



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

---



**ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
**Διευθυντής: ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ**

**Διδακτορική Διατριβή**

**«Συνοδά μη καρδιολογικά νοσήματα σε ηλικιωμένους νοσηλεύομενους  
καρδιοπαθείς: η επίδραση της καρδιακής ανεπάρκειας»**

**υπό**

**Ανθής Ι. Σίμου**

**Καθηγήτρια Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού**

**Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων**

**για την απόκτηση του Διδακτορικού Διπλώματος**

**Λάρισα, Σεπτέμβριος 2022**

© 2022 Ανθή Ι. Σίμου

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (1η/18-09-2019 ΓΣΕΣ):**

**1ος Εξεταστής Φίλιππος Τρυποσκιάδης**

Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων)

**2ος Εξεταστής Ιωάννης Σκουλαρίγκης**

Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,  
Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

**3ος Εξεταστής Γρηγόριος Γιαμούζης**

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**4ος Εξεταστής Ιωάννης Στεφανίδης**

Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**5ος Εξεταστής Εξεταστής Γεώργιος Ραχιώτης**

Αναπληρωτής Καθηγητής Επιδημιολογίας και Επαγγελματικής Υγιεινής, Ιατρικού Τμήματος  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**6ος Εξεταστής Αγγελική-Βικτωρία Ρουσάκη-Σούλτσε**

Καθηγήτρια Δερματολογίας, Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**7ος Εξεταστής Ευτέρπη Ζαφειρίου**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας, Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Καρδιακή Ανεπάρκεια είναι το τελικό αποτέλεσμα μίας ευρείας σειράς καρδιακών διαταραχών. Η δυσλειτουργία οποιουδήποτε σχεδόν τμήματος της καρδιάς - στεφανιαίες αρτηρίες, μυοκάρδιο, σύστημα αγωγής ή περικάρδιο- μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια αυτής. Από παθοφυσιολογικής πλευράς, καρδιακή ανεπάρκεια είναι η αδυναμία της καρδιάς να προωθήσει επαρκή ποσότητα αίματος στους περιφερικούς ιστούς για να ανταποκριθούν στις μεταβολικές τους ανάγκες.

Η προοδευτική γήρανση του πληθυσμού, που ήδη καταγράφεται, θα επηρεάσει την επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας τα επόμενα χρόνια. Ο αριθμός των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνεται, λόγω της αύξησης του προσδόκιμου της επιβίωσής τους. Συνοδές παθήσεις που απαντώνται συχνά στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι: η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, οι πνευμονικές παθήσεις, η νεφρική ανεπάρκεια, η αναιμία, η αρθρίτιδα και η κατάθλιψη. Διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει τη στενή σχέση τους με την καρδιακή ανεπάρκεια.

Η παρούσα μελέτη με θέμα: «Συνοδά μη καρδιολογικά νοσήματα σε ηλικιωμένους (>65 ετών) νοσηλευόμενους καρδιοπαθείς: η επίδραση της καρδιακής ανεπάρκειας», πραγματοποιήθηκε στην Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, στα πλαίσια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής, στο Τμήμα Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Αυτή η μελέτη συνέκρινε τη συμβολή της καρδιακής ανεπάρκειας στην επιβάρυνση των συννοσηροτήτων σε ηλικιωμένους ασθενείς (> 65 ετών) που νοσηλεύονται για καρδιαγγειακή νόσο, συγκρίνοντας ασθενείς με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια.

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

*Είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων προς τον κ. Φίλιππο Τρυποσκιάδη, Καθηγητή Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων Καθηγητής), για τη δυνατότητα που μου έδωσε να πραγματοποιήσω τη διδακτορική διατριβή, τη σημαντική βοήθεια, τις ιδέες του, την υπομονή του και τη διακριτική, αλλά τακτική επιμονή του, χωρίς την οποία δεν θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση του έργου μου.*

*Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στους κ.κ. Ιωάννη Σκουλαρίγκη, Καθηγητή Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Γρηγόριο Τιαμούζη, Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την πολύτιμη συμβολή τους και τη συνεισφορά τους στην υλοποίηση αυτής της διατριβής.*

*Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον κ. Ανδρέα Ξανθόπουλο, Επιμελητή Β' Καρδιολογίας για την ακάματη βοήθειά του και τον πολύτιμο χρόνο που διέθεσε για την περάτωση της παρούσας εργασίας.*

*Μία ξεχωριστή ευχαριστία στους ειδικευόμενους ιατρούς Καρδιολογίας κ.κ. Αγγελική Μπουραζάνα και Απόστολο Δήμο για τη βοήθειά τους στη συλλογή των στοιχείων που μου παρείχαν.*

*Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω το σύζυγό μου Δημήτρη και τις κόρες μου Ευαγγελία και Χριστίνα, οι οποίοι στάθηκαν δίπλα μου, εμπυχνώνοντάς με σε όλη αυτή την προσπάθεια.*

*Ανθή Ι. Σίμου*

*Στο σύζυγό μου Δημήτρη  
Στις κόρες μου Ευαγγελία και Χριστίνα*

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

<b>ΕΠΩΝΥΜΟ:</b>	Σίμου
<b>ΟΝΟΜΑ:</b>	Ανθή
<b>ΠΑΤΡΩΝΥΜΟ:</b>	Ιωάννης
<b>ΜΗΤΡΩΝΥΜΟ:</b>	Χριστίνα
<b>ΟΙΚΟΓ. ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:</b>	Έγγαμη, Τέκνα: 2
<b>ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ:</b>	Καθηγήτρια Φυσικής Αγωγής (ΤΕΦΑΑ ΕΚΠΑ) Γραμματειακή και διοικητική υποστήριξη Καρδιολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας Γραμματειακή υποστήριξη ΠΜΣ: «Καρδιακή ανεπάρκεια - Καρδιο-ογκολογία - Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»
<b>ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ</b>	Παπανικολή 18, 41334 Λάρισα
<b>ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ</b>	Κινητό: 6978287864, E-Mail: simoua@uth.gr

### ΣΠΟΥΔΕΣ

Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού (ΤΕΦΑΑ), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (1994).

### ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

ΠΜΣ «Άσκηση, Εργοσπιρομετρία και Αποκατάσταση». Τμήμα Ιατρικής, Σχολής Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας. Μεταπτυχιακή εργασία με τίτλο: «*Συνοδά νοσήματα στην καρδιακή ανεπάρκεια: επιπολασμός στους ασθενείς με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης*» (2019).

### ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ (ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΔΙΔΑΚΤΩΡ)

Υποψήφια διδάκτωρ του Τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Τίτλος διατριβής: «*Συνοδά μη καρδιολογικά νοσήματα σε ηλικιωμένους νοσηλευόμενους καρδιοπαθείς: η επίδραση της καρδιακής ανεπάρκειας*».

## ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά: Certificate New York Language Center C2 (18/9/2021).

Γερμανικά: Zentrale Mittelstufenpruefung Goethe Institut Αθηνών C1/Γ1 (21/1/2000).

## ΕΙΔΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ - ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ

- Γνώση χειρισμού και προγραμμάτων Η/Υ: Word, Excel, Windows, Internet Explorer, Outlook, Power Point, Access, Photoshop.
- Βεβαίωση παρακολούθησης μαθημάτων/σεμιναρίου πληροφορικής, διάρκειας 250 διδακτικών ωρών στο Κέντρο Επαγγελματικής Κατάρτισης «ΕΥΡΩΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗ Α.Ε.» με τίτλο: «Κατάρτιση εργαζομένων σε προχωρημένα θέματα εφαρμογών Αρχιτεκτονικού & Τοπογραφικού Σχεδίου με τη χρήση ΤΠΕ» από 23/6/2008 - 24/9/2008.
- Βεβαίωση παρακολούθησης μαθημάτων/σεμιναρίου πληροφορικής στο Κέντρο Επαγγελματικής Κατάρτισης «ΔΥΝΑΜΙΚΗ» με τίτλο: «Τεχνητή νοημοσύνη στις ΜΜΕ» περιόδου 1995, διάρκειας 300 διδακτικών ωρών. Το ωρολόγιο πρόγραμμα του σεμιναρίου περιελάμβανε τα παρακάτω μαθήματα πληροφορικής:
  1. Εισαγωγή στο λειτουργικό σύστημα MS-DOS.
  2. Εισαγωγή στο περιβάλλον εργασίας WINDOWS.
  3. Επεξεργασία κειμένου με το PW.
  4. Επεξεργασία κειμένου με το WORD 6.0
  5. Προγραμματισμός στη DBASE III PLUS.
  6. Λογισμικός σχεδιασμός με AUTOCAD.
- Βεβαίωση παρακολούθησης μαθημάτων γραφομηχανής στο Μόναχο Γερμανίας.
- Πολυετή εμπειρία στη διοργάνωση επιστημονικών συνεδρίων.
- Συμμετοχή σε κλινικές μελέτες της Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
- Εκπαίδευση στους κανόνες ορθής πρακτικής (Good Clinical Practice for Clinical Research Investigators-GCP): 9/11/2016, 22/11/2016, 17/9/2018, 5/2/2019 κ.ά.



## ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ-ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

ΙΔΡΥΜΑ – ΠΛΑΙΣΙΟ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΡΕΥΝΩΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ	ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ/ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	ΧΡΟΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ
1. Έρευνα στην Ουρολογία. κωδ. έργου <b>2694</b> .	Μιχαήλ Μελέκος	1/3/2005- 31/10/2005
2. Στεφανιαία Νόσος στη Θεσσαλία. κωδ. έργου <b>2876</b> .	Φίλιππος Τρυποσκιιάδης	01/11/05- 31/01/07
3. Υπέρταση και υπερλιπιδαιμία στη Θεσσαλία. κωδ. έργου <b>3183</b> .	Φίλιππος Τρυποσκιιάδης	1/11/2006- 31/1/2007
4. Στεφανιαία Νόσος στη Θεσσαλία. κωδ. έργου <b>2876</b> .	Φίλιππος Τρυποσκιιάδης	1/5/2007- 31/3/2009
5. BEAUTIFUL CL3-16257-056. με κωδικό έργου <b>3441</b> .	Φίλιππος Τρυποσκιιάδης	1/1/2009- 31/3/2009
6. Στεφανιαία Νόσος στη Θεσσαλία. κωδ. έργου <b>2876</b> .	Φίλιππος Τρυποσκιιάδης	1/7/2009- 31/5/2011
7. Στεφανιαία Νόσος στη Θεσσαλία. κωδ. έργου <b>2876</b> .	Φίλιππος Τρυποσκιιάδης	1/9/2011- 31/8/2012
8. Στεφανιαία Νόσος στη Θεσσαλία. κωδ. έργου <b>2876</b> .	Φίλιππος Τρυποσκιιάδης	1/9/2012- 31/7/2013
9. Έρευνα στην Καρδιολογίας. κωδ. έργου <b>3922</b> .	Φίλιππος Τρυποσκιιάδης	1/4/2013- 31/7/2013
10. Στεφανιαία Νόσος στη Θεσσαλία. κωδ. έργου <b>2876</b> .	Φίλιππος Τρυποσκιιάδης	1/11/2013- 31/10/2014
11. EFC6204/ΤΑΟ με τίτλο: Μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη με χρήση τριπλού εικονικού φαρμάκου, η οποία συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της οταμιξαμπάνης με εκείνη της Μη Κλασματοποιημένης Ηπαρίνης + επιφιβατιδης, σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST που είναι προγραμματισμένο να υποβληθούν σε πρώιμη επεμβατική θεραπεία. κωδ. έργου <b>4174</b> .	Φίλιππος Τρυποσκιιάδης	1/11/2014- 30/9/2015
12. CRLX030A2301 με τίτλο: Πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης IIIb για την	Φίλιππος Τρυποσκιιάδης	1/5/2015- 31/8/2015

αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της ανεκτικότητας της σερελαξίνης ως προσθήκη στην καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. κωδ. έργου **4737**.

- |     |   |                          |                          |
|-----|---|--------------------------|--------------------------|
| 13. | BAY 94-8862/14564 ARTS-HF με τίτλο: Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη για την εκτίμηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του BAY 94-8862 σε συμμετέχοντες που προσέρχονται επειγόντως στο νοσοκομείο εξαιτίας επιδεινούμενης χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και είτε με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με ή χωρίς χρόνια νεφρική νόσο είτε μόνο με μέτρια χρόνια νεφρική νόσο έναντι της επλερενόνης. κωδ. έργου <b>4793</b> . | Φίλιππος<br>Τρυποσκιάδης | 1/1/2016-<br>31/3/2017   |
| 14. | NIS-CEU-DUM-2009/1 με τίτλο: Μακροχρόνια παρακολούθηση των προτύπων αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο. κωδ. έργου <b>4207</b> .  | Φίλιππος<br>Τρυποσκιάδης | 1/4/2017-<br>30/11/2017  |
| 15. | EFC6204/TAO με τίτλο: Μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη με χρήση τριπλού εικονικού φαρμάκου, η οποία συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της οταμιξαμπάνης με εκείνη της Μη Κλασματοποιημένης Ηπαρίνης + επιφιβατίδης, σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST που είναι προγραμματισμένο να υποβληθούν σε πρώιμη επεμβατική θεραπεία. κωδ. έργου <b>4174</b> .   | Φίλιππος<br>Τρυποσκιάδης | 1/12/2017-<br>31/12/2017 |
| 16. | RIVAROX-ACS-3001: Τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, καθοδηγούμενη από τα συμβάματα, πολυκεντρική μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Rivaroxaban σε ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. κωδ. έργου <b>3922</b> .   | Φίλιππος<br>Τρυποσκιάδης | 1/1/2018-<br>31/12/2018  |
| 17. | Galactic-HF. Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Omecamtiv Mecarbil στη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης. κωδ. έργου <b>5342</b> .  | Γρηγόριος<br>Γιαμούζης   | 1/1/2019-<br>31/12/2019  |

- |   |                 |                     |
|---|-----------------|---------------------|
| 18. Galactic-HF. Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Omecamtiv Mecarbil στη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης. κωδ. έργου <b>5342</b> .  | Γρ. Γιαμούζης   | 1/1/2020-31/12/2020 |
| 19. CZ696D2301/PARAGON. Πολυκεντρική, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη, για την αξιολόγηση και την αποτελεσματικότητα της ασφάλειας του LCZ696 συγκριτικά με τη βαρσαρτάνη στη νοσηρότητα και θνητότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA ΤΑΞΗΣ II-IV) με διαρρηούμενο κλάσμα εξώθησης. κωδ. έργου <b>4971</b> . | Γρ. Γιαμούζης   | 1/1/2021-31/12/2021 |
| 20. Καρδιαγγειακές παθήσεις στη Θεσσαλία. κωδ. έργου <b>6654</b> .  | Φ. Τρυποσκιάδης | 1/1/2022-31/12/2022 |
| 21. Γραμματειακή και διοικητική υποστήριξη Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών: «Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση».   | Φ. Τρυποσκιάδης | 1/9-2021-31/8/2022  |

### ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

ΕΡΓΟΔΟΤΗΣ	ΘΕΣΗ	ΠΕΡΙΟΔΟΣ
Πρακτική εξάσκηση διδασκαλίας Ελληνικών Παραδοσιακών Χορών στην Δευτεροβάθμια Εκπαίδευση στα πλαίσια της ειδικότητας	Γυμνάσιο Αθηνών στον Άλιμο	Οκτ.1993 - Ιούν.1994
Γυμναστήρια: ΚΟΥΡΟΣ, ΟΛΥΜΠΙΑΝ FITNESS, ΖΕΪΜΠΕΚΗ, ΚΑΡΑΝΤΑΝΑ, GYMNASIUM	Καθηγήτρια Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού  Διδασκαλία Aerobic-Step-Stretching σε γυμναστήρια της Λάρισας  Διδασκαλία - εκμάθηση παραδοσιακών χορών σε γυναικείες ομάδες	Οκτ. 1994 - Ιούν. 1996

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΗΡΙΑ Μ.Ν. ΡΑΠΤΟΥ	Καθηγήτρια Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού	Δεκ. 1996 - Ιούν. 1997
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΗΡΙΑ Μ.Ν. ΡΑΠΤΟΥ	Καθηγήτρια Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού	Σεπτ. 1997 - Φεβρ. 1998
DENTOFAIR Γ. ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΑΕ	Ιατρικός Επισκέπτης	1/2/2000 - 18/4/2001
ΠΑΝ/ΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ- ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ	Γραμματεία Ουρολογικής Κλινικής ΠΓΝ Λάρισας	1/3/2005 - 31/10/2005
ΠΑΝ/ΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ- ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ	Γραμματειακή και διοικητική υποστήριξη Καρδιολογικής Κλινικής ΠΓΝ Λάρισας	1/11/2005 - Σήμερα
ΠΑΝ/ΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ- ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ	Γραμματειακή υποστήριξη ΠΜΣ: «Καρδιακή Ανεπάρκεια – Καρδιο- ογκολογία – Καρδιαγγειακή Αποκατάσταση» της Καρδιολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας	1/9/2021- Σήμερα

#### **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ, ΣΥΜΠΟΣΙΑ, ΗΜΕΡΙΔΕΣ**

<b>ΤΙΤΛΟΣ</b>	<b>ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ</b>
1. Επιμορφωτικό Σεμινάριο με θέμα: «Αναλυτικό πρόγραμμα του μαθήματος της Φυσικής Αγωγής του Δημοτικού Σχολείου-Βιβλίο για τον διδάσκοντα», Υπουργείο Εθνικής Παιδείας & Θρησκευμάτων, Διεύθυνση Σπουδών Π.Ε. - Παιδαγωγικό Ινστιτούτο.	Λάρισα, 19/11/1997
2. 1 <sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικής Αγωγής Τ.Ε.Φ.Α.Α. Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με θέμα: «Η Φυσική Αγωγή στο Γύρισμα του Αιώνα».	Τρίκαλα, 12-14/11/1999
3. Σεμινάρια για προπονητικά πλάνα, υποδείξεις εκτέλεσης ασκήσεων σε όργανα, συμβουλές διατροφής και δίαιτας.	1995
4. Συμμετοχή σε σεμινάρια Ναυαγοσωστικής και Α΄ Βοηθειών.	1996
5. Παρακολούθηση σεμιναρίων της GRAFTS με θέμα: AEROBIC, AQUA AEROBIC, STEP, Διατάσεις και προγράμματα ενδυνάμωσης.	1997
6. Σεμινάρια πωλήσεων οδοντιατρικών ειδών.	1/2/2000-18/4/2001

- |   |                    |
|---|--------------------|
| 7. Σεμινάρια χρήσεως οδοντιατρικών εργαλείων και μηχανημάτων.   | 1/2/2000-18/4/2001 |
| 8. Ετήσιο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος (ετήσια εκδήλωση από το 1998). Γραμματεία συνεδρίου.          | 2005 - Σήμερα      |
| 9. Ετήσιο Ελληνοκυπριακό Σεμινάριο Καρδιαγγειακών Παθήσεων (ετήσια εκδήλωση από το 2010). Γραμματεία συνεδρίου. | 2010 - Σήμερα      |

#### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ – ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

---

1. Papagiannis D, **Simou A**, Papathanasiou IV, Gylos I, Zilidis C. *Prevention of infectious diseases in professional footballers.* Archives of Hellenic Medicine 2019, 36 (5): 709-710.
2. Giamouzis G, Xanthopoulos A, Papamichalis M, Chroub-Papavaίου AN, Pantziou A, **Simou A**, Dimos A, Bourazana A, Skoularigis J, Triposkiadis F. *Relative contribution of risk factors/co-morbidities to heart failure pathogenesis: interaction with ejection fraction.* ESC Heart Fail 2020 Sep 19;7(6):4399-4403.
3. Papagiannis D, Rachiotis G, Xanthopoulos A, **Simou A**, Zilidis C, Triposkiadis F. *Vaccination practices and influenza in professional football players in Greece.* Occup Med (Lond) 2020; 70 (3): 200-202.
4. **Simou A**, Xanthopoulos A, Giamouzis G, Papagiannis D, Dimos A, Economou D, Skoularigis J, Triposkiadis F. *Coexisting morbidity burden in elderly hospitalized patients with and without heart failure.* Hell J Cardiology, 2022 Feb 11; S1109-9666(22)00022-7. doi: 10.1016/j.hjc.2022.02.002.

### A. ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

1. G. Giamouzis, A. Xanthopoulos, A. N. Chroub-Papavaίου, D. Mastrogiannis, G. Karagiannis, A. Pantziou, **A. Simou**, J. Skoularigis, F. Triposkiadis. *“Frequency of cardiac and non-cardiac mono-comorbidity in heart failure outpatients stratified by ejection fraction phenotype: a single tertiary university-center experience”*. 39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 18-20 Οκτωβρίου 2018, Αθήνα. Η περίληψη δημοσιεύτηκε στο *Hellenic J Cardiol 2018*.

### B. ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ (POSTERS)

---

1. 39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 18-20 Οκτωβρίου 2018, Αθήνα. G. Giamouzis, A. Xanthopoulos, A. N. Chroub-Papavaίου, D. Mastrogiannis, G. Karagiannis, A. Pantziou, **A. Simou**, J. Skoularigis, F. Triposkiadis. *“Prevalence of cardiac and non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved, mid-ranged, and reduced ejection fraction: a single tertiary university-center experience”*. Η περίληψη δημοσιεύτηκε στο *Hellenic J Cardiol 2018*.
2. 39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 18-20 Οκτωβρίου 2018, Αθήνα. G. Giamouzis, D. Mastrogiannis, A. N. Chroub-Papavaίου, A. Xanthopoulos, G. Karagiannis, A. Pantziou, **A. Simou**, M. Mantzorou, J. Skoularigis, F. Triposkiadis. *“Validation of the Cardiac Depression Scale (CDS) in Greek patients with chronic heart failure”*. Η περίληψη δημοσιεύτηκε στο *Hellenic J Cardiol 2018*.

Λάρισα, 31/8/2022

Η Βεβαιούσα

Ανθή Ι. Σίμου

**«Συνοδά μη καρδιολογικά νοσήματα σε ηλικιωμένους (>65 ετών) νοσηλευόμενους  
καρδιοπαθείς: η επίδραση της καρδιακής ανεπάρκειας»**

**Ανθή Ι. Σίμου**

**Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2022**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Φίλιππος Τρυποσκιάδης**, Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
2. **Ιωάννης Σκουλαρίγκης**, Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.
3. **Γρηγόριος Γιαμούζης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

## Περιεχόμενα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	4
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	5
ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	7
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ .....	18
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	20
ABSTRACT .....	21
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	23
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	24
ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ-ΓΗΡΑΝΣΗ.....	25
2 <sup>A</sup> ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ – ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ.....	25
2 <sup>B</sup> Η ΓΗΡΑΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ .....	30
Οι αλλαγές στη δομή της καρδιάς .....	30
Οι αλλαγές στη λειτουργία της καρδιάς .....	31
Οι μεταβολές του αγγειακού συστήματος.....	32
2 <sup>Γ</sup> ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ .....	33
Αρρυθμίες.....	34
Κολπική Μαρμαρυγή .....	35
Καρωτιδική νόσος και Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο .....	37
Περιφερική αρτηριοπάθεια .....	38
Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος.....	38
Αρτηριακή υπέρταση .....	40
Παθήσεις βαλβίδων .....	41
Στένωση αορτικής βαλβίδας .....	42
Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας .....	43
Στεφανιαία νόσος.....	45
Καρδιακή ανεπάρκεια.....	47
3. ΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ .....	49
4. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	51
4.1 Επιδημιολογία Καρδιακής Ανεπάρκειας.....	56
4.2 Συννοσηρότητες στην Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	58
4.3 Συννοσηρότητες καρδιολογικές στην Καρδιακή Ανεπάρκεια .....	63
4.3.1. Αρτηριακή υπέρταση .....	63
4.3.2. Στεφανιαία νόσος.....	67



4.3.3.	Κολπική μαρμαρυγή.....	69
4.4	Συννοσηρότητες μη καρδιολογικές στην Καρδιακή Ανεπάρκεια .....	72
4.4.1.	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια .....	72
4.4.2.	Σακχαρώδης διαβήτης.....	73
4.4.3.	Χρόνια νεφρική νόσος.....	75
4.4.4.	Δυσλιπιδαιμία .....	76
4.4.5.	Αναιμία .....	77
4.4.6.	Υπνική άπνοια .....	78
4.4.7.	Καρκίνος .....	80
B.	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	82
5.	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	83
5.1.	ΣΚΟΠΟΣ .....	83
5.2.	ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ - ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	83
5.2.1.	Πληθυσμός, περιοχή και χρόνος διεξαγωγής της μελέτης .....	83
5.3.	Μετρήσιμα χαρακτηριστικά - Συννοσηρότητες στην Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	85
5.4.	Στατιστική Ανάλυση .....	86
5.5.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	87
5.6.	Παράγοντες κινδύνου-Συννοσηρότητες .....	98
5.7.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	99
5.8.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	106
	ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ .....	107
6.	ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	110
	ΦΟΡΜΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ .....	113
7.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	114

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

bpm (beats per minute): παλμοί ανά λεπτό

Ca: καρκίνος

CAD: στεφανιαία νόσος

CHF: χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

CM: συννοσηρότητες

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure):

CSA (Central Sleep Apnea): κεντρική άπνοια ύπνου

CSB (Cheyne Stokes Breathing): περιοδική αναπνοή σε μεγάλο υψόμετρο

CVD (Cardiovascular Disease): καρδιαγγειακή νόσος

EF: κλάσμα εξώθησης

eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

ESC: Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία

EUROSTAT: Ευρωπαϊκή Στατιστική Υπηρεσία

GFR (Glomerular Filtration Rate): ρυθμός σπειραματικής διήθησης

Hb: αιμοσφαιρίνη

HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας

HF: καρδιακή ανεπάρκεια

HTN: αρτηριακή υπέρταση

LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας

LVEF: κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας

LVH: υπερτροφία της αριστερής κοιλίας

Na: Νάτριο

NSTEMI: έμφραγμα υπενδοκάρδιο ή χωρίς κύμα Q

NTproBNP: νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου B NT-pro

NYHA (New York Heart Association): Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης

OSA (Obstructing Sleep Apnea): σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου

RAAS: σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης

RDW: εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων

Registry: μητρώο

SDB (Sleep Disordered Breathing): σύνδρομο διαταραγμένης αναπνοής

SNS: συμπαθητικό νευρικό σύστημα

STEMI: διατοίχωματικό έμφραγμα ή με παρουσία κύματος Q

TGF-β (transforming growth factor β): υποδοχείς του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού TGF-β

A.E.E.: αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση

ΕΜ: έμφραγμα μυοκαρδίου

Η.Π.Α.: Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια

ΚΑΔΚΕ: καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

ΚΑεΚΕ: καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης

ΚΑμΚΕ: Καρδιακή Ανεπάρκεια με μειωμένο Κλάσμα Εξώθησης

ΚΕ: κλάσμα εξώθησης

ΚΜ: κολπική μαρμαρυγή

Ο.Η.Ε.: Οργανισμός Ηνωμένων Εθνών

ΟΕΜ: οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

ΟΣΣ: οξεία στεφανιαία σύνδρομα

Π.Ο.Υ.: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης

ΣΝ: στεφανιαία νόσος

ΧΑΠ: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η γήρανση, οι καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) και η καρδιακή ανεπάρκεια (HF) αυξάνουν το συνυφασμένο φορτίο/βάρος της συνυπάρχουσας συννοσηρότητας (CM). Αυτή η μελέτη συνέκρινε τη συμβολή της Καρδιακής Ανεπάρκειας (HF) με αυτή την αύξηση των ηλικιωμένων ασθενών που νοσηλεύονται για καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) συγκρίνοντας ασθενείς με και χωρίς Καρδιακή Ανεπάρκεια (HF).

**Μέθοδοι:** Συμπεριλήφθηκαν διαδοχικοί ασθενείς ηλικίας > 65 ετών, που νοσηλεύτηκαν με καρδιαγγειακές παθήσεις (104 με και 100 χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια). Εξετάστηκε ο επιπολασμός 10 κοινών συννοσηροτήτων (υπέρταση, στεφανιαία νόσος, κολπική μαρμαρυγή, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, αναιμία, χρόνια νεφρική νόσος, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, υπνική άπνοια και καρκίνος). Η επιβάρυνση των συννοσηροτήτων αξιολογήθηκε με τον δείκτη συννοσηροτήτων (αριθμός CM/ασθενής) και την πολυνοσηρότητα ( $\geq 2$  CM/ασθενή).

**Αποτελέσματα:** Ο δείκτης συννοσηροτήτων ήταν σημαντικά υψηλότερος [5(3-6) έναντι 3(2-4),  $p < 0,0001$ ], ενώ η πολυνοσηρότητα [94,2% έναντι 86%,  $p = 0,06$ ] οριακά υψηλότερη σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις με καρδιακή ανεπάρκεια από εκείνους χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια. Η τακτική παλινδρόμηση με δοκιμή αναλογικών γραμμών αποκάλυψε ότι σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις με καρδιακή ανεπάρκεια οι πιθανότητες για υψηλό δείκτη συννοσηροτήτων ήταν περίπου 8 φορές υψηλότερος σε σύγκριση με τους ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, δεδομένου ότι η ηλικία και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) διατηρούνταν σταθερά.

**Συμπέρασμα:** Η ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας συσχετίστηκε με μια δραματική αύξηση του δείκτη συννοσηροτήτων σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις που έχουν ήδη υψηλό επιπολασμό πολυνοσηρότητας.

**Λέξεις-κλειδιά:** Γήρανση, συννοσηρότητες, βάρος, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιαγγειακή νόσος

## **ABSTRACT**

### **“Coexisting morbidity burden in elderly hospitalized patients with and without heart failure”**

**Introduction:** Aging, cardiovascular disease (CVD), and heart failure (HF) increase the coexisting morbidity (CM) burden. This study compared the contribution of HF to this increase in elderly patients hospitalized for CVD by comparing patients with and without HF.

**Methods:** Consecutive patients aged > 65 years, hospitalized with CVD were included (104 with and 100 without HF). The prevalence of 10 common CM (hypertension, coronary artery disease, atrial fibrillation, diabetes, dyslipidemia, anemia, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, sleep apnea, and cancer) was examined. The CM burden was assessed with the CM index (number of CM/patient) and multimorbidity ( $\geq 2$  CM/patient).

**Results:** The CM index was significantly higher [5(3-6) vs. 3(2-4),  $p < 0.0001$ ], whereas multimorbidity [94.2% vs. 86%,  $p = 0.06$ ] marginally higher in CVD patients with than those without HF. Ordinal regression with test of proportional lines revealed that in CVD patients with HF the odds for a high CM index were approximately 8 times higher compared with CVD patients without HF, given that age and LVEF were held constant.

**Conclusion:** HF development was associated with a dramatic increase in the CM index in elderly patients with CVD who already have a high prevalence of multimorbidity.

**Keywords:** Aging, comorbidities, burden, heart failure, cardiovascular disease



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΒΙΟΠΟΛΙΣ, 41500 Λάρισα Τηλ.: 2410685703, 5591 Fax: 2410685546

[www.med.uth.gr](http://www.med.uth.gr) [g-med@med.uth.gr](mailto:g-med@med.uth.gr)

---

**“Coexisting morbidity burden in elderly hospitalized patients  
with and without heart failure”**

## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αύξηση του ποσοστού των ηλικιωμένων στη δημογραφική πυραμίδα αποτελεί φαινόμενο των τελευταίων δεκαετιών, ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες. Το γεγονός αυτό συνδέεται άμεσα με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και τη μείωση των θανάτων στους ηλικιωμένους. Παρά το ότι η εξέλιξη της επιστήμης διαδραμάτισε σημαντικό ρόλο στη μείωση της θνησιμότητας των ηλικιωμένων, οι δείκτες νοσηρότητας σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα παρουσιάζουν αυξητική τάση.

Παράλληλα, με το φυσιολογικό γήρας, παρατηρείται πληθώρα αλλαγών στο καρδιαγγειακό σύστημα του ανθρώπου. Παρά το γεγονός ότι οι αλλαγές αυτές είναι φυσιολογικές, λόγω της προχωρημένης ηλικίας, εντούτοις λειτουργούν ως υπόστρωμα για την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων. Σύμφωνα με έρευνες μέσα στην επόμενη δεκαετία, το 20% του παγκόσμιου πληθυσμού θα ανήκει στην τρίτη ηλικία, δηλαδή θα είναι άνω των 65 ετών και τα καρδιαγγειακά νοσήματα θα αποτελούν τη βασικότερη αιτία θνητότητας με ποσοστό που θα αγγίζει το 40% των συνολικών θανάτων. (1)

Στην παρούσα εργασία θα μελετήσουμε την εμφάνιση φυσιολογικών αλλαγών που επέρχονται στο καρδιαγγειακό σύστημα κατά τη διαδικασία της γήρανσης και τον τρόπο που αυτή η βιολογική φθορά σε συνδυασμό με την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου, ενισχύει την παρουσία παθολογικών καταστάσεων στους νοσηλευόμενους ηλικιωμένους >65 ετών ασθενείς με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια.



## ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ-ΓΗΡΑΝΣΗ

### 2<sup>Α</sup> ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ – ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ

Οι σύγχρονες κοινωνίες χαρακτηρίζονται από μεγάλη μεταβολή των δημογραφικών δεδομένων με μείωση των γεννήσεων και παράταση της επιβίωσης. Αποτέλεσμα αυτού είναι το αυξημένο ποσοστό των ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών. Η δημογραφική αυτή μεταβολή γίνεται εμφανής με την πάροδο του χρόνου. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Η.Π.Α.) ο πληθυσμός >65 ετών το 1970 ήταν 20 εκατομμύρια, το 2000 35 εκατομμύρια και το 2030 υπολογίζεται να είναι 69 εκατομμύρια, ήτοι το 20% του πληθυσμού. Οι αντίστοιχοι αριθμοί για άτομα >85 ετών είναι 2, 4, 5 εκατομμύρια αντίστοιχα ήτοι το 8% του πληθυσμού. Έτσι υπολογίζεται ότι το 2050 τα άτομα >65 ετών θα είναι περισσότερα των νεότερων ηλικιών και θα ξεπερνούν τα 2 δισεκατομμύρια. (2, 3)

Πρόσφατα στοιχεία της της Ευρωπαϊκής Στατιστικής Υπηρεσίας (EUROSTAT), έδειξαν ότι στην Ευρώπη τον Ιανουάριο του 2012 το ποσοστό των ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω αυξήθηκε από 14% σε 18%. Για την Ελλάδα υπάρχουν πολύ ανησυχητικές προβλέψεις για το έτος 2050 αφού το 32% του Ελληνικού πληθυσμού θα είναι ηλικιωμένοι. (4)

Η αυξανόμενη γήρανση του πληθυσμού αποτελεί παγκόσμια πρόκληση για τη δημόσια υγεία, όπως προκύπτει από το γεγονός ότι το 23,1% της συνολικής παγκόσμιας επιβάρυνσης των ασθενειών αφορά άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών: 49,2% του βάρους βρίσκεται σε χώρες υψηλού εισοδήματος, ενώ 19,9% βρίσκεται σε χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα. (3, 5)

Το γήρας και οι αλλαγές που αυτό επιφέρει (βιολογικές, σωματικές, εγκεφαλικές) απαιτεί μια ολοκληρωμένη γηριατρική εκτίμηση, μια διεπιστημονική διαγνωστική διαδικασία για τον καθορισμό των ιατρικών, ψυχολογικών, κοινωνικών και λειτουργικών δυνατοτήτων των ηλικιωμένων. (6)

Ηλικιωμένος, λέγεται ο άνθρωπος που διανύει την τρίτη ηλικία. Αν και δεν υπάρχει βιολογικός, δημογραφικός ή κοινωνικός καθορισμός της τρίτης ηλικίας, για

στατιστικούς λόγους, έχει γίνει αποδεκτό ότι στους ηλικιωμένους ανήκουν τα άτομα που έχουν υπερβεί το 65ο έτος τους. (7) Ο Οργανισμός Ηνωμένων Εθνών (Ο.Η.Ε.) τοποθετεί την τρίτη ηλικία για τις περισσότερες δυτικές χώρες μετά την ηλικία των 65 ετών, τότε δηλαδή που αρχίζει η συνταξιοδότηση ενός ανθρώπου. (8-10)

Υπάρχουν διαφορετικοί επίσημοι ορισμοί που αποδίδονται στα άτομα της τρίτης ηλικίας, όπως ηλικιωμένοι, συνταξιούχοι και υπερήλικες (older adults).

Ως προς τη μελέτη των ηλικιωμένων, ο τομέας της ιατρικής που ασχολείται με τη μελέτη της διαδικασίας της γήρανσης λέγεται γεροντολογία (gerontology) (11), ενώ ο τομέας ο οποίος ασχολείται με τη μελέτη των ασθενειών που πλήττουν τους ηλικιωμένους λέγεται γηριατρική (geriatrics). (12) Παράλληλα, άλλες ειδικότητες ασχολούνται με ζητήματα κοινωνικής φύσεως που απασχολούν τους ηλικιωμένους, όπως η μοναξιά και ο φόβος της γήρανσης, της ανικανότητας αυτοεξηπηρετήσης, της αναπηρίας και του θανάτου.

### **Ο ηλικιωμένος στους μύθους και στην ιστορία**

Οι ηλικιωμένοι αναφέρονται στην Ιλιάδα (μύθος του Αινεία) και στην Οδύσσεια (Λαέρτης πατέρας του Οδυσσέα) ως άτομα που συνεχίζουν να προσφέρουν και οι νεότεροί τους το αναγνωρίζουν και τους φροντίζουν.

Ο σεβασμός προς τους ηλικιωμένους αναφέρεται σε πολλά ιστορικά κείμενα της αρχαίας ιστορίας μας, π.χ. οι νέοι ή τα παιδιά τους είχαν υποχρέωση να φροντίζουν τους γονείς τους και να σέβονται τους μεγαλύτερους σε ηλικία ανθρώπους τόσο στην αρχαία Αθήνα, όσο και στην αρχαία Σπάρτη.

### **Ο ηλικιωμένος στην παράδοση**

Πολλές παροιμίες περιγράφουν τη φυσιολογική μετάβαση του ανθρώπου από μια ηλικία σε επόμενη:

«Εκεί που είσαι ήμουνα κι εδώ που είμαι θα' ρθεις».

«Ας ήμουν νιος και να 'ξερα, γέρος και να μπορούσα».

Η δημογραφική γήρανση του πληθυσμού αποτελεί ένα από τα προβλήματα των προηγμένων χωρών και οξύνεται προοδευτικά με την ελάττωση των γεννήσεων, τη γήρανση του πληθυσμού και την αύξηση των παθήσεων της τρίτης ηλικίας.

Παρατηρείται μία ραγδαία αύξηση των ηλικιωμένων άνω των 65 ετών κατά 6 φορές περισσότερο από τον υπόλοιπο παγκόσμιο πληθυσμό. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), οι ηλικιωμένοι το 2020 ξεπέρασαν το 1.000.000.000 και μέχρι το 2050 θα καταλαμβάνουν το 1/3 του παγκόσμιου πληθυσμού. Η καλή λειτουργικότητα και αυτονομία του ηλικιωμένου συντελεί στην καλύτερη ποιότητα της ζωής του. (13) Η γήρανση αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία μη αναστρέψιμων μεταβολών που τελούνται σε επίπεδο κυττάρων και επέρχονται προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου. (14) Ο ρυθμός και ο βαθμός της διαδικασίας της γήρανσης ποικίλει τόσο από άτομο σε άτομο, όσο και στα διάφορα οργανικά συστήματα του ίδιου του ατόμου. Η πραγματικότητα αυτή καθιστά αυθαίρετη κάθε προσπάθεια καθορισμού χρονολογικής ηλικίας έναρξης των μεταβολών λόγω γήρανσης.

Η «Παγκόσμια Συνέλευση του Γήρατος», που συνήλθε το 1982 στη Βιέννη, ύστερα από απόφαση της Γενικής Συνέλευσης του Οργανισμού Ηνωμένων Εθνών (Ο.Η.Ε.), υιοθέτησε την ηλικία των 60 ετών και άνω, ως όριο για τη καταγραφή των ατόμων που ανήκουν στην τρίτη ηλικία. Αντίθετα, διάφοροι επιστήμονες έχουν εκλάβει ως αντίστοιχο όριο την ηλικία των 65 ετών και άνω, ενώ ορισμένοι προτιμούν τον διαχωρισμό του συνόλου των υπερηλικών σε υποσύνολα ηλικιών με το επιχείρημα ότι τα διάφορα προβλήματα που προκύπτουν διαφοροποιούνται ανάλογα με την πρόοδο της ηλικίας. Σήμερα, έχει επικρατήσει διεθνώς η ηλικία των 65 ετών, η οποία ταυτίζεται με την ηλικία της συνταξιοδότησης, ως το όριο πάνω από το οποίο ένας ασθενής θεωρείται και αντιμετωπίζεται ως γηριατρικός. Βασικοί παράγοντες που ασκούν καθοριστική επίδραση στη διαδικασία της γήρανσης σύμφωνα με τον Leonard Hayflick είναι οι εξής:

- η κληρονομικότητα
- το κοινωνικό και οικογενειακό περιβάλλον
- η κοινωνική προσαρμογή και η συμπεριφορά
- η ψυχοσύνθεση του ατόμου

- η υγιεινή διαβίωση

Οι περισσότεροι επιστήμονες, που ασχολούνται με τη φυσιολογία και τη βιολογία της γήρανσης, συμφωνούν ότι, κατά πάσα πιθανότητα, δεν υφίσταται μία και μόνο θεωρία, που να ερμηνεύει πλήρως το φαινόμενο της γήρανσης.

Η γήρανση είναι μια διαδικασία που ξεκινάει από τη στιγμή που γεννιόμαστε. Η πρόοδος της ιατρικής, της βιολογίας και άλλων επιστημών, η αλματώδης εξέλιξη της τεχνολογίας και η άνοδος του βιοτικού επιπέδου έχουν παρατείνει τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου. Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν την πιο συχνή διάγνωση στους ηλικιωμένους και είναι η κύρια αιτία θανάτου τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες ηλικίας άνω των 65 ετών.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής σήμερα, το ποσοστό των ατόμων άνω των 65 ετών είναι περίπου το 20% του πληθυσμού της, ενώ πριν από έναν αιώνα έφτανε έως το 4%. Οι άνθρωποι ζούνε κατά μέσο όρο 77,3 έτη, ενώ πριν από πενήντα χρόνια 48 έτη. Στην Ελλάδα το προσδόκιμο επιβίωσης για τους άνδρες είναι τα 76,8 έτη και για τις γυναίκες τα 82 έτη. Η άνοδος αυτή του μέσου όρου ζωής προξένησε και την αύξηση των παθήσεων που αντιμετωπίζει ο ηλικιωμένος.

Δεν υπάρχει κανένας γενικός ορισμός για τον ηλικιωμένο και κανένας ακριβής βιολογικός δείκτης για τη γήρανση. Η ιατρική-βιολογική σκοπιά, αλλά και η φιλοσοφική θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στην απάντηση, διότι το θέμα που αντιμετωπίζει κάποιος εξαρτάται από την «οπτική» που το βλέπει. Η απόλυτη ηλικία κάποιου, οι υγιεινοδιαιτητικές του συνήθειες, η διανοητική του κατάσταση καθώς και η παρουσία ή όχι χρόνιας πάθησης έχουν πολύ μεγάλη σπουδαιότητα. Παρ' όλα αυτά οι ηλικιωμένοι διακρίνονται στους «νέους» ηλικιωμένους (65-69 ετών), στους ηλικιωμένους (70-79 ετών) και στους «μεγάλους» ηλικιωμένους – τέταρτη ηλικία (άτομα άνω των 80 ετών).

Κατά τη διαδικασία της γήρανσης σε κυτταρικό επίπεδο διαπιστώνεται μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων στον έσω χιτώνα των αγγείων, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η παραγωγή της θεμέλιας ουσίας, η οποία έχει σχέση με

την αυξημένη ενεργότητα των μεταλλαλλοταλόπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας, της αγγειοτενσίνης II, του παράγοντα TGF-β, των μορίων προσκόλλησης και της παραγωγής κολλαγόνου. Ταυτόχρονα, παρατηρείται απώλεια των ελαστικών ινών, αυξάνοντας την φιβρονεκτίνη και την ασβέστωση. Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε διάταση των αρτηριών, αυξάνοντας το πάχος του έσω χιτώνα με αποτέλεσμα την αυξημένη αγγειακή σκλήρυνση.

Με το φυσιολογικό γήρας συμβαίνουν κάποιες αλλαγές στο καρδιαγγειακό μας σύστημα παράλληλα. Αυτές οι αλλαγές είναι φυσιολογικές ως ένα βαθμό (σκλήρυνση του αγγειακού τοιχώματος, άνοδος της αρτηριακής πίεσης, ήπια υπερτροφία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς, μείωση των εφεδρειών του καρδιακού μυός για άσκηση-παραγωγή έργου). Αυτές όμως οι αλλαγές, αλλάζουν και το υπόστρωμα πάνω στο οποίο επιδρά μία καρδιαγγειακή νοσηρή οντότητα και έτσι τελικά από κάποιο σημείο και μετά το φυσιολογικό γήρας περνά τον ουδό και μεταμορφώνεται σε μία πληθώρα νόσων με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που η τρίτη ηλικία έχει.

## **2<sup>B</sup> Η ΓΗΡΑΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

Κατά τη φυσιολογική γήρανση του ανθρώπου παρατηρούνται διάφορες δομικές και λειτουργικές αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα, ανεξάρτητες με οποιαδήποτε παθολογική δυσλειτουργία. Τίθεται επομένως κρίσιμο θέμα η κατανόηση των διαφορών της «φυσιολογικής» από την πάσχουσα γεροντική καρδιά, καθώς οι φυσιολογικές αλλαγές που επέρχονται αποτελούν την αιτία της εμφάνισης των διαφόρων καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι κυριότερες καρδιαγγειακές μεταβολές κατά την τρίτη ηλικία είναι η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η διάταση της αορτής. (15) Παρά το γεγονός ότι τα άτομα της τρίτης ηλικίας εμφανίζουν καρδιακά νοσήματα σε δυσανάλογο ποσοστό συγκριτικά με τους νέους, τα οφέλη από τη χρήση επιθετικών φαρμακευτικών θεραπειών παρουσιάζονται μεγαλύτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς με αυξημένο όμως κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών.

### **Οι αλλαγές στη δομή της καρδιάς**

Κατά το πέρασμα των χρόνων το βάρος της καρδιάς αυξάνεται καθώς παρατηρείται πάχυνση του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, μεταβολή που αποτελεί την κυριότερη του μυοκαρδίου. Η πάχυνση που παρατηρείται στο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας σε πολλές περιπτώσεις οφείλεται στην αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης που εμφανίζεται στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. (15) Παρά το φαινόμενο της υπερτροφίας, δεν αυξάνεται το συνολικό μέγεθος της αριστερής κοιλίας, αφού κατά τη γήρανση παρατηρείται η διαμόρφωση ενός πιο σφαιρικού σχήματος της κοιλίας και η σταδιακή ελάττωση του μήκους της. (16) Η μεταβολή του σχήματος της καρδιάς προκύπτει εν μέρει ως αποτέλεσμα της δεξιόστροφης παρεκτόπισης της ανιούσας αορτής που εμφανίζεται σε προχωρημένη ηλικία. (17)

Η προχωρημένη ηλικία φαίνεται να οδηγεί στη συγκέντρωση μεγαλύτερων ποσοτήτων ινώδους ιστού στον καρδιακό μυ, ο οποίος όμως δεν ευθύνεται για το γεγονός ότι αυξάνεται ο όγκος της καρδιάς. Το πάχος του τοιχώματος της καρδιάς ενισχύεται, λόγω του αυξημένου μεγέθους των κυττάρων του μυοκαρδίου που

συντελείται κατά το πέρασμα των χρόνων. (17) Ωστόσο παρά την αύξηση του μεγέθους των μυοκαρδιακών κυττάρων, παρατηρείται ελάττωση του αριθμού τους, λόγω της νέκρωσης, της απόπτωσης ή της αυτοφαγίας που επέρχονται εξαιτίας του γήρατος. (17) Εκτός των μυοκαρδιακών κυττάρων παρατηρείται μείωση και των βηματοδοτικών κυττάρων του φλεβοκόμβου, δημιουργώντας έτσι διαταραχές στην ενδοκοιλιακή και την κολποκοιλιακή αγωγή. Ωστόσο, ως φυσιολογικός ρυθμός θεωρείται ο φλεβοκομβικός και οποιοσδήποτε άλλος πρέπει να αντιμετωπίζεται ως παθολογικός. Η απώλεια των κυττάρων θεωρείται παράγοντας πιθανής εμφάνισης αρρυθμιών. (17)

Επιπλέον, η γήρανση επιφέρει την ενισχυμένη συγκέντρωση ουσιών όπως γλυκοπρωτεΐνες και κολλαγόνο στον εξωκυττάριο χώρο του μυοκαρδίου. Η αυξημένη ποσότητα κολλαγόνου τύπου I βλάπτει τη λειτουργία του καρδιακού μυός προκαλώντας ακαμψία στην αριστερή κοιλία, ενώ παράλληλα η υπερβολική ποσότητα των ουσιών που προαναφέρθηκαν στις εξωκυττάρια θέσεις του μυοκαρδίου, επηρεάζει τον τρόπο που μεταδίδονται τα ηλεκτρικά σήματα, επηρεάζοντας τον φυσιολογικό ρυθμό της καρδιάς. (18)

Τέλος, με τη γήρανση του οργανισμού παρατηρούνται αλλαγές στις καρδιακές βαλβίδες και κυρίως στην αορτική βαλβίδα, η οποία εμφανίζει σκλήρυνση σε ποσοστό 80% περίπου σε άτομα προχωρημένης ηλικίας. Σταδιακά παρατηρείται μεγαλύτερη συγκέντρωση ασβεστίου που εναποτίθεται στη μιτροειδή και την αορτική βαλβίδα, αλλά και μειωμένη κινητικότητα των δύο βαλβίδων καθώς και δυσκαμψία της αορτής που οδηγούν στο να αυξηθεί το μεταφορτίο στην αριστερή κοιλία. (15)

## **Οι αλλαγές στη λειτουργία της καρδιάς**

Αναφορικά με τη συστολική λειτουργία της καρδιάς κατά την πάροδο της ηλικίας, δεν παρατηρείται καμία μεταβολή όταν ο οργανισμός βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας.

Ο καρδιακός ρυθμός διατηρείται σταθερός ή ελαφρά μειωμένος και η καρδιακή παροχή δεν έχει κάποια μεταβολή. (19) Όταν ο οργανισμός βρίσκεται σε κατάσταση άσκησης η αύξηση του καρδιακού ρυθμού μειώνεται στα άτομα προχωρημένης ηλικίας σε σχέση με τα νεότερα. (20)

Όσον αφορά στη διαστολική λειτουργία, η πλήρωση της αριστερής κοιλίας ελαττώνεται αρχικά, αλλά οι συσπάσεις των κόλπων έχουν ως αποτέλεσμα την ενίσχυσή της στα επόμενα στάδια της διαστολής. (21)

## **Οι μεταβολές του αγγειακού συστήματος**

Οι αλλοιώσεις που υφίσταται το αγγειακό σύστημα κατά τη διαδικασία της γήρανσης και πιο συγκεκριμένα οι βασικές αρτηρίες του σώματος και το ενδοθήλιο, αποτελούν αιτία για την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων. Παρατηρείται ελάττωση της ελαστικότητας του τοιχώματος των αρτηριών, λόγω μειωμένης ποσότητας ελαστίνης κι επιπλέον συσσώρευση αυξημένης ποσότητας κολλαγόνου στον μέσο χιτώνα της αρτηρίας που οδηγούν σε αύξηση του πάχους του αγγειακού τοιχώματος, προκαλώντας δυσκαμψία με την πάροδο των χρόνων.

Αντίστοιχες φθορές παρατηρούνται και στο φλεβικό δίκτυο. Η συγκέντρωση μεγάλων ποσοτήτων συνδετικού ιστού κι ασβεστίου στο φλεβικό τοίχωμα οδηγεί σε πάχυνση. Αν και οι συγκεκριμένες αλλοιώσεις δεν διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ορθή λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, ωστόσο συνδέονται πιθανότατα με την εμφάνιση θρομβοφλεβίτιδας.



## 2<sup>Γ</sup> ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ

Η Τρίτη ηλικία θεωρείται ότι αρχίζει από την ηλικία των 65 ετών. Χαρακτηρίζεται από προοδευτική ελάττωση της λειτουργικότητας των οργάνων και των συστημάτων του οργανισμού. Ο μηχανισμός της γήρανσης του οργανισμού δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί πλήρως, εντούτοις βασικοί παράγοντες φαίνεται ότι επηρεάζουν το μηχανισμό της γήρανσης του οργανισμού όπως: α) γενετικοί, γονιδιακοί παράγοντες και μεταλλάξεις γονιδίων, β) εξωγενής παράγοντες (ιοντίζουσα ακτινοβολία, τοξίνες) και γ) ανοσοβιολογικοί-ορμονολογικοί παράγοντες.

Η αποδόμηση του συνδετικού ιστού είναι η βασικότερη λειτουργία της φθοράς του οργανισμού και έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της ελαστικότητας όλων των ιστών και των οργάνων. Για τον λόγο αυτό είναι ορατή η συνολική δυσκινησία στα άτομα της τρίτης ηλικίας. Έτσι αναπτύσσονται με μεγαλύτερη συχνότητα ορισμένες παθήσεις στην τρίτη ηλικία όπως είναι: η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια κ.ά. Η καρδιακή ανεπάρκεια απαντάται 10 φορές περισσότερο στα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών συγκριτικά με τις νεότερες ηλικίες.

Η γήρανση της καρδιάς εκδηλώνεται με συγκεκριμένες παθήσεις. Οι αρτηρίες χάνουν την ελαστικότητα και προοδευτικά γίνονται σκληρότερες, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η αρτηριακή πίεση (υπέρταση). Το ίδιο συμβαίνει με το μυοκάρδιο που προοδευτικά χάνει την ελαστικότητά του, με αποτέλεσμα να γίνεται πιο δύσκολα η πλήρωση (το γέμισμα) της καρδιάς με αίμα.

Το σύστημα του ηλεκτρικού ρεύματος της καρδιάς εκφυλίζεται, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί διαφόρων βαθμών, που πολλές φορές κάνουν αναγκαία την εμφύτευση βηματοδότη.

Το ασβέστιο εναποτίθεται στις βαλβίδες της καρδιάς και το μιτροειδικό δακτύλιο δημιουργεί αρχόμενη στένωση ή ανεπάρκεια των βαλβίδων.

Η ασβέστωση του μιτροειδικού δακτυλίου, του δακτυλίου της αορτής, της πνευμονικής αρτηρίας και των στεφανιαίων αρτηριών αποτελούν αναμενόμενα ευρήματα της τρίτης ηλικίας.

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί την πρώτη αιτία καρδιαγγειακού θανάτου των ασθενών της τρίτης ηλικίας με αυξημένη θνητότητα συγκριτικά με τους ασθενείς νεότερων ηλικιών. Η στεφανιαία νόσος είναι υπεύθυνη για το 1/3 των θανάτων της τρίτης ηλικίας.

Όταν η αύξηση της πίεσεως εμφανίζεται για πρώτη φορά στην τρίτη ηλικία θεωρείται καλοηθέστερη (δεν σχετίζεται άμεσα με το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο), γιατί δεν συνδέεται με τη νόσο της αθηροσκλήρωσης, αλλά με την αρτηριοσκλήρυνση των αρτηριών, λόγω απώλειας της ελαστικότητάς τους.

Τα συμπτώματα όπως η δύσπνοια στην προσπάθεια ή η στηθάγχη στην προσπάθεια είναι δύσκολο να εκδηλωθούν στα άτομα τρίτης ηλικίας για αυτό απαιτείται εργαστηριακή εξέταση των ατόμων τρίτης ηλικίας.

Η ελάττωση της λειτουργικότητας των συστημάτων του οργανισμού κατά τη γήρανση συνοδεύεται από ελαττωμένη απορρόφηση και απέκκριση των φαρμάκων. Για το λόγο αυτό οι παρενέργειες των φαρμάκων, όπως η υπόταση (χαμηλή πίεση) και ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός, είναι αυξημένες και απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγησή τους στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Τέλος, θα πρέπει να επισημάνουμε και κάτι καλό. Οι χρόνιες παθήσεις που πρωτοεμφανίζονται στην τρίτη ηλικία (ακόμα και ο καρκίνος) έχουν πιο αργή εξέλιξη και φυσικά καλύτερη πρόγνωση. (22)

## **Αρρυθμίες**

Αρρυθμία θεωρείται κάθε διαταραχή του ρυθμού. Συνήθως εκφράζεται ως βραδυαρρυθμία ή ταχυαρρυθμία. Η ακριβής διάγνωση της αρρυθμίας έχει ιδιαίτερη

σημασία, γιατί ανάλογα με τη μορφή της αρρυθμίας είναι δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα σε σχέση με τη δυνατότητα διασφάλισης ηλεκτρικής ή αιμοδυναμικής σταθερότητας για τον ασθενή. Οι αρρυθμίες διακρίνονται σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου.

Κατά τη γήρανση παρατηρούνται μεταβολές στο ερεθισματογωγό σύστημα της καρδιάς, οι οποίες οδηγούν στην αύξηση της συχνής εμφάνισης των αρρυθμιών και κατά βάση της κολπικής μαρμαρυγής και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. (17)

Η μεγάλη συγκέντρωση λίπους και κολλαγόνου στην περιοχή του φλεβοκόμβου, οδηγεί ενίοτε στη μείωση της φλεβοκομβικής αγωγής. Οι πλέον σημαντικές μεταβολές εντοπίζονται στα άτομα άνω των 75 ετών, τα φλεβοκομβικά κύτταρα των οποίων καταστρέφονται κατά ποσοστό 90%. (23) Συχνό φαινόμενο αυτής της ηλικίας είναι η απουσία ή η παρουσία ελάχιστων συμπτωμάτων κατά την εκδήλωση αρρυθμιών όπως η δύσπνοια, το στιγμιαίο αίσθημα διακοπής της καρδιάς και η ζάλη, καθιστώντας το ηλεκτροκαρδιογράφημα απαραίτητο εργαλείο στην ανεύρεσή τους. (24)

Η ακριβής διάγνωση του τύπου της αρρυθμίας και της βλάβης η οποία την προκαλεί, οδηγεί κατά κανόνα στη σωστή θεραπευτική της αντιμετώπιση.

## **Κολπική Μαρμαρυγή**

Όπως είναι γνωστό η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η συχνότερη ανθρώπινη αρρυθμία με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα (25-28) και η αντιμετώπισή της εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση στην κλινική πράξη. Αποτελεί τη συχνότερη μορφή αρρυθμίας σε άτομα της τρίτης ηλικίας. Σε σύγκριση με άτομα που υπάγονται στον γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έχουν πέντε φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. (17) Προδιαθεσικοί παράγοντες που έχουν άμεση σχέση με την κολπική μαρμαρυγή θεωρούνται η ηλικία, ο διαβήτης, η καρδιακή ανεπάρκεια, η υπέρταση, κάποιο προηγούμενο ισχαιμικό ή εγκεφαλικό επεισόδιο, η χρήση αλκοόλ, η πνευμονική

νόσος, όπως η πνευμονία και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και η περιορισμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας. (29)

Η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ή στην επιδείνωση μίας ήδη υπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως την απώλεια του κολποκοιλιακού συγχρονισμού, την ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση, τα μεταβαλλόμενα RR διαστήματα, αλλά και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιαρρυθμικών φαρμάκων. (25)

Ανάλογα με τη διάρκεια των επεισοδίων η κολπική μαρμαρυγή διακρίνεται σε εμμένουσα, παροξυντική και χρόνια. Εμμένουσα ορίζεται η κολπική μαρμαρυγή, όταν ένα επεισόδιο διατηρείται από μία εβδομάδα έως έναν χρόνο και σταματά μόνο όταν ο ασθενής λάβει φαρμακευτική αγωγή. Παροξυντική ονομάζεται όταν το επεισόδιο διαρκεί από μερικά δευτερόλεπτα έως και κάποιες εβδομάδες, ενώ χρόνια όταν οι ασθενείς πάσχουν για περισσότερο από ένα έτος. Η κολπική μαρμαρυγή ως αρρυθμία μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να εκδηλώνεται με την παρουσία συμπτωμάτων όπως η ζάλη, η κόπωση, ο βήχας και το θωρακικό άλγος. (30)

Η θεραπεία που πρέπει να λαμβάνουν οι ηλικιωμένοι είναι σημαντικό να στηρίζεται στην αντιπηκτική αγωγή, όπως η χορήγηση βαρφαρίνης, ώστε να προληφθούν τυχόν θρομβοεμβολικά επεισόδια, σε περίπτωση βέβαια που δεν υπάρχουν ισχυρές αντενδείξεις. (23, 29) Αξίζει ακόμη να σημειωθεί, ότι η χρόνια χρήση βαρφαρίνης επιφέρει τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης, γι' αυτό και θα πρέπει να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα για την αποφυγή αυτού του ενδεχόμενου. (23) Η χρήση ασπιρίνης δεν θεωρείται αποτελεσματική και υπάρχει κίνδυνος να επιφέρει τα ίδια αιμορραγικά επεισόδια με την αντιπηκτική αγωγή. Γενικότερα, ο τρόπος που αντιμετωπίζονται οι αρρυθμίες στους ηλικιωμένους δεν έχει ουσιαστική διαφορά από την αντιμετώπιση των ατόμων της νεότερης ηλικίας με τη διαφορά ότι οι παρενέργειες κι οι αντενδείξεις είναι περισσότερες στα άτομα της τρίτης ηλικίας. (31)

## Καρωτιδική νόσος και Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Α.Ε.Ε.) αποτελούν την τρίτη κατά σειρά συχνότητας αιτία θανάτου στο γενικό πληθυσμό, μετά τα καρδιακά και τα κακοήθη νοσήματα, καθώς και την πρώτη αιτία αναπηρίας. Η αθηρωματική νόσος των καρωτίδων ευθύνεται για το 25% των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. (32)

Σε πολλούς ασθενείς της τρίτης ηλικίας με ζάλη, πτώση στο έδαφος και κατάγματα, υποκρύπτεται υπερευαισθησία του καρωτιδικού κόλπου. Η υπερευαισθησία του καρωτιδικού κόλπου έχει 5πλάσια συχνότητα στην τρίτη ηλικία από ότι στις άλλες ηλικίες.

Το 70-80% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων είναι ισχαιμικού τύπου (οφειλόμενα σε αθηροθρόμβωση μεγάλων ή μικρών εγκεφαλικών αγγείων ή σε εμβολικά επεισόδια). Η αποφρακτική νόσος των καρωτίδων αποτελεί την υποκείμενη αιτία του 10-20% των ισχαιμικού τύπου αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και ενός μεγάλου ποσοστού παροδικών ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Η καρωτιδική νόσος, συνυπάρχει συχνά με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και η εύρεση της μιας υποδηλώνει αυξημένη πιθανότητα ύπαρξη της άλλης.

Όσο αυξάνεται η ηλικία και συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου όπως π.χ. υπέρταση, αθηροσκλήρωση, διαβήτης, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος για εγκεφαλικό επεισόδιο. Το 25% των εγκεφαλικών επεισοδίων οφείλεται στη στένωση των καρωτίδων και αναγνωρίζεται από την παρουσία στένωσης 70-80% στο triplex καρωτίδων. Είναι επιτακτική η ανάγκη αντιμετώπισης των παραγόντων κινδύνου και η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής αγωγής για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενο επεισόδιο, κολπική μαρμαρυγή, στεφανιαία νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια.

## Περιφερική αρτηριοπάθεια

Η περιφερική αρτηριοπάθεια αποτελεί συχνή πάθηση των ηλικιωμένων, ενώ η εμφάνισή της πολλαπλασιάζει το σχετικό κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια.

Ως περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια ορίζεται η χρόνια αποφρακτική νόσος των αρτηριών εξαιρούμενων των στεφανιαίων και των ενδοεγκεφαλικών αγγείων. Ο επιπολασμός εξαρτάται από την ηλικία της πληθυσμιακής ομάδας και είναι <2% σε άτομα ηλικίας <55 ετών, κυμαίνεται όμως μεταξύ 13-18% σε άτομα ηλικίας >65 ετών και φτάνει μέχρι και 30% περίπου σε άτομα υψηλού κινδύνου (διαβητικοί, καπνιστές, ηλικία >70 ετών). (33)

Η κύρια αιτία της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας είναι η αθηροσκλήρυνση. Ως εκ τούτου, όπως η ΣΝ, έτσι και περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια εμφανίζεται πιο συχνά όταν υπάρχουν οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρυνση, όπως το κάπνισμα, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία. Η μεγάλη ηλικία και το ανδρικό φύλο συνδέονται επίσης με αυξημένη συχνότητα περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας, δεν μπορούν όμως να τροποποιηθούν και έτσι, εκτός του επιδημιολογικού ενδιαφέροντος, δεν έχουν σημασία από θεραπευτικής πλευράς.

## Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος είναι ο φυσικός θάνατος, ο οποίος οφείλεται σε καρδιακά αίτια και επέρχεται εντός ωρών (συνήθως μιας ώρας) από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου. Ο αιφνίδιος θάνατος εμφανίζεται με συχνότητα 1:10.000 στο γενικό πληθυσμό, 1:100.000 σε άτομα νεαρής ηλικίας και 1:1.000 σε άτομα με καρδιοπάθεια σε ετήσια βάση.

Ο αιφνίδιος θάνατος αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου στο 1/3 περίπου των περιπτώσεων αυτής. Θεωρείται η υπεύθυνη νόσος για το 80% όλων των αιφνιδίων θανάτων.

Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας και δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας οδηγεί σε συχνά επεισόδια αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Ωστόσο, κατά την πάροδο της ηλικίας, παρατηρείται αυξανόμενος αριθμός θανάτων που οφείλονται σε άλλα καρδιαγγειακά προβλήματα, γεγονός που συντελεί στην ελάττωση του ποσοστού των αιφνιδίων θανάτων. Η φαρμακευτική αγωγή που δύναται να χορηγηθεί κυρίως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας προς αποφυγή του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου βασίζεται στη λήψη β-αναστολέων, ανταγωνιστών της αλδοστερόνης και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. (17)

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) είναι δυνατόν να οδηγήσει σε υπολειτουργικότητα του μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια, όπου η πιθανότητα αιφνιδίου θανάτου είναι αυξημένη. Ειδικότερα, το ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας αποτελεί πρόσθετο επιβαρυντικό παράγοντα εκδήλωσης αιφνιδίου θανάτου. Ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας <30% αποδείχθηκε ότι έχουν 3.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου με τους αντίστοιχους ασθενείς με έμφραγμα και φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης.

Ο αιφνίδιος θάνατος ευθύνεται για το 50% του συνόλου των καρδιακών θανάτων. (34) Παρά την εφαρμογή σύγχρονων θεραπειών που ελαττώνουν αποτελεσματικά τον κίνδυνο, η συχνότητά του αναμένεται ότι θα μεγαλώσει, καθώς ο επιπολασμός της ΣΝ και της ΚΑ συνεχίζουν να αυξάνονται. Το 60% των αιφνιδίων θανάτων συμβαίνει εκτός νοσοκομείου, ενώ οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν φαινομενικά υγιή άτομα, χωρίς προηγούμενο καρδιολογικό ιστορικό.

Ακολουθούν σε συχνότητα οι ασθενείς με ΣΝ ή παράγοντες κινδύνου για ΣΝ. (35, 36) Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η συχνότητα αιφνιδίου θανάτου σε φαινομενικά υγιή άτομα είναι πολύ συχνότερη από ότι θεωρείτο στο παρελθόν (έως και 8 φορές συχνότερη). Υπολογίζεται ότι ο αιφνίδιος θάνατος που συμβαίνει εκτός νοσοκομείου σχετίζεται με κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή σε ποσοστό 25-40%.

Η ΚΑ, ανεξάρτητα αιτιολογίας, πενταπλασιάζει τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου, ενώ το 30-50% των θανάτων των ασθενών με ΚΑ είναι αιφνίδιοι. Όλα τα αίτια οξείας ΚΑ μπορούν να προκαλέσουν αιφνίδιο θάνατο, είτε μέσω κυκλοφοριακής κατάρριψης, είτε δευτερογενώς, μέσω αρρυθμιών, κοιλιακών ή και υπερκοιλιακών.

Ο αιφνίδιος θάνατος αποτελεί δραματική έκφραση της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών ιδιαίτερα στους ασυμπτωματικούς ασθενείς. Οφείλεται στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και αποδίδεται σε καταιγισμό μικροεμβολών, από τον ενδιαυλικό θρόμβο, των περιφερικών τμημάτων της στεφανιαίας κυκλοφορίας πριν ολοκληρωθεί η απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας. Τα περιφερικά μικροέμβολα δημιουργούν ασταθή ηλεκτρικά πεδία στο μυοκάρδιο, με αποτέλεσμα την εκδήλωση κοιλιακής μαρμαρυγής πριν ολοκληρωθεί η πλήρης απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας και εκδηλωθεί ο πόνος από την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου.

## Αρτηριακή υπέρταση

Είναι γνωστό ότι η κυριότερη αιτία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (CHF) σήμερα είναι η στεφανιαία νόσος. Πολλοί από τους ασθενείς που αναπτύσσουν ισχαιμική ΚΑ έχουν ως παράγοντα κινδύνου την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), η οποία σε πολλές περιπτώσεις είναι υποθεραπευόμενη. Συνεπώς, η χρόνια ΚΑ (CHF) οφείλεται συχνότερα σε ισχαιμική νόσο και/ή αρτηριακή υπέρταση. Η ΑΥ προκαλεί υπερφόρτιση πίεσης και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Στη μελέτη Framingham η ηλεκτροκαρδιογραφική διαπίστωση υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας σε υπερτασικούς ασθενείς συνδεόταν με δεκαπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας ΚΑ (CHF). (37)

Κατά τη γήρανση σημειώνεται αναδιαμόρφωση της αορτής και των μεγάλων αγγείων με σταδιακή σκλήρυνση αυτών και μείωση της ευενδότητάς τους, γεγονός που οδηγεί στην αύξηση της πίεσης ροής του αίματος στις αρτηρίες. Η αρτηριακή υπέρταση διακρίνεται σε συστολική και διαστολική. Μελέτες έχουν παρουσιάσει αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης μεταξύ της ηλικίας των 30 και των 84 ετών, ενώ η



διαστολική αρτηριακή πίεση παρουσιάζει αύξηση μέχρι την ηλικία των 50 ετών, ακολουθώντας στη συνέχεια μείωση μεταξύ της ηλικίας των 60 και 84 ετών.

Επομένως, είναι συχνό το φαινόμενο της μεμονωμένης συστολικής αρτηριακής υπέρτασης κατά την οποία η τιμή της συστολικής πίεσης είναι μεγαλύτερη των 160mmHg, ενώ η διαστολική πίεση είναι μικρότερη των 90 mmHg. (17) Λόγω της μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης μπορεί να προκληθεί εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και νεφρική ανεπάρκεια. (29) Στο πλαίσιο της θεραπείας της συστολικής υπέρτασης θεωρείται επιβεβλημένη η βαθμιαία μείωσή της στους ηλικιωμένους προς αποφυγή της υπότασης. Παράλληλα, είναι σημαντικός ο έλεγχος της διαστολικής πίεσης προκειμένου να μην μειωθεί σε επίπεδο μικρότερο των 60 mmHg, καθότι μπορεί να προκληθεί μείωση της στεφανιαίας ροής και εμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάματος. (17, 29) Η αρτηριακή υπέρταση ήπιας μορφής μπορεί να καθίσταται διαχειρίσιμη με την αλλαγή του τρόπου ζωής. Η απώλεια σωματικού βάρους, η περιορισμένη πρόσληψη αλατιού και η σωματική άσκηση ενδέχεται να περιορίσουν τα επίπεδα της συστολικής πίεσης. Σε περίπτωση φαρμακευτικής προσέγγισης έχει αποδειχθεί αποτελεσματική η χορήγηση διουρητικών, ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου, αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, με την τελευταία ομάδα φαρμάκων να χορηγείται κυρίως σε ασθενείς με ιστορικό συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας και οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. (17)

## **Παθήσεις βαλβίδων**

Στους ηλικιωμένους είναι συχνές οι βαλβιδοπάθειες καθώς παρατηρείται σκλήρυνση, εκφύλιση και ασβέστωση στις βαλβίδες της καρδιάς, ενώ παράλληλα τις συναντάμε στο 30% των ηλικιωμένων. Η νόσηση κάποιας από τις καρδιακές βαλβίδες προκαλεί βαλβιδοπάθεια, η οποία είναι μία από τις πλέον συχνές παθήσεις της τρίτης ηλικίας και συγκεκριμένα προκαλεί στένωση, ανεπάρκεια των βαλβίδων ή συνδυασμό αυτών. Τόσο στη στένωση όσο και στην ανεπάρκεια σημειώνεται

επιβράδυνση του αίματος μέσα στην καρδιά, συσσώρευσή του προς τους πνεύμονες, με συνέπεια την εμφάνιση δύσπνοιας στους ασθενείς. (17) Στους ηλικιωμένους εμφανίζονται κυρίως στένωση της αορτικής βαλβίδας και ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας. Η ιατρική εξέταση δεν είναι επαρκής στην εκτίμηση της σοβαρότητας των βαλβιδοπαθειών. Για τη διάγνωση και την αξιολόγηση των παραπάνω βλαβών τίθεται απαραίτητη η χρήση ηχοκαρδιογραφήματος Doppler. (38) Οι παράγοντες που συντελούν στην αξιολόγηση της χειρουργικής μεθόδου ως απόλυτη θεραπεία των βαλβιδοπαθειών είναι η ηλικία, η κατάσταση των συμπτωμάτων, ο προσδόκιμος χρόνος, αλλά και ο επιθυμητός τρόπος ζωής. (23) Οι συχνότερες βαλβιδοπάθειες στην τρίτη ηλικία είναι η ασβεστοποιημένη στένωση της αορτής και η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας, οφειλόμενη σε μυξωματώδη εκφύλιση των γλωχίνων αυτής. (39) Η διάγνωση και στις δύο παθήσεις επιβεβαιώνεται με το υπερηχοκαρδιογράφημα (M-mode, δισδιάστατο, Doppler).

## **Στένωση αορτικής βαλβίδας**

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι η τρίτη σε συχνότητα πάθηση του καρδιαγγειακού συστήματος μετά την αρτηριακή υπέρταση και τη στεφανιαία νόσο. Υπολογίζεται ότι το 25% των ατόμων ηλικίας >65 ετών έχουν σκλήρυνση των αορτικών πτυχών και το 2% προχωρημένη στένωση της αορτικής βαλβίδας. Ο επιπολασμός της σκλήρυνσης ή της στένωσης της αορτικής βαλβίδας αυξάνουν προοδευτικά με την αύξηση της ηλικίας. (40)

Η στένωση της βαλβίδας της αορτής είναι συχνή στους ασθενείς τρίτης ηλικίας, εντούτοις στις περισσότερες περιπτώσεις η ίνωση της βαλβίδας ή η εναπόθεση ασβεστίου δημιουργεί συνήθως μικρού βαθμού στένωση της αορτής, η οποία δεν χρειάζεται χειρουργική αντιμετώπιση. Η στένωση της αορτικής βαλβίδας χαρακτηρίζεται από περιορισμό της ροής του αίματος κατά τη συστολή της αριστερής κοιλίας, στο επίπεδο της βαλβίδας. Η εκφύλιση, η ασβέστωση, καθώς και η φλεγμονώδης διεργασία αποτελούν τον πιο συχνό μηχανισμό στένωσης της αορτικής

βαλβίδας. Η αύξηση του πληθυσμού των ηλικιωμένων ασθενών έχει συμβάλει στην αύξηση της επίπτωσης της στένωσης αορτικής βαλβίδας εκφυλιστικής αιτιολογίας.

Η ασβεστοποίηση των πτυχών της αορτικής βαλβίδας προκαλεί σκλήρυνση της αορτής και σταδιακή στένωση της βαλβίδας. Η διαταραχή αυτή έχει ως αποτέλεσμα να στέλνεται μειωμένη ποσότητα αίματος στο σώμα και να απαιτείται η εντονότερη λειτουργία της καρδιάς, γεγονός που επιφέρει εξασθένηση του καρδιακού μυός. Οι παράγοντες κινδύνου που συντελούν στην εξέλιξη και την προοδευτική σκλήρυνση είναι: το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, ο διαβήτης, το ανδρικό φύλο και η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. (41) Τα κυριότερα συμπτώματα που υποδηλώνουν την αορτική στένωση είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η συγκοπή και η στηθάγχη. Σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι πιθανή η απουσία συμπτωμάτων. Σε περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάσει στηθάγχη αυξάνεται το ποσοστό παρουσίας επεισοδίου αιφνιδίου θανάτου συγκριτικά με τους ασυμπτωματικούς ασθενείς με στένωση αορτής. (23)

Σε περίπτωση συγκοπής παρουσιάζεται ένα επεισόδιο με παροδική απώλεια συνείδησης, λόγω της μειωμένης αιμάτωσης του εγκεφάλου, μετά από το οποίο οι αισθήσεις του ασθενούς επανέρχονται σε σύντομο χρονικό διάστημα. (42)

Στην περίπτωση των συμπτωματικών, αλλά και των ασυμπτωματικών ασθενών που παρατηρείται συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας συστήνεται αντικατάσταση της βαλβίδας. (38)

## **Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας**

Η ανεπάρκεια μιτροειδούς είναι η δεύτερη σε συχνότητα βαλβιδοπάθεια μετά τη στένωση της αορτής. (43) Διακρίνεται σε οργανική, ισχαιμική και λειτουργική. (43) Η λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ (CHF) και επιδεινώνει την πρόγνωση.

Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας οφείλεται σε κακή λειτουργία των θηλοειδών μυών ως αποτέλεσμα ισχαιμίας, στη μυξωματώδη εκφύλιση των πτυχών

της, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τη ρήξη που σχετίζεται με τη στεφανιαία καρδιοπάθεια σε ηλικιωμένους ασθενείς. (23, 29) Σε περίπτωση οξείας ανεπάρκειας μιτροειδούς, τα συμπτώματα που παρουσιάζονται στους ασθενείς είναι το πνευμονικό οίδημα και η καρδιακή ανεπάρκεια. (23) Σε περίπτωση επεμβατικής προσέγγισης, τα αποτελέσματα σχετίζονται με τον αν συνυπάρχει ή όχι στεφανιαία νόσος. Ωστόσο, πριν επιλεγεί η μέθοδος της αντικατάστασης κρίνεται απαραίτητος ο έλεγχος της δυνατότητας να αντιμετωπιστεί με τη μέθοδο της επιδιόρθωσης της μιτροειδούς βαλβίδας. (38)

Η δημιουργία θρόμβου μέσα στον κόλπο είναι συνήθης ρευματική προσβολή της μιτροειδούς βαλβίδας και ιδιαίτερα όταν υπάρχει στένωση της βαλβίδας σε συνδυασμό με κολπική μαρμαρυγή. Στο 50% περίπου των ασθενών με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας και κολπική μαρμαρυγή παρατηρείται ηχωκαρδιογραφικά ύπαρξη θρόμβου, ενώ ο θρόμβος παρατηρείται μόνο στο 15% των ασθενών με στένωση της μιτροειδούς που βρίσκονται σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Τα εμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια είναι τα συχνότερα εμβολικά επεισόδια με ποσοστό που ανέρχεται στο 75% του συνόλου των εμβολικών επεισοδίων.

Οι ασθενείς με αμιγή ανεπάρκεια της μιτροειδούς εμφανίζουν στατιστικά σημαντικά μικρότερο αριθμό εμβολικών επεισοδίων, ενώ οι ασθενείς με πρόπτωση της μιτροειδούς ή με αορτικές βαλβιδοπάθειες και φλεβοκομβικό ρυθμό συνήθως δεν εμφανίζουν εμβολικά επεισόδια. Η αντιπηκτική θεραπεία είναι επιβεβλημένη σε ασθενείς με στένωση της μιτροειδούς. Αντίθετα, δεν συνιστάται σε ασθενείς με άλλες βαλβιδοπάθειες, εκτός αν υπάρχει ιστορικό προηγούμενου εμβολικού επεισοδίου.

Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς συνήθως προκαλείται από επιμήκυνση και ρήξη των τενοντίων χορδών, που οδηγούν σε πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας με αιμοδυναμικά σημαντική ανεπάρκεια. Όταν η ανεπάρκεια είναι μεγάλη χρήζει χειρουργικής επέμβασης. Εντούτοις σε πολλές περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε γυναίκες, παρατηρείται ασβέστωση του μιτροειδικού δακτυλίου, η οποία δεν οδηγεί σε σημαντικού βαθμού ανεπάρκεια της μιτροειδούς. Γενικά, η περιεγχειρητική θνητότητα όλων των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων των ασθενών της τρίτης

ηλικίας κυμαίνεται από 3-8%, ενώ τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ως επιπλοκή της εγχείρησης, ανέρχονται στο 5-10%.

## Στεφανιαία νόσος

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) αφορά στη νοσολογική οντότητα κατά την οποία παρατηρείται στένωση ή ακόμα και πλήρης απόφραξη των αρτηριών που αιματώνουν την καρδιά. Αποτελεί συχνή πάθηση των ηλικιωμένων, με τον ανδρικό πληθυσμό να κατέχει το υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης της. Η διάγνωση της νόσου καθίσταται δύσκολη στην τρίτη ηλικία, λόγω της συνύπαρξης άλλων νοσημάτων. Συχνότερο σύμπτωμα εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου αποτελεί η στηθάγχη. Επιπλέον συμπτώματα που καταγράφονται στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα είναι η κακοδιαθεσία, η κόπωση, η δύσπνοια, ο πόνος στη πλάτη και τον ώμο, ο κοιλιακός πόνος και η ναυτία. (17) Η οξεία μορφή της στεφανιαίας νόσου χαρακτηρίζεται ως «οξύ στεφανιαίο σύνδρομο» (ΟΣΣ). Ο συγκεκριμένος όρος χρησιμοποιείται για να προσδιορίσει τις κλινικές διαταραχές που προκαλούνται από τη ξαφνική και σοβαρή μείωση της αιμάτωσης της καρδιάς, λόγω ρήξης των αθηροσκληρωτικών πλακών των στεφανιαίων αρτηριών με αποτέλεσμα την εμφάνιση θρομβώσεων. Πιο συγκεκριμένα, οι αθηρωματικές αυτές πλάκες σχηματίζονται σταδιακά μέσα στο τοίχωμα των αγγείων από συσσώρευση λιπιδίων, φλεγμονωδών και άλλων κυττάρων. Όσο προχωρά η αθηρωματική διαδικασία σημειώνεται αύξηση του μεγέθους της αθηρωματικής πλάκας και προβολής αυτής μέσα στον αυλό του αγγείου όπου προκαλεί στένωση. Κάποιες φορές οι αθηρωματικές αυτές πλάκες μπορεί να σπάσουν με συνέπεια τη δημιουργία θρόμβων, οι οποίοι φράζουν μερικώς ή ολικώς το αγγείο. (17) Στα ΟΣΣ συγκαταλέγονται στα κλινικά σύνδρομα που οφείλονται σε οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου και περιλαμβάνουν: 1) την ασταθή στηθάγχη, 2) το OEM χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI), το OEM με ανάσπαση του ST διαστήματος και 4) τον αιφνίδιο θάνατο. Η πιο δραματική εκδήλωση ΣΝ είναι τα ΟΣΣ, κυρίως λόγω της αυξημένης επίπτωσής τους, αλλά και της υψηλής θνητότητας που παρουσιάζουν. (44) Βασικό σύμπτωμα του ασθενούς που

παρουσιάζει την οξεία μορφή της νόσου είναι η δύσπνοια, ενώ σπανιότερα αναφέρονται συμπτώματα όπως η κακοδιαθεσία, η σύγχυση και η συγκοπή. (17) Οι παράγοντες που συντελούν στην εμφάνιση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε ηλικιωμένα άτομα είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η παχυσαρκία και το ιστορικό στεφανιαίας νόσου. (44)

Οι αρχικές διαγνωστικές μέθοδοι οι οποίες θα μπορούσαν να θέσουν την υποψία για στεφανιαία νόσο είναι το ηλεκτροκαρδιογράφημα, ο υπέρηχος καρδιάς και το τεστ κοπώσεως. Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές που εμφανίζονται στους ηλικιωμένους, αλλά και η μειωμένη λειτουργική ικανότητά τους καθιστούν τη δοκιμασία της κόπωσης λιγότερο χρήσιμη. Σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, κρίνεται ότι έχουν σημαντικότερη κλινική αξία, η διενέργεια σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου με Θάλλιο 201 και ηχοκαρδιογραφήματος φόρτισης, με τη διενέργεια φαρμακευτικής φόρτισης. Όσον αφορά στη διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων είναι χρήσιμη η κλινική εικόνα, αλλά και το ηλεκτροκαρδιογράφημα το οποίο προσφέρει χαρακτηριστικά ευρήματα κυρίως στους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και ανάσπασης του ST. Ωστόσο, στους ηλικιωμένους παρουσιάζεται συχνότερη η μορφή του εμφράγματος χωρίς ανάσπαση του ST, οπότε και καθίσταται δύσκολη η διάγνωσή του. Η επιβεβαίωση και ο αποκλεισμός της διάγνωσης επιτυγχάνεται μέσω επαναλαμβανομένων ηλεκτροκαρδιογραφημάτων και μετρήσεων της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης. (17) Στην περίπτωση των ασθενών που παρουσιάζουν έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI) συστήνεται επεμβατική αντιμετώπιση με διαδερμική αγγειοπλαστική. Σε περίπτωση που δεν είναι εφικτή η αγγειοπλαστική, η θρομβολυτική θεραπεία φαίνεται να ωφελεί τους γηραιότερους ασθενείς. (17) Όσον αφορά στους ηλικιωμένους ασθενείς που παρουσιάζουν ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (non-STEMI), η θεραπεία δεν διαφέρει από αυτή των νεότερων σε ηλικία ασθενών. Η φαρμακευτική θεραπεία που συστήνεται γι' αυτούς τους ασθενείς αφορά στη χορήγηση β αναστολέων, οι οποίοι προκαλούν μείωση του καρδιακού ρυθμού και υποχώρηση των συμπτωμάτων του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Σημειώνεται όμως, πως πρέπει να γίνει η χορήγησή τους με ιδιαίτερη προσοχή, αφού ελλοχεύει υψηλός κίνδυνος υπότασης στα άτομα της τρίτης ηλικίας. Επίσης,

συστήνεται χορήγηση νιτρώδων, διότι βελτιώνεται η αιματική ροή στο μυοκάρδιο και περιορίζονται οι ανάγκες της καρδιάς για οξυγόνο. (44) Η επεμβατική προσέγγιση ενδείκνυται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που δεν φέρουν αντενδείξεις αρτηριών. (17)

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM) αποτελεί την πρώτη αιτία καρδιαγγειακού θανάτου των ασθενών της τρίτης ηλικίας με αυξημένη θνητότητα συγκριτικά με τους ασθενείς νεότερων ηλικιών. Η στεφανιαία νόσος είναι υπεύθυνη για το 1/3 των θανάτων της τρίτης ηλικίας. Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα του εμφράγματος αυξάνεται με την ηλικία από 5-10% για ασθενείς άνω των 65 ετών, στο 10-30% για ασθενείς από 65-80 ετών. Το ίδιο συμβαίνει και με τις επεμβατικές θεραπείες επαναγγείωσης που συνδέονται από αυξημένη θνητότητα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Τόσο το έμφραγμα του μυοκαρδίου, όσο και η στηθάγχη είναι δυνατόν να εκδηλώνονται με άτυπα, μη διαγνωστικά, ενοχλήματα στο 30% των περιπτώσεων. Η διερεύνηση των στεφανιαίων ασθενών συνήθως δεν γίνεται με δοκιμασία κοπώσεως, αλλά με φαρμακευτική δοκιμασία (χορήγηση αδενοσίνης), σε συνδυασμό με σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, επειδή η φυσική κατάσταση της πλειονότητας των υπερηλίκων δεν επιτρέπει την εκτέλεση δοκιμασίας κοπώσεως.

Η χορήγηση αντιστηθαγικών ή γενικότερα φαρμάκων στους ασθενείς της τρίτης ηλικίας πρέπει να γίνεται με προσοχή, γιατί οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν δυσσαπορρόφηση των φαρμάκων από το έντερο, διαταραχή του μεταβολισμού τους στο ήπαρ και παθολογική απέκκρισή τους από τους νεφρούς. Η απόφαση για αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη λαμβάνεται με βάση τη συνολική βιολογική κατάσταση του ασθενούς και όχι την ηλικία.

## **Καρδιακή ανεπάρκεια**

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί μία από τις πιο συχνές παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος των ηλικιωμένων ατόμων και ιδιαίτερα των γυναικών, κατά την οποία η καρδιά δεν μπορεί να ανταποκριθεί στην κυκλοφορία της

απαιτούμενης ποσότητας αίματος που έχει ανάγκη το ανθρώπινο σώμα. Εμφανίζεται σε ποσοστό 10% σε ασθενείς με ηλικία πάνω από 80 έτη και πολύ συχνά οφείλεται σε διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας προκαλούμενη από αυξημένη ακαμψία του μυοκαρδίου και διαταραχές της καρδιακής παροχής. (29) Τα βασικά συμπτώματα της πάθησης είναι: η μειωμένη φυσική ικανότητα, η δύσπνοια και η κόπωση, τα οποία όμως καθυστερούν τη διάγνωση της πάθησης στα άτομα της τρίτης ηλικίας, αφού τα ίδια συμπτώματα αποδίδονται στη φυσιολογική γήρανση ή και σε άλλα χρόνια νοσήματα όπως: η αναιμία, η πνευμονοπάθεια και οι διαταραχές του θυρεοειδούς. (23)

Πολύ σημαντική θεωρείται η υποβολή του ασθενούς σε μια σειρά αιματολογικών εξετάσεων για χοληστερόλη και σάκχαρο, τρανσαμινάσες, ηλεκτρολύτες και κρεατινίνη, αναιμία, έλεγχο του θυρεοειδούς, καθώς και εξέταση ούρων, ώστε να αξιολογηθεί η ηπατική και νεφρική λειτουργία του ασθενούς και η εμφάνιση παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή πάθηση. (45)

Επίσης, πρωταρχικής σημασίας θεωρείται το υπερηχογράφημα καρδιάς βάση του οποίου μπορεί να διαμορφωθεί θεραπευτικό πλάνο, καθώς απεικονίζει πλήρως τη μορφολογία των αριστερών κοιλιών της καρδιάς. (46) Φάρμακα πρώτης επιλογής για τη θεραπεία της συγκεκριμένης πάθησης αποτελούν τα διουρητικά, ενώ ταυτόχρονα θετικό αποτέλεσμα παρουσιάζει η χορήγηση β-αναστολέων, αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και ανταγωνιστών της αλδοστερόνης. (17)

Στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι ευνόητο, ότι όλες οι παραπάνω καταστάσεις έχουν ως τελικό σημείο την καρδιακή ανεπάρκεια είτε από διαστολική είτε από συστολική δυσλειτουργία της καρδιάς. Όμως και πάλι λόγω μειωμένων εφεδρειών του καρδιακού μυός η αντιμετώπιση γίνεται προβληματικότερη.

Η καρδιακή ανεπάρκεια ευθύνεται για το 20% των εισαγωγών στα νοσοκομεία ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών και σχετίζεται με μείωση της διάρκειας και της ποιότητας ζωής και με επανειλημμένες νοσηλείες. (47)



### 3. ΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), τα καρδιαγγειακά νοσήματα, απαρτίζουν σήμερα την πρώτη αιτία θανάτου στις αναπτυσσόμενες χώρες. Κοινός παρονομαστής των νοσημάτων αυτών, είναι η παρουσία αθηροσκλήρωσης στα αγγεία του σώματος.

Η αθηροσκλήρωση παρατηρείται σε αρτηρίες ελαστικού τύπου, μέσου και μεγάλου μεγέθους και χαρακτηρίζεται από πάχυνση και δημιουργία αθηροσκληρωτικών βλαβών στο τοίχωμα των αρτηριών. Αθηροσκλήρωση ονομάζεται και αθηροθρομβωτική νόσος, γιατί δημιουργεί θρόμβους τοιχωματικούς ή αποφρακτικούς στα προσβεβλημένα αγγεία. Η βαρύτητα της προσβολής των αρτηριών ποικίλει από όργανο σε όργανο, ενώ οι επιπλοκές της μπορεί να εκδηλωθούν ανεξάρτητα από την έκταση της προσβολής των αρτηριών του οργάνου. Έτσι, είναι δυνατόν, ένας ασθενής να θεραπεύεται για χρόνια σταθερή στηθάγχη και να εκδηλώνει εγκεφαλικό θρομβωτικό επεισόδιο χωρίς προηγουμένως να υπήρχε οποιαδήποτε ένδειξη προσβολής των αγγείων του εγκεφάλου από αθηροθρομβωτική νόσο. Γενικότερα, η θρόμβωση και η απόφραξη μιας αρτηρίας δεν εξαρτώνται από το μέγεθος της αθηροσκληρωτικής βλάβης, αλλά κυρίως από τη δομή της.

Τα άτομα άνω των 65-70 ετών (τρίτη ηλικία) αποτελούν το ταχύτερα αυξανόμενο τμήμα του πληθυσμού στις κοινωνίες των αναπτυσσόμενων χωρών. Υπολογίζεται, ότι μέχρι το 2030 το 20% του πληθυσμού παγκοσμίως θα έχει ηλικία  $\geq 65$  ετών και τα καρδιαγγειακά νοσήματα θα αποτελούν τη συχνότερη αιτία συνολικής θνητότητας, ευθυνόμενα για το 40% των θανάτων. (48, 49)

Το γεγονός αυτό θέτει όλο και συχνότερα στο σύγχρονο καρδιολόγο το πρόβλημα της διάκρισης της φυσιολογικής από την πάσχουσα γεροντική καρδιά, διότι η τελευταία είναι αποτέλεσμα της συνύφανσης των «φυσιολογικών» μεταβολών που παρατηρούνται με την πάροδο της ηλικίας με παθολογικές εξεργασίες. (50)

Πολλοί παράγοντες ευθύνονται για την αυξημένη επίπτωση της αθηροσκλήρυνσης. Κάποιοι από αυτούς δύναται να τροποποιηθούν όπως: το κάπνισμα, η καθιστική ζωή, η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση (51), ενώ κάποιοι άλλοι όχι όπως το άρρεν φύλο, η ηλικία, το κληρονομικό ιστορικό κ.ά.).

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα στη χώρα μας ευθύνονται για τα δύο πέμπτα όλων των θανάτων στις γυναίκες και για περίπου το ένα τρίτο στους άντρες και αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου.

Η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου δεν αυξάνει αθροιστικά, αλλά πολλαπλασιαστικά τον κίνδυνο οξέος ισχαιμικού επεισοδίου. Είναι προφανές ότι ο ένας επιβαρυντικός παράγοντας μεγεθύνει το βλαπτικό ρόλο του άλλου, έτσι ώστε η πιθανότητα ανάπτυξης οξέος ισχαιμικού επεισοδίου να αυξάνεται μέχρι και δέκα φορές συγκριτικά με τα άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου. Συνεπώς, η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντική για την αντιμετώπιση της νόσου και την αποφυγή διαφόρων επιπλοκών της. (52)

#### 4. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η καρδιακή ανεπάρκεια, το κλινικό δηλαδή σύνδρομο που οφείλεται στην αδυναμία της καρδιακής λειτουργίας να διατηρήσει επαρκή αιμάτωση για τις μεταβολικές ανάγκες των ιστών, παρά την ύπαρξη ικανοποιητικής ή και αυξημένης φλεβικής επιστροφής, αποτελεί όχι μόνο δυσεπίλυτο ακόμη θεραπευτικό πρόβλημα, αλλά και τεράστιο οικονομικό αγκάθι για κάθε κρατικό προϋπολογισμό. Και τούτο διότι, π.χ. στις Η.Π.Α., αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας, προσβάλλοντας συνολικά 2-3.000.000 ασθενείς με 300.000 νέα περιστατικά ετησίως, ενώ το ετήσιο κόστος ανέρχεται σε 10,3 δις δολάρια και εξ' αυτών οι ημέρες νοσηλείας σε 7,5 δις δολάρια και η φαρμακευτική αγωγή σε 0,2 δις δολάρια. Είναι βέβαιο ότι η συχνότητα εμφάνισής της αυξάνεται δραματικά στις Δυτικές κοινωνίες και ένας από τους βασικότερους λόγους είναι ο συνεχώς αυξανόμενος μέσος όρος ηλικίας του πληθυσμού. Μέχρι το 2030, το 40,5% του πληθυσμού των Η.Π.Α. προβλέπεται να έχει κάποια μορφή καρδιαγγειακής νόσου. Μεταξύ 2010 και 2030, πραγματικό (2008\$) το συνολικό άμεσο ιατρικό κόστος της καρδιαγγειακής νόσου προβλέπεται να τριπλασιαστεί, από 273 δισεκατομμύρια δολάρια σε 818 δισεκατομμύρια δολάρια. Πραγματικό έμμεσο κόστος (λόγω της απώλειας παραγωγικότητας) για όλες τις καρδιαγγειακές παθήσεις εκτιμάται ότι θα αυξηθούν από 172 δισεκατομμύρια δολάρια το 2010 σε 276 δισεκατομμύρια δολάρια το 2030, αύξηση 61%. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι ο επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου και το κόστος αναμένεται να αυξηθούν σημαντικά. (49)

**Πίνακας 1:** Προβλεπόμενο άμεσο (ιατρικό) κόστος των Καρδιαγγειακών Παθήσεων (CVD) , 2010-2030 (σε δισεκατομμύρια 2008 \$) στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής.

Year	All CVD*	Hypertension	CHD	HF	Stroke	Hypertension as Risk Factor†
2010	<b>\$272.5</b>	\$69.9	\$35.7	\$24.7	\$28.3	\$130.7
2015	\$358.0	\$91.4	\$46.8	\$32.4	\$38.0	\$170.4
2020	\$470.3	\$119.1	\$61.4	\$42.9	\$51.3	\$222.5
2025	\$621.6	\$155.0	\$81.1	\$57.5	\$70.0	\$293.6
2030	<b>\$818.1</b>	\$200.3	\$106.4	\$77.7	\$95.6	\$389.0
% Change	200	186	198	215	238	198

*Paul A. Heidenreich et al, Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States, Circulation Volume 123, Issue 8, 1 March 2011; Pages 933-944.*

Η επιδημιολογία και η συχνότητα της ΚΑ έχει αλλάξει, λόγω της αύξησης του μέσου όρου ζωής του πληθυσμού. Τα ¾ των ασθενών με ΚΑ είναι ηλικίας άνω των 65 ετών. Ετησίως, οι νέες περιπτώσεις ΚΑ φτάνουν το 1% του πληθυσμού ηλικίας κάτω των 45 ετών και το 10% του πληθυσμού ηλικίας άνω των 65 ετών. Η ΣΝ είναι η πρώτη σε συχνότητα αιτία που οδηγεί σε ΚΑ και θεωρείται υπεύθυνη για το 65% των περιπτώσεων.

Η καρδιακή ανεπάρκεια θεωρείται ως ένα σύμπλοκο σύνδρομο που εξαρτάται από την αιτιολογία, τη διάρκεια, τυχόν υποκείμενη ΣΝ και ισχαιμία, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη συνύπαρξη διαταραχών, όπως ο ΣΔ, η υπέρταση και η παχυσαρκία, οι οποίες επιπλέκουν την κατάσταση.

Στη μελέτη του Framingham, η επίπτωση της ΚΑ ήταν διπλάσια στους άνδρες και πενταπλάσια στις γυναίκες με ΣΔ κατά τη διάρκεια της 18ετούς παρακολούθησης, συγκριτικά με άτομα χωρίς ΣΔ. (53)

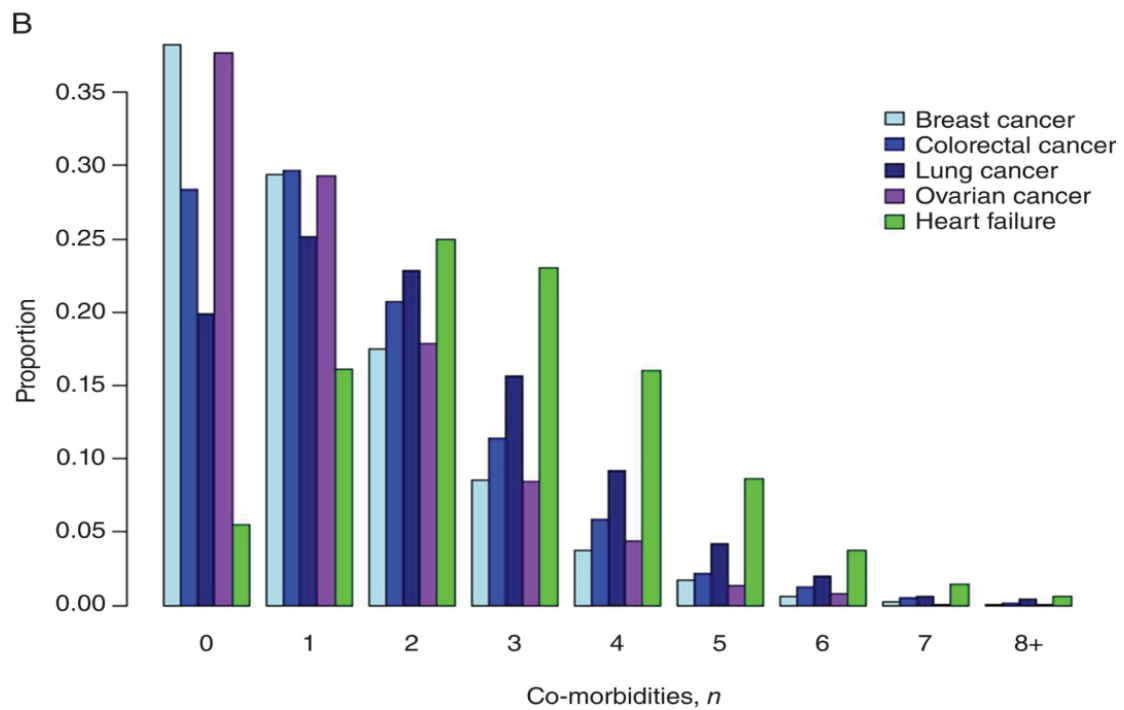
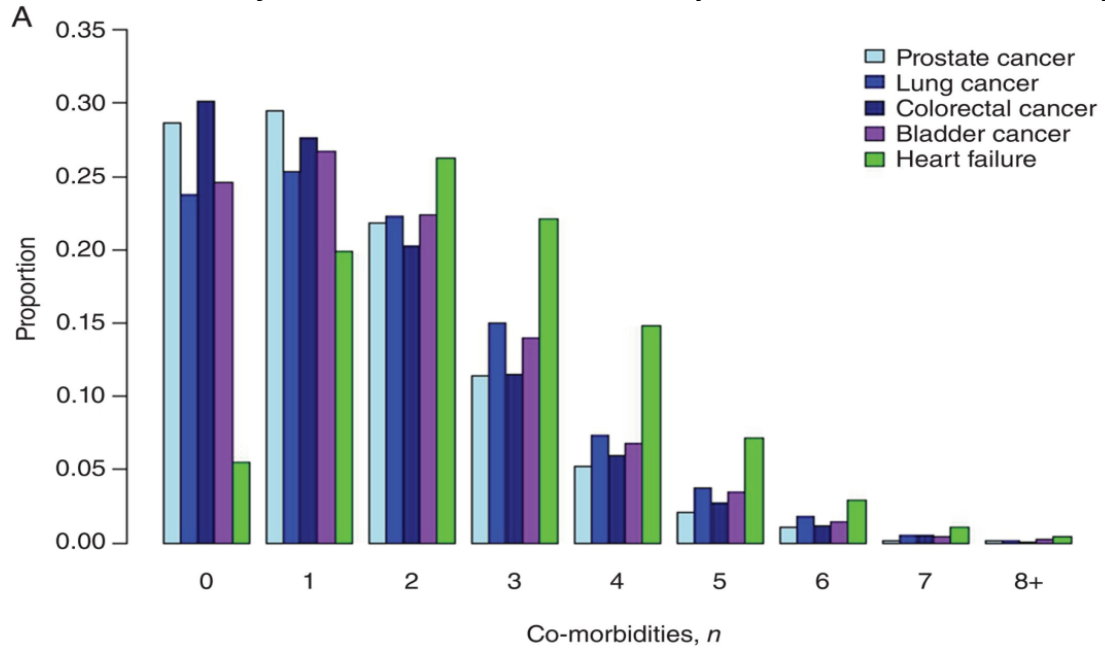
Εκτιμάται ότι το 20-30% περίπου των ασθενών με ΚΑ στη Ευρώπη και ΗΠΑ είναι διαβητικοί. Ο ΣΔ φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τόσο τη χρήση του υποστρώματος

του μυοκαρδίου και της εμφάνισης ΚΑ, όσο και την αναδιαμόρφωση (remodeling) της αριστερής κοιλίας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. (54-56) Οι ασθενείς με ΚΑ που έχουν ΣΔ έχουν χειρότερη πρόγνωση. (57, 58)

Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα σημαντικό ιατρικό, κοινωνικό και οικονομικό πρόβλημα. Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας, ο οποίος υπολογίζεται στο 2% - 3% του ενήλικου πληθυσμού αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας. Διεθνώς πάνω από 26 εκατομμύρια άνθρωποι νοσούν από καρδιακή ανεπάρκεια. Στην Ευρώπη πάνω από 3,5 εκατομμύρια άνθρωποι διαγνώστηκαν πρόσφατα με καρδιακή ανεπάρκεια. Στο μέλλον θα παρατηρήσουμε αύξηση της νόσου, λόγω της γήρανσης του πληθυσμού, αλλά και κυρίως λόγω της αύξησης των καρδιακών κινδύνων συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη και της παχυσαρκίας. (59, 60)

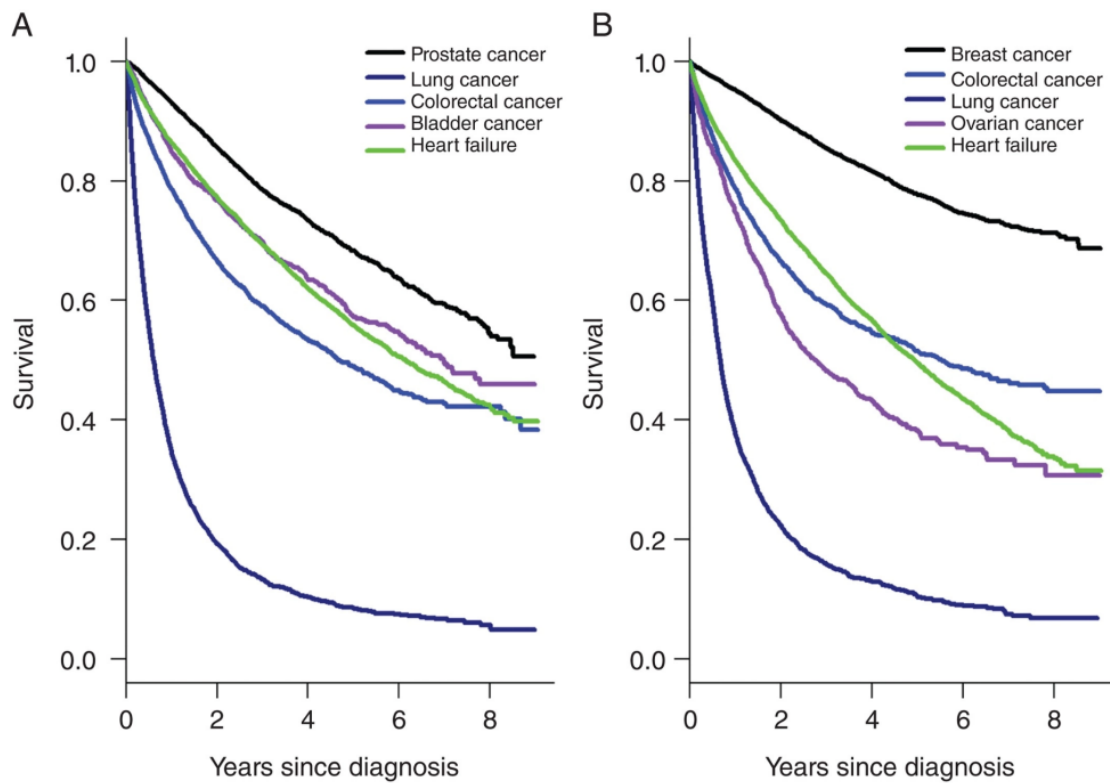
Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν θνησιμότητα σε ποσοστό 50% μετά από 5 χρόνια και η μακροπρόθεσμη πρόγνωσή τους είναι χειρότερη από την πλειονότητα των καρκίνων. (22)

**Numbers of Comorbidities by Disease Group**



**Mamas M. et al, Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotlant, Eur J Heart Fail 2017; 19: 1095–1104.**

**Mamas M. et al. Eur J Heart Fail 2017; 19: 1095–1104 Kaplan–Meier Curves for Overall Survival**



**MEN :**

	<b>Prostate</b>	<b>Lung</b>	<b>Colorectal</b>	<b>Bladder</b>	<b>HF</b>
Prob[alive after 30d]	99.6% [99.5,99.8]	91.3% [90.5,92.1]	97.6% [97.1,98.0]	98.9% [98.5,99.4]	98.5% [98.2,98.7]
Prob[alive after 1y]	93.1%* [92.1,93.7]	34.7% [33.3,36.2]	78.6% [77.3,79.9]	84.8% [83.2,86.4]	86.4% [85.7,87.0]
Prob[alive after 5y]	68.3%* [66.8,69.8]	8.4% [7.4,9.6]	48.9% [47.0,50.9]	57.3% [54.5,60.2]	55.8% [54.6,57.1]

**WOMEN :**

	<b>Breast</b>	<b>Colorectal</b>	<b>Lung</b>	<b>Ovarian</b>	<b>HF</b>
Prob[alive after 30d]	99.5% [99.3,99.6]	97.8% [97.3,98.3]	90.8% [89.9,91.7]	96.8% [95.9,97.8]	97.8% [97.5,98.1]
Prob[alive after 1y]	95.2%* [94.8,95.6]	78.7% [77.3,80.1]	37.7% [36.2,39.4]	74.8% [72.3,77.3]	83.4% [82.6,84.2]
Prob[alive after 5y]	77.7%* [76.7,78.8]	51.5% [49.4,53.6]	10.4% [9.1,11.8]	38.2% [34.9,41.9]	49.5% [48.2,50.8]

**Mamas M. et al, Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow -up in Scotlant, Eur J Heart Fail 2017; 19: 1095–1104.**

Οι πιο συχνές συννοσηρότητες που συναντάμε στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι: η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, οι πνευμονικές παθήσεις, η νεφρική ανεπάρκεια, η αναιμία, η αρθρίτιδα, η κατάθλιψη και η στενή τους σχέση έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες.

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία υπολογίζεται ότι 9.500 Έλληνες ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, με παρόμοια αιτιολογία όπως εκείνη των νεότερων ασθενών. (61) Μετά τη διάγνωσή τους, τον πρώτο χρόνο η πρόγνωση λειτουργεί δυσμενώς και η θνητότητα στις σοβαρές περιπτώσεις ανέρχεται σε ποσοστό 30%. Οι μισοί ασθενείς έχουν κλάσμα εξώθησης ελαττωμένο (συστολική καρδιακή ανεπάρκεια), ενώ οι υπόλοιποι φυσιολογικό (διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια). Η διάγνωση καθίσταται δυσχερής, διότι συμπτώματα, όπως η δύσπνοια ή η εύκολη κόπωση, αποδίδονται συχνά στην επίδραση της ηλικίας. Επομένως το υπερηχοκαρδιογράφημα είναι πολύ χρήσιμο για να αξιολογήσει το κλάσμα εξώθησης και να τεθεί η διάγνωση της μυοκαρδιακής υπερτροφίας, η οποία αποτελεί σύνηθες εύρημα στη διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Η θεραπεία δεν παρουσιάζει διαφορές από τη θεραπεία που εφαρμόζεται στους νέους ασθενείς. (62)

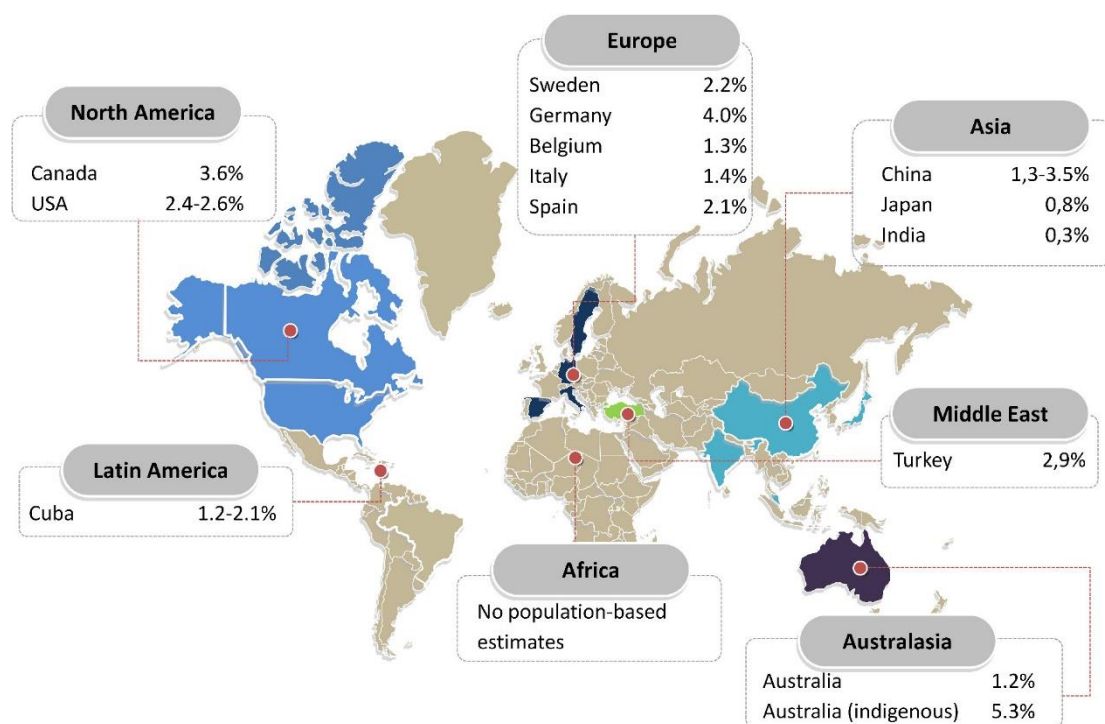
#### **4.1 Επιδημιολογία Καρδιακής Ανεπάρκειας**

Οι σύγχρονες κοινωνίες χαρακτηρίζονται από μεγάλη μεταβολή των δημογραφικών δεδομένων με μείωση των γεννήσεων και παράταση της επιβίωσης. Αποτέλεσμα αυτού είναι το αυξημένο ποσοστό των ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών. Η δημογραφική αυτή μεταβολή γίνεται εμφανής με την πάροδο του χρόνου. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής ο πληθυσμός >65 ετών το 1970 ήτα 20 εκατομμύρια, το 2000 35 εκατομμύρια και το 2030 υπολογίζεται να είναι 69 εκατομμύρια, ήτοι το 20% του πληθυσμού. Οι αντίστοιχοι αριθμοί για άτομα >85 ετών είναι 2, 4, 5 εκατομμύρια αντίστοιχα ήτοι το 8% του πληθυσμού. Έτσι υπολογίζεται ότι το 2050 τα άτομα >65 ετών θα είναι περισσότερα των νεότερων ηλικιών. (2)



Ο επιπολασμός (αριθμός του συνόλου των περιπτώσεων ΚΑ στο γενικό πληθυσμό, σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή) υπολογίζεται σε 3-20 ανά 1.000 άτομα γενικού πληθυσμού. Ο επιπολασμός αυξάνει με την ηλικία, ώστε να υπάρχουν 30-130 ασθενείς ανά 1.000 άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών. Η επίπτωση (αριθμός νέων περιστατικών ΚΑ στο γενικό πληθυσμό στη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου) υπολογίζεται σε 1-5 νέες περιπτώσεις ανά 1.000 άτομα γενικού πληθυσμού κατ' έτος. Και πάλι, η επίπτωση είναι συνάρτηση της ηλικίας και υπάρχουν 16 περιπτώσεις ανά 1.000 άτομα άνω των 65 ετών κατά έτος και 30 περιπτώσεις ανά 1.000 άτομα άνω των 75 ετών κατά έτος. Η προοδευτική γήρανση του πληθυσμού θα επηρεάσει την επίπτωση της ΚΑ τα επόμενα χρόνια. Με βάση τα παραπάνω στοιχεία υπολογίζεται ότι στην Ελλάδα πιθανότατα υπάρχουν 200.000 ασθενείς με ΚΑ και 30.000 περίπου νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο. Η επίπτωση της ΚΑ εξαρτάται από την επίπτωση των συνήθων καταστάσεων που την προκαλούν.

Πολλοί επιστήμονες στο χώρο της υγείας χαρακτηρίζουν την καρδιακή ανεπάρκεια ως πανδημία, ενώ οι πάσχοντες σε παγκόσμιο επίπεδο από καρδιακή ανεπάρκεια ανέρχονται στα 23 εκατομμύρια. (Εικόνα 1)



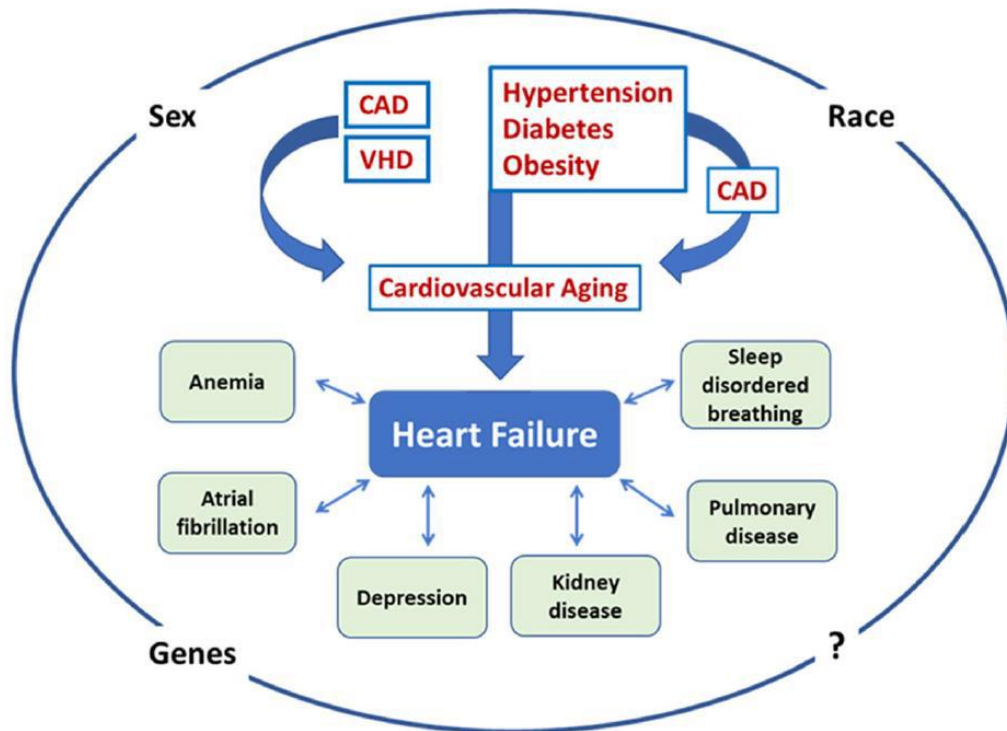
**Εικόνα 1:** Groenewegen A et al, *Epidemiology of heart failure, Eur J Heart Fail* 2020; 22:1342–1356.

## 4.2 Συννοσηρότητες στην Καρδιακή Ανεπάρκεια

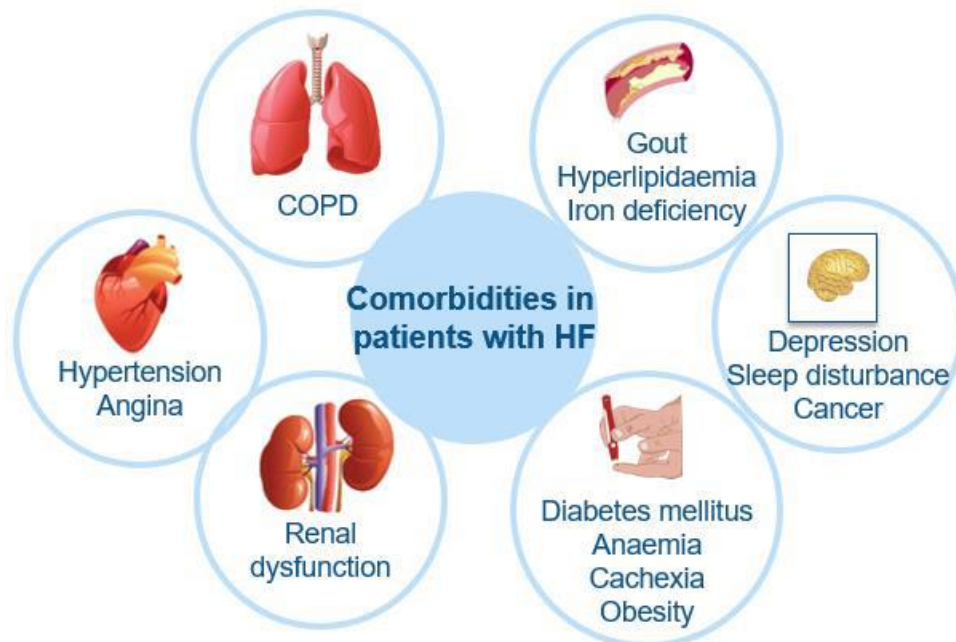
Οι ασθενείς με ΚΑ ειδικότερα αν είναι ηλικιωμένοι αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών με σύνθετα προβλήματα όπου συχνά συνυπάρχουν παραπάνω από μία παθολογικές οντότητες (συννοσηρότητες). Η συνύπαρξη πάνω από μία νοσολογικών οντοτήτων (comorbidities) στον ίδιο ασθενή οδηγεί τις περισσότερες φορές σε πολυφαρμακία, αδυναμία λήψης πλήρους αγωγής ΚΑ και τελικά σε δυσμενέστερη πρόγνωση. Επιπρόσθετα, η ΚΑ στους ηλικιωμένους μπορεί να εκδηλωθεί με μη ειδικά συμπτώματα και σημεία ειδικά αν συνυπάρχουν άλλες παθήσεις (συννοσηρότητες), πράγμα που καθιστά τη διάγνωση ακόμα δυσκολότερη. Πολλές συνοδές παθήσεις επιδεινώνουν την πρόγνωση της ΚΑ, γεγονός που έχει οδηγήσει στην επιθετική αντιμετώπισή τους στα πλαίσια της θεραπείας της ΚΑ (ολιστική προσέγγιση). (63, 64) Οι συνυπάρχουσες αυτές νόσοι διακρίνονται σε καρδιολογικές και μη καρδιολογικές.

Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Σκοτία σε 25.000 ασθενείς με διαγνωσμένη ΚΑ, ανέδειξε τη σημασία των συνοδών νοσημάτων στις επανεισαγωγές των ασθενών αυτών στο νοσοκομείο. (47)

Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη 122.630 ηλικιωμένων ασθενών με ΚΑ ο Braunstein et al. διερεύνησαν τη συχνότητα των συνοδών νοσημάτων. Οι πέντε συχνότερες παθήσεις που συνυπήρχαν με την ΚΑ σε αυτή τη μεγάλη μελέτη ήταν η αρτηριακή υπέρταση (55%), ο σακχαρώδης διαβήτης (31%), η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (26%), οι οφθαλμικές παθήσεις (24%) και η υπερχοληστερολαιμία (21%). Σε μικρότερα ποσοστά υπήρχε η οστεοαρθρίτιδα και η οστεοπόρωση, η νόσος Alzheimer, η αναιμία, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η κατάθλιψη, η άνοια και άλλες παθήσεις.



**Εικόνα 2:** Triposkiadis F et al, Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers, *Heart Fail Rev* 2020 Jun 10.



**Εικόνα 3:** Συνοσηρότητες καρδιακής ανεπάρκειας.





Η έλευση του γήρατος οδηγεί στην εμφάνιση φυσιολογικών αλλαγών όσον αφορά στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, έχοντας ως αποτέλεσμα τόσο τη μειωμένη λειτουργικότητα των ηλικιωμένων, όσο και την αύξηση του επιπολασμού διαφόρων σχετικών ασθενειών. Οι τελευταίες συμβάλλουν στην αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα του πληθυσμού της τρίτης ηλικίας. Επομένως, τίθεται ζωτικής σημασίας η διαφοροποίηση της φυσιολογικής από την παθολογική λειτουργία της καρδιάς και των αγγείων, όπως και η κατανόηση των παραγόντων κινδύνου προκειμένου να περιοριστούν στο ελάχιστο δυνατό.

Η κατηγοριοποίηση των ασθενών με ΚΑ γίνεται σύμφωνα με βάση το κλάσμα εξώθησής τους: δηλαδή το ΚΑμΚΕ με EF  $\leq$  35% ή  $\leq$  40, ή ΚΑδΚΕ με ως EF  $\geq$  40%, 45%, 50%, 55%. Μία τρίτη ομάδα ασθενών με ΚΑ με LVEF που κυμαίνονται από 40-49% έχει οριστεί ως μια μοναδική «ενδιάμεση ομάδα» με ασαφή παθοφυσιολογία. (63)

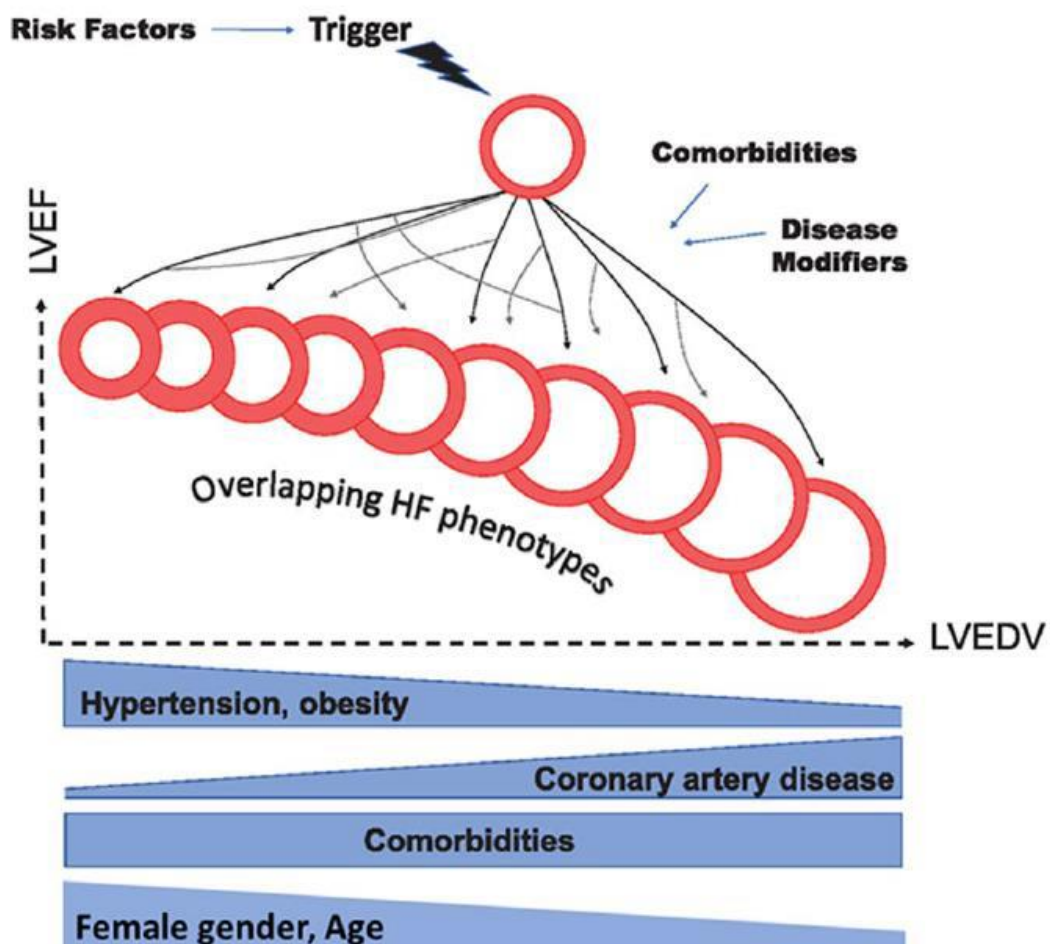
Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms $\pm$ Signs <sup>a</sup>	Symptoms $\pm$ Signs <sup>a</sup>
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides <sup>b</sup> ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).
			1. Elevated levels of natriuretic peptides <sup>b</sup> ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

**Εικόνα 4: McDonagh TA, Metra M, et al. Eur Heart J 2021; 42: 3599–3726**

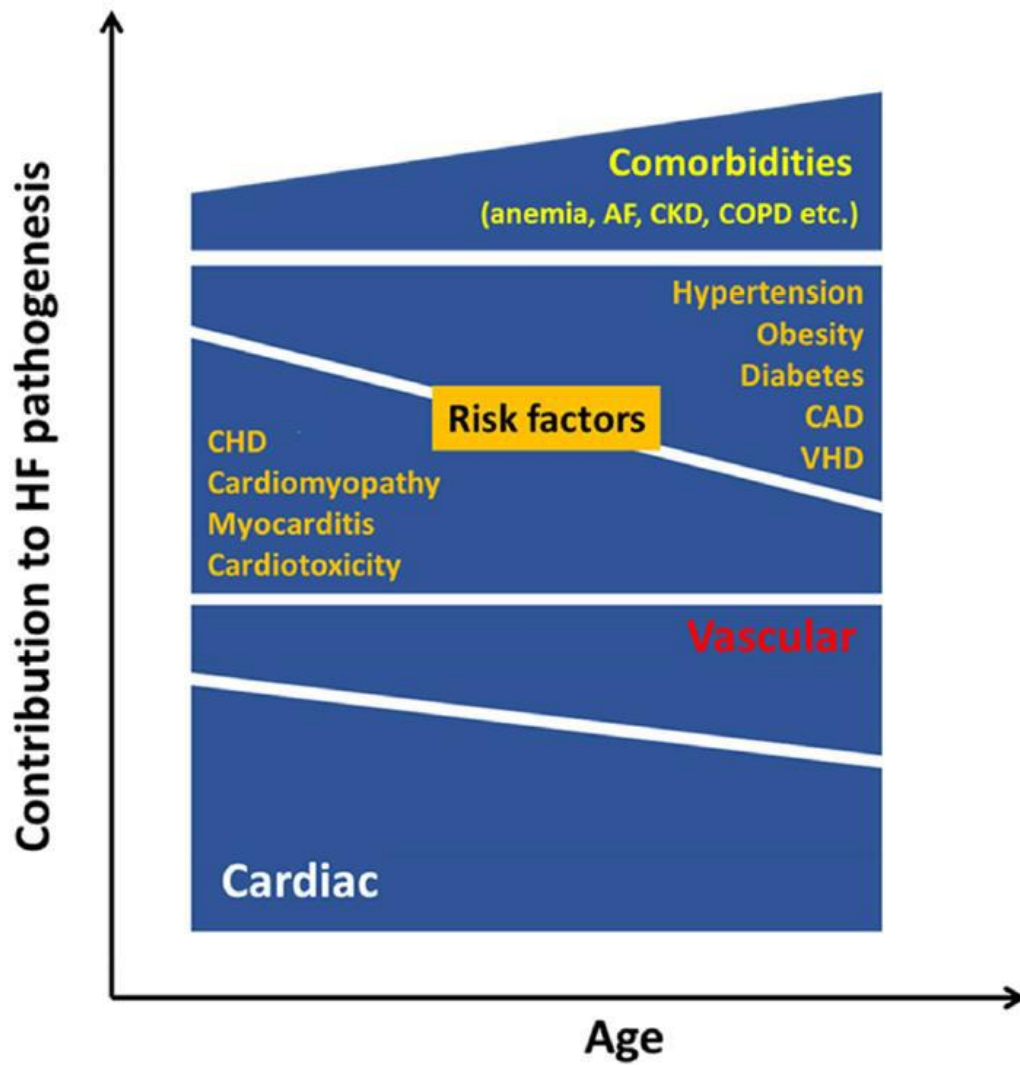
## ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΣΤΑΔΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

NYHA Class	Level of Clinical Impairment
I 	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
II 	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
III 	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
IV 	Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms at rest can be present. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

Εικόνα 5: Λειτουργικά στάδια καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA.



Εικόνα 6: Triposkiadis F et al, *The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification*, *Eur Heart J* 2019; 40:2155–63. Age Dependency of the Mechanisms Underlying HF Pathogenesis



Εικόνα 7: Triposkiadis F et al, Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular ageing, risk factors, comorbidities, and disease modifiers, Heart Fail Rev 2020 Jun 10.



## 4.3 Συννοσηρότητες καρδιολογικές στην Καρδιακή Ανεπάρκεια

### 4.3.1. Αρτηριακή υπέρταση



Η υπέρταση είναι συχνότερη στην τρίτη ηλικία και διαφορετική στην φαρμακευτική αντιμετώπισή της, λόγω της διαφοράς στην παθοφυσιολογία της νόσου (π.χ. στους ηλικιωμένους είναι συνήθως απαραίτητη η χρήση διουρητικού). Θα πρέπει επίσης να υπολογίσει κανείς και το ποσοστό της ψευδοϋπέρτασης (το οποίο ανέρχεται περίπου στο 5% των ηλικιωμένων υπερτασικών), της αυξημένης δηλαδή αρτηριακής πίεσης που ανευρίσκεται, λόγω του ότι τα αγγεία σκληραίνουν, το οποίο οδηγεί σε υπερδιάγνωση. Πολύ σπουδαίο ρόλο για την αντιμετώπιση των ηλικιωμένων είναι η μείωση του άλατος και του σωματικού τους βάρους. Στη μελέτη TONE, η μείωση του αλατιού σε 2 gr ημερησίως για 30 μήνες, ελάττωσε σημαντικά την ΑΠ, ώστε 40% των ασθενών κατάφεραν να διακόψουν τη φαρμακευτική αγωγή.

Υπέρταση έχουν πάνω από το 50% των ανθρώπων άνω των 65 ετών και όσο ανεβαίνει η ηλικία αυξάνεται και η συχνότητα. Παρατηρείται τεράστια αύξηση της ΚΑ τα τελευταία χρόνια, η οποία οφείλεται στη μείωση των θανατηφόρων εμφραγμάτων, στη γήρανση του πληθυσμού και στην αρρυθμιστη υπέρταση. Η ΑΥ αποτελεί τον πιο συχνό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ΚΑ, με διαστολική ή και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους) με τον κίνδυνο σε επίπεδο πληθυσμού να αντιστοιχεί στο 39% για τους άντρες και 59% για τις γυναίκες (δεδομένα από τη Framingham Heart Study). Ασθενείς με πίεση 140/90

mmHg εμφάνισαν περισσότερα καρδιαγγειακά επεισόδια εντός 12 ετών, σε σχέση με αντίστοιχους ασθενείς που είχαν αρτηριακή υπέρταση 130/85 mmHg ( δεδομένα από τη Framingham Heart Study). (65)

Η πρόγνωση του υπερτασικού ασθενούς με ΚΑ είναι ιδιαίτερα πτωχή, καθώς συνδυάζεται με αυξημένη θνησιμότητα και θνητότητα, ενώ η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας επιδεινώνεται από τη συχνή συνύπαρξη ΣΝ. Η ρύθμιση της αυξημένης ΑΠ βελτιώνει τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, προλαμβάνει την καρδιακή κάμψη και μειώνει τη θνητότητα.

Η υπέρταση συνήθως εμφανίζεται παράλληλα με την αύξηση της ηλικίας, κυρίως λόγω της ελάττωσης της ελαστικότητας των αρτηριών. Η προοδευτική αύξηση της αρτηριακής πίεσεως προάγει την υπερτροφία του μυοκαρδίου και την υπερτροφία του μέσου χιτώνα των αγγείων, με αποτέλεσμα να αυξάνονται οι περιφερικές αρτηριακές αντιστάσεις και να ελαττώνονται η διάμετρος του αυλού των αρτηριών και ο όγκος του καρδιακού παλμού.

Γενικότερα, η προοδευτική αύξηση της αρτηριακής πίεσεως, που είναι ανάλογη με την αύξηση της ηλικίας, υποδηλώνει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αθηροσκλήρωση. Έτσι γίνεται αντιληπτό γιατί τα άτομα με χαμηλότερη αρτηριακή πίεση χαρακτηρίζονται από λιγότερα καρδιαγγειακά επεισόδια.

Η Rotterdam Study έδειξε ότι οι γυναίκες με ΑΥ έφεραν σχεδόν 2πλάσιο κίνδυνο για εμφάνιση ΚΑ συγκριτικά με τις νορμοτασικές, αποδεικνύοντας ότι η υπέρταση αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου ΚΑ κυρίως στις γυναίκες. (66) Σε ασθενείς με ΑΥ, συνυπάρχει συχνά υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (LVH) και αναδιαμόρφωσή της. (67)

Παρά το ότι ο επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης στον πληθυσμό των ηλικιωμένων δεν είναι τόσο υψηλός, όσο πιστευόταν παλαιότερα, έχει διαπιστωθεί ότι η επίπτωση της υπέρτασης υπερβαίνει το 54% μεταξύ των ατόμων ηλικίας 65-74 ετών. (68) Οι ανατομοφυσιολογικοί μηχανισμοί, που έχουν ενοχοποιηθεί, αφορούν κυρίως στην ελάττωση της διατασιμότητας των μεγάλων αρτηριών και στη μείωση



της β-αδρενεργικής δραστηριότητας και δευτερευόντως στο συνυπάρχοντα υπεραλδοστερονισμό και την κατακράτηση Na.

Επιπρόσθετα, η αθηροσκλήρυνση είναι πολύ συχνή και μεγαλύτερης έκτασης στους ηλικιωμένους. Οι συνέπειες που προκαλεί, οφειλόμενες στις βλάβες του ενδοθηλίου, κυμαίνονται από τοπική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έως πλήρη απογύμνωση του ενδοθηλίου και οδηγούν στην αυξημένη ενδοθηλιακή παραγωγή αγγειοσυσπαστικών (ενδοθηλίνες I και II, αγγειοτασίνη II, θρομβοξάνη κ.ά.) και στην ελαττωμένη παραγωγή αγγειοδιασταλτικών παραγόντων (προστακυκλίνες, οξειδιο του αζώτου). (69)

Εκτός όμως από την αύξηση, στους ηλικιωμένους παρατηρούνται και διαταραχές των ρυθμιστικών μηχανισμών της αρτηριακής πίεσης. Πράγματι, υπάρχουν ενδείξεις ότι στην τρίτη ηλικία εξασθενεί το αιθουσαίο συμπαθητικό αντανακλαστικό, γεγονός που πιθανώς να συμβάλλει στην εμφάνιση ορθοστατικής υπότασης. (70)

Επίσης τα γεροντικά άτομα έχουν χαμηλότερα επίπεδα ρενίνης στο πλάσμα και είναι περισσότερο ευαίσθητα σε απώλεια  $\text{Na}^+$ . Η αρτηριακή υπέρταση χρήζει φαρμακευτικής αγωγής στους ηλικιωμένους και οι επιθυμητές τιμές αρτηριακής πίεσης στον πληθυσμό αυτό, αποτέλεσαν αντικείμενο διαφωνιών στο πρόσφατο παρελθόν. Εν προκειμένω, τα συμπεράσματα των σχετικών μεγάλων κλινικών δοκιμών μπορούν να συνοψισθούν στα εξής: (71-74)

Η αρτηριακή υπέρταση πρέπει να αντιμετωπίζεται σε όλους τους ασθενείς άνω των 65 ετών και οι τιμές αρτηριακής πίεσης να διατηρούνται σε επίπεδα 140/85 mmHg ή λιγότερο. Η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στους ηλικιωμένους έχει μεγαλύτερο απόλυτο όφελος όσον αφορά στην πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών ή στεφανιαίων επεισοδίων σε σύγκριση με νεότερα άτομα, καθώς τα συμβάματα αυτά είναι συχνότερα στους ηλικιωμένους. Παρόλα αυτά, φαίνεται ότι στα πολύ ηλικιωμένα άτομα (άνω των 80 ετών), η σχέση ωφέλειας - κινδύνου από την αντιυπερτασική αγωγή δεν είναι τόσο ικανοποιητική. Πράγματι, σύμφωνα με τις μεγάλες Ευρωπαϊκές μελέτες Syst-Europe και STOP δεν διαπιστώθηκε μείωση της συνολικής θνητότητας με τη φαρμακευτική αντιυπερτασική αγωγή στους ασθενείς

άνω των 80 ετών, παρά το ότι υπήρξε ελάττωση των μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. (72) Εν τούτοις, η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων αυτών αποτελεί ασφαλώς ισχυρό κίνητρο για τη συνέχιση της αντιυπερτασικής αγωγής.

Η μη φαρμακευτική θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης περιλαμβάνει τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών, περιορισμό του προσλαμβανόμενου αλατιού, μείωση του σωματικού βάρους και σωματική άσκηση. Η φαρμακευτική αγωγή αποσκοπεί στη διατήρηση του καρδιακού προφορτίου, της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και της καρδιακής συχνότητας και στην ελάττωση του μεταφορτίου. Τα διουρητικά είναι πολύ αποτελεσματικά στους ηλικιωμένους και αποδεδειγμένα ελαττώνουν τη νοσηρότητα, παρά το ότι μειώνουν το προφορτίο και μπορεί να προκαλέσουν υποκαλιαιμία. Οι β-αναστολείς δεν θεωρούνται φάρμακα πρώτης εκλογής, λόγω της αρνητικής ινότροπης και χρονότροπης δράσης τους. Η αξία τους όμως είναι αναμφισβήτητη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης έχουν ικανοποιητικά αποτελέσματα στη μέτρια υπέρταση. Όμως η χορήγησή τους πρέπει να γίνεται με προσοχή, διότι, όπως προαναφέρθηκε, στην τρίτη ηλικία μειώνεται η δραστικότητα της ρενίνης στο πλάσμα. Οι ανταγωνιστές των διαύλων του ασβεστίου, κυρίως οι διυδροπυριδίνες, είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί στους ηλικιωμένους υπερτασικούς με χαμηλή δραστικότητα ρενίνης πλάσματος. Τα φάρμακα αυτά έχουν τεκμηριωμένη ευνοϊκή δράση, όσον αφορά στη βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας και στην υποστροφή της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, καθώς επίσης στην καταπολέμηση των υπερκοιλιακών αρρυθμιών.

Ο καρδιολόγος, όταν αντιμετωπίζει την περίπτωση ενός ηλικιωμένου υπερτασικού ασθενούς, δεν θα πρέπει να ξεχνά ότι στόχος της θεραπείας πρέπει να είναι η πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών και η βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Η αρτηριακή υπέρταση λόγω αρτηριοσκλήρυνσης και απώλειας της ελαστικότητας των αρτηριών είναι δυνατόν να εμφανίζει μεγάλο εύρος με χαρακτηριστικά χαμηλή τη διαστολική πίεση και οριακά αυξημένη τη συστολική. Όταν η αύξηση της πίεσεως εμφανίζεται για πρώτη φορά στην τρίτη ηλικία θεωρείται καλοηθέστερη, γιατί δεν

συνδέεται με τη νόσο της αθηροσκλήρωσης, αλλά με την αρτηριοσκλήρυνση των αρτηριών, λόγω απώλειας της συσταλτικότητάς τους. Αντίθετα η εμφάνιση υπέρτασης στη μέση ηλικία η οποία αυξάνεται παράλληλα με την αύξηση της ηλικίας, σχετίζεται άμεσα με την αθηροσκληρωτική νόσο και τις επιπλοκές της.

### **4.3.2.Στεφανιαία νόσος**

Πληθώρα μελετών αναφέρουν ότι η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) αποτελεί τη κύρια αιτία καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ). Η στεφανιαία νόσος είναι πολύ συχνότερη στους ηλικιωμένους από ό,τι στα νεότερα άτομα. Υπολογίζεται, ότι περισσότερο από το 50% των ατόμων άνω των 65 ετών αποβιώνουν, λόγω των συνεπειών της στεφανιαίας νόσου. Εν τούτοις, η διάγνωση συχνά διαφεύγει στον εν λόγω πληθυσμό, με αποτέλεσμα η νόσος να έχει έγκαιρα αποκαλυφθεί μόνο στο 30%-50% των περιπτώσεων με νεκροτομικά αποδεδειγμένη σημαντική στεφανιαία νόσο. (75)

Η επίπτωση της ΣΝ αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας και στα δύο φύλα. Το κύριο σύμπτωμα στους υπερήλικες είναι η δύσπνοια παρά η στηθάγχη, αφού πολλές φορές έχουμε σιωπηλή ισχαιμία και επίσης συστολική και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. (76)

Η ΣΝ αποτελεί σημαντικό παράγοντα αύξησης της επίπτωσης και του επιπολασμού της ΚΑ, λόγω της αυξημένης συχνότητας εμφάνισής της και της θεραπείας που επιτρέπει την επιβίωση σε βαριές μορφές της νόσου.

Παρατηρήθηκε ότι στην Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική, η ΣΝ ευθύνεται για > 50% των περιστατικών ΚΑ, ενώ το έμφραγμα μυοκαρδίου (ΕΜ) αποτελεί τον σημαντικότερο μηχανισμό με τον οποίο η ΣΝ οδηγεί στην ΚΑ. (77)

Στους άνδρες παρατηρείται σχεδόν εκθετική αύξηση της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου έως την 8η δεκαετία της ζωής, ενώ στις γυναίκες η επίπτωση σε κάθε ηλικία είναι μικρότερη.

Στη μελέτη Framingham η ηλεκτροκαρδιογραφική διαπίστωση υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας σε υπερτασικούς ασθενείς συνδεόταν με δεκαπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας ΚΑ (CHF). Υπάρχει η εκτίμηση, ότι ένας 1 στους 3 τρεις ασθενείς που έχουν περάσει οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), μετά από 7-8 έτη θα διαγνωστεί με ΚΑ. Η ίδια μελέτη έδειξε το διπλασιασμό της επίπτωσης της ΚΑ. Η πρόοδος της ιατροφαρμακευτικής αγωγής για τους στεφανιαίους ασθενείς, αύξησαν σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης, αλλά και το βασικό κόστος για την κοινωνία των ασθενών με ΚΑ. (66)

Η διάγνωση της στεφανιαίας νόσου στους ηλικιωμένους δυσχεραίνεται από ποικίλους παράγοντες, όπως η συνύπαρξη άλλων νόσων και οι διαφορετικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου. Πράγματι, στους ηλικιωμένους άνω των 80 ετών η συχνότερη εκδήλωση στεφανιαίας νόσου δεν είναι η στηθάγχη αλλά η δύσπνοια, ενώ συχνά η πρώτη εκδήλωσή της είναι το οξύ πνευμονικό οίδημα. (78)

Λόγω των ηλεκτροκαρδιογραφικών μεταβολών που παρατηρούνται στην τρίτη ηλικία, αλλά και λόγω της μειωμένης ικανότητας των ηλικιωμένων προς κόπωση, η απλή δοκιμασία κόπωσης έχει σχετικά μειωμένη χρησιμότητα. Μεγαλύτερη κλινική αξία έχουν το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με Θάλλιο 201 και το υπερηχοκαρδιογράφημα φόρτισης (stress echo), όταν αυτά πραγματοποιούνται με χορήγηση αδενοσίνης, διπυριδαμόλης ή δοβουταμίνης. (79)

Η φαρμακευτική αντιισχαιμική αγωγή της χρόνιας στεφανιαίας νόσου (CHF) στους ηλικιωμένους δε διαφέρει από την αντίστοιχη που εφαρμόζεται στους νεότερους ασθενείς. Τα ίδια ισχύουν και για την επεμβατική θεραπεία (αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη), παρά το γεγονός ότι οι περιεπεμβατικές επιπλοκές είναι συχνότερες στους ηλικιωμένους. (80, 81)

Όσον αφορά στην αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, θα πρέπει να τονισθεί ότι σύμφωνα με τις μεγάλες μελέτες GISSI-2 και TIMI-II (82), στους ηλικιωμένους ασθενείς αυξάνονται σημαντικά οι επιπλοκές, η πιθανότητα υποτροπής και η θνητότητα του εμφράγματος. Στα προαναφερθέντα συμβάλλει πιθανώς και το γεγονός ότι η χορήγηση θρομβολυτικών, αλλά και β-αναστολέων έχει περισσότερες αντενδείξεις σε αυτή την ηλικιακή ομάδα από ό,τι στους νεότερους

ασθενείς. Παρ' όλα αυτά φαίνεται ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς ωφελούνται από τη θρομβόλυση, καθώς επίσης από τη λήψη β-αναστολέων και ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. (83)

Ακόμη πιο δύσκολη γίνεται η διάγνωση στη χρόνια στεφανιαία νόσο, διότι αφ' ενός οι ηλικιωμένοι έχουν περιορισμένη φυσική δραστηριότητα που καθιστά λιγότερο πιθανή την εμφάνιση στηθάγχης, αφ' ετέρου αλλάζει και το προφίλ της νόσου, αφού η δύσπνοια, είναι η πιο συχνή εκδήλωση αντί για στηθαγχικό άλγος.

Ο πόνος πολλές φορές στο οξύ έμφραγμα δεν είναι τυπικός στους ηλικιωμένους και καθυστερεί τη διάγνωση του οξέος εμφράγματος. Αλλά και όταν τεθεί η διάγνωση και πάλι τα ποσοστά θρομβόλυσης σε οξύ έμφραγμα είναι πολύ μικρά, λόγω της καθυστερημένης διάγνωσης ή εξαιτίας άλλων παθολογικών καταστάσεων (π.χ. υπέρταση, πρόσφατο εγκεφαλικό επεισόδιο κ.ά.) η θρομβόλυση αντενδείκνυται. Επομένως, η πρόγνωση ενός εμφράγματος στην τρίτη ηλικία είναι γενικά χειρότερη και η αντιμετώπισή του δυσχερέστερη, λόγω και των περιορισμών που οι συνυπάρχουσες ασθένειες επιβάλλουν στη χρήση ορισμένων φαρμάκων (π.χ. β-αποκλειστές).

### **4.3.3. Κολπική μαρμαρυγή**

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) δεν αποτελεί μόνο μια αιτία, αλλά και μια συνέπεια της καρδιακής ανεπάρκειας. Με την αύξηση της ηλικίας, παρατηρείται απώλεια κυττάρων και διήθηση κολλαγόνου στην περιοχή του φλεβοκόμβου, στους κόλπους, στο κεντρικό ινώδες σώμα και στον κυτταροσκελετό της καρδιάς. Έτσι στο ηλεκτροκαρδιογράφημα του ηλικιωμένου βρίσκουμε συχνά 1<sup>ου</sup> βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, μείωση της καρδιακής συχνότητας, σκελικούς αποκλεισμούς, έκτακτες συστολές, ευρήματα από τη δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου και ασφαλώς κολπική μαρμαρυγή. Απαιτείται συχνός έλεγχος του ρυθμού με την 24ωρη καταγραφή του με το Holter. Η αντιμετώπιση εμπεριέχει την

ανταρρυθμική αγωγή, την αντιπηκτική θεραπεία και εφόσον κρίνεται απαραίτητο την τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη.

Οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν συχνότερα ταχυκαρδίες/ταχυαρρυθμίες, λόγω της αυξανόμενης επίπτωσης της υπέρτασης και της στεφανιαίας νόσου τις οποίες μάλιστα δυσκολότερα ανέχονται, γιατί λόγω «ανελαστικότητας» του καρδιαγγειακού συστήματος γρήγορα αυτές προκαλούν οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (CHF). Ακόμη στην τρίτη ηλικία οι βραδυκαρδίες/βραδυαρρυθμίες είναι συχνότερες και απαιτούν συχνά την εμφύτευση βηματοδότη, λόγω γήρανσης και του ερεθισματογωγού (ηλεκτρικού) συστήματος της καρδιάς. Η κολπική μαρμαρυγή είναι ιδιαίτερα συχνή στην καρδιακή ανεπάρκεια και εμφανίζει ιδιαιτερότητες ως προς την αντιμετώπισή της.

Η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ή στην επιδείνωση μίας ήδη υπάρχουσας ΚΑ. Μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως την απώλεια του κολποκοιλιακού συγχρονισμού, την ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση, τα μεταβαλλόμενα RR διαστήματα, αλλά και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ανταρρυθμικών φαρμάκων. (25) Με αυτούς τους μηχανισμούς η ΚΜ μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα καρδιοπάθεια.

Από την άλλη πλευρά η ΚΑ μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ΚΜ μέσω φόρτισης όγκου και πίεσης, διάμεσης ίνωσης και μεταβολών των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων του κολπικού μυοκαρδίου. (25)

Αυτή η σχέση μεταξύ ΚΜ και ΚΑ απεικονίζεται αφενός στα υψηλά ποσοστά ασθενών με ΚΜ που εμφανίζουν ΚΑ (84, 85) και αφετέρου στα υψηλά ποσοστά ασθενών με ΚΑ που εμφανίζουν ΚΜ. Όσο μάλιστα επιδεινώνεται το λειτουργικό στάδιο, αυξάνεται και ο επιπολασμός της ΚΜ. (25, 86)

Η κολπική μαρμαρυγή εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στους ηλικιωμένους. Εκδηλώνεται σε ποσοστό 10% σε ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών και φτάνει στο 15% σε ασθενείς ηλικίας άνω των 80 ετών. Είναι συνήθης αιτία θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή με στόχο την ελαχιστοποίηση του ποσοστού των εμβολικών επεισοδίων.

Σύμφωνα με δεδομένα της μελέτης Framingham φαίνεται ότι η ΚΑ αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής και αποδείχτηκε ότι η ΚΑ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ με διάφορους μηχανισμούς. (87)

Σε μια άλλη μελέτη τη EuroHeart Failure φάνηκε ότι ο επιπολασμός της ΚΜ σε ΚΑ αυξάνεται παράλληλα με τη σοβαρότητα της νόσου και φτάνει μέχρι το ποσοστό 50% σε ασθενείς με σοβαρή ΚΑ. (25)

Επιπλέον, μετα-ανάλυση 16 μελετών για την εκτίμηση ~54.000 ασθενών με ΚΑ, έδειξε αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας 40% για το σύνολο σε παρουσία ΚΜ, ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF). (88)

## **4.4 Συννοσηρότητες μη καρδιολογικές στην Καρδιακή Ανεπάρκεια**

### **4.4.1. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια**

Ο επιπολασμός της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) στην καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) κυμαίνεται μεταξύ 20% και 30% και είναι συχνή συνυπάρχουσα πάθηση. (89) Η συνύπαρξη των αναπνευστικών και των καρδιολογικών παθήσεων είναι ιδιαίτερα συνήθης. (90-92) Πολλοί ασθενείς με ΚΑ διαγιγνώσκονται σαν ασθενείς με αποφρακτική πνευμονοπάθεια και το αντίστροφο. Συχνά οι δύο παθήσεις συνυπάρχουν και έχει ιδιαίτερη σημασία να διευκρινιστεί ποια είναι προεξάρχουσα και οφείλεται για τα συμπτώματα του ασθενούς. Στις περιπτώσεις αυτές θα μπορούσε να βοηθήσει η καρδιοαναπνευστική κόπωση και η μελέτη των αερίων αίματος.

Αντίστροφα, η ΧΑΠ είναι ισχυρός και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα και οι ασθενείς με ΧΑΠ διατρέχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ΚΑ. Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη Καρδιακής Ανεπάρκειας (ΚΑ).

Η ηλικία, το άρρεν φύλο και οι συννοσηρότητες συνδέονται στενά με τη θνησιμότητα ασθενών με ΧΑΠ και συνυπάρχουσα ΚΑ. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των συννοσηροτήτων των ασθενών με ΧΑΠ και συνυπάρχουσα ΚΑ κρίνεται απαραίτητη για την καλύτερη επιβίωσή τους. (93)

Ασθενείς με συνυπάρχουσα ΚΑ και ΧΑΠ έχουν κακή ποιότητα ζωής, αλλά και μειωμένη ανοχή στην κόπωση. Προγράμματα αποκατάστασης μπορούν να βελτιώσουν τη λειτουργία των σκελετικών μυών και να αυξήσουν την ανοχή στην κόπωση.

Σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ (CHF) συναντάται συχνά η ΧΑΠ σε ποσοστό που κυμαίνεται από 20% έως 30%. Πολλές φορές, η ΧΑΠ μπορεί να υποεκτιμηθεί σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ (CHF), λόγω του ότι η δύσπνοια μπορεί να αποδοθεί λανθασμένα στη



χρόνια ΚΑ (CHF) και αντιστρόφως. Χρήσιμο εργαλείο αποτελεί η μέτρηση των επιπέδων νατριουρητικών πεπτιδίων στο πλάσμα, για την εύρεση ανυποψίαστης χρόνιας ΚΑ (CHF) σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η ηχοκαρδιογραφία, είναι υπέρτερη από τους βιοδείκτες για την εύρεση λειτουργικών ανωμαλιών της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ. (94)

#### 4.4.2. Σακχαρώδης διαβήτης

Η καρδιακή ανεπάρκεια θεωρείται ως ένα σύμπλοκο σύνδρομο που εξαρτάται από την αιτιολογία, τη διάρκεια, τυχόν υποκείμενη στεφανιαία νόσο και ισχαιμία, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη συνύπαρξη διαταραχών, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και η παχυσαρκία, οι οποίες επιπλέκουν την κατάσταση.

Εκτιμάται ότι περίπου 195 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν σήμερα από σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και αυτός ο αριθμός αναμένεται να αυξηθεί έως το έτος 2030. (95) Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές αποτελούν την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας για τα άτομα με ΣΔ.

Σύγχρονα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι ο ανεπαρκής έλεγχος της υπεργλυκαιμίας αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιας ΚΑ (CHF). Η χρόνια ΚΑ (CHF) επίσης προκαλεί διαταραχές της άρδευσης των περιφερικών ιστών και μεταβολισμού της γλυκόζης. Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με την εξέλιξη και τη βαρύτητα της χρόνιας ΚΑ (CHF).

Η θνησιμότητα των ασθενών με ΣΔ που εμφανίζουν οξύ στεφανιαίο επεισόδιο είναι 50% μεγαλύτερη από εκείνη ατόμων χωρίς ΣΔ. Η πτωχή πρόγνωση οφείλεται κυρίως στην εμφάνιση χρόνιας ΚΑ (CHF). Στη μελέτη του Framingham, η επίπτωση της ΚΑ ήταν διπλάσια στους άνδρες και πενταπλάσια στις γυναίκες με ΣΔ κατά τη διάρκεια της 18ετούς παρακολούθησης, συγκριτικά με άτομα χωρίς ΣΔ. (53)

Στην ίδια μελέτη, ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά επεισόδια και για θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια βρέθηκε κατά 1.38 και 1.86 φορές αντίστοιχα, μεγαλύτερος για κάθε 10 χρόνια αύξησης της διάρκειας του σακχαρώδους διαβήτη.

Η ελαττωμένη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σε υψηλότερα ποσοστά σιωπηρής ισχαιμίας και σιωπηρού εμφράγματος του μυοκαρδίου (το σιωπηρό έμφραγμα στους διαβητικούς ανέρχεται σε ποσοστό 39% σύμφωνα με τη μελέτη Framingham). (53)

Τέλος, όπως φάνηκε από μεγάλες μελέτες (Framingham, SOLVD), η χρόνια ΚΑ (CHF) είναι η τελική έκφανση της ΣΝ που αναπτύσσουν σε μεγάλο ποσοστό οι διαβητικοί ασθενείς. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν επίσης συχνά υπερλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση και παχυσαρκία (μεταβολικό σύνδρομο). Η ύπαρξη του διαβήτη είναι ένας ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας για νοσηρότητα και θνητότητα σε ασθενείς με ΚΑ, όπως έδειξε η μελέτη SOLVD. (96, 97)

Η ηλικία θεωρείται ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο, αφού στην ηλικία των 65 ετών υπάρχει 20% κίνδυνος για εμφάνιση κάποιου στεφανιαίου επεισοδίου εντός των προσεχών 10 ετών.

Στο φύλο, οι γυναίκες με ΣΔ έχουν μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο να εμφανίσουν ΣΝ. Ο κίνδυνος θανάτου από ΣΝ που συνδέεται με τον ΣΔ τύπου 2 είναι περίπου κατά 50% μεγαλύτερος στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες. (98)

Ο ΣΔ είναι μεταβολική διαταραχή η οποία οφείλεται σε ανεπαρκή έκκριση ή ανεπαρκή χρησιμοποίηση και αποτελεσματικότητα της ινσουλίνης. Σημαντικότερη επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη είναι η αύξηση των καρδιαγγειακών επιπλοκών από τις οποίες καταλήγει το 70% των διαβητικών ασθενών. Σήμερα, ο ΣΔ θεωρείται η 7<sup>η</sup> κατά σειρά αιτία καρδιολογικού θανάτου. Συνήθως, ο διαβητικός ασθενής προσβάλλεται από ΣΝ, διαβητική μυοκαρδιοπάθεια και ΚΑ.

Εκτιμάται ότι το 20-30% περίπου των ασθενών με ΚΑ στην Ευρώπη και Η.Π.Α. είναι διαβητικοί. Ο ΣΔ φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τόσο τη χρήση του υποστρώματος του μυοκαρδίου και την εμφάνιση ΚΑ, όσο και την αναδιαμόρφωση (remodeling) της αριστερής κοιλίας μετά από οξύ ΕΜ (ΟΕΜ). (54-56)

Οι ασθενείς με ΚΑ που έχουν ΣΔ έχουν χειρότερη πρόγνωση. (57, 58) Υπάρχουν μάλιστα ενδείξεις για το ότι οιοδήποτε βαθμού υπεργλυκαιμία συσχετίζεται με αυξημένα ποσοστά εισαγωγής στο νοσοκομείο, ακόμα και σε άτομα χωρίς έκδηλο ΣΔ. (99)

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα για την εμφάνιση μη ισχαιμικής ΚΑ.

Άτομα με ΣΔ χωρίς ΣΝ έχουν τον ίδιο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου με εκείνο των ατόμων χωρίς ΣΔ με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ οι διαβητικές προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χάνουν το προνόμιο του φύλου τους έναντι της ΣΝ. (100)

Για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη στα πλαίσια της καρδιακής ανεπάρκειας, θα πρέπει να εφαρμόζονται σε όλους τους ασθενείς οι Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC).

#### **4.4.3. Χρόνια νεφρική νόσος**

Ο κύριος σκοπός του καρδιαγγειακού συστήματος είναι η μεταφορά αίματος και η προσφορά οξυγόνου σε όλους τους ιστούς του οργανισμού. Η προσφορά οξυγόνου στο κάθε όργανο εξαρτάται πρωτίστως από δύο παραμέτρους, την πίεση διηθήσεως και τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης. Και οι δύο αυτές παράμετροι ρυθμίζονται βασικά από τους νεφρούς και για αυτό είναι δυνατόν να εξετάζεται το καρδιαγγειακό σύστημα, χωρίς ταυτόχρονα να συνεκτιμάται στοιχειωδώς η νεφρική λειτουργία. Η στενή σχέση της λειτουργίας των δύο αυτών οργάνων συχνά αναφέρεται, ως καρδιονεφρικός άξονας.

Η στενή σχέση ανάμεσα στη νεφρική και την καρδιακή λειτουργία που υπάρχει σε φυσιολογικές συνθήκες διατηρείται και επί εδάφους παθολογίας. Σε περιπτώσεις εξελισσόμενης αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων, αρτηριακής υπέρτασης και κατακράτησης ύδατος όπως συμβαίνει σε ασθενείς με πρωτοπαθή νεφρική νόσο, το σύνηθες επακόλουθο είναι η ανάπτυξη ΚΑ. Επίσης ασθενείς με ΚΑ προχωρημένου σταδίου εμφανίζουν νεφρική δυσλειτουργία χωρίς να πάσχουν από πρωτοπαθή νόσο. (101-103) Η παρουσία της νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΚΑ αποτελεί έναν παράγοντα δυσμενούς πρόγνωσης.

Η νεφρική δυσλειτουργία παρατηρείται συχνά στην καρδιακή ανεπάρκεια. Διακρίνεται αύξηση του επιπολασμού της ανάλογα με την σοβαρότητα της ΚΑ, την

ηλικία, τη δόση των διουρητικών και τη συνύπαρξη υπέρτασης ή σακχαρώδη διαβήτη, ενώ η πάγια παρουσία της έχει άμεση σχέση με την αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας. (104)

Ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς με μειωμένη μυϊκή μάζα θα πρέπει να υπολογίζεται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) και να μην εκτιμάται η νεφρική λειτουργία μόνο με τις τιμές της κρεατινίνης.

#### **4.4.4. Δυσλιπιδαιμία**

Με τον όρο «δυσλιπιδαιμία» περιλαμβάνεται ένα ευρύ φάσμα διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων. Τα λιπίδια χρησιμοποιούνται από τα κύτταρα για την παραγωγή ενέργειας ή εναποτίθενται στο εσωτερικό τους σαν αποθήκες ενέργειας. Επίσης η χοληστερόλη αποτελεί απαραίτητο συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης και αποτελεί τη βάση για τη σύνθεση των ορμονών.

Οι δυσλιπιδαιμίες εκδηλώνονται συνήθως ως αυξημένα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης ή LDL χοληστερόλης (υπερχοληστερολαιμία), ως αυξημένα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (υπερτριγλυκεριδαίμια), ως χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης ή ως μεικτές διαταραχές (μεικτές δυσλιπιδαιμίες), στις οποίες συνυπάρχουν δύο ή τρεις από τις παραπάνω διαταραχές. Για τη διάγνωση της δυσλιπιδαιμίας απαιτείται ο προσδιορισμός των λιπιδίων μετά από 12ωρη νηστεία.

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες (the Seven Countries Study (105), the Framingham Study (65), the MARFIT (106)) έχουν τεκμηριώσει την αιτιολογική συσχέτιση της χοληστερόλης και ιδίως της LDL χοληστερόλης με τη νοσηρότητα και θνητότητα της στεφανιαίας νόσου από τη δεκαετία του 80.

Η LDL χοληστερίνη είναι χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη και διαπερνά το τοίχωμα των αρτηριών και συμμετέχει στη δημιουργία της αθηροσκληρωτικής πλάκας. Επειδή, ακριβώς, η LDL χοληστερίνη συμμετέχει στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας και θεωρείται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρήξη της, χαρακτηρίζεται ως «κακή» χοληστερίνη. Εντούτοις στους ασθενείς με ενεργό στεφανιαία νόσο ή με ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες στεφανιαίας νόσου το επιθυμητό επίπεδο της LDL χοληστερίνης είναι <70 mg/dl.

Η HDL χοληστερίνη συμβάλει στην απομάκρυνση των λιποειδών ουσιών από το τοίχωμα των αρτηριών και έτσι συντελεί στην αποδόμηση της αθηροσκληρωτικής πλάκας. Παράλληλα αναστέλλει την οξείδωση της LDL εμποδίζοντας την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. Η HDL χοληστερίνη είναι ελαττωμένη σε γυναίκες στη μετεμμηνορρυσιακή περίοδο, σε διαβητικούς ασθενείς, στους βαρείς καπνιστές και στα άτομα με καθιστική ζωή. Επειδή η HDL χοληστερίνη παρουσιάζει ανασταλτική δράση στην εξέλιξη αθηροσκληρωτικής πλάκας χαρακτηρίζεται ως «καλή» χοληστερίνη.

Η μελέτη Framingham έδειξε ότι ο λόγος ολικής χοληστερίνης/HDL χοληστερίνης >5 είναι ευαίσθητος δείκτης δυσμενούς πρόγνωσης για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης ιδιαίτερα των στεφανιαίων αρτηριών και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας. (66) Αντίθετα, τιμές του δείκτη <4 δεν συνοδεύονται από σοβαρές εκδηλώσεις αθηροσκλήρωσης.

#### **4.4.5. Αναιμία**

Η συχνότητα της αναιμίας σε ασθενείς με ΚΑ είναι υψηλή σε όλες τις επιδημιολογικές μελέτες σε ποσοστά που κυμαίνονται από 12-55% ανάλογα με τον ορισμό της αναιμίας. Ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ τα ποσοστά συνύπαρξης της αναιμίας είναι σημαντικά μεγαλύτερα και μάλιστα υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών κατά NYHA. (107-110)

Ως αναιμία, ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) τιμή αιμοσφαιρίνης (Hb) <13g/dL για τους άνδρες και <12g/dL για τις γυναίκες. Η συνύπαρξη της αναιμίας σε ασθενείς με ΚΑ οδηγεί σε δυσμενέστερη έκβαση των ασθενών αυτών, αποτελώντας ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα. Υποαναλύσεις μεγάλων κλινικών μελετών (ELITE II, PRAISE, RENAISSANCE, SOLVD) έχουν αναδείξει την αναιμία σαν έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για επανειλημμένες εισαγωγές στο νοσοκομείο και αυξημένη θνητότητα. (111) Δεν παρατηρείται

διαφορά στη διαγνωστική προσέγγιση ανάμεσα σε αναιμικούς ασθενείς με και χωρίς ΚΑ.

Η αναιμία προσθέτει στην καρδιά επί πλέον έργο, λόγω της υπερδυναμικής κυκλοφορίας που αναπτύσσεται, με αποτέλεσμα να επιδεινώνεται η καρδιακή λειτουργία. Η αναιμία αυξάνει τις απαιτήσεις της καρδιάς και προδιαθέτει στην εκδήλωση συνυπάρχουσας δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου ή σε διαταραχή της αιματώσεώς του.

Η αιμοδυναμική επιβάρυνση της καρδιάς από την αναιμία προκαλεί επιδείνωση της ΚΑ ή της στηθάγχης. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αρχική αναιμία κατά τη διάρκεια της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (AHF) σχετίζεται με αυξημένα μακροχρόνια νοσηρότητα και θνησιμότητα. (112) Ασθενείς με αναιμία σε σχέση με μη αναιμικούς ασθενείς, παρουσιάζουν χειρότερη καρδιακή κατάσταση, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, σοβαρότερη συστολική και διαστολική δυσλειτουργία, αυξημένα επίπεδα πλάσματος νατριουρητικών πεπτιδίων, αυξημένο όγκο εξωκυττάρου πλάσματος, γρήγορη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, κακή ποιότητα ζωής και αυξημένες δαπάνες ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης. (113)

#### **4.4.6. Υπνική άπνοια**

Ιδιαίτερη σημασία έχει δοθεί τα τελευταία χρόνια στο σύνδρομο υπνικής άπνοιας σε συνδυασμό με την ΚΑ καθώς πρόκειται για ένα συνδυασμό διαταραχής στο αναπνευστικό, το καρδιαγγειακό και το νευρικό σύστημα. (114)

Περίπου 51% των ασθενών με ΚΑ παρουσιάζουν υπνική άπνοια, 40% αποφρακτικής και 11% κεντρικής αιτιολογίας, ενώ ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών παραμένει αδιάγνωστο.

Η σχέση της άπνοιας στον ύπνο με την ΚΑ είναι αμφίδρομη. Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια άπνοιας κατά τη διάρκεια του ύπνου δημιουργούν συνθήκες ευνοϊκές για ανάπτυξη ΚΑ, αλλά και η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να συμβάλει στην παθογένεση

της άπνοιας στον ύπνο είτε με την κεντρική, είτε με την αποφρακτική μορφή της. Στις δύο μεγαλύτερες επιδημιολογικές μελέτες που περιελάμβαναν 450 και 80 ασθενείς με χρόνια ΚΑ (CHF), η επίπτωση του αποφρακτικού υπνοαπνοϊκού συνδρόμου ήταν 37% και 11% αντίστοιχα, ενώ και η αποφρακτική άπνοια συνδυαζόταν με αυξημένη πιθανότητα συνύπαρξης ΚΑ. (115, 116)

Reference	Pts (n)	Male (%)	Mean Age (yr)	Mean BMI (kg/m <sup>2</sup> )	LVEF	ICM (%)	AHI Cutoff*	NYHA Class	AHI in SDB Pts*	OSA (%)	CSA (%)
Javaheri S, et al. <sup>36</sup> (1998) <sup>a</sup>	81	100	63	28	0.25	75	>15	I-III	44 <sup>b</sup>	11	40
Sin DD, et al. <sup>37</sup> (1999)	450	85	60 <sup>b</sup>	29 <sup>b</sup>	0.27 <sup>b</sup>	66	>15	II-IV	37.6 <sup>b</sup>	32	29
Ferrier K, et al. <sup>40</sup> (2005)	53	77	60.1	28	0.34	NR	>10	I-IV	31 <sup>b</sup>	53	15
Javaheri S, et al. <sup>36</sup> (2006) <sup>a</sup>	100	100	65	NR	0.24 <sup>b</sup>	69	>15	I-III	44 <sup>b</sup>	12	37
Oldenburg O, et al. <sup>42</sup> (2007)	700	80	64.5 <sup>b</sup>	27	0.283	46	>5	II-IV	24.7 <sup>b</sup>	36	40
Schulz R, et al. <sup>39</sup> (2007)	203	75	65.3	27.6	0.28	57	>10	II-III	34 <sup>b</sup>	43	28
Vazir A, et al. <sup>35</sup> (2007)	55	100	61	29.4	0.306	53	> or ≥15 <sup>c</sup>	II	27 <sup>b</sup>	15	38
Yumino D, et al. <sup>34</sup> (2009)	218	77	55.6	29.2	0.25 <sup>d</sup>	40	>15	II-IV	NR	26	21
Herrscher T, et al. <sup>41</sup> (2011) <sup>e</sup>	71	85	61.4	28.4	0.296	73	>5	II-IV	NR	49	32

AHI = Apnea-Hypopnea Index; BMI = body mass index; CSA = central sleep apnea; ICM = ischemic cardiomyopathy; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; NR = not reported; OSA = obstructive sleep apnea; Pts = patients; SDB = sleep-disordered breathing

\*Events/hr

<sup>a</sup> Significant difference between patients with and without SDB.

<sup>b</sup> Overlap of patients between 2 trials.

<sup>c</sup> Source article variably states >15 and ≥15.

<sup>d</sup> Data exclude CSA patients.

<sup>e</sup> Data exclude patients with heart failure with preserved ejection fraction.

All studies were prospective except Sin DD, et al.<sup>37</sup> (retrospective).

Table adapted from Chowdhury M, et al. J Card Fail 2010;16(2):164-74.<sup>3</sup> Used with permission.

### Εικόνα 8: Μελέτες υπνικής άπνοιας.

Η ΚΑ μπορεί να προδιαθέτει σε διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, που εκδηλώνονται σαν κεντρικές άπνοιες ή αναπνοή Cheyne-Stokes. Οι κεντρικές άπνοιες αποτελούν συχνό φαινόμενο (40-60%) στους ασθενείς με ΚΑ και η παρουσία τους συνδυάζεται με φτωχή πρόγνωση.

Οι διαταραχές του ύπνου είναι πολύ συχνές στους ασθενείς με ΚΑ. Οι αιτίες είναι πολλές και περιλαμβάνουν την πνευμονική συμφόρηση, η οποία οδηγεί σε ορθόπνοια ή/και παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια, καθώς επίσης τη θεραπεία με διουρητικά, η οποία αυξάνει τη νυκτερινή διούρηση. Επιπρόσθετα, η συχνά συνυπάρχουσα αγγώδης συνδρομή επιδεινώνει το πρόβλημα, προκαλώντας αϋπνίες. Τέλος, σχεδόν ένας στους τρεις ασθενείς με ΚΑ εμφανίζει άλλοτε άλλου βαθμού άπνοιες και υπόπνοιες κατά τη διάρκεια του ύπνου (σύνδρομο υπνικής άπνοιας), οι οποίες οδηγούν σε διαλείπουσα υποξία, υπερκαπνία, διέγερση του συμπαθητικού,

επεισόδια αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης και αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας. Το σύνδρομο της υπνικής άπνοιας παρατηρείται με ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα στους παχύσαρκους ασθενείς, οι οποίοι ροχαλίζουν στον ύπνο και νυστάζουν κατά τη διάρκεια της ημέρας. Παθοφυσιολογικά, οφείλεται είτε σε απόφραξη του ανώτερου αναπνευστικού κατά τη χαλάρωση των μυών του φάρυγγα στον ύπνο REM (αποφρακτικού τύπου σύνδρομο υπνικής άπνοιας) ή σε νευροορμονική καταστολή του αναπνευστικού κέντρου (κεντρικού τύπου σύνδρομο υπνικής άπνοιας, αναπνοή Cheyne-Stokes). Η διάγνωση του συνδρόμου της υπνικής άπνοιας γίνεται με μελέτη ύπνου (polysomnography). Η λήψη β-αναστολέων φαίνεται να ελαττώνει την επίπτωση της υπνικής άπνοιας, τουλάχιστον της κεντρικού τύπου. Η χορήγηση οξυγόνου, η συνεχής θετική πίεση των αεραγωγών (continuous positive airway pressure, CPAP), η διεπίπεδη θετική πίεση των αεραγωγών (bi-level positive airway pressure, Bi-PAP) και ο προσαρμοζόμενος σερβο-αναπνευστήρας (adaptive servo-ventilation) αποτελούν τις θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της υποξαιμίας κατά τη διάρκεια του ύπνου.

#### **4.4.7. Καρκίνος**

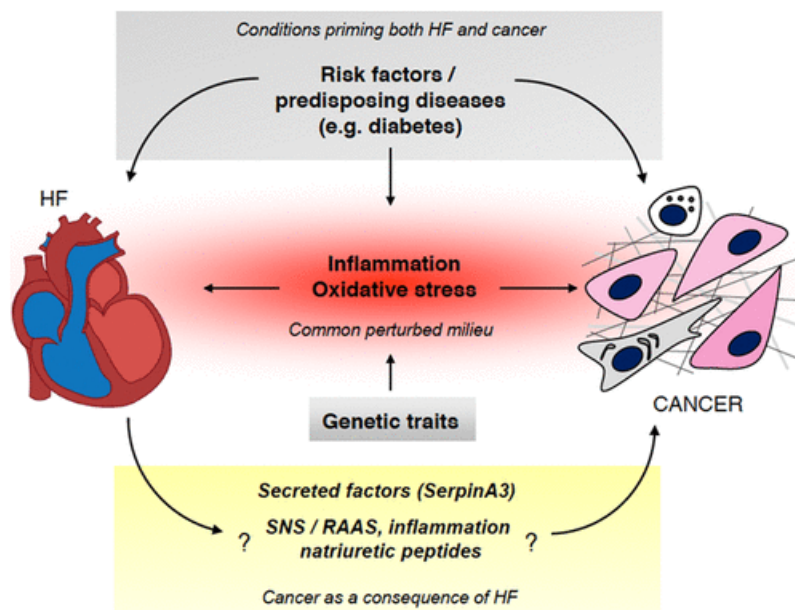
Η αντιμετώπιση αρκετών μορφών καρκίνου με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία έχει αποδειχτεί καρδιοτοξική για το μυοκάρδιο και είναι δυνατό να προκαλέσει de novo δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή να επιδεινώσει προϋπάρχουσα ΚΑ. Στην προκειμένη περίπτωση, οι καλύτερα μελετημένοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες είναι οι ανθρακυκλίνες (π.χ. δοξορουβικίνη) και η τραστουζουμάμπη (trastuzumab). Είναι προφανές, ότι οι ογκολογικοί ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία πρέπει να διερευνώνται καρδιολογικά πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας.

Η κλινική εικόνα υπάρξεως καρκινοειδούς συνδρόμου πρέπει να τίθεται όταν διαπιστώνεται στένωση ή ανεπάρκεια των καρδιακών βαλβίδων των δεξιών κοιλοτήτων και ΚΑ, χωρίς να υπερέχει εμφανής αιτία της καρδιακής προσβολής. Με



τον όρο καρκινοειδές σύνδρομο εννοούμε κακοήθεις μεταστατικούς όγκους, συνηθέστερα στο ήπαρ, οι οποίοι παράγουν κινίνες ή 5-υδροξυτρυπταμίνη (σεροτονίνη). Οι ουσίες αυτές είναι υπεύθυνες για τις καρδιακές βλάβες.

Ο καρκίνος και η καρδιακή ανεπάρκεια έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ενώ οι επιπτώσεις της μιας πάθησης σε παθοφυσιολογικό επίπεδο, μπορεί δυνητικά να οδηγήσουν στην εμφάνιση της άλλης.



Εικόνα 9: Σχέση καρδιακής ανεπάρκειας και καρκίνου.

## **Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ**

### **5.1. ΣΚΟΠΟΣ**

Ο παγκόσμιος πληθυσμός γερνάει γρήγορα. Υπολογίζεται ότι το ποσοστό των ατόμων ηλικίας άνω των 60 ετών αναμένεται να διπλασιαστεί από περίπου 11% σε 22% μεταξύ 2000 και 2050. (117) Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν συσχέτιση μεταξύ της γήρανσης του πληθυσμού και της ανάπτυξης συνυπάρχουσας νοσηρότητας (CM) (118), και, ως εκ τούτου, τα ηλικιωμένα άτομα της κοινότητας εμφανίζουν υψηλό επιπολασμό πολυνοσηρότητας. (118-120) Επιπλέον, οι συννοσηρότητες είναι συχνές και σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) (121), ειδικά σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) (122), ακόμη και σε μικρότερες ηλικίες και επηρεάζουν δυσμενώς την ποιότητα ζωής και επιβίωσης. (123) Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια «νόσος/ασθένεια των ηλικιωμένων» και ακολουθεί στενά την αύξηση των παγκόσμιων δημογραφικών στοιχείων της γήρανσης. (124, 125) Η μελέτη αυτή συνέκρινε τη συμβολή της καρδιακής ανεπάρκειας με την επιβάρυνση των συννοσηροτήτων σε ηλικιωμένους ασθενείς (> 65 ετών) που νοσηλεύονται για καρδιαγγειακή νόσο, συγκρίνοντας ασθενείς με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια.

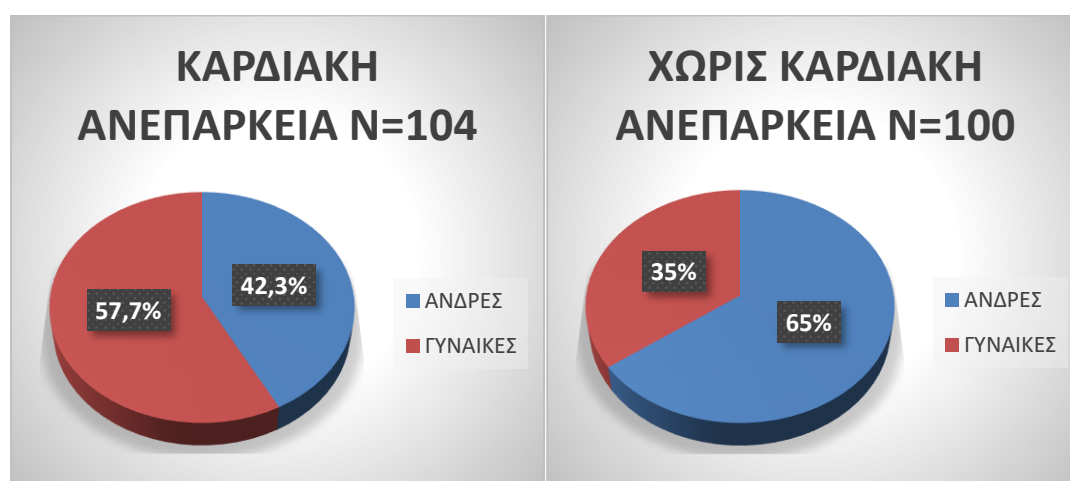
### **5.2. ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ - ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ**

#### **5.2.1. Πληθυσμός, περιοχή και χρόνος διεξαγωγής της μελέτης**

Στην παρούσα εργασία μελετήσαμε την εμφάνιση φυσιολογικών αλλαγών που επέρχονται στο καρδιαγγειακό σύστημα κατά τη διαδικασία της γήρανσης και τον τρόπο που αυτή η βιολογική φθορά σε συνδυασμό με την ύπαρξη παραγόντων

κινδύνου ενισχύει την παρουσία παθολογικών καταστάσεων στους νοσηλευόμενους ηλικιωμένους >65 ετών ασθενείς με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια.

Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς (n=204) ηλικίας > 65 ετών, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν σε Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο που βρίσκεται στην Κεντρική Ελλάδα (Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας) για καρδιαγγειακά νοσήματα/καρδιαγγειακές παθήσεις, μεταξύ Σεπτεμβρίου 2019 και Ιανουαρίου 2020. Οι ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, η δε νονο καρδιακή ανεπάρκεια και εκείνοι που δεν ήταν σε θέση να παράσχουν πληροφορίες σχετικά με το ιατρικό τους ιστορικό αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η μελέτη αυτή είναι σύμφωνη με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Όλοι οι ασθενείς παρείχαν γραπτή συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσής τους.



Γράφημα 1: Πληθυσμός που συμμετείχε στη μελέτη με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια.

### 5.3. Μετρήσιμα χαρακτηριστικά - Συννοσηρότητες στην Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η αξιολόγηση των ασθενών εντός 24 ωρών από την εισαγωγή περιελάμβανε κλινική εξέταση, εργαστηριακές εξετάσεις αίματος και υπερηχοκαρδιογραφία. Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb) και RDW μετρήθηκαν με τη χρήση του Siemens Advia 2120 (Siemens Healthcare Diagnostics, INC, Deerfield, IL, Ηνωμένες Πολιτείες). Το νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου Β NT-pro (NTproBNP) μετρήθηκε με τη χρήση του Siemens Advia Centaur (Siemens Healthcare Diagnostics), ενώ τα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης και ηλεκτρολυτών με Siemens Dimension (Siemens Healthcare Diagnostics). Το υπερηχοκαρδιογράφημα πραγματοποιήθηκε και εξετάστηκε από δύο ανεξάρτητους ηχοκαρδιογράφους, με τη χρήση του μηχανήματος General Electric Vivid 7 (GE Healthcare, Horten, Νορβηγία). Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LV) υπολογίστηκε με τη χρήση δισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας με την εφαρμογή της δισδιάστατης (2D) μεθόδου της τεχνικής άθροισης δίσκων. (126)

Οι ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο έπρεπε να έχουν κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις καρδιαγγειακής νόσου. Η καρδιακή ανεπάρκεια ορίστηκε από την παρουσία σημείων και συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας συν ένα επίπεδο πλάσματος NT-proBNP  $\geq 125$  pg/ml. (127)

Η επιβάρυνση συννοσηροτήτων (CM) αξιολογήθηκε με τον δείκτη συννοσηροτήτων (CM) (αριθμός CM/ασθενή) και την πολυνοσηρότητα ( $\geq 2$  CM/ασθενή). (118)

Οι συννοσηρότητες (CM) που περιλαμβάνονται σε αυτήν την ανάλυση (n=10) ορίστηκαν ως εξής: 1) Υπέρταση (HTN): ιατρική θεραπεία με αντιυπερτασικούς παράγοντες  $\geq 1$  έτος. 2) Στεφανιαία νόσος (ΣΝ): ιστορικό στηθάγχης ή νοσηλείας για στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου ( $\geq 1$  έτος), διαδερμική στεφανιαία επέμβαση ή στεφανιαία παράκαμψη ( $\geq 1$  έτος). 3) Κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ): ηλεκτροκαρδιογραφική ένδειξη κολπικής μαρμαρυγής κατά την εισαγωγή ή ιστορικό θεραπείας με φάρμακα ελέγχου του ρυθμού  $\geq 1$  έτος. 4) Σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ): θεραπεία με αντιυπεργλυκαιμικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της

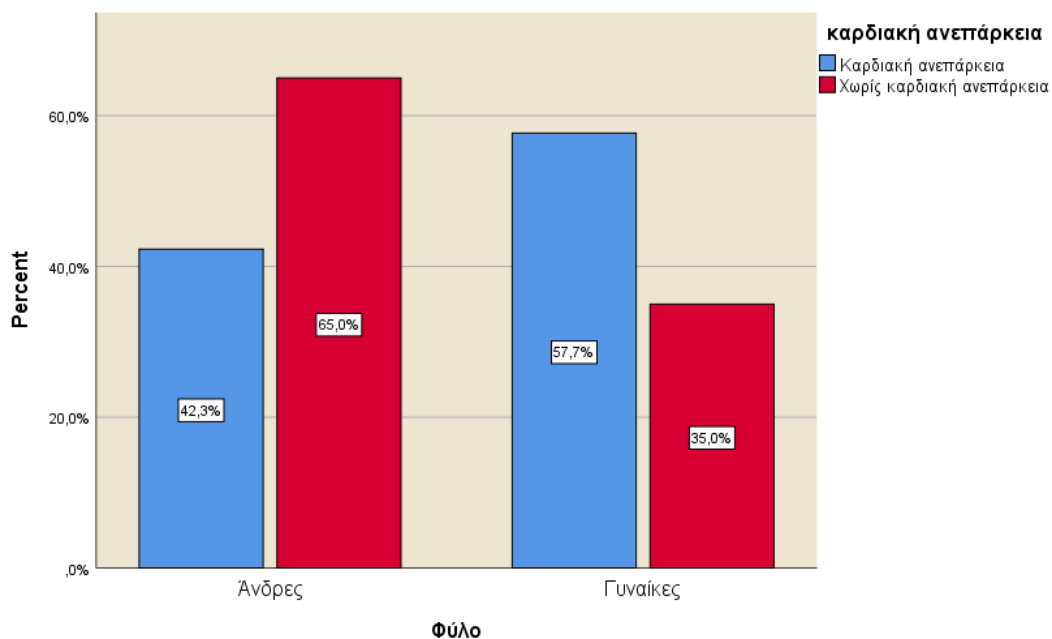
ινσουλίνης  $\geq 1$  έτος. 5) Δυσλιπιδαιμία: θεραπεία με παράγοντες μείωσης της χοληστερόλης  $\geq 1$  έτος. 6) Αναιμία: αυτοαναφερόμενη αναιμία (δρεπανοκυτταρικό χαρακτηριστικό ενδημικό στη Θεσσαλία), θεραπεία αναιμίας τον περασμένο χρόνο ή αιμοσφαιρίνη εισαγωγής (Hb)  $<130$  g/L για τους άνδρες και  $<120$  g/L για τις γυναίκες. 7) Χρόνια νεφρική νόσο (XNN): ιστορικό νεφρικής νόσου  $\geq 1$  έτους επιβεβαιωμένο με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης εισαγωγής (eGFR)  $< 60$  mL/λεπτό/1,73 m<sup>2</sup> κατά την εισαγωγή. 8) Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ): κλινικό ιστορικό που σχετίζεται με θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά με ή χωρίς κορτικοστεροειδή  $\geq 1$  έτος. 9) Υπνική άπνοια: κλινικό ιστορικό που σχετίζεται με θεραπεία με συμπληρωματικό οξυγόνο και/ή θετική πίεση αεραγωγών  $\geq 1$  έτος. 10) Καρκίνος (Ca): ιστορικό καρκίνου επιβεβαιωμένο από εργαστηριακά ευρήματα.

#### 5.4. Στατιστική Ανάλυση

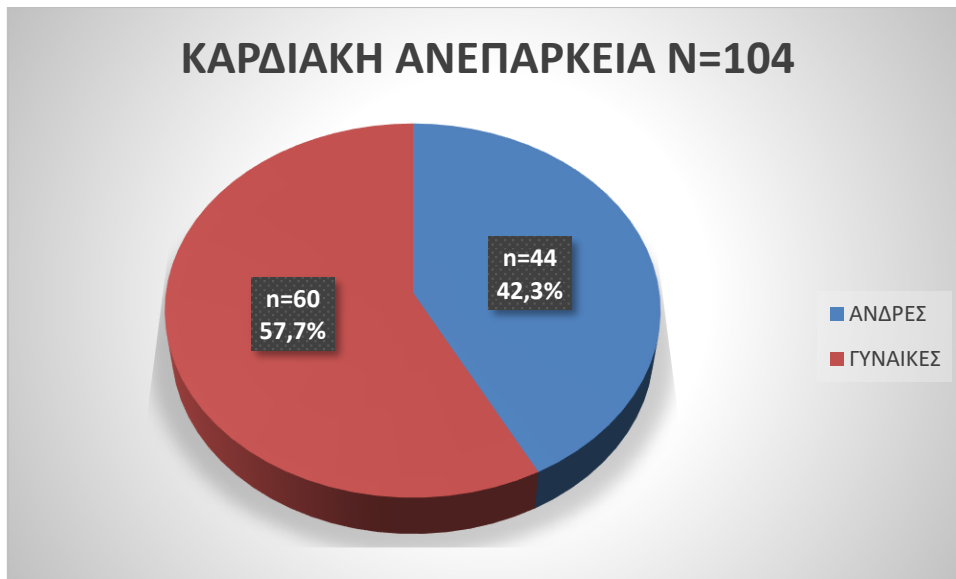
Οι συνεχείς μεταβλητές συνοψίζονται ως διάμεσο και διατεταρτημοριακό εύρος, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως συχνότητες και ποσοστά. Το τεστ Kruskal-Wallis και το ακριβές τεστ Fisher χρησιμοποιήθηκαν για συγκρίσεις συνεχών και κατηγορικών μεταβλητών αντίστοιχα. Οι πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες που επηρεάζουν τον δείκτη CM (ηλικία, LVEF, παρουσία ΚΑ) εξετάστηκαν με την τακτική λογιστική παλινδρόμηση και τον έλεγχο των παράλληλων γραμμών. Οι λόγοι πιθανοτήτων (OR) που προκύπτουν από την ανάλυση παλινδρόμησης παρουσιάζονται μαζί με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI). Οι τιμές P αναφέρονται από δοκιμές διπλής όψης σε επίπεδο σημαντικότητας 5%. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με IBM SPSS Statistics για τα Windows, Έκδοση 28.0.1, Armonk, NY: IBM Corp.

## 5.5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

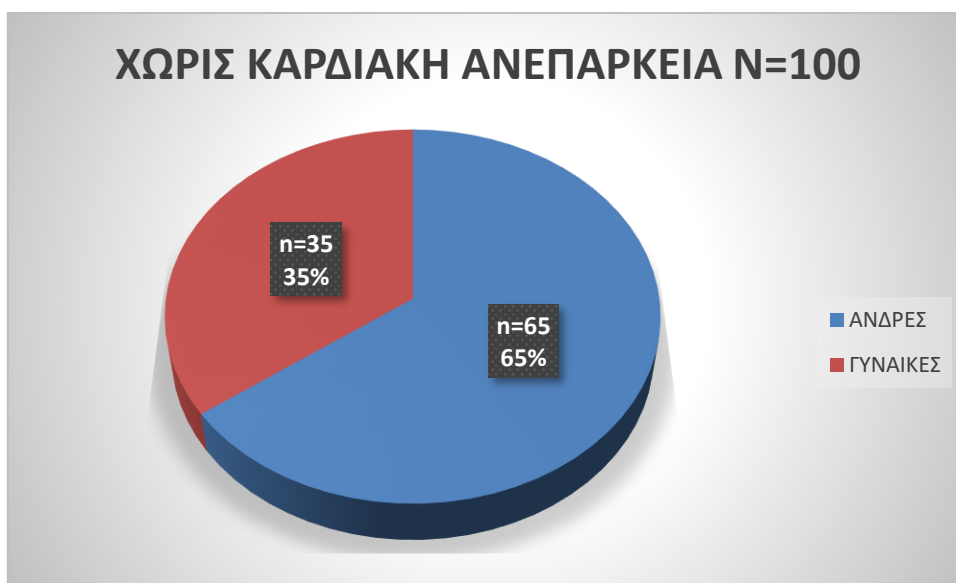
Υπήρχαν 204 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας με καρδιαγγειακή νόσο (CVD), 104 με και 100 χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια (HF). Ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) και Καρδιακή Ανεπάρκεια (KA) N=104 (44 άνδρες και 60 γυναίκες). Ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) και χωρίς KA N=100 (65 άνδρες και 35 γυναίκες).



Γράφημα 2: Πληθυσμός μελέτης με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια ανά φύλο.



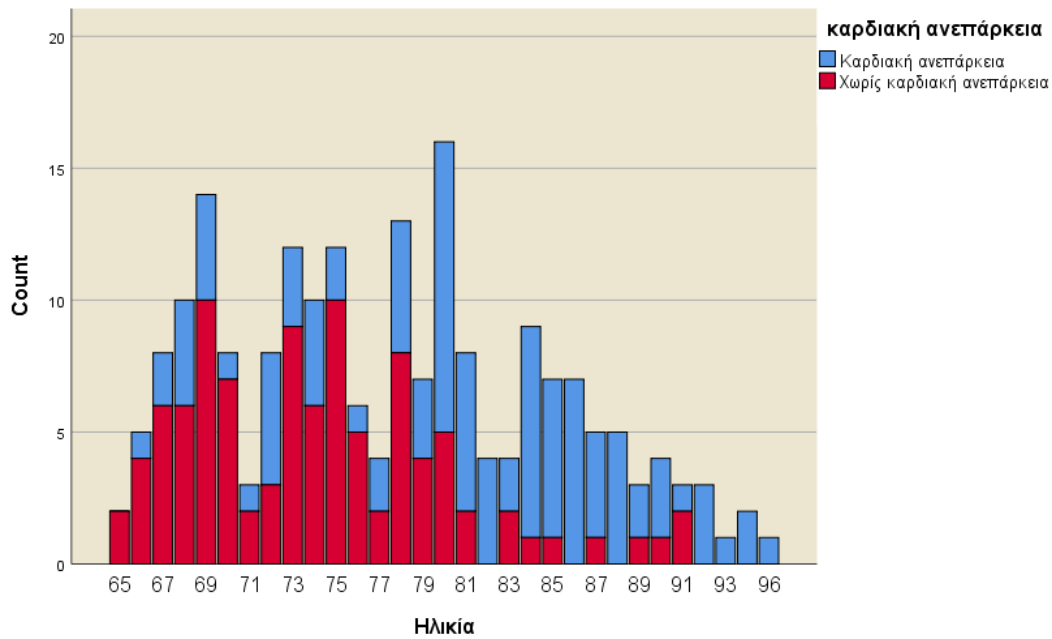
Γράφημα 3: Πληθυσμός μελέτης με καρδιακή ανεπάρκεια ανά φύλο.



Γράφημα 4: Πληθυσμός μελέτης χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια ανά φύλο.

Τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν μεγαλύτερης ηλικίας με μέση τιμή τα 81 έτη, ενώ οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια είχαν μέση τιμή τα 74 έτη όπως αποτυπώνεται και στο παρακάτω γράφημα.





Γράφημα 5: Πληθυσμός μελέτης με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια ανά ηλικία.

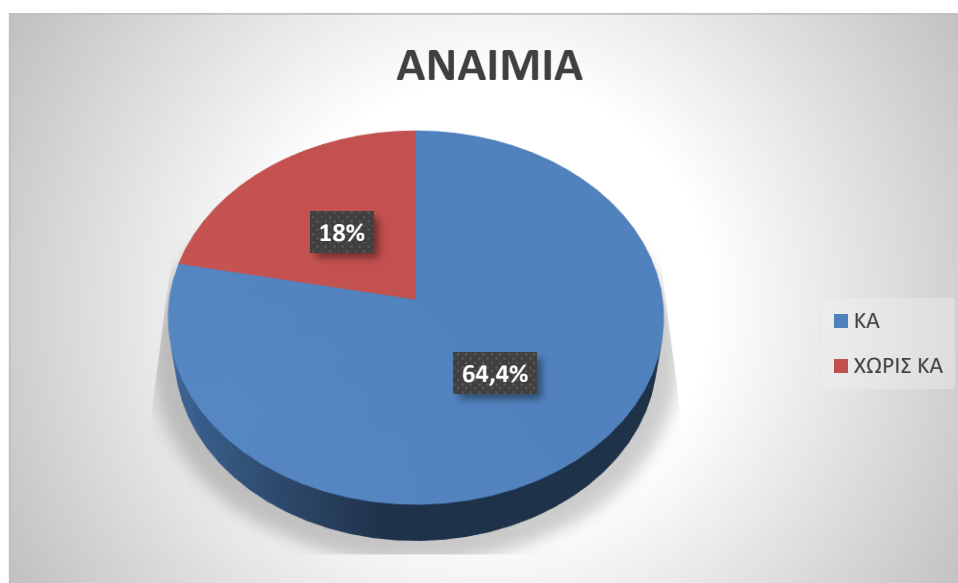
Είχαν επίσης υψηλότερο επιπολασμό κοιλιακής μαρμαρυγής 66,4%, σακχαρώδη διαβήτη 40,4%, αναιμίας 64,4%, χρόνιας νεφρικής νόσου 70,2%, χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας 31,7%, άπνοιας ύπνου 14,4% και καρκίνου 11,5% σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια όπως αποτυπώνονται στα παρακάτω γραφήματα.



Γράφημα 6: Πληθυσμός μελέτης με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια με κοιλιακή μαρμαρυγή.



**Γράφημα 7: Πληθυσμός μελέτης με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια με σακχαρώδη διαβήτη.**



**Γράφημα 8: Πληθυσμός μελέτης με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια με αναιμία.**



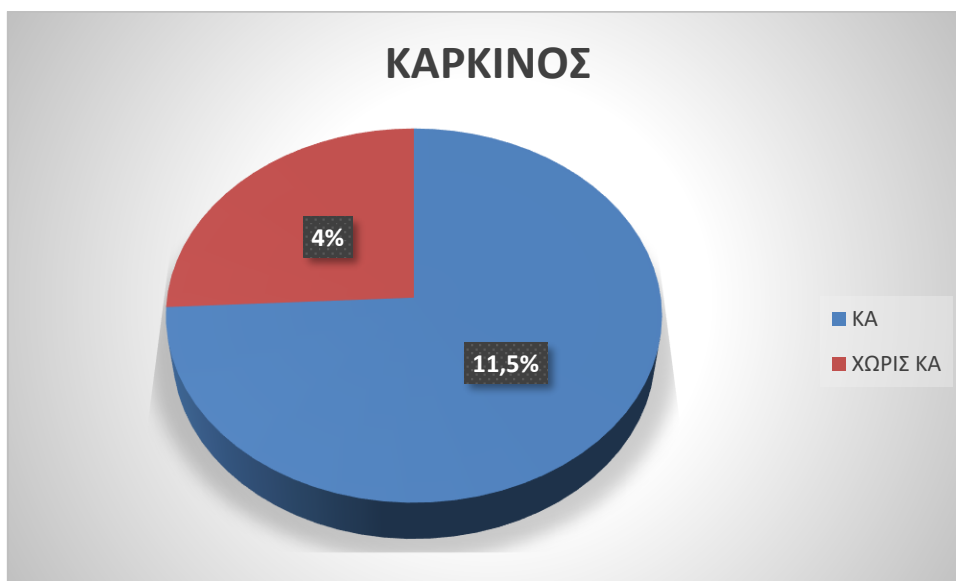
Γράφημα 9: Πληθυσμός μελέτης με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια με χρόνια νεφρική νόσο.



Γράφημα 10: Πληθυσμός μελέτης με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.



**Γράφημα 11: Πληθυσμός μελέτης με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια με υπνική άπνοια.**



**Γράφημα 12: Πληθυσμός μελέτης με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια με καρκίνο.**

Οι ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια είχαν πιο συχνά αρτηριακή υπέρταση (HTN) 82% και δυσλιπιδαιμία 73% από εκείνους με ΚΑ. Οι δύο ομάδες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την υπέρταση και αυτό είναι στατιστικά σημαντικό ( $p:0.013$ ). Επομένως οι δύο ομάδες (καρδιακή ανεπάρκεια, ομάδα ελέγχου) έχουν αρτηριακή υπέρταση

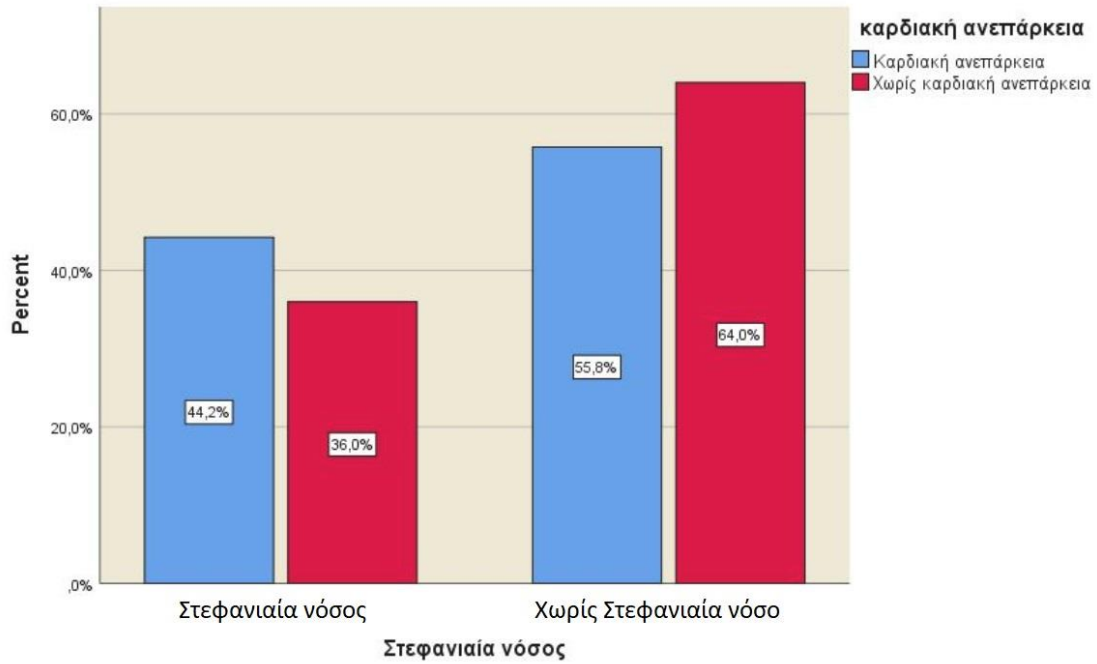
με διαφορετική συχνότητα όπως φαίνεται στο γράφημα και αυτό είναι στατιστικά σημαντικό.



Γράφημα 13: Πληθυσμός μελέτης με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια με αρτηριακή υπέρταση.

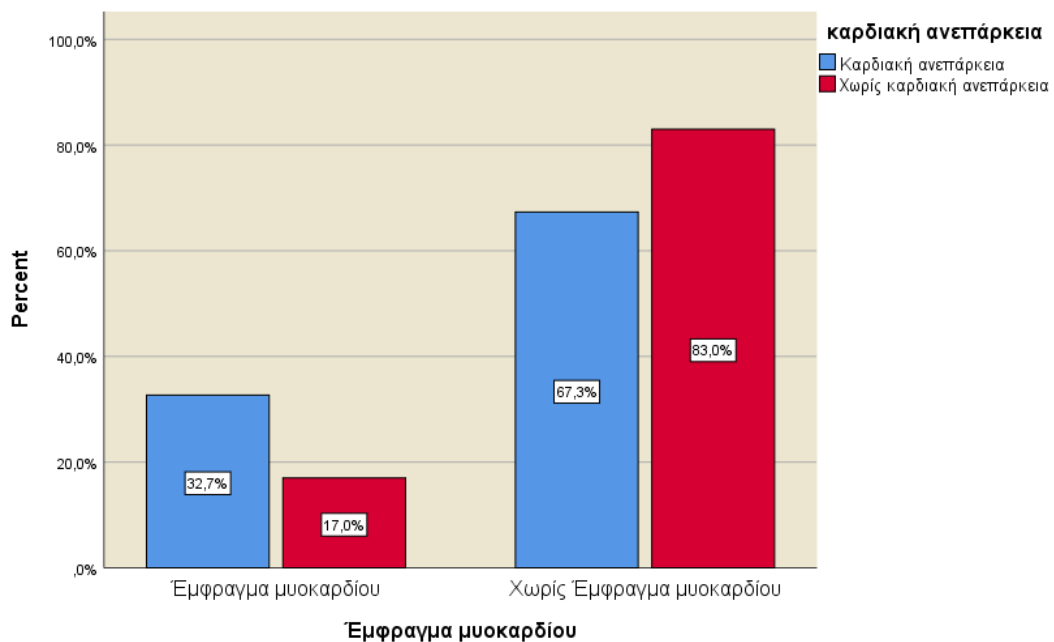


Γράφημα 14: Πληθυσμός μελέτης με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια με δυσλιπιδαιμία.



**Γράφημα 15: Πληθυσμός μελέτης με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια με και χωρίς στεφανιαία νόσο.**

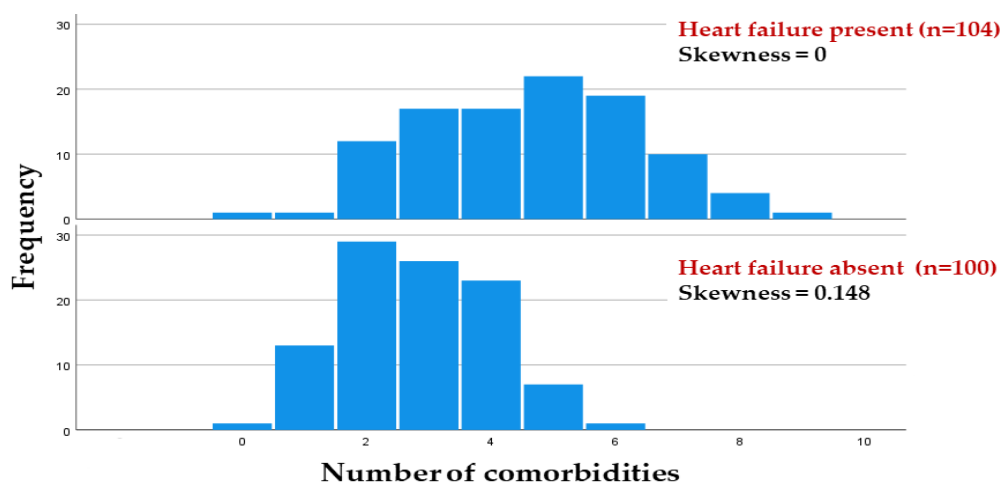
Το φύλο, η αρτηριακή πίεση (συστολική και διαστολική) και ο επιπολασμός στεφανιαίας νόσου ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Οι δύο ομάδες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το φύλο, αλλά αυτό δεν είναι στατιστικά σημαντικό ( $p:0.24$ ).



**Γράφημα 16: Πληθυσμός μελέτης με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια με και χωρίς έμφραγμα του μυοκαρδίου.**

Το Σχήμα 1 δείχνει την κατανομή συχνότητας των συννοσηροτήτων σε ασθενείς με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια. Το παρακάτω ιστόγραμμα δείχνει ότι οι ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο με καρδιακή ανεπάρκεια είχε συμμετρική κατανομή, ενώ σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια ήταν στρεβλωμένο λοξά προς τα δεξιά, κυρίως λόγω του σημαντικά υψηλότερου δείκτη CM στο πρώτο [5(3-6) έναντι 3(2-4),  $p < 0,0001$  αντίστοιχα]. Αντίθετα, ο επιπολασμός της πολυνοσηρότητας ήταν οριακά υψηλότερος μόνο σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο με ΚΑ από ό,τι σε εκείνους που δεν είχαν καρδιακή ανεπάρκεια [98/104 (94,2% έναντι 86/100 (86%),  $p = 0,06$ ].

**Σχήμα 1:** Ιστόγραμμα συννοσηροτήτων σε νοσηλευόμενους ηλικιωμένους (>65 ετών) ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο (CVD). Το ιστόγραμμα σε ασθενείς με CVD με καρδιακή ανεπάρκεια είχε συμμετρική κατανομή, ενώ σε ασθενείς με CVD χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια ήταν στρεβλωμένο προς τα δεξιά κυρίως λόγω του σημαντικά υψηλότερου δείκτη συννοσηροτήτων (αριθμός συννοσηροτήτων/ασθενή) στο πρώτο. A. Simou et al., *Coexisting morbidity burden in elderly hospitalized patients with and without heart failure*, *Hellenic Journal of Cardiology*, <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2022.02.002>



Τα αποτελέσματα της ανάλυσης παλινδρόμησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 και δείχνει ότι η παρουσία ΚΑ αύξησε τις πιθανότητες για υψηλό δείκτη CM κατά περίπου 8 φορές σε σύγκριση με ασθενείς με CVD χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, δεδομένου ότι η ηλικία και η LVEF διατηρήθηκαν σταθερές.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα της τακτικής παλινδρόμησης με τον αριθμό των συνυπαρχουσών νοσηροτήτων ως εξαρτώμενη μεταβλητή. *A. Simou et al., Coexisting morbidity burden in elderly hospitalized patients with and without heart failure, Hellenic Journal of Cardiology, <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2022.02.002>*

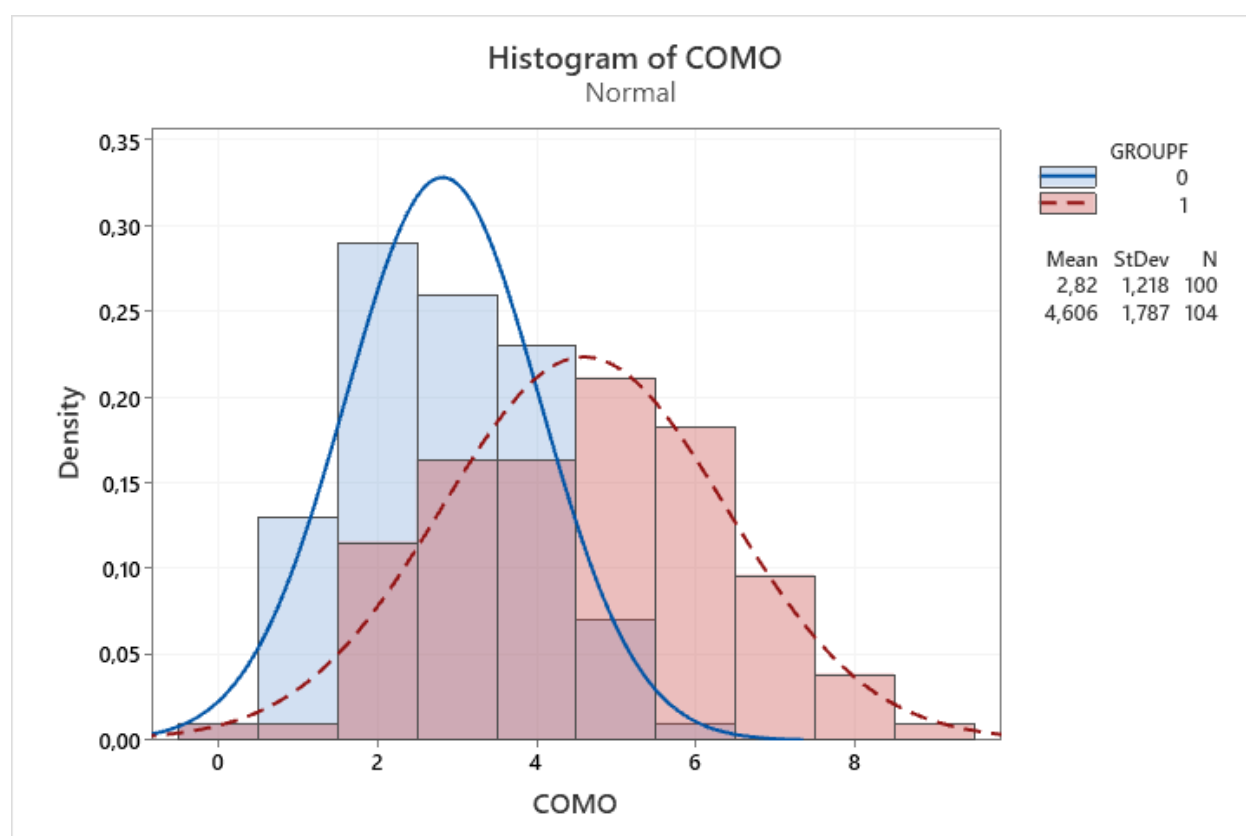
Location	Estimate	Standard error of the estimate	Wald	Odds	95% Confidence interval of OR		Significance
				ratio (OR)	Lower limit	Upper limit	
Age	-.003	.020	.017	1.00	0.96	1.037	0.898
LVEF	.018	.011	2.428	1.02	0,99	1.041	0.119
Presence of heart failure	2.093	.324	41,72 5	<b>8.11</b>	4.30	15.30	<0.01

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης παλινδρόμησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 και δείχνει ότι η παρουσία ΚΑ αύξησε τις πιθανότητες για υψηλό δείκτη CM κατά περίπου 8 φορές σε σύγκριση με ασθενείς με CVD χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, δεδομένου ότι η ηλικία και η LVEF διατηρήθηκαν σταθερές.



Πίνακας 2: Αποτελέσματα της τακτικής παλινδρόμησης με τον αριθμό των συνυπαρχουσών νοσηροτήτων ως εξαρτώμενη μεταβλητή. A. Simou et al., *Coexisting morbidity burden in elderly hospitalized patients with and without heart failure*, *Hellenic Journal of Cardiology*, <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2022.02.002>

Location	Estimate	Standard error of the estimate	Wald	Odds ratio (OR)	95% Confidence interval of OR		Significance
					Lower limit	Upper limit	
Age	-.003	.020	.017	1.00	0.96	1.037	0.898
LVEF	.018	.011	2.428	1.02	0,99	1.041	0.119
Presence of heart failure	2.093	.324	41,72 5	<b>8.11</b>	4.30	15.30	<0.01



Σχήμα 2: Ιστόγραμμα συννοσηροτήτων: A. Simou et al., *Coexisting morbidity burden in elderly hospitalized patients with and without heart failure*, *Hellenic Journal of Cardiology*, <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2022.02.002>

## 5.6. Παράγοντες κινδύνου-Συννοσηρότητες

Πίνακας 3. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

Μεταβλητές Συννοσηρότητες (n, %)	Καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD*) με καρδιακή ανεπάρκεια  (N=104)	Καρδιαγγειακές παθήσεις χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια  (N=100)	P value
Ηλικία	81(75-86)	74(69-78)	<0.0001
Φύλο	44 (42.3%)	65 (65%)	0.24
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	133.5(123-141.5)	129.5(110.5-141)	0.399
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	78(68-90.5)	80(65.5-93)	0.831
Καρδιακή συχνότητα (bpm)**	78(70-107)	80(66.5-90)	0.120
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (%)	40(25-50)	40(35-50)	0.02
Αρτηριακή Υπέρταση	70 (67.3%)	82 (82%)	0.013
Στεφανιαία νόσος	46 (44.2%)	36 (36%)	0.25
Έμφραγμα μυοκαρδίου	34 (32.7%)	17 (17%)	0.01
Κολπική μαρμαρυγή	69 (66.4%)	28 (28%)	<0.0001
Σακχαρώδης διαβήτης	42 (40.4%)	26 (26%)	0.037
Δυσλιπιδαιμία	52 (50%)	73 (73%)	<0.0001
Αναιμία	67 (64.4%)	18 (18%)	<0.0001
Χρόνια νεφρική νόσος	73 (70.2%)	11 (11%)	<0.0001
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	33 (31.7%)	4 (4%)	<0.0001
Υπνική άπνοια	15 (14.4%)	0	<0.0001
Καρκίνος	12 (11.5%)	4 (4%)	0.045
Αριθμός συννοσηροτήτων	5(3-6)	3(2-4)	<0.0001

\*CVD: cardiovascular disease; \*\* bpm: beats per minute

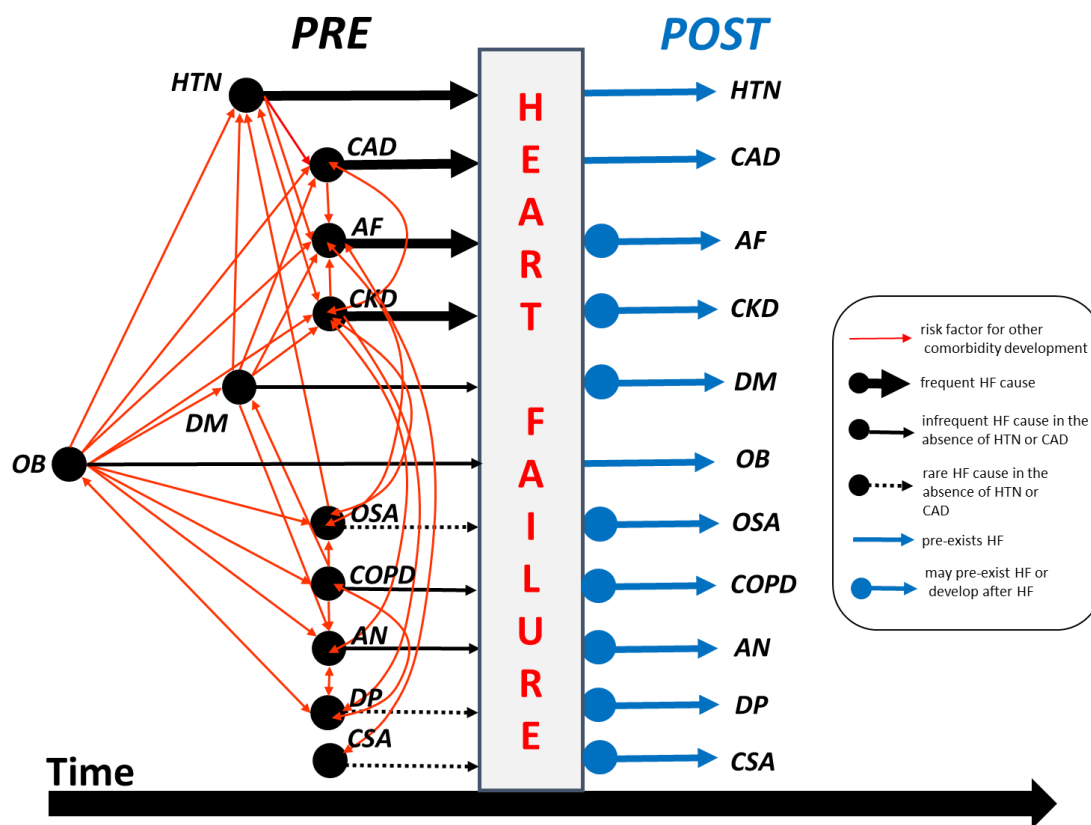
## 5.7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο επιπολασμός της ΚΑ αυξάνεται δραματικά στους ηλικιωμένους και η συχνότητα εμφάνισης της ΚΑ αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία. Η ηλικία αποτελεί έναν σημαντικό καθοριστικό παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών ασθενειών. (128) Στη μελέτη BiomarCaRE φάνηκε ότι η επίπτωση της ΚΑ ήταν χαμηλή πριν από την ηλικία των 60 ετών και αυξήθηκε σημαντικά μετά τα 60 έτη, με αποτέλεσμα ο κίνδυνος για ανάπτυξη ΚΑ να ήταν περίπου 38% στα 90 έτη. (129)

Διάφοροι μηχανισμοί συμβάλουν στην καρδιαγγειακή γήρανση καθώς και στην ανάπτυξη του φαινοτύπου της ΚΑ και της έκβασής της. Η παρούσα μελέτη συνέκρινε την συνεισφορά της καρδιακής ανεπάρκειας στην αύξηση της συχνότητας των συννοσηροτήτων σε ηλικιωμένους ασθενείς (> 65 ετών) που νοσηλεύονται για καρδιαγγειακή νόσο, συγκρίνοντας ασθενείς με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνει δραματικά τον δείκτη συννοσηρότητας (CM) σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο που έχουν ήδη υψηλό επιπολασμό πολυννοσηρότητας. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) συνήθως προϋπάρχουν της ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας (HF), αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι η ΚΑ αυτή κάθε αυτή είναι μια «γεννήτρια συννοσηροτήτων (comorbidities CM)».

Ο Braunstein et al το 2003 (130) σε μια μελέτη 122.630 ασθενών >65 ετών με ΚΑ μέσω ενός τυχαίου δείγματος 5% νοσηλευόμενων ασθενών στις Η.Π.Α., έδειξε ότι σχεδόν το 40% από αυτούς είχαν >5 μη καρδιακές συννοσηρότητες και η ομάδα αυτή αντιπροσώπευε το 81% του συνολικού αριθμού νοσηλευόμενων στο νοσοκομείο. >80% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι >65ετών και οι περισσότεροι πάσχουν από μια ή περισσότερες συννοσηρότητες που συμβάλλουν στην εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας και μπορεί να επηρεάσουν τη θεραπεία. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης με την ομάδα των ασθενών με ΚΑ να έχουν μέσο όρο 5 συννοσηρότητες ανά ασθενή. Οι παράγοντες κινδύνου όπως π.χ. η υπέρταση προηγούνται πάντα της ανάπτυξης ΚΑ και σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΚΑ. Συνοδά νοσήματα στην ΚΑ αποτελούν: η αρτηριακή

υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η παχυσαρκία, η χρόνια νεφρική νόσος, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, η κολπική μαρμαρυγή, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αναιμία και το κάπνισμα. Οι συννοσηρότητες: α) μπορεί να προηγούνται της ΚΑ (π.χ. στεφανιαία νόσος), β) να αναπτύσσονται μετά την ΚΑ (π.χ. κατάθλιψη) και γ) άλλες που προϋπάρχουν και ακολουθούν της ΚΑ (π.χ. κολπική μαρμαρυγή). Η χρονική συσχέτιση των συννοσηροτήτων με την εμφάνιση της ΚΑ ποικίλλει. Η χρονική σχέση των συννοσηροτήτων με το κλινικό σύνδρομο της ΚΑ και η επίδρασή τους στο καρδιαγγειακό σύστημα συμβάλλουν στη διαμόρφωση του φαινοτύπου της ΚΑ. (122)



Εικόνα 10: Comorbidities in Heart Failure. F. Triposkiadis, 2016

Στο παραπάνω σχήμα ο Triposkiadis et al το 2016 αποτύπωσε ακριβώς τη χρονική συσχέτιση των συννοσηροτήτων στην ΚΑ. Οι μη καρδιαγγειακές συννοσηρότητες (αναιμία, χρόνια νεφρική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, πνευμονικές παθήσεις, διαταραγμένη αναπνοή, παχυσαρκία και άλλες) μπορεί να επηρεάσουν την πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας μέσω κοινών παραγόντων κινδύνου ή μέσω κοινών παθοφυσιολογικών μονοπατιών. Ο αριθμός των μη καρδιαγγειακών

συννοσηροτήτων στην ΚΑ μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας στην ΚΑ (131) και προβλέπει τις νοσηλείες κάθε αιτίας ακόμα και την βραχυπρόθεσμη θνητότητα.

Οι σχέσεις μεταξύ των συννοσηροτήτων είναι συχνά πολύπλοκες. Ωστόσο, η συνύπαρξη των συννοσηροτήτων διέπεται από κοινά χαρακτηριστικά, όπως: 1) κοινό γενετικό υπόβαθρο, με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η συσταλτική μυοκαρδιακή λειτουργία, 2) αλληλεπιδράσεις της νόσου (a disorder directly causes another), 3) κοινή αιτία και 4) διαφορετικά συστηματικά σφάλματα. (132)

Κλινικές μελέτες και πειραματικές παρατηρήσεις έχουν δείξει ότι η εξέλιξη της ΚΑ οδηγείται, τουλάχιστον εν μέρει, από τη συνεχή ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (SNS), το οποίο εμφανίζεται πολύ νωρίς κατά τη διάρκεια της νόσου, αλλά και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) που οδηγεί σε αυξημένη κατακράτηση αλατιού και νερού μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Βραχυπρόθεσμα, αυτά τα «νευροορμονικά» συστήματα προκαλούν μια σειρά από αλλαγές στην καρδιά, τα νεφρά και τα αγγεία που αποσκοπούν στη διατήρηση της καρδιαγγειακής ομοιόστασης. Ωστόσο, με τη χρόνια ενεργοποίηση, αυτοί οι μηχανισμοί οδηγούν σε αιμοδυναμικό στρες και ασκούν επιβλαβείς επιδράσεις στην καρδιά και την κυκλοφορία. Η νευροορμονική ενεργοποίηση είναι πλέον γνωστό, ότι είναι ένας από τους σημαντικότερους μηχανισμούς που διέπουν την εξέλιξη της ΚΑ. Η υπόθεση της «νευροορμονικής ενεργοποίησης» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Packer το 1992 και βασίζεται στο γεγονός ότι η εξέλιξη της νόσου προκαλείται από τις επιβλαβείς επιπτώσεις της παρατεταμένης νευροορμονικής ενεργοποίησης στην καρδιά και την κυκλοφορία. Για να αντισταθμιστούν οι επιπτώσεις του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) την κατακράτηση νατρίου και νερού, συνήθως ενεργοποιούνται διάφοροι μηχανισμοί. Το νατριουρητικό πεπτίδιο του καρδιακού κόλπου και το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο είναι από τις σημαντικότερες «αντιρροπιστικές» ορμόνες του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS).

Οι ασθενείς με ΚΑ έχουν αυξημένη χημειουαισθησία στην υποξία και την υπερκαπνία και ενισχυμένη εργοφλεξική δράση (δηλαδή ενισχυμένη ευαισθησία στις

μεταβολικές επιδράσεις της μυϊκής εργασίας). Η αυξημένη χημειοευαισθησία σχετίζεται με αυξημένη νευροορμονική ενεργοποίηση, επιδείνωση της λειτουργικής ικανότητας και μειωμένη επιβίωση. (133)

Η παρατεταμένη νευροορμονική ενεργοποίηση οδηγεί σε μια σειρά κυτταρικών και μοριακών αλλαγών στην καρδιά που συμβάλλουν άμεσα στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας (LV). Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι τα ανθρώπινα καρδιακά μυοκύτταρα που εμφανίζουν ανεπάρκεια, υφίστανται μια σειρά από σημαντικές βιολογικές αλλαγές που μπορεί να οδηγήσουν σε προοδευτική απώλεια της συστολικής λειτουργίας. Η χρόνια προφλεγμονώδης κατάσταση είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της γήρανσης και αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ηλικιωμένους. (134) Τα ηλικιωμένα καρδιομυοκύτταρα παρουσιάζουν ανωμαλίες στη μιτοχονδριακή δομή που οδηγούν στη γήρανσή τους. Αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση στα καρδιακά μυοκύτταρα που εμφανίζουν ανεπάρκεια μπορούν να προκληθούν από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της νευροορμονικής ενεργοποίησης και έκθεσης σε μηχανικό στρες, των προφλεγμονωδών κυτοκινών και των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, τα οποία συλλογικά οδηγούν σε μειωμένη συστολή των μυοκυττάρων.

Η γήρανση σχετίζεται με την ανάπτυξη μυοκαρδιακής ίνωσης με αποτέλεσμα την επακόλουθη καρδιακή δυσλειτουργία και την αύξηση κινδύνου εμφάνισης ΚΑ. (135) Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) είναι ένα ισχυρό ερέθισμα για την μυοκαρδιακή ίνωση. Η γήρανση επηρεάζει και την αορτή προκαλώντας σκλήρυνση, διαστολή και επιμήκυνσή της. Μια σκληρή αορτή μεταδίδει μεγαλύτερη παλμική ενέργεια στη μικροκυκλοφορία, που μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη των περιφερικών οργάνων. (136)

Σε αυτή τη μελέτη, μόνο ο επιπολασμός των συννοσηροτήτων που παρουσιάζουν αμοιβαία αλληλεπίδραση με την ΚΑ (κολπική μαρμαρυγή, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική νόσος, πνευμονική νόσο, αναιμία, υπνική άπνοια και καρκίνος) ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με εκείνους τους ασθενείς χωρίς ΚΑ, ενώ ο επιπολασμός των συννοσηροτήτων που παρουσιάζει μονόδρομη αλληλεπίδραση, με προϋπάρχουσα ανάπτυξη καρδιακής

ανεπάρκειας (υπέρταση και στεφανιαία νόσος), δεν ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια. Το εύρημα αυτό υποστηρίζει περαιτέρω τον ρόλο της ΚΑ ως «γεννήτρια συννοσηροτήτων (CM)».

Η ΚΜ δεν είναι μόνο μια αιτία αλλά και συνέπεια της ΚΑ. Στη μελέτη μας η ΚΜ είχε ποσοστό 66,4% στην ομάδα ασθενών με καρδιαγγειακές παθήσεις και ΚΑ, γεγονός που ενισχύει το εύρημα ότι η ΚΑ είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη της ΚΜ, με έως και βλάπεια αύξηση του κινδύνου όπως παρατηρήθηκε και στη μελέτη Framingham. (87)

Η πιο συχνή αιτία της αναιμίας στην ΚΑ είναι η ανεπάρκεια σιδήρου η οποία μπορεί επίσης να είναι παρούσα και σε μη αναιμικούς ασθενείς με ΚΑ και συχνά συνυπάρχει με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Στη μελέτη μας αντίστοιχα οι ασθενείς με ΚΑ είχαν υψηλό ποσοστό (64,4%) αναιμίας έναντι των ασθενών χωρίς ΚΑ (18%). Στη μελέτη CONFIRM-HF η θεραπεία με σίδηρο σε ασθενείς με ΚΑ παράτεινε την απόσταση στην 6-λεπτη δοκιμασία βάρδισης στις 24 εβδομάδες και συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου νοσηλείας για επιδείνωση της ΚΑ. (137)

Ο επιπολασμός του ΣΔ κυμαίνεται από 10% έως 30% στα εξωτερικά ιατρεία και 40% σε νοσηλευμένους ασθενείς με ΚΑ. (138) Το εύρημα αυτό έρχεται σε πλήρη συμφωνία με την παρούσα μελέτη, η οποία δείχνει ότι οι ασθενείς με ΚΑ είχαν ποσοστό 40,4% ΣΔ έναντι των ασθενών χωρίς ΚΑ οι οποίοι κατέγραψαν ποσοστό (26%). Ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΚΑ. Από την άλλη πλευρά, η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LV) είναι ένα κοινό εύρημα των διαβητικών ασθενών. Οι ασθενείς με ΣΔ είναι 2-5 φορές περισσότεροι πιθανόν να αναπτύξουν ΚΑ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό σύμφωνα με τη μελέτη Framingham. (139)

Όσον αφορά τις μακροπρόθεσμες προγνωστικές επιπτώσεις της συνύπαρξης του ΣΔ και της ΚΑ, δεδομένα από το ESC-HFA Registry (140) ανέδειξαν υψηλότερη αθροιστική επίπτωση (θάνατος από όλες τις αιτίες, καρδιαγγειακός θάνατος και νοσηλεία για την επιδείνωση ΚΑ) στους εξωτερικούς ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ακόμη και μετά τη διόρθωση για πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώθηκαν από πρόσφατη μετα-

ανάλυση του Dauriz et al το 2017, συμπεριλαμβανομένων 381.725 ασθενών με AHF και CHF. (141) Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι η συνύπαρξη ΣΔ και ΚΑ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο με ποσοστό 30% θανάτου από όλες τις αιτίες και 35% αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου και νοσηλείας κατά τη διάρκεια 3-ετούς παρακολούθησης. Οι ασθενείς με ΚΑ που έχουν ΣΔ έχουν συχνότερες νοσηλείες ΚΑ, χαμηλότερη ποιότητα ζωής και υψηλότερη θνησιμότητα από τους ασθενείς με ΚΑ χωρίς ΣΔ. (142-144). Σε μια μελέτη παρατήρησης οξείας ΚΑ (AHF) του Parissis JT et al το 2012, οι ασθενείς με ΣΔ έτειναν να παρουσιάζουν πιο συχνά οξύ πνευμονικό οίδημα ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ΣΔ. (145) Η καταγραφή OPTIMIZE-HF έδειξε ότι οι ασθενείς με ΣΔ και με οξεία ΚΑ (AHF) είχαν μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής και αυξημένο βραχυπρόθεσμο κίνδυνο για επανεισαγωγή στο νοσοκομείο, αλλά παρόμοια ενδονοσοκομειακή και βραχυπρόθεσμη θνησιμότητα. (146) Ο ΣΔ συσχετίστηκε με αυξημένη νοσηλεία με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά όχι με θνησιμότητα από όλα τα αίτια στη μελέτη EVEREST. Ωστόσο, άλλες καταγραφές οξείας ΚΑ (AHF) έχουν προτείνει ότι οι ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας. (145, 147)

Ο επιπολασμός της ΧΝΝ είναι υψηλός σε ασθενείς με ΚΑ. Στη μελέτη μας το ποσοστό των ασθενών με ΧΝΝ και ΚΑ ήταν πάρα πολύ υψηλό (70,2%) έναντι των ασθενών χωρίς ΚΑ (11%) γεγονός που αποδεικνύει ότι η ΧΝΝ θεωρείται ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΚΑ.

Όλες οι αλλαγές του καρδιο-νεφρικού άξονα σε ένα χρόνια περιβάλλον, συμβάλλουν στο να επιδεινώσουν την πρόγνωση της ΚΑ προκαλώντας συχνή νοσηλεία και θνησιμότητα. Τόσο η ΧΝΝ όσο και η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (WRF) σε οξεία (AHF) και χρόνια ΚΑ (CHF) σχετίζονται με κακή πρόγνωση. (148) Στοιχεία που αντλήθηκαν από το μητρώο ADHERE αποκάλυψε ότι οι μισοί από τους ασθενείς με οξείας ΚΑ (AHF) είχαν τουλάχιστον μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Η ΧΝΝ επηρεάζει τη χρήση βασικών φαρμάκων σε ασθενείς με ΚΑ και περιπλέκει διαχείρισή τους.

Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς με ΧΑΠ και ΚΑ κατέγραψαν υψηλό ποσοστό (31,7%) έναντι των ασθενών χωρίς ΚΑ οι οποίοι κατέγραψαν ποσοστό μόνο (4%). Το εύρημα αυτό υποστηρίζει ότι η ΧΑΠ θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΚΑ. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ΧΑΠ



παρουσιάζουν περισσότερες συννοσηρότητες και χαμηλότερη παραγωγική ικανότητα για άσκηση. (149) Στη μελέτη Euro Heart Failure, ο επιπολασμός των αναπνευστικών ασθενών ήταν 24-50% στο Βορρά, 17-33% στη Δύση, 17-70% στην Κεντρική Ευρώπη και 20-52% στις μεσογειακές χώρες. (150) Οι ασθενείς με ΚΑ και ΧΑΠ έχουν υψηλότερη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες σε διάστημα 5 ετών σε σύγκριση με εκείνους που δεν έχουν ΧΑΠ. (92) Η συνύπαρξη της ΧΑΠ με ΚΑ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας τόσο στην χρόνια (CHF) (151) όσο και στην οξεία ΚΑ (AHF). (152)

Το σύνδρομο της διαταραγμένης αναπνοής (SDB) μπορεί να ταξινομηθεί σε αποφρακτική άπνοια ύπνου (OSA) ή κεντρική άπνοια ύπνου (CSA) με ή χωρίς την αναπνοή Τσέιν-Στόουκς (CSB). Η αποφρακτική άπνοια κατά τον ύπνο OSA (Obstructive Sleep Apnea) χαρακτηρίζεται από υποάπνοιες και άπνοιες (διακοπή της αναπνοής για τουλάχιστον 10s) παρά την προσπάθεια για σταθερή αναπνοή. Η κεντρική άπνοια ύπνου (CSA) χαρακτηρίζεται από άπνοιες και υποάπνοιες εν απουσία της αναπνευστικής προσπάθειας και η αναπνοή Τσέιν-Στόουκς (CSB) από κύκλους με αυξομειώσεις περιοδικής αναπνοής διάρκειας τουλάχιστον 10 λεπτών. Στη μελέτη μας μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ΚΑ είχαν υπνική άπνοια με ποσοστό (14,4%) έναντι των ασθενών χωρίς ΚΑ που κατέγραψαν μηδενικό ποσοστό (0%). Η παρουσία SDB έχει συσχετιστεί με δυσμενή πρόγνωση στη χρόνια και οξεία ΚΑ (153), ενώ ο OSA και CSA σχετίζονται με αυξημένες επανεισαγωγές λόγω ΚΑ. (154, 155) Το ποσοστό των ηλικιωμένων ασθενών με υπνική άπνοια και ΚΑ στην μελέτη μας ήταν 14,4% ενώ στους ασθενείς χωρίς ΚΑ ήταν μηδέν (0%).

Ένα τεράστιο πρόβλημα της Δυτικής κοινωνίας είναι η αντιστροφή της δημογραφικής πυραμίδας με την αύξηση του πληθυσμού των ηλικιωμένων. Τα τελευταία χρόνια, μαζί με τη γήρανση του πληθυσμού, έχει αναφερθεί σημαντική αύξηση του επιπολασμού του καρκίνου και της ΚΑ. (156) Οι ασθενείς που πάσχουν από ΚΑ έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου (οι ασθενείς που πάσχουν από ΚΑ φέρουν 68% υψηλότερο κίνδυνο διάγνωσης καρκίνου) και η πρόγνωσή τους είναι χειρότερη σε σύγκριση με καρκινοπαθείς χωρίς ΚΑ. (157) στη μελέτη μας ποσοστό 11,5% των ασθενών με ΚΑ είχαν καρκίνο έναντι των ασθενών χωρίς ΚΑ οι οποίοι κατέγραψαν ποσοστό 4%.

Η ΚΑ αντιπροσωπεύει μια αυξανόμενη επιβάρυνση για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης σε όλο τον κόσμο. Η έγκαιρη αναγνώριση και διαχείριση των συννοσηροτήτων είναι υψίστης σημασίας σε όλο το φάσμα της ΚΑ, από το στάδιο Α ΚΑ έως την καρδιομυοπάθεια τελικού σταδίου. Η διαχείριση συννοσηρότητας στην ΚΑ απαιτεί στενή συνεργασία μεταξύ παρόχων και διαμόρφωση θεραπευτικών σχεδίων που συνάδουν με τις αξίες και τις προτιμήσεις των ασθενών. Μέσω συντονισμένων προσπαθειών με αυτούς τους μηχανισμούς, η κατάλληλη διαχείριση των συννοσηροτήτων έχει συσχετιστεί με την περαιτέρω βελτίωση της ποιότητας ζωής και των κλινικών αποτελεσμάτων στη χρόνια ΚΑ.

Συμπερασματικά, η καρδιαγγειακή γήρανση οδηγεί σε προοδευτική διαταραχή της δομής και επιδείνωση της λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος. Τα μιτοχόνδρια είναι οι κεντρικοί ελεγκτές στη διαδικασία της γήρανσης. Παράγοντες κινδύνου/συννοσηρότητες πέραν της καρδιαγγειακής γήρανσης προωθούν την ΚΑ.

Η τροποποίηση του τρόπου ζωής μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ και θα πρέπει να εφαρμόζεται από την παιδική ηλικία.

## **5.8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η πολυνοσηρότητα ήταν συχνή σε νοσηλευόμενους ηλικιωμένους ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια (HF). Ωστόσο, η καρδιακή ανεπάρκεια συσχετίστηκε με μια περαιτέρω δραματική αύξηση του δείκτη συννοσηροτήτων (CM), υποδεικνύοντας ότι η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια «γεννήτρια συννοσηροτήτων (CM)». Η πρόληψη της ανάπτυξης συννοσηροτήτων στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένας εύλογος στόχος θεραπείας που αξίζει περαιτέρω διερεύνηση.



Correspondence

## Coexisting morbidity burden in elderly hospitalized patients with and without heart failure

ABSTRACT

**Keywords:**  
Aging  
coexisting morbidities  
burden  
heart failure  
cardiovascular

**Introduction:** Aging, cardiovascular disease (CVD), and heart failure (HF) increase the coexisting morbidity (CM) burden. This study compared the contribution of HF with this increase in elderly patients hospitalized for CVD by comparing patients with and without HF.

**Methods:** Consecutive patients aged >65 years, hospitalized with CVD, were included (104 with and 100 without HF). The prevalence of 10 common CM (hypertension, coronary artery disease, atrial fibrillation, diabetes, dyslipidemia, anemia, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, sleep apnea, and cancer) was examined. The CM burden was assessed with the CM index (number of CM/patient) and multimorbidity ( $\geq 2$  CM/patient).

**Results:** The CM index was significantly higher [5 (3-6) vs. 3 (2-4),  $p < 0.0001$ ], whereas multimorbidity [94.2% vs. 86%,  $p = 0.06$ ] marginally higher in CVD patients with HF than those without HF. Ordinal regression with test of proportional lines revealed that in CVD patients with HF, the odds for a high CM index were approximately 8 times higher compared with CVD patients without HF, given that age and LVEF were held constant.

**Conclusion:** HF development was associated with a dramatic increase in the CM index in elderly patients with CVD who already have a high prevalence of multimorbidity.

© 2022 Hellenic Society of Cardiology. Publishing services by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### 1. Introduction

The global population is aging rapidly. Several epidemiological studies report an association between the aging population and the development of coexisting morbidities (CM),<sup>1</sup> and therefore, elderly individuals of the community exhibit a high prevalence of multimorbidity.<sup>1,2</sup> In addition, CM is common in patients with cardiovascular disease (CVD),<sup>3</sup> especially in those with heart failure (HF).<sup>4</sup> HF is a "disease of the elderly" and closely follows the increase in global aging demographics.<sup>5</sup> This study compared the contribution of HF with the CM burden in elderly patients (>65 years) hospitalized for CVD by comparing patients with and without HF.

### 2. Methods

Consecutive patients ( $n = 204$ ) aged >65 years, hospitalized in a tertiary hospital located in central Greece for CVD, between September 2019 and January 2020 were included. Patients aged

<65 years, de novo HF, and those unable to provide information about their medical history were excluded from the study. This study conforms to the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the institutional review committee. All patients provided written informed consent.

An evaluation of the patients within 24 h from admission included clinical examination, laboratory blood tests, and echocardiography. The left ventricular (LV) ejection fraction (LVEF) was calculated with the use of two-dimensional echocardiography by implementing the biplane method of disk summation technique.<sup>6</sup>

Patients with CVD were required to have a clinical and laboratory evidence of CVD. HF was defined by the presence of signs and symptoms of HF plus a plasma level of NT-proBNP  $\geq 125$  pg/ml.<sup>7</sup>

The CM burden was assessed with the CM index (number of CM/patient) and multimorbidity ( $\geq 2$  CM/patient).<sup>1</sup>

#### 2.1. Statistical methods

Continuous variables are summarized as median and interquartile range, whereas categorical variables are summarized as frequencies and percentages. The Kruskal-Wallis test and Fisher's exact test were used for comparisons of continuous and categorical variables, respectively. Potential predictors affecting the CM index (age, LVEF, and presence of HF) were examined with ordinal logistic

**Abbreviations:** CM, coexisting morbidity; CVD, cardiovascular disease; HF, heart failure; LV, left ventricular; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; SNS, sympathetic nervous system.

Peer review under responsibility of Hellenic Society of Cardiology.

<https://doi.org/10.1016/j.hjc.2022.02.002>

1109-9666/© 2022 Hellenic Society of Cardiology. Publishing services by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Please cite this article as: A. Simou, A. Xanthopoulos, G. Giamouzis et al., Coexisting morbidity burden in elderly hospitalized patients with and without heart failure, Hellenic Journal of Cardiology, <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2022.02.002>

**Table 1**  
Baseline characteristics of the study population.

Variable	Heart failure group (N = 104)	Control group (N = 100)	P value
Age	81 (75-86)	74 (69-78)	<0.0001
Males	44 (42.3%)	65 (65%)	0.24
Systolic blood pressure (mmHg)	133.5 (123-141.5)	129.5 (110.5-141)	0.399
Diastolic blood pressure (mmHg)	78 (68-90.5)	80 (65.5-93)	0.831
Heart Rate (bpm)*	78 (70-107)	80 (66.5-90)	0.120
Left ventricular ejection fraction (%)	40 (25-50)	40 (35-50)	0.02
Hypertension	70 (67.3%)	82 (82%)	0.013
Coronary Artery Disease	46 (44.2%)	36 (36%)	0.25
Myocardial Infarction	34 (32.7%)	17 (17%)	0.01
Atrial Fibrillation	69 (66.4%)	28 (28%)	<0.0001
Diabetes Mellitus	42 (40.4%)	26 (26%)	0.037
Dyslipidemia	52 (50%)	73 (73%)	<0.0001
Anemia	67 (64.4%)	18 (18%)	<0.0001
Chronic Kidney Disease	73 (70.2%)	11 (11%)	<0.0001
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	33 (31.7%)	4 (4%)	<0.0001
Sleep Apnea	15 (14.4%)	0	<0.0001
Cancer	12 (11.5%)	4 (4%)	0.045
Number of coexisting morbidities	5 (3-6)	3 (2-4)	<0.0001

\*: bpm: beats per minute.

regression and the test of parallel lines. Odds ratios (OR) generated from the regression analysis are presented along with 95% confidence intervals (CI). P values are reported from two-sided tests at the 5% significance level. All analyses were performed with IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0.1, Armonk, NY: IBM Corp.

### 3. Results

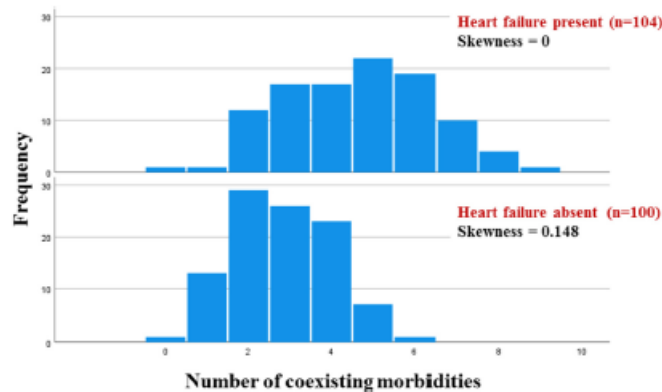
The baseline characteristics of the two study groups are summarized in Table 1. Fig. 1 shows the frequency distribution of CM in patients with and without HF. The histogram in CVD patients with HF had a symmetrical distribution, whereas CVD patients without HF were skewed to the right, predominantly because of the significantly higher CM index in the former [5 (3-6) vs. 3 (2-4),  $p < 0.0001$ , respectively]. In contrast, the prevalence of multimorbidity was only marginally higher in CVD patients with HF than those without HF [98/104 (94.2% vs. 86/100 (86%),  $p = 0.06$ ].

The presence of HF increased the odds for a high CM index by approximately 8 times compared with CVD patients without HF [OR = 8.11, 95% CI (4.30-15.30),  $p < 0.01$ ], given that age [OR = 1.00, 95% CI (0.96-1.037),  $p = 0.898$ ] and LVEF [OR = 1.02, 95% CI (0.99-1.041),  $p = 0.119$ ] were held constant.

### 4. Discussion

This study demonstrated that HF development dramatically increases the CM index in elderly patients with CVD who already have a high prevalence of multimorbidity. Considering that CVD usually preexists HF development, this finding suggests that HF per se is a "CM generator."

The co-occurrence of CM can arise through different routes (i.e., shared genetic background, disease interactions, common cause, and different biases).<sup>8</sup> In this study, only the prevalence of CM that exhibits a reciprocal interaction with HF (atrial fibrillation, diabetes mellitus, chronic kidney disease, pulmonary disease, anemia,



**Figure 1.** Histograms of coexisting morbidities in hospitalized elderly (>65 years) patients with cardiovascular disease (CVD). The histogram in CVD patients with heart failure had a symmetrical distribution, whereas in CVD patients without heart failure was skewed to the right predominantly due to the significantly higher coexisting morbidity index (number of coexisting morbidities/patient) in the former.

Please cite this article as: A. Simou, A. Xanthopoulos, G. Giamouzis et al., Coexisting morbidity burden in elderly hospitalized patients with and without heart failure, Hellenic Journal of Cardiology, <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2022.02.002>

sleep apnea, and cancer) was higher in CVD patients with HF than those without HF, whereas the prevalence of CM exhibiting one-way interaction, always preexisting HF development (hypertension and coronary artery disease), was not higher in CVD patients with HF. This finding further supports the role of HF as a "CM generator."

The two major features of HF are the perturbed cardiovascular hemodynamics and the neurohormonal overactivity.<sup>3</sup> Neurohormonal overactivity includes the activation of the sympathetic nervous system (SNS) and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS).<sup>10,11</sup>

HF is an insulin-resistant (IR) state predisposing to diabetes mellitus (cardiogenic diabetes). IR results from several factors including impaired cardiac innervation and RAAS overactivity.<sup>12</sup> Renal involvement in HF comprises hemodynamic perturbations as well as interactions between neurohormones, inflammatory processes, and metabolic derangements.<sup>13</sup> Finally, it has been suggested that HF may be a risk factor for cancer, attributed to SNS and RAAS overactivity.<sup>14</sup>

The major study limitation is that neither hemodynamics nor neurohormonal activity was evaluated in this study.

## 5. Conclusions

Multimorbidity was frequent in hospitalized elderly CVD patients with and without HF. However, HF was associated with a further dramatic increase in the CM index, indicating that HF is a "CM generator."

## Funding

None.

## Conflict of interest

None regarding the present work.

## References

- Mamngoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10(4):430–439.
- Barnett K, Mercer SW, Noubary M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37–43.
- Buddeke J, Bots ML, van Di I, et al. Comorbidity in patients with cardiovascular disease in primary care: a cohort study with routine healthcare data. *Br J Gen Pract*. 2019;69(683):e398–e406.
- Tripodaki F, Giamouzis G, Parisis J, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):744–758.
- Tripodaki F, Xanthopoulos A, Butler J. Cardiovascular Aging and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(6):804–813.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39 e14.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200.
- Bagley SC, Sirota M, Chen R, Butte AJ, Altman RB. Constraints on Biological Mechanism from Disease Comorbidity Using Electronic Medical Records and Database of Genetic Variants. *PLoS Comput Biol*. 2016;12(4):e1004885.
- Hsu S, Fang JC, Borlaug BA. Hemodynamics for the Heart Failure Clinician: A State-of-the-Art Review. *J Card Fail*. 2022;28(1):133–148.
- Badrov MB, Mak S, Floras JS. Cardiovascular Autonomic Disturbances in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2021;37(4):609–620.
- Hartup J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):30–38.
- Tripodaki F, Xanthopoulos A, Bargiata A, et al. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *J Clin Med*. 2021;10(16).
- Savira F, Magaye R, Ilew D, et al. Cardiomental syndrome: Multi-organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature. *Br J Pharmacol*. 2020;177(13):2906–2922.
- Cai H, Men H, Cao P, Zheng Y. Mechanism and prevention strategy of a bidirectional relationship between heart failure and cancer (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(6):1463.

Anthi Simou, Andrew Xanthopoulos, Grigorios Giamouzis  
Department of Cardiology, University General Hospital of Larissa,  
Larissa, Greece

Dimitrios Papagiannis  
Public Health and Vaccines Lab., Department of Nursing—School of  
Health Sciences, University of Thessaly, Larissa, Greece

Apostolos Dimos, Dimitrios Economou, John Skoularigis,  
Filippos Tripodaki\*  
Department of Cardiology, University General Hospital of Larissa,  
Larissa, Greece

\* Corresponding author. Filippos Tripodaki, MD, FESC, FACC,  
FHFA, Professor of Cardiology, University of Thessaly, Larissa  
University Hospital, PO Box 1425, 411 10 Larissa, Greece. Tel: +30  
2413502821, 2413502823 Fax: +302413501281.  
E-mail address: ftripodaki@gmail.com (F. Tripodaki).

5 January 2022  
Available online xxx

Please cite this article as: A. Simou, A. Xanthopoulos, G. Giamouzis et al., Coexisting morbidity burden in elderly hospitalized patients with and without heart failure, *Hellenic Journal of Cardiology*, <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2022.02.002>

## 6. ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Έγκριση διδακτορικής διατριβής του Τμήματος Ιατρικής, Σχολής Επιστημών Υγείας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.



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



ΒΙΟΠΟΛΙΣ, 41500 Λάρισα Τηλ. 2410685701, 5591 Fax 2410685546  
www.med.uth.gr g-med@med.uth.gr

Λάρισα 01.10.2019  
Αρ. πρωτ.: 5728

**Προς κ.κ.:**

1. Φ. Τρυποσκιάδη, Καθηγητή ΤΙ ΠΘ (επιβλέποντα)
2. Ι. Σκουλαρίγκη, Καθηγητή ΤΙ ΠΘ
3. Γ. Γιαμούζη, Επίκ. Καθηγητή ΤΙ ΠΘ

**Κοινοποίηση:**

κα Ανθή Σίμου  
Υποψήφια Διδάκτορα ΤΙ ΠΘ

**ΘΕΜΑ: Ορισμός Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής εκπόνησης  
Διδακτορικής Διατριβής**

Σας ενημερώνουμε ότι η Συνέλευση του Τμήματος Ιατρικής, κατά την 17/18.09.2019 συνεδρίασή της, αποφάσισε την εκπόνηση διδακτορικής διατριβής από την κα Ανθή Σίμου, με θέμα: «Συνοδά μη καρδιολογικά νοσήματα σε ηλικιωμένους νοσηλευόμενους καρδιοπαθείς: η επίδραση της καρδιακής ανεπάρκειας» και τον ορισμό σας ως μέλους της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής.

Η ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ  
ΑΡΕΤΗ ΚΟΝΤΟΠΙΑΝΝΗ

\*Η υπογραφή έχει τεθεί στο πρωτότυπο που βρίσκεται στο αρχείο του Τμήματος.

**Έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Εσωτερική Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.**



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



ΒΙΟΠΟΛΙΣ, 41500 Λάρισα Τηλ. 2410685703, 5591 Fax 2410685546  
[www.med.uth.gr](http://www.med.uth.gr) [g-med@med.uth.gr](mailto:g-med@med.uth.gr)

Λάρισα 02.12.2019

Αρ. πρωτ.: 49

Η Εσωτερική Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κατά την 4η/02.12.2019 συνεδρίασή της έκρινε ότι πληρούνται όλα τα θέματα Ηθικής και Δεοντολογίας και ενέκρινε τη διεξαγωγή της έρευνας στο πλαίσιο Διδακτορικής Διατριβής, με θέμα: «Συνοδά μη καρδιολογικά νοσήματα σε ηλικιωμένους νοσηλευόμενους καρδιοπαθείς: η επίδραση της καρδιακής ανεπάρκειας», από την κα Ανθή Σίμου.

**Η Επιτροπή Ηθικής & Δεοντολογίας του Τμήματος Ιατρικής**

**Ο Πρόεδρος**

**Τα μέλη**

Γεώργιος Βασιλόπουλος Καθηγητής Παθ. - Αιματολογίας  
Ζωή Νταϊλιάνη Καθηγήτρια Ορθοπαιδικής

Παναγιώτης Λιάκος Αναπλ. Καθηγητής Ιατρ. Βιοχημείας



**Έγκριση διδακτορικής διατριβής από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.**



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ  
5<sup>η</sup> ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ &  
ΣΤΕΡΕΑΣ ΕΛΛΑΔΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ  
ΛΑΡΙΣΑΣ  
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΗΣ - ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ  
ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ: ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ  
ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ**

**ΜΕ ΑΠΟΔΕΙΚΤΙΚΟ ΕΠΙΔΟΣΗΣ  
ΑΔΙΑΒΑΘΜΗΤΟ  
Λάρισα,  
Αριθμ. πρωτ.: 46693**

**ΚΟΙΝΟ**

**ΠΡΟΣ: : κ. Α. Σίμου,**

Π.Γ.Ν. ΛΑΡΙΣΑΣ  
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 46693  
ΗΜΕΡΙΑ: 05/11/2019



Ταχ. Διεύθυνση : Περιοχή Μεζούρλο, Τ.Θ. 1425  
Ταχ. Κώδικας : 41110  
Πληροφορίες : Καραγγέλη Μαρία  
Τηλέφωνο : 2413502764  
Τηλεμοιρασία : 2410670248  
Ηλ. Διεύθυνση : epistimoniko@gmail.com

**ΘΕΜΑ : Διαβίβαση απόφασης του Επιστημονικού Συμβουλίου.  
ΣΧΕΤ. : Η από 09-10-19 αίτησή σας.**

Σας διαβιβάζουμε την αριθ. 17/18<sup>ης</sup>/29-10-2019 απόφαση του Επιστημονικού Συμβουλίου, με θέμα:  
«Έγκριση εκπόνησης διδακτορικής διατριβής με τίτλο “Συνοδά μη καρδιολογικά νοσήματα σε ηλικιωμένους  
νοσηλεύομενους καρδιοπαθείς: η επίδραση της καρδιακής ανεπάρκειας”», για τις δικές σας ενέργειες.  
Παραμένουμε στη διάθεσή σας για οποιαδήποτε περαιτέρω διευκρίνιση.

**Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ Ε.Σ.**

**Καθηγητής Ε. ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ**

Θεωρήθηκε για την ακρίβεια

Ο προϊστάμενος της Γραμματείας



ΕΠΡΟΫΠΟΘΕΤΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ  
ΔΕ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΩΝ ΓΡΑΜΜΑΤΕΩΝ



## ΦΟΡΜΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

### «Συνοδά μη καρδιολογικά νοσήματα σε ηλικιωμένους (>65 ετών) νοσηλευόμενους καρδιοπαθείς: η επίδραση της καρδιακής ανεπάρκειας».

Όνοματεπώνυμο:.....

Ημερομηνία Εισαγωγής:.....

Τηλέφωνα:.....

Φύλο: Α  Γ  Ηλικία (>65 ετών): ..... Ημερ/νία Γέννησης: .....

Ζωτικά Εισαγωγής: ΣΑΠ:..... ΔΑΠ:..... Σφίξεις:.....

Ύψος: .....

Βάρος: .....

Ιστορικό Υπέρτασης: Ναι  Όχι

Ιστορικό Εμφράγματος Μυοκαρδίου: Ναι  Όχι

Στεφανιαία Νόσος: Ναι  Όχι

Ca: Ναι  Όχι

RDW εισαγωγής: .....

NTproBNP:.....

Score: .....

NYHA: .....

LVEF: .....

#### ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ:

Σακχαρώδης Διαβήτης: Ναι  Όχι

Δυσλιπιδαιμία: Ναι  Όχι

Αναιμία: Ναι  Όχι

ΧΑΠ: Ναι  Όχι

Υπνική Άπνοια: Ναι  Όχι

Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια: Ναι  Όχι

GFR=.....

## 7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Τρυποσκιάδης Φ. ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ. Αθήνα: Λαγός Δημήτριος; 2016. σελ. 951.
2. Cheitlin MD ZD. Cardiovascular diseases in the elderly. In Heart Disease. 6th Edition, 2001, Saunders Company. 2019-37. 2001.
3. Song P, Chen Y. Public policy response, aging in place, and big data platforms: Creating an effective collaborative system to cope with aging of the population. Biosci Trends. 2015;9(1):1-6.
4. Arabi Z, Aziz NA, Abdul Aziz AF, Razali R, Wan Puteh SE. Early Dementia Questionnaire (EDQ): a new screening instrument for early dementia in primary care practice. BMC Fam Pract. 2013;14:49.
5. WHO. The global burden of disease 2004 update. Geneva: World Health Organization .[http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/).
6. Beauchet O, Launay CP, Merjagnan C, Kabeshova A, Annweiler C. Quantified self and comprehensive geriatric assessment: older adults are able to evaluate their own health and functional status. PLoS One. 2014;9(6):e100636.
7. WHO: Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project. who.int. Ανακτήθηκε στις 17 Αυγούστου 2020.
8. Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project. who.int. Ανακτήθηκε στις 24 Αυγούστου 2020.
9. Provisional guidelines on standard international age classification (PDF). United Nations. 1982. Ανακτήθηκε στις 24 Αυγούστου 2020.
10. ΕΓΚΥΚΛΟΠΑΙΔΕΙΑ ΠΑΠΥΡΟΣ ΛΑΡΟΥΣ ΜΠΡΙΤΑΝΝΙΚΑ. 26ος. Ελλάδα: Εκδοτικός Όμιλος Πάπυρος; 1996. σελ. 355.
11. Ελληνική γεροντολογική και γηριατρική εταιρεία. gerontology.gr. Ανακτήθηκε στις 24 Αυγούστου 2020.
12. Ελληνική εταιρεία μελέτης και έρευνας της γήρανσης (EEMEG). eemeg.gr. Ανακτήθηκε στις 24 Αυγούστου 2020.
13. Oliver D, Daly F, Martin FC, McMurdo ME. Risk factors and risk assessment tools for falls in hospital in-patients: a systematic review. Age Ageing. 2004;33(2):122-30.
14. Cauley JA, Dorman JS, Ganguli M. Genetic and aging epidemiology. The merging of two disciplines. Neurol Clin. 1996;14(2):467-75.
15. Τρυποσκιάδης Φ. ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ. Αθήνα: Λαγός Δημήτριος; 2016. σελ. 952-954.
16. Kyriazis IS, M. (2010), Senescence of the cardiovascular system due, to aging and the resulting increase in cardiovascular risk HSI.

17. Τρυποσκιάδης Φ. ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ. Αθήνα: Λαγός Δημήτριος; 2016. σελ. 318-319.
18. Fajemiroye JO, da Cunha LC, Saavedra-Rodriguez R, Rodrigues KL, Naves LM, Mourao AA, et al. Aging-Induced Biological Changes and Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int.* 2018;2018:7156435.
19. Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. Invited review: aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol* (1985). 2003;95(6):2591-7.
20. Lye M, Donnellan C. Heart disease in the elderly. *Heart.* 2000;84(5):560-6.
21. Beers MHB, R. (2005), Εγχειρίδιο Γηριατρικής, Αθήνα, Ιατρικές, Πασχαλίδης. ΕΠΧ.
22. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1095-104.
23. Zipes DP, Ackerman MJ, Estes NA, 3rd, Grant AO, Myerburg RJ, Van Hare G. Task Force 7: arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1354-63.
24. Lindberg T, Wimo A, Elmstahl S, Qiu C, Bohman DM, Sanmartin Berglund J. Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation and Other Arrhythmias in the General Older Population: Findings From the Swedish National Study on Aging and Care. *Gerontol Geriatr Med.* 2019;5:2333721419859687.
25. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2003;91(6A):2D-8D.
26. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1987;147(9):1561-4.
27. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998;82(8A):2N-9N.
28. Vidaillet H, Granada JF, Chyou P, Maassen K, Ortiz M, Pulido JN, et al. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med.* 2002;113(5):365-70.
29. Murphy J. et al. Καρδιακές παθήσεις στους ηλικιωμένους, Mayo Clinic Cardiology, μετάφραση Γιαννόπουλος Γ. κ.α. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Χρήστος Βασιλειάδης; 3η έκδοση, τόμος 1. 2008.
30. Aronow WS, Banach M. Atrial Fibrillation: The New Epidemic of the Ageing World. *J Atr Fibrillation.* 2009;1(6):154.
31. Τρυποσκιάδης Φ. Καρδιαγγειακές παθήσεις στην Τρίτη ηλικία. ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ. Αθήνα: Λαγός Δημήτριος; 2016. σελ. 796.
32. Levy EI, Mocco J, Samuelson RM, Ecker RD, Jahromi BS, Hopkins LN. Optimal treatment of carotid artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(10):979-85.

33. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286(11):1317-24.
34. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998;98(21):2334-51.
35. Myerburg RJ, Mitrani R, Interian A, Jr., Castellanos A. Interpretation of outcomes of antiarrhythmic clinical trials: design features and population impact. *Circulation*. 1998;97(15):1514-21.
36. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1473-82.
37. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, Bleeker GB, van Erven L, Boersma E, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol*. 2003;92(10):1238-40.
38. Τρυποσκιάδης Φ. ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ. Αθήνα: Λαγός Δημήτριος; 2003. σελ. 800.
39. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Jr., Edmunds LH, Jr., Fedderly BJ, Freed MD, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation*. 1998;98(18):1949-84.
40. Stone PH. C-reactive protein to identify early risk for development of calcific aortic stenosis: right marker? Wrong time? *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(20):1999-2001.
41. Bhatia N, Basra SS, Skolnick AH, Wenger NK. Aortic valve disease in the older adult. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(12):941-4.
42. Καυκάς Ν. & Σεϊτανίδη Ε. Η Συγκοπή στους Ηλικιωμένους.  
Παθοφυσιολογία-Αιτία-Διάγνωση-Θεραπεία, Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση. 2017 (58) σελ. 398-405.
43. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(2):230-68.
44. Βουγιούκα Κ. & Καπάδοχος Θ. Το Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο στους ηλικιωμένους ασθενείς, Το Βήμα του Ασκληπιού. 2015 (14) σελ.19-33.
45. Segovia Cubero J, Alonso-Pulpon Rivera L, Pereira Moral R, Silva Melchor L. [Heart failure: etiology and approach to diagnosis]. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(3):250-9.
46. Γράβος Α.Μ. Καρδιακή ανεπάρκεια οφειλόμενη σε διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. *Επιστημονικά Χρονικά*. 2017 (22) σελ. 125-133.
47. Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J*. 1998;19(7):1063-9.

48. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):13-28.
49. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(8):933-44.
50. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation.* 2003;107(1):139-46.
51. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control Published by the World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization p.
52. Løgstrup S & O'Kelly S. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network B, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis.
53. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974;34(1):29-34.
54. Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulation.* 2002;105(14):1727-33.
55. Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II: potential mechanisms. *Circulation.* 2002;105(15):1861-70.
56. Solomon SD, St John Sutton M, Lamas GA, Plappert T, Rouleau JL, Skali H, et al. Ventricular remodeling does not accompany the development of heart failure in diabetic patients after myocardial infarction. *Circulation.* 2002;106(10):1251-5.
57. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2001;22(15):1318-27.
58. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Thorgeirsson G, et al. Glucose abnormalities and heart failure predict poor prognosis in the population-based Reykjavik Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005;12(5):465-71.
59. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121(7):948-54.
60. Writing Group M, Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121(7):e46-e215.
61. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J.* 1991;121(3 Pt 1):951-7.
62. Fishkind D, Paris BE, Aronow WS. Use of digoxin, diuretics, beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and calcium channel blockers in older patients in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45(7):809-12.

63. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.
64. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
65. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1971;74(1):1-12.
66. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):30-41.
67. Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL, Mirzoyev SA, Rodeheffer RJ, Chirinos JA, et al. Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circ Heart Fail*. 2012;5(6):710-9.
68. Chae CU, Lloyd-Jones DM. Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2002;4(1):87-93.
69. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
70. Ray CA, Monahan KD. Aging attenuates the vestibulosympathetic reflex in humans. *Circulation*. 2002;105(8):956-61.
71. Ramakrishna G, Schechter CB, Phillips RA. Diagnosis and Treatment of Isolated Systolic Hypertension in the Elderly: Results of a Survey Four Years Post-SHEP. *Am J Geriatr Cardiol*. 1997;6(4):21-36.
72. Hansson L. Future goals for the treatment of hypertension in the elderly with reference to STOP-Hypertension, SHEP, and the MRC trial in older adults. *Am J Hypertens*. 1993;6(3 Pt 2):40S-35.
73. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation*. 2000;102(10):1139-44.
74. Staessen JA, Wang JG, Birkenhager WH, Fagard R. Treatment with beta-blockers for the primary prevention of the cardiovascular complications of hypertension. *Eur Heart J*. 1999;20(1):11-24.
75. Wenge NK. The elderly patient with cardiovascular disease. *Heart Dis*. 2000;2(1):31-61.
76. Antman EM, Sacks DB, Rifai N, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary

syndromes: a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A substudy. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(2):326-30.

77. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1186-94.

78. Gregoratos G. Clinical Presentation of Coronary Artery Disease in the Elderly: How Does it Differ From the Younger Population? *Am J Geriatr Cardiol.* 1998;7(1):35-40.

79. Ciaroni S, Bloch A, Albrecht L. Prognostic value of dobutamine echocardiography in elderly patients with suspected coronary artery disease and an abnormal resting electrocardiogram. *Echocardiography.* 2002;19(4):307-12.

80. Wennberg DE, Makenka DJ, Sengupta A, Lucas FL, Vaitkus PT, Quinton H, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in the elderly: epidemiology, clinical risk factors, and in-hospital outcomes. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Am Heart J.* 1999;137(4 Pt 1):639-45.

81. Gersh BJ, Kronmal RA, Schaff HV, Frye RL, Ryan TJ, Mock MB, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and medical therapy in patients 65 years of age or older. A nonrandomized study from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *N Engl J Med.* 1985;313(4):217-24.

82. Aguirre FV, McMahon RP, Mueller H, Kleiman NS, Kern MJ, Desvigne-Nickens P, et al. Impact of age on clinical outcome and postlytic management strategies in patients treated with intravenous thrombolytic therapy. Results from the TIMI II Study. TIMI II Investigators. *Circulation.* 1994;90(1):78-86.

83. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-77.

84. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna W, et al. Incidence and mortality risk of congestive heart failure in atrial fibrillation patients: a community-based study over two decades. *Eur Heart J.* 2006;27(8):936-41.

85. Dagues N, Nieuwlaat R, Vardas PE, Andresen D, Levy S, Cobbe S, et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(5):572-7.

86. De Ferrari GM, Klersy C, Ferrero P, Fantoni C, Salerno-Uriarte D, Manca L, et al. Atrial fibrillation in heart failure patients: prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(5):502-9.

87. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994;271(11):840-4.

88. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(7):676-83.

89. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(2):130-9.
90. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, Storrow AB, Duc P, Omland T, et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2003;10(3):198-204.
91. Dimopoulou I, Daganou M, Tsintzas OK, Tzelepis GE. Effects of severity of long-standing congestive heart failure on pulmonary function. *Respir Med.* 1998;92(12):1321-5.
92. Rusinaru D, Saaidi I, Godard S, Mahjoub H, Battle C, Tribouilloy C. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome of patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;101(3):353-8.
93. Kaszuba E, Odeberg H, Rastam L, Halling A. Impact of heart failure and other comorbidities on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a register-based, prospective cohort study. *BMC Fam Pract.* 2018;19(1):178.
94. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(2):171-80.
95. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2007;28(1):88-136.
96. Mischì M, van den Bosch HM, Jansen AM, Sieben M, Aarts RM, Korsten HM. Quantification of regional left ventricular dyssynchrony by magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2008;55(3):985-95.
97. Ordas S, Frangi A. Automatic Quantitative Analysis of Myocardial Wall Motion and Thickening from Long-and Short-Axis Cine MRI Studies. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005;2005:7028-31.
98. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006;332(7533):73-8.
99. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, Zhao F, Hilbrich L, Anderson C, et al. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation.* 2007;115(11):1371-5.
100. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229-34.
101. Lang CC, Mancini DM. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart.* 2007;93(6):665-71.



102. Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(3):309-16.
103. Rastogi A, Fonarow GC. The cardiorenal connection in heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2008;10(3):190-7.
104. Giamouzis G, Kalogeropoulos AP, Butler J, Karayannis G, Georgiopoulou VV, Skoularigis J, et al. Epidemiology and importance of renal dysfunction in heart failure patients. *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10(4):411-20.
105. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA.* 1995;274(2):131-6.
106. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA.* 1986;256(20):2823-8.
107. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003;107(2):223-5.
108. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail.* 2004;10(1 Suppl):S1-4.
109. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(11):1780-6.
110. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med.* 2003;114(2):112-9.
111. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(11):1933-9.
112. von Haehling S, Schefold JC, Hodoscek LM, Doehner W, Mannaa M, Anker SD, et al. Anaemia is an independent predictor of death in patients hospitalized for acute heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2010;99(2):107-13.
113. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia. *Semin Nephrol.* 2006;26(4):296-306.
114. Anselm AH, Gauthier N, Beanlands RS, Haddad H. Sleep apnea in chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2008;23(2):121-6.
115. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(4):1101-6.

116. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*. 1998;97(21):2154-9.
117. Global elderly care in crisis. *Lancet*. 2014;383(9921):927.
118. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10(4):430-9.
119. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43.
120. Willadsen TG, Siersma V, Nicolaisdottir DR, Koster-Rasmussen R, Jarbol DE, Reventlow S, et al. Multimorbidity and mortality: A 15-year longitudinal registry-based nationwide Danish population study. *J Comorb*. 2018;8(1):2235042X18804063.
121. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, Visseren FL, Hollander M, Schellevis FG, et al. Comorbidity in patients with cardiovascular disease in primary care: a cohort study with routine healthcare data. *Br J Gen Pract*. 2019;69(683):e398-e406.
122. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):744-58.
123. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2018;271:132-9.
124. Coats AJS. Ageing, demographics, and heart failure. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(Suppl L):L4-L7.
125. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Butler J. Cardiovascular Aging and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(6):804-13.
126. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14.
127. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
128. Crimmins EM, Shim H, Zhang YS, Kim JK. Differences between Men and Women in Mortality and the Health Dimensions of the Morbidity Process. *Clin Chem*. 2019;65(1):135-45.
129. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Vartiainen E, et al. Sex-Specific Epidemiology of Heart Failure Risk and Mortality in Europe: Results From the BiomarCaRE Consortium. *JACC Heart Fail*. 2019;7(3):204-13.

130. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1226-33.
131. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlstrom U, Tavazzi L, et al. Comorbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):103-11.
132. Bagley SC, Sirota M, Chen R, Butte AJ, Altman RB. Constraints on Biological Mechanism from Disease Comorbidity Using Electronic Medical Records and Database of Genetic Variants. *PLoS Comput Biol*. 2016;12(4):e1004885.
133. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):30-8.
134. Sanada F, Taniyama Y, Muratsu J, Otsu R, Shimizu H, Rakugi H, et al. Source of Chronic Inflammation in Aging. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:12.
135. Donekal S, Venkatesh BA, Liu YC, Liu CY, Yoneyama K, Wu CO, et al. Interstitial fibrosis, left ventricular remodeling, and myocardial mechanical behavior in a population-based multiethnic cohort: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):292-302.
136. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105(5):1652-60.
137. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiencydagger. *Eur Heart J*. 2015;36(11):657-68.
138. Solang L, Malmberg K, Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed. *Eur Heart J*. 1999;20(11):789-95.
139. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241(19):2035-8.
140. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):613-25.
141. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, Verlato G, Zoppini G, Bonora E, et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1597-605.
142. Allen LA, Gheorghiade M, Reid KJ, Dunlay SM, Chan PS, Hauptman PJ, et al. Identifying patients hospitalized with heart failure at risk for unfavorable future quality of life. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(4):389-98.
143. Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, et al. Association Between Diabetes and 1-Year Adverse Clinical Outcomes in a Multinational Cohort of Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure: Results From the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care*. 2017;40(5):671-8.

144. Allen LA, Magid DJ, Gurwitz JH, Smith DH, Goldberg RJ, Saczynski J, et al. Risk factors for adverse outcomes by left ventricular ejection fraction in a contemporary heart failure population. *Circ Heart Fail.* 2013;6(4):635-46.
145. Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Mebazaa A, Ikonomidis I, Bistola V, Nikolaou M, et al. Acute heart failure in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality. *Int J Cardiol.* 2012;157(1):108-13.
146. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, Chiswell K, Clare R, Stough WG, et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J.* 2007;154(2):277 e1-8.
147. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(3):239-48.
148. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(7):455-69.
149. Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozd J, Fernandez-Vivancos C, Pinilla JMG, Nyolczas N, et al. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):100-10.
150. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003;24(5):442-63.
151. Jacob J, Tost J, Miro O, Herrero P, Martin-Sanchez FJ, Llorens P, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on clinical course after an episode of acute heart failure. EAHFE-COPD study. *Int J Cardiol.* 2017;227:450-6.
152. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, Vestbo J, Dransfield MT. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur Respir J.* 2016;48(3):880-8.
153. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, Sow A, Wannemacher J, Dohar R, et al. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J.* 2015;36(23):1463-9.
154. Sommerfeld A, Althouse AD, Prince J, Atwood CW, Mulukutla SR, Hickey GW. Obstructive sleep apnea is associated with increased readmission in heart failure patients. *Clin Cardiol.* 2017;40(10):873-8.
155. Khayat R, Abraham W, Patt B, Brinkman V, Wannemacher J, Porter K, et al. Central sleep apnea is a predictor of cardiac readmission in hospitalized patients with systolic heart failure. *J Card Fail.* 2012;18(7):534-40.
156. de Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG, Aboumsallem JP, Ameri P, Anker SD, et al. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the

Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2272-89.

157. Ameri P, Canepa M, Anker MS, Belenkov Y, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):879-87.