sep 1;10 (9) :e037476. doi: 10. 1136/bmjopen-2020-037476. PMID: 32873673; PMCID: PMC7467518.

79. Pandey A, Kitzman D, Whellan DJ, Duncan PW, Mentz RJ, Pastva AM, Nelson MB, Upadhyya B,

Chen H, Reeves GR. Frailty Among Older Decompensated Heart Failure Patients: Prevalence, Association With Patient-Centered Outcomes, and Efficient Detection Methods. *JACC Heart Fail.* 2019 Dec;7 (12) :1079-1088. doi: 10. 1016/j. jchf. 2019. 10. 003. PMID: 31779931; PMCID: PMC8067953.

80. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017 Jun 1;236:283-289. doi: 10. 1016/j. ijcard. 2017. 01. 153. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28215466; PMCID: PMC5392144.

81. Sze S, Pellicori P, Zhang J, Weston J, Squire IB, Clark AL. Effect of frailty on treatment, hospitalisation and death in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2021 Aug;110 (8) :1249-1258. doi: 10. 1007/s00392-020-01792-w. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33399955; PMCID: PMC8318949.

82. McNallan SM, Singh M, Chamberlain AM, Kane RL, Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Roger VL. Frailty and healthcare utilization among patients with heart failure in the community. *JACC Heart Fail.* 2013 Apr;1 (2) :135-41. doi: 10. 1016/j. jchf. 2013. 01. 002. PMID: 23956958; PMCID: PMC3743559.

83. Csete ME. Basic Science of Frailty-Biological Mechanisms of Age-Related Sarcopenia. *AnesthAnalg.* 2021 Feb 1;132 (2) :293-304. doi: 10. 1213/ANE. 0000000000005096. PMID: 32769382.

84. Weng SC, Lin CS, Tarng DC, Lin SY. Physical frailty and long-term mortality in older people with chronic heart failure with preserved and reduced ejection fraction: a retrospective longitudinal study. *BMC Geriatr.* 2021 Feb 1;21 (1) :92. doi: 10. 1186/s12877-020-01971-4. PMID: 33522908; PMCID: PMC7849094.

85. Yang X, Lupón J, Vidán MT, Ferguson C, Gastelurrutia P, Newton PJ, Macdonald PS, Bueno H, Bayés-Genís A, Woo J, Fung E. Impact of Frailty on Mortality and Hospitalization in Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018 Dec 4;7 (23) :e008251. doi: 10. 1161/JAHA. 117. 008251. PMID: 30571603; PMCID: PMC6405567.

86. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, Butler J, Filippatos G. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016 Jul;18 (7) :744-58. doi: 10. 1002/ejhf. 600. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27358242.

87. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, Sergi G, Isik AT, Manzato E, Maggi S, Maggio M, Prina AM, Cosco TD, Wu YT, Veronese N. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2016 Nov;31:1-8. doi: 10. 1016/j. arr. 2016. 08. 006. Epub 2016 Aug 31. Erratum in: *Ageing Res Rev.* 2017 May;35:364-365. PMID: 27592340.

88. Juma S, Taabazuing MM, Montero-Odasso M. Clinical Frailty Scale in an Acute Medicine Unit: a Simple Tool That Predicts Length of Stay. *Can Geriatr J.* 2016 Jun 29;19 (2) :34-9. doi: 10. 5770/cgj.

19. 196. PMID: 27403211; PMCID: PMC4922366.

89. Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, Viati L, Della Morte D, D'Ambrosio D, Gargiulo G, Testa G, Santis D, Galizia G, Ferrara N, Rengo F. Frailty predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2005 Dec;35 (12) :723-30. doi: 10. 1111/j. 1365-2362. 2005. 01572. x. PMID: 16313247.

90. Murad K, Kitzman DW. Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implications for management. *Heart Fail Rev*. 2012 Sep;17 (4-5) :581-8. doi: 10. 1007/s10741-011-9258-y. PMID: 21626426; PMCID: PMC3804644.

91. Nwadiugwu MC. Frailty and the Risk of Polypharmacy in the Older Person: Enabling and Preventative Approaches. *J Aging Res*. 2020 Jun 29;2020:6759521. doi: 10. 1155/2020/6759521. PMID: 32676209; PMCID: PMC7341397.

92. Rosted E, Schultz M, Sanders S. Frailty and polypharmacy in elderly patients are associated with a high readmission risk. *Dan Med J*. 2016 Sep;63 (9) :A5274. PMID: 27585531.

93. Joyce E. Frailty in Advanced Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2016 Jul;12 (3) :363-74. doi: 10. 1016/j. hfc. 2016. 03. 006. PMID: 27371513.

94. Wang X, Zhou C, Li Y, Li H, Cao Q, Li F. Prognostic Value of Frailty for Older Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Biomed Res Int*. 2018 Oct 22;2018:8739058. doi: 10. 1155/2018/8739058. PMID: 30426017; PMCID: PMC6217893.

95. Uchmanowicz I, Kuśnierz M, Wleklik M, Jankowska-Polańska B, Jaroch J, Łoboz-Grudzień K. Frailty syndrome and rehospitalizations in elderly heart failure patients. *Aging Clin Exp Res*. 2018 Jun;30 (6) :617-623. doi: 10. 1007/s40520-017-0824-6. Epub 2017 Aug 28. PMID: 28849550; PMCID: PMC5968054.

96. Kinugasa Y, Yamamoto K. The challenge of frailty and sarcopenia in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2017 Feb;103 (3) :184-189. doi: 10. 1136/heartjnl-2016-309995. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27940967.

97. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014 Jul;35 (26) :1726-31. doi: 10. 1093/eurheartj/ehu197. Epub 2014 May 26. PMID: 24864078; PMCID: PMC4565652.

98. McDonagh J, Martin L, Ferguson C, Jha SR, Macdonald PS, Davidson PM, Newton PJ. Frailty assessment instruments in heart failure: A systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2018 Jan;17 (1) :23-35. doi: 10. 1177/1474515117708888. Epub 2017 May 4. PMID: 28471241.

99. Madan SA, Fida N, Barman P, Sims D, Shin J, Verghese J, Piña I, Jorde U, Patel SR. Frailty Assessment in Advanced Heart Failure. *J Card Fail*. 2016 Oct;22 (10) :840-4. doi: 10. 1016/j.

cardfail. 2016. 02. 003. Epub 2016 Feb 13. PMID: 26883168.

100. Rowe R, Iqbal J, Murali-Krishnan R, Sultan A, Orme R, Briffa N, Denvir M, Gunn J. Role of frailty assessment in patients undergoing cardiac interventions. *Open Heart*. 2014 Feb 1;1 (1) :e000033. doi: 10.1136/openhrt-2013-000033. PMID: 25332792; PMCID: PMC4195918.

101. Pandey A, Kitzman D, Reeves G. Frailty Is Intertwined With Heart Failure: Mechanisms, Prevalence, Prognosis, Assessment, and Management. *JACC Heart Fail*. 2019 Dec;7 (12) :1001-1011. doi: 10.1016/j.jchf.2019.10.005. PMID: 31779921; PMCID: PMC7098068.

102. Jujo K, Kagiya N, Saito K, Kamiya K, Saito H, Ogasahara Y, Maekawa E, Konishi M, Kitai T, Iwata K, Wada H, Kasai T, Nagamatsu H, Ozawa T, Izawa K, Yamamoto S, Aizawa N, Yonezawa R, Oka K, Makizako H, Momomura SI, Matsue Y. Impact of Social Frailty in Hospitalized Elderly Patients With Heart Failure: A FRAGILE-HF Registry Subanalysis. *J Am Heart Assoc*. 2021 Sep 7;10 (17) :e019954. doi: 10.1161/JAHA.120.019954. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34472374; PMCID: PMC8649263.

103. Bouillon K, Batty GD, Hamer M, Sabia S, Shipley MJ, Britton A, Singh-Manoux A, Kivimäki M. Cardiovascular disease risk scores in identifying future frailty: the Whitehall II prospective cohort study. *Heart*. 2013 May;99 (10) :737-42. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302922. Epub 2013 Mar 16. PMID: 23503403; PMCID: PMC3632981.

104. Shinmura K. Cardiac Senescence, Heart Failure, and Frailty: A Triangle in Elderly People. *Keio J Med*. 2016 Jun 25;65 (2) :25-32. doi: 10.2302/kjm.2015-0015-IR. Epub 2016 May 10. PMID: 27170235.

105. Chen MA. Frailty and cardiovascular disease: potential role of gait speed in surgical risk stratification in older adults. *J GeriatrCardiol*. 2015 Jan;12 (1) :44-56. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.01.006. PMID: 25678904; PMCID: PMC4308458.

106. Green P, Maurer MS. Geriatric assessment of older adults with heart failure: an essential tool in planning of care. *Am J Med*. 2013 Feb;126 (2) :93-4. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.11.007. PMID: 23331431; PMCID: PMC3713506.

107. Lien CT, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. Heart failure in frail elderly patients: diagnostic difficulties, co-morbidities, polypharmacy and treatment dilemmas. *Eur J Heart Fail*. 2002 Jan;4 (1) :91-8. doi: 10.1016/s1388-9842(01)00200-8. PMID: 11812669.

108. Setoguchi S, Warner Stevenson L, Stewart GC, Bhatt DL, Epstein AE, Desai M, Williams LA, Chen CY. Influence of healthy candidate bias in assessing clinical effectiveness for implantable cardioverter-defibrillators: cohort study of older patients with heart failure. *BMJ*. 2014 May 8;348:g2866. doi: 10.1136/bmj.g2866. PMID: 24812112; PMCID: PMC4014056.

109. Coats AJS. Heart failure management of the elderly patient: focus on frailty, sarcopaenia,

cachexia, and dementia: conclusions. *Eur Heart J Suppl.* 2019 Dec;21 (Suppl L) :L36-L38. doi: 10.1093/eurheartj/suz236. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31885512; PMCID: PMC6926414.

110. Gazewood JD, Turner PL. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2017 Nov 1;96 (9) :582-588. PMID: 29094875.

111. Satpathy C, Mishra TK, Satpathy R, Satpathy HK, Barone E. Diagnosis and management of diastolic dysfunction and heart failure. *Am Fam Physician.* 2006 Mar 1;73 (5) :841-6. Erratum in: *Am Fam Physician.* 2008 Aug 15;78 (4) :434. PMID: 16529092.

112. Bhuiyan T, Maurer MS. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Persistent Diagnosis, Therapeutic Enigma. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2011 Oct;5 (5) :440-449. doi: 10.1007/s12170-011-0184-2. PMID: 22081782; PMCID: PMC3211140.

113. Adams V, Linke A, Winzer E. Skeletal muscle alterations in HFrEF vs. HFpEF. *Curr Heart Fail Rep.* 2017 Dec;14 (6) :489-497. doi: 10.1007/s11897-017-0361-9. PMID: 28940089.

114. Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies. *Circ Res.* 2014 Jun 20;115 (1) :79-96. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.302922. PMID: 24951759; PMCID: PMC4146618.

115. Mesquita T, Lin YN, Ibrahim A. Chronic low-grade inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Aging Cell.* 2021 Sep;20 (9) :e13453. doi: 10.1111/accel.13453. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34382743; PMCID: PMC8441359.

116. Lim SL, Lam CS. Breakthrough in heart failure with preserved ejection fraction: are we there yet? *Korean J Intern Med.* 2016 Jan;31 (1) :1-14. doi: 10.3904/kjim.2016.31.1.1. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26767852; PMCID: PMC4712413.

117. Hubbard RE, O'Mahony MS, Savva GM, Calver BL, Woodhouse KW. Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med.* 2009 Sep;13 (9B) :3103-9. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00733.x. Epub 2009 Mar 6. PMID: 19438806; PMCID: PMC4516469.

118. Tate S, Griem A, Durbin-Johnson B, Watt C, Schaefer S. Marked elevation of B-type natriuretic peptide in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Biomed Res.* 2014 Jul;28 (4) :255-61. doi: 10.7555/JBR.28.20140021. Epub 2014 Jun 7. PMID: 25050108; PMCID: PMC4102838.

119. Bouillon K, Kivimaki M, Hamer M, Sabia S, Fransson EI, Singh-Manoux A, Gale CR, Batty GD. Measures of frailty in population-based studies: an overview. *BMC Geriatr.* 2013 Jun 21;13:64. doi: 10.1186/1471-2318-13-64. PMID: 23786540; PMCID: PMC3710231.

120. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes

for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017 Dec;19 (12) :1597-1605. doi: 10. 1002/ejhf. 879. Epub 2017 Jun 14. PMID: 29024350; PMCID: PMC5730502.

121. Kitzman DW, Haykowsky MJ, Tomczak CR. Making the Case for Skeletal Muscle Myopathy and Its Contribution to Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2017 Jul;10 (7) :e004281. doi: 10. 1161/CIRCHEARTFAILURE. 117. 004281. PMID: 28705911; PMCID: PMC5546154.

122. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Lang CC, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Zannad F, Damman K, van der Meer P, Voors AA. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2018 Nov 15;271:132-139. doi: 10. 1016/j. ijcard. 2018. 04. 001. Epub 2018 Jul 7. PMID: 30482453.

123. Harada T, Obokata M. Obesity-Related Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Pathophysiology, Diagnosis, and Potential Therapies. *Heart Fail Clin.* 2020 Jul;16 (3) :357-368. doi: 10. 1016/j. hfc. 2020. 02. 004. PMID: 32503758.

124. Landi F, Onder G, Russo A, Liperoti R, Tosato M, Martone AM, Capoluongo E, Bernabei R. Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community. *Clin Nutr.* 2014 Jun;33 (3) :539-44. doi: 10. 1016/j. clnu. 2013. 07. 013. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23948128.

125. Yamamoto K. Pharmacological Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Yonago Acta Med.* 2017 Jun 26;60 (2) :71-76. PMID: 28701888; PMCID: PMC5502217.

126. Giallauria F, Piccioli L, Vitale G, Sarullo FM. Exercise training in patients with chronic heart failure: A new challenge for Cardiac Rehabilitation Community. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2018 Sep 6;88 (3) :987. doi: 10. 4081/monaldi. 2018. 987. PMID: 30189716.

127. Mavrea AM, Dragomir T, Bordejevic DA, Tomescu MC, Ancusa O, Marincu I. Causes and predictors of hospital readmissions in patients older than 65 years hospitalized for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in western Romania. *Clin Interv Aging.* 2015 Jun 17;10:979-90. doi: 10. 2147/CIA. S83750. PMID: 26124651; PMCID: PMC4476435.

128. Fung E, Hui E, Yang X, Lui LT, Cheng KF, Li Q, Fan Y, Sahota DS, Ma BHM, Lee JSW, Lee APW, Woo J. Heart Failure and Frailty in the Community-Living Elderly Population: What the UFO Study Will Tell Us. *Front Physiol.* 2018 Apr 24;9:347. doi: 10. 3389/fphys. 2018. 00347. PMID: 29740330; PMCID: PMC5928128.

129. Flint KM, Allen LA, Pham M, Heidenreich PA. B-type natriuretic peptide predicts 30-day readmission for heart failure but not readmission for other causes. *J Am Heart Assoc.* 2014 Jun



10;3 (3) :e000806. doi: 10. 1161/JAHA. 114. 000806. PMID: 24922626; PMCID: PMC4309072.

130. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation*. 2012 Jul 24;126 (4) :501-6. doi: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 112. 125435. PMID: 22825412.

131. Yang X, Lupón J, Vidán MT, Ferguson C, Gastelurrutia P, Newton PJ, Macdonald PS, Bueno H, Bayés-Genís A, Woo J, Fung E. Impact of Frailty on Mortality and Hospitalization in Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018 Dec 4;7 (23) :e008251. doi: 10. 1161/JAHA. 117. 008251. PMID: 30571603; PMCID: PMC6405567.

132. Allen SC. Systemic Inflammation in the Genesis of Frailty and Sarcopenia: An Overview of the Preventative and Therapeutic Role of Exercise and the Potential for Drug Treatments. *Geriatrics (Basel)*. 2017 Jan 17;2 (1) :6. doi: 10. 3390/geriatrics2010006. PMID: 31011016; PMCID: PMC6371169.

133. Kusunose K, Okushi Y, Yamada H, Nishio S, Torii Y, Hirata Y, Saijo Y, Ise T, Yamaguchi K, Yagi S, Soeki T, Wakatsuki T, Sata M. Prognostic Value of Frailty and Diastolic Dysfunction in Elderly Patients. *Circ J*. 2018 Jul 25;82 (8) :2103-2110. doi: 10. 1253/circj. CJ-18-0017. Epub 2018 Apr 28. PMID: 29709994

134. Cesari M, Landi F, Vellas B, Bernabei R, Marzetti E. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front Aging Neurosci*. 2014 Jul 28;6:192. doi: 10. 3389/fnagi. 2014. 00192. PMID: 25120482; PMCID: PMC4112807.

135. Jarosz PA, Bellar A. Sarcopenic obesity: an emerging cause of frailty in older adults. *GeriatrNurs*. 2009 Jan-Feb;30 (1) :64-70. doi: 10. 1016/j. gerinurse. 2008. 02. 010. PMID: 19226689.

136. Cesari M, Fielding RA, Pahor M, Goodpaster B, Hellerstein M, van Kan GA, Anker SD, Rutkove S, Vrijbloed JW, Isaac M, Rolland Y, M'rini C, Aubertin-Leheudre M, Cedarbaum JM, Zamboni M, Sieber CC, Laurent D, Evans WJ, Roubenoff R, Morley JE, Vellas B; International Working Group on Sarcopenia. Biomarkers of sarcopenia in clinical trials-recommendations from the International Working Group on Sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012 Sep;3 (3) :181-90. doi: 10. 1007/s13539-012-0078-2. Epub 2012 Aug 3. PMID: 22865205; PMCID: PMC3424187.

137. Upadhyia B, Haykowsky MJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Sarcopenic obesity and the pathogenesis of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2015 Jun;12 (3) :205-14. doi: 10. 1007/s11897-015-0257-5. PMID: 25750186; PMCID: PMC4790464.

138. Tromp J, Lim SL, Tay WT, Teng TK, Chandramouli C, Ouwerkerk W, Wander GS, Sawhney JPS, Yap J, MacDonald MR, Ling LH, Sattar N, McMurray JJV, Richards AM, Anand I, Lam CSP; ASIAN-

HF Investigators. Microvascular Disease in Patients With Diabetes With Heart Failure and Reduced Ejection Versus Preserved Ejection Fraction. *Diabetes Care*. 2019 Sep;42 (9) :1792-1799. doi: 10.2337/dc18-2515. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31292141.

139. Kinugasa Y, Yamamoto K. The challenge of frailty and sarcopenia in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2017 Feb;103 (3) :184-189. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309995. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27940967.

140. Stewart R. Cardiovascular Disease and Frailty: What Are the Mechanistic Links? *Clin Chem*. 2019 Jan;65 (1) :80-86. doi: 10.1373/clinchem.2018.287318. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30504259.

141. Wilkinson C, Todd O, Clegg A, Gale CP, Hall M. Management of atrial fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2019 Mar 1;48 (2) :196-203. doi: 10.1093/ageing/afy180. PMID: 30445608; PMCID: PMC6424377.

Warraich HJ, Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan PW, Mentz RJ, Pastva AM, Nelson MB, Upadhy B, Reeves GR. Physical Function, Frailty, Cognition, Depression, and Quality of Life in Hospitalized Adults  $\geq 60$  Years With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2018 Nov;11 (11) :e005254. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005254. PMID: 30571197; PMCID: PMC6380360.

142. Vitale C, Spoletini I, Rosano GM. Frailty in Heart Failure: Implications for Management. *Card Fail Rev*. 2018 Aug;4 (2) :104-106. doi: 10.1542/cfr.2018.22.2. PMID: 30206485; PMCID: PMC6125710.

143. Afilalo J. Frailty in Patients with Cardiovascular Disease: Why, When, and How to Measure. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2011 Oct;5 (5) :467-472. doi: 10.1007/s12170-011-0186-0. Epub 2011 Aug 2. PMID: 21949560; PMCID: PMC3165117.

144. Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, Onder G, Bandinelli S, Maraldi C, Guralnik JM, Pahor M, Ferrucci L. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr*. 2006 May;83 (5) :1142-8. doi: 10.1093/ajcn/83.5.1142. PMID: 16685058; PMCID: PMC2668161.

145. Kaye DM, Silvestry FE, Gustafsson F, Cleland JG, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Komtebedde J, Nanayakkara S, Burkhoff D, Shah SJ. Impact of atrial fibrillation on rest and exercise haemodynamics in heart failure with mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017 Dec;19 (12) :1690-1697. doi: 10.1002/ejhf.930. Epub 2017 Oct 11. PMID: 29024227.

146. Vellas B, Fielding R, Bhasin S, Cerreta F, Goodpaster B, Guralnik JM, Kritchevsky S, Legrand V, Forkin C, Magaziner J, Morley JE, Rodriguez-Manas L, Roubenoff R, Studenski S, Villareal DT, Cesari M; International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. Sarcopenia Trials in Specific Diseases: Report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. *J Frailty Aging*. 2016;5 (4) :194-200. doi: 10.14283/jfa.2016.110. PMID: 27883164.

147. Dodds R, Sayer AA. Sarcopenia and frailty: new challenges for clinical practice. *Clin Med (Lond)*. 2016 Oct;16 (5) :455-458. doi: 10. 7861/clinmedicine. 16-5-455. PMID: 27697810; PMCID: PMC6297299.
148. Saitoh M, Ebner N, von Haehling S, Anker SD, Springer J. Therapeutic considerations of sarcopenia in heart failure patients. *ExpertRevCardiovascTher*. 2018 Feb;16 (2) :133-142. doi: 10. 1080/14779072. 2018. 1424542. Epub 2018 Jan 7. PMID: 29308681.
149. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, Fonarow GC, Greenberg B, Januzzi JL Jr, Kiernan MS, Liu PP, Wang TJ, Yancy CW, Zile MR; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 May 30;135 (22) :e1054-e1091. doi: 10. 1161/CIR. 0000000000000490. Epub 2017 Apr 26. Erratum in: *Circulation*. 2017 Nov 7;136 (19) :e345. PMID: 28446515.
150. Frimel TN, Sinacore DR, Villareal DT. Exercise attenuates the weight-loss-induced reduction in muscle mass in frail obese older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2008 Jul;40 (7) :1213-9. doi: 10. 1249/MSS. 0b013e31816a85ce. PMID: 18580399; PMCID: PMC2650077.
151. Bauer JM, Sieber CC. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Exp Gerontol*. 2008 Jul;43 (7) :674-678. doi: 10. 1016/j. exger. 2008. 03. 007. Epub 2008 Mar 25. PMID: 18440743.
152. Takahashi T, Sugie M, Nara M, Koyama T, Obuchi SP, Harada K, Kyo S, Ito H. Femoral muscle mass relates to physical frailty components in community-dwelling older people. *GeriatrGerontol Int*. 2017 Oct;17 (10) :1636-1641. doi: 10. 1111/ggi. 12945. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28124816.
153. Gillebert TC, De Buyzere ML. HFpEF, diastolic suction, and exercise. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Sep;5 (9) :871-3. doi: 10. 1016/j. jcmg. 2012. 07. 004. PMID: 22974797.
154. Assar ME, Laosa O, Rodríguez Mañas L. Diabetes and frailty. *Curr Opin Clin NutrMetab Care*. 2019 Jan;22 (1) :52-57. doi: 10. 1097/MCO. 0000000000000535. PMID: 30394893.