

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Καρδιακή καχεξία και καρδιακή ανεπάρκεια Ο ρόλος της διατροφής

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύεται συχνά από σοβαρές διαταραχές θρέψης, οι οποίες σε συνδυασμό με τη χρόνια φλεγμονή, τη νευρο-ορμονική διέγερση, καθώς και τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα συμβάλλουν στον φαύλο κύκλο της καρδιακής ανεπάρκειας, με προοδευτική κατάληξη την καρδιακή καχεξία. Η εμφάνιση καρδιακής καχεξίας με κύρια εκδήλωση την έντονη απώλεια βάρους οδηγεί σε ιδιαίτερα κακή ποιότητα ζωής, καθώς και σε δραματική αύξηση της θνησιμότητας των ασθενών. Μέχρι σήμερα, η καρδιακή καχεξία δεν επιδέχεται εξειδικευμένης θεραπείας. Παρ' ότι έχουν δοκιμαστεί πολλές εναλλακτικές θεραπείες, επί του παρόντος οι κύριοι πυλώνες της θεραπευτικής στρατηγικής αντιμετώπισης της καρδιακής καχεξίας αφορούν στη διατροφική παρέμβαση και στην ενίσχυση της φυσικής δραστηριότητας. Στόχοι της διατροφικής παρέμβασης είναι η επίτευξη και η διατήρηση του σωματικού βάρους του ασθενούς (χωρίς οίδημα) εντός του ιδανικού εύρους ή ελαφρώς χαμηλότερα, αποφεύγοντας περαιτέρω ιστική απώλεια, με μακροπρόθεσμη ανάκτηση των απολεσθέντων ενεργειακών αποθεμάτων. Εξειδικευμένες διατροφικές συστάσεις μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών δεν υπάρχουν. Οι ασθενείς πρέπει να καλύπτονται με την κατάλληλη παροχή θερμίδων ανάλογα με τις ημερήσιες ενεργειακές ανάγκες, με εξατομικευμένη αύξηση των πρωτεϊνών, καθώς απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση των απαραίτητων βιταμινών και ηλεκτρολυτών, ειδικότερα όταν συνυπάρχουν χρήση διουρητικών, νεφρική δυσλειτουργία ή εντερική δυσαπορρόφηση. Οι παρατεταμένες περίοδοι νηστείας πρέπει να αποφεύγονται, ενώ η εντερική διατροφή πρέπει να προτιμάται έναντι της παρεντερικής. Όσον αφορά στην άσκηση συστήνεται αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, με αερόβια προπόνηση αλλά και μυϊκή ενδυνάμωση ενάντια στην εξασθένηση των σκελετικών μυών. Μελλοντικά, περισσότερες μελέτες είναι αναγκαίες για τη διερεύνηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών καθώς και για την ανάπτυξη στρατηγικής πρόληψης και θεραπείας της καρδιακής καχεξίας.

1. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΚΑΧΕΞΙΑ

1.1. Ορισμός-επιδημιολογικά δεδομένα

Η καρδιακή καχεξία καταδεικνύεται ως μια καταληκτική φθορά του μυϊκού, του σκελετικού και του λιπώδους ιστού του ανθρώπινου σώματος που πάσχει από καρδιακή ανεπάρκεια. Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) μπορεί να προκληθεί από λειτουργικές ή και δομικές ανωμαλίες της καρδιάς, κληρονομικές ή επίκτητες, οι οποίες ενδέχεται να οδηγήσουν σε μη φυσιολογική συστολική ή και διαστολική λειτουργία, μειωμένη ικανότητα πλήρωσης ή και εξώθησης του αίματος στις κοιλότητες της καρδιάς. Η σύγχρονη ιατρική γνώση ανέδειξε ότι η παθοφυσιολογία της νόσου δεν περιορίζεται στο καρδιαγγειακό σύστημα, αλλά μπορεί να

δυσλειτουργούν επίσης το ηπατικό, το νευροενδοκρινικό, το ανοσοποιητικό, το μυοσκελετικό, το αιμοποιητικό και το γαστρεντερικό σύστημα, επιβαρύνοντας τη διατροφική κατάσταση του ασθενούς και συμβάλλοντας περαιτέρω στα συμπτώματα μυϊκής κόπωσης και δύσπνοιας.¹⁻⁴

Το κλινικό σύνδρομο της καρδιακής καχεξίας δεν έχει χαρακτηριστεί ακόμη πλήρως. Αποτελεί την τελική φάση της φυσικής πορείας της ΧΚΑ με ιδιαίτερα δυσμενή πρόγνωση. Ο επικρατών ορισμός του συνδρόμου προτάθηκε από τους Anker et al προς διευκόλυνση της διάγνωσης της καχεξίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Σύμφωνα με αυτόν, πρόκειται για ακούσια απώλεια >6% του συνήθους σωματικού βάρους, σε διάστημα <6 μηνών, η οποία δεν σχετίζεται με οιδηματώδη κατάσταση και δεν οφείλεται σε παρουσία

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2018, 35(3):295-312
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2018, 35(3):295-312

Α. Αντουβά,¹
Σ. Δημόπουλος,¹
Σ. Αδαμόπουλος,²
Γ. Κολοβού,³
Α. Καραμπίνης¹

¹Καρδιοχειρουργική Μονάδα
Εντατικής Θεραπείας, «Ωνάσειο»
Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα
²Μονάδα Καρδιακής Ανεπάρκειας,
«Ωνάσειο» Καρδιοχειρουργικό Κέντρο,
Αθήνα
³Μονάδα LDL Αφαίρεσης, «Ωνάσειο»
Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα

Cardiac cachexia and heart failure:
The role of nutrition

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Άσκηση
Διαταραχές της θρέψης
Καρδιακή ανεπάρκεια
Καρδιακή καχεξία

Υποβλήθηκε 2.4.2017
Εγκρίθηκε 14.6.2017

άλλων ασθενειών που μπορούν εξ ίσου να προκαλέσουν απότομη απώλεια βάρους και υποσιτισμό, όπως νεοπλασίες ή λοιμώξεις.⁵ Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι ο ανωτέρω ορισμός δεν χρησιμοποιείται καθολικά στις μελέτες για καχεξία. Στο τελευταίο “Cachexia Consensus Conference” του 2006, το σύνδρομο της καχεξίας –στην παρούσα περίπτωση καρδιακή καχεξία– ορίστηκε ως η κλινική εικόνα εμφάνισης ακούσιας απώλειας $\geq 5\%$ βάρους χωρίς οίδημα σε < 4 μήνες ή δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) $< 20 \text{ kg/m}^2$, με συνυπάρχουσα χρόνια ασθένεια –στην προκειμένη περίπτωση ΧΚΑ– και τρία από τα ακόλουθα κριτήρια: (α) Μειωμένη μυϊκή δύναμη, (β) κόπωση, (γ) ανορεξία, (δ) χαμηλό δείκτη μη λιπώδους μάζας, (ε) μη φυσιολογικούς βιοχημικούς δείκτες (\uparrow δείκτες φλεγμονής CRP, IL-6, αναιμία Hb $< 12 \text{ g/dL}$, \downarrow λευκωματίνη ορού $< 3,2 \text{ g/dL}$).⁶

Η επίπτωση της καρδιακής καχεξίας σε πάσχοντες από ΧΚΑ κυμαίνεται σε 13–36% και με συνεχώς ανοδική τάση, λόγω αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών.⁷ Ταυτόχρονα, μεγαλύτερη επίπτωση παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΚΑ μεγαλύτερης ηλικίας και συχνότερα στις γυναίκες. Ενδεχομένως, η μικρότερη άλιπη μάζα σώματος (κυρίως όσον αφορά στους σκελετικούς μύς) και η μικρότερη δύναμη την οποία εμφανίζουν οι γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες ίδιας ηλικίας να οδηγούν συχνότερα σε καχεξία, λόγω των απωλειών άλιπης μάζας και δύναμης που προκαλεί το σύνδρομο. Παράλληλα, ο επιπολασμός σε ασθενείς με ΧΚΑ κλάσης II–IV κατά NYHA ανέρχεται σε 12–15%.⁸ Η θνητότητα στους 18 μήνες προσεγγίζει το 50%, όταν σε ασθενείς του ίδιου πληθυσμού που δεν έπασχαν από καχεξία ανερχόταν μόλις στο 17%.⁹

1.2. Πρόγνωση στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Λαμβάνοντας υπ’ όψη τα επιδημιολογικά δεδομένα που σχετίζονται με την εμφάνιση καρδιακής καχεξίας στη ΧΚΑ, καθίσταται αντιληπτή η ισχυρή επίδραση της καχεξίας στην εξέλιξη του συνδρόμου της ΧΚΑ. Η καχεξία αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας στη ΧΚΑ, ανεξάρτητο από σημαντικές μεταβλητές, όπως η ηλικία, το λειτουργικό επίπεδο, το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, η κλάση NYHA, η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (peak VO_2) και η ικανότητα εκτέλεσης φυσικής δραστηριότητας.^{10,11} Το επονομαζόμενο «παράδοξο της παχυσαρκίας» αναδεικνύει την επίπτωση της καχεξίας στην πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Σε υγιή άτομα, η αύξηση του ΔΜΣ (ή body mass index, BMI) έχει συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ωστόσο, σε ασθενείς με ΧΚΑ υπάρχει στενή θετική συσχέτιση μεταξύ ΔΜΣ και επιβίωσης.^{12,13} Πιο συγκεκριμένα, ο προστατευτικός παράγοντας του ΔΜΣ στη ΧΚΑ καταγράφηκε σε *post hoc*

ανάλυση της μελέτης Digitalis Investigation Group (DIG), όπου οι ασθενείς με τους χαμηλότερους ΔΜΣ παρουσίασαν αυξημένη θνησιμότητα, ενώ οι ασθενείς με τους υψηλότερους ΔΜΣ μειωμένη θνησιμότητα.¹² Η επίπτωση της καρδιακής καχεξίας στη ΧΚΑ υπογραμμίζει κατ’ αρχάς τη σημασία της έγκαιρης ανίχνευσής της και στη συνέχεια, την ανάγκη εύρεσης και εφαρμογής αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση του συνδρόμου.

1.3. Σταδιοποίηση-προκαχεξία

Μια καινοτόμος άποψη στην προσπάθεια επαναπροσδιορισμού της καχεξίας στις χρόνιες ασθένειες είναι η σταδιοποίησή της. Οι Ομάδες Ειδικού Ενδιαφέροντος για την καχεξία-ανορεξία στα χρόνια εξασθενητικά σύνδρομα και της διατροφής στη Γηριατρική της Ευρωπαϊκής Κοινότητας Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (ESPEN) θεώρησαν απαραίτητη τη σταδιοποίηση της καχεξίας.¹⁴ Ο πρώτος και κύριος λόγος αφορά στην καλύτερη διερεύνηση και μελέτη των παθήσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε καχεξία. Επί πλέον, φαίνεται ότι μια στρατηγική πρόληψης μοιάζει αποδοτικότερη της θεραπευτικής προσέγγισης.¹⁵ Η συγκεκριμένη άποψη ενισχύεται από το γεγονός ότι η καχεξία τελικού σταδίου είναι ουσιαστικά ανίατη με τα παρόντα διαθέσιμα μέσα,¹⁶ ενώ δεν υπάρχει διακριτή χρονική συσχέτιση μεταξύ του αρχικού και του τελικού σταδίου καχεξίας. Συνεπώς, η σταδιοποίηση μπορεί να διευκολύνει τον προσδιορισμό των πρώιμων δεικτών της καχεξίας και να υποστηρίξει την προσπάθεια χρονικής ταύτισης και επιλογής της κατάλληλης θεραπευτικής μεθόδου.

Ωστόσο, η ύπαρξη πολλών σταδίων θα μπορούσε να προκαλέσει σύγχυση, δεδομένου του πολυπαραγοντικού χαρακτήρα και του μεγάλου εύρους κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου της καχεξίας, με αποτέλεσμα την επικράτηση της πρότασης ενός σταδίου «προκαχεξίας».¹⁴ Ορίζοντας την καχεξία ως ένα πολύπλοκο μεταβολικό σύνδρομο με ιδιαίτερα δυσμενή πρόγνωση, όπου συνυπάρχουν υποβόσκουσα ασθένεια, απώλεια μυϊκής μάζας –συνήθως και λιπώδους ιστού– και απώλεια σωματικού βάρους (χωρίς οίδημα), ως κύρια κλινική εκδήλωση του συνδρόμου στους ενήλικες, καθίσταται αντιληπτή η ανάγκη ανίχνευσης των πρώιμων μεταβολών του βάρους και της σύστασης του σώματος. Η καθιέρωση του σταδίου της «προκαχεξίας» εστιάζει στον εντοπισμό των τεσσάρων ακόλουθων κριτηρίων: (α) Υποβόσκουσα χρόνια ασθένεια, (β) ακούσια απώλεια βάρους $\geq 5\%$ του συνήθους σωματικού βάρους τους τελευταίους 6 μήνες, (γ) χρόνια ή περιοδική συστηματική φλεγμονώδης απάντηση και (δ) ανορεξία ή συμπτώματα που σχετίζονται με ανορεξία. Ουσιαστικά, η «προκαχεξία»

αναδεικνύει τη σημασία της απώλειας σωματικού βάρους, ακόμη και σε μικρό βαθμό, όταν οι ασθενείς πάσχουν από χρόνια εξασθενητικά σύνδρομα, στοχεύοντας στην έγκαιρη ανίχνευση περιστατικών σε κίνδυνο καχεξίας, προς αποφυγή μη αναστρέψιμων καταστάσεων.

Οι ασθενείς με προκαχεξία πάσχουν από χρόνια ασθένεια, ανορεξία, χρόνια ή περιοδική συστηματική φλεγμονή και εμφανίζουν το τελευταίο χρονικό διάστημα μικρή απώλεια βάρους. Ένδειξη φλεγμονής αποτελούν τα αυξημένα επίπεδα ορού δεικτών φλεγμονής, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη.¹⁷ Μειωμένη πρόσληψη τροφής που συνάδει με ανορεξία μπορεί να αποκαλυφθεί από την κλινική εικόνα του ασθενούς, από την αξιολόγηση εξειδικευμένων ερωτηματολογίων ή και από μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών <70% των εκτιμώμενων αναγκών. Παράλληλα, είναι πιθανή η συνύπαρξη μεταβολικών αλλαγών, όπως μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, αναιμία που σχετίζεται με φλεγμονή ή υπολευκωματιναιμία.

Είναι σημαντικό να αποσαφηνιστεί η λανθασμένη ταύτιση της καχεξίας με άλλες διατροφικές διαταραχές, όπως η κακή θρέψη (malnutrition), η ανορεξία ή η σαρκοπενία. Ως κακή θρέψη χαρακτηρίζεται η κατάσταση θρέψης στην οποία μια διαταραχή της ισορροπίας (έλλειψη ή πλεόνασμα) ενέργειας, πρωτεΐνης και λοιπών θρεπτικών συστατικών προκαλεί μετρήσιμες δυσμενείς επιδράσεις στο σχήμα, στο μέγεθος και στη σύσταση των ιστών και του σώματος, με λειτουργικές και κλινικές επιπτώσεις.^{18,19} Άξιο επισημάνσης είναι το γεγονός ότι δεν πάσχουν όλοι οι υποσιτισμένοι ασθενείς από καχεξία, ενώ, αντίστροφα, όλοι οι καχεκτικοί ασθενείς είναι υποσιτισμένοι.²⁰

Η δευτερογενής ανορεξία καθορίζεται ως μειωμένη επιθυμία για σίτιση, η οποία καταλήγει σε μειωμένη πρόσληψη τροφής και συνοδεύει συχνά πληθώρα χρόνιων ασθενειών.²¹ Χαρακτηρίζεται από πολύπλοκη και πολυπαράγοντική παθογένεια, με κυριότερο αίτιο την αντίσταση του υποθαλάμου να αποκριθεί σωστά σε ορεξιόγona και ανορεξιόγona ερεθίσματα, συχνά λόγω της παρουσίας φλεγμονής.¹⁴ Πρόκειται για μια διατροφική κατάσταση που μπορεί να αντιστραφεί με φαρμακευτική και διατροφική θεραπεία. Όμως, η υστέρηση διάγνωσής της μπορεί να οδηγήσει σε μη αντιστρεπτή διατροφική επιδείνωση και καχεξία.

Η σαρκοπενία είναι μια κατάσταση απώλειας μυϊκής μάζας και μυϊκής δύναμης,²² η οποία ακολουθείται από λειτουργικά προβλήματα αστάθειας, απώλειας δύναμης και αυτονομίας, με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων.²³ Η διαφοροποίηση της καχεξίας από άλλες περιπτώσεις σαρκοπενίας δεν είναι πάντα εύκολη. Η απώλεια μυϊκής μάζας είναι ένα από τα χαρακτηριστικά της καχεξίας αλλά πάντα συνυπάρ-

χει χρόνιο νόσημα, ενώ δεν ισχύει ο ίδιος ισχυρισμός για τους ασθενείς με σαρκοπενία, εφόσον δεν πάσχουν όλοι από καχεξία.

Η καρδιακή καχεξία μπορεί να χαρακτηριστεί και ως μια από τις εκδηλώσεις του συνδρόμου ευπάθειας. Το σύνδρομο ευπάθειας είναι η φθορά των οργάνων που προκαλείται από νοσήματα όπως καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία κ.ά. Επίσης, παρουσιάζεται στα ηλικιωμένα άτομα ως αποτέλεσμα προοδευτικής εκφύλισης της σωματικής κατασκευής και των βιολογικών λειτουργιών που εμφανίζονται με την προχωρημένη ηλικία, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες. Για παράδειγμα, οι αλλαγές της σύστασης του σώματος που παρατηρούνται με την προχωρημένη ηλικία (μείωση της οστικής πυκνότητας, μείωση της μυϊκής μάζας και συσσώρευση κοιλιακού λίπους) οδηγούν σε προοδευτική έκπτωση της καρδιακής, της πνευμονικής, της νεφρικής και της ανοσοποιητικής λειτουργίας. Οι Fried et al περιέγραψαν το κλινικό σύνδρομο της ευπάθειας ως απώλεια σωματικού βάρους, εύκολη κόπωση, ελάττωση της ισομετρικής άσκησης χειρολαβής (hand grip), μείωση του χρόνου βαδίσματος και ελάττωση της φυσικής δραστηριότητας.²⁴ Οι Xue et al παρατήρησαν ότι η επιβράδυνση του βαδίσματος και το χαμηλό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας είναι οι πρώτες κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου ευπάθειας.²⁵ Προφανώς, υπάρχουν σημαντικές επικαλύψεις μεταξύ των διαφορετικών διατροφικών συνδρόμων, ειδικότερα στους ηλικιωμένους ασθενείς, καθιστώντας δυσχερή τον διαχωρισμό της σημαντικότερης συνιστώσας που επηρεάζει την κατάσταση θρέψης κάθε ασθενούς. Η ύπαρξη κριτηρίων και αποτελεσματικών εργαλείων ανίχνευσης κάθε διατροφικού συνδρόμου ξεχωριστά κρίνεται αναγκαία, ώστε να επιτευχθεί πρόληψη, έγκαιρη διάγνωση, ακόμη και θεραπεία της πάθησης.

1.4. Εργαλεία ανίχνευσης του διατροφικού κινδύνου

Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιακής καχεξίας σε ασθενείς με ΧΚΑ, η σοβαρότητα των επιπτώσεων στον οργανισμό, καθώς και η προσαύξηση της θνησιμότητας, στο ήδη αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας της ΧΚΑ, κρίνουν απαραίτητη τη χρήση διαπιστευμένων εργαλείων που θα εντοπίζουν τους ασθενείς με υψηλό διατροφικό κίνδυνο (Nutrition Screening Tools). Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει διαπιστευμένο εργαλείο ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου, ειδικά για την καρδιακή καχεξία. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένα διεθνώς αναγνωρισμένα εργαλεία, τα οποία συστήνονται από τον Ευρωπαϊκό, τον Αμερικανικό και τον Βρετανικό Σύλλογο Εντερικής και Παρεντερικής Διατροφής (ESPEN, ASPEN, BAPEN) και μπορεί να αποδειχθούν κατάλληλα για

την ανίχνευση του διατροφικού κινδύνου σε περιστατικά ΧΚΑ και καρδιακής καχεξίας. Πρόκειται για τα "Malnutrition Universal Screening Tool" (MUST), "Mini Nutritional Assessment-Short Form" (MNA-SF), "Nutrition Risk Screening" (NRS 2002) και "Subjective Global Assessment" (SGA), τα οποία προορίζονται για νοσηλευόμενους και μη ασθενείς και συγκεντρώνουν πολλά επιθυμητά χαρακτηριστικά, όπως η υψηλή εγκυρότητα και επαναληψιμότητα, η ευκολία στη συμπλήρωση και η αποδοχή από ασθενείς και φορείς των υπηρεσιών υγείας.²⁶ Χρησιμοποιούν συνήθεις δείκτες δυσθρεψίας, όπως το σωματικό βάρος, το ύψος, το ιστορικό βάρους, τα συμπτώματα του ασθενούς, τη λειτουργική του ικανότητα και την πρωταρχική διάγνωση της νόσου.²⁷

Το εργαλείο ανίχνευσης MUST έχει δημιουργηθεί από τη BAPEN το 2003 και, συνεπώς, χρησιμοποιείται ευρέως στο Ηνωμένο Βασίλειο. Απευθύνεται σε όλους τους ενήλικες με κακή θρέψη ή σε υψηλό κίνδυνο δυσθρεψίας, είτε πρόκειται για νοσηλευόμενους ασθενείς, είτε για άτομα εκτός νοσοκομείου και διαθέτει τη δυνατότητα τροποποίησης, σύμφωνα με τις τοπικές πολιτικές και τους διαθέσιμους πόρους κάθε χώρας.²⁸ Είναι αξιόπιστο, με καλή επαναληψιμότητα μεταξύ των διαφόρων αξιολογητών και εξετάζει τρεις κύριες ενότητες, βάσει των οποίων υπολογίζεται ο τελικός κίνδυνος εμφάνισης κακής θρέψης. Τα πλεονεκτήματα αυτά το καθιστούν ως το προτιμώμενο εργαλείο ανίχνευσης για ασθενείς σε επίπεδο κοινότητας, όπως συστήνεται από την ESPEN.^{29,30} Οι ενότητες που εξετάζονται είναι ο ΔΜΣ, η ακούσια απώλεια βάρους και η παρουσία οξείας νόσου. Καθένα από τα τρία κριτήρια είναι ανεξάρτητα και μπορεί να προβλέψουν την κλινική έκβαση. Όμως, ο συνυπολογισμός τους οδηγεί σε πιο αξιόπιστη πρόγνωση της κατάστασης θρέψης του ασθενούς.²⁹ Τελικά, οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται ανάλογα με τη συνολική βαθμολογία (score), όπου σε score=0 ο κίνδυνος είναι χαμηλός και συστήνεται ο συνήθης έλεγχος ρουτίνας σε εβδομαδιαία βάση για τα νοσοκομεία, σε score=1 υπάρχει μέτριος κίνδυνος και συστήνεται παρακολούθηση και έλεγχος της διαιτητικής πρόσληψης του ασθενούς για 3 ημέρες και, τέλος, σε score ≥ 2 ο υψηλός κίνδυνος απαιτεί παραπομπή σε διαιτολόγο και βελτίωση της συνολικής διαιτητικής πρόσληψης.

Το MNA-SF δημιουργήθηκε το 1990 από το Κέντρο Παθολογίας και Κλινικής Γηροντολογίας της Τουλούς, το Κλινικό Πρόγραμμα Διατροφής του Πανεπιστημίου του New Mexico των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ) και το Ερευνητικό Κέντρο της Nestlé στην Ελβετία. Είναι ένα απλοποιημένο ερωτηματολόγιο 6 ερωτήσεων, το οποίο διακρίνεται από ταχεία και έγκαιρη αναγνώριση υποσιτισμένων και σε κίνδυνο υποσιτισμού γηριατρικών ασθενών. Αξιολογεί τις μεταβολές στην όρεξη, την απώλεια βάρους, την κινητικότητα, την ύπαρξη ψυχολογικού stress

και νευροψυχιατρικών νοσημάτων και τον ΔΜΣ (kg/cm²) των ασθενών. Είναι πιστοποιημένο και συστήνεται από την ESPEN για την ηλικιακή ομάδα των 65 ετών και άνω, ενώ χρησιμοποιείται τόσο σε νοσοκομειακό περιβάλλον, όσο και στα εξωτερικά ιατρεία. Μάλιστα, παρουσιάζει την ίδια ευαισθησία και ειδικότητα στην ολοκληρωμένη μορφή του των 18 ερωτήσεων. Έχει συσχετιστεί με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των πασχόντων που αξιολογεί.³¹

Το NRS 2002 προήλθε από τους Kondrup et al και μια ομάδα εργασίας της ESPEN το 2002, με στόχο τη δημιουργία ενός ανιχνευτικού εργαλείου που θα βασιζόταν στα αποτελέσματα των κλινικών μελετών τους και θα περιλάμβανε τα διατροφικά κριτήρια ή χαρακτηριστικά, καθώς και την κλινική έκβαση αυτών.³² Το συγκεκριμένο εργαλείο αξιολογεί τον ΔΜΣ, την απώλεια βάρους, τη διαιτητική πρόσληψη και τη σοβαρότητα της νόσου, όπως αυτή ορίζεται από τις μεταβολικές απαιτήσεις που επιφέρει ή ενδέχεται να επιφέρει στον ασθενή. Μια θετική απάντηση σε οποιαδήποτε από τις 4 ερωτήσεις των κριτηρίων που αξιολογούνται κατευθύνει τους αξιολογητές σε περαιτέρω ανίχνευση.²⁷ Στο τέλος, υπολογίζονται δύο βαθμολογίες, μία για τη διατροφική κατάσταση του ασθενούς και μία για τη σοβαρότητα της νόσου, οι οποίες συνυπολογίζονται και δίνουν μια τελική βαθμολογία που κρίνει την αναγκαιότητα διατροφικής υποστήριξης. Σε score ≥ 3 , ο ασθενής βρίσκεται σε διατροφικό κίνδυνο και θα πρέπει να ακολουθήσει άμεσα την κατάλληλη διατροφική παρέμβαση, ειδάλως ο έλεγχος πραγματοποιείται σε εβδομαδιαία βάση. Το NRS 2002 συστήνεται από την ESPEN ως το προτιμώμενο εργαλείο ανίχνευσης για νοσοκομειακούς ασθενείς και έχει γίνει ευρέως αποδεκτό στον ευρωπαϊκό χώρο.²⁹

Το SGA προτάθηκε από τους Baker et al το 1982 και βασίζεται στο ιστορικό και στη φυσική εξέταση του ασθενούς. Αρχικά, επικεντρώνεται σε πέντε χαρακτηριστικά του ιστορικού του ατόμου: στη μεταβολή του σωματικού βάρους, στην αλλαγή της διαιτητικής πρόσληψης, στα γαστρεντερικά συμπτώματα, στη λειτουργική ικανότητα και στη νόσο που σχετίζεται με τις διατροφικές απαιτήσεις. Στα γαστρεντερικά συμπτώματα που εξετάζονται περιλαμβάνονται η ανορεξία, η ναυτία, ο έμετος και η διάρροια, καθώς και η διάρκεια και η συχνότητα αυτών. Η φυσική εξέταση εστιάζει στην υποκειμενική αξιολόγηση της απώλειας υποδόριου λίπους και μυϊκής μάζας, αλλά και στην παρουσία οιδήματος. Η τελική κατηγοριοποίηση γίνεται ανάλογα με το επίπεδο διατροφικής κατάστασης των ασθενών και τους διακρίνει σε ασθενείς με καλή θρέψη, με υψηλό κίνδυνο κακής θρέψης και με δυσθρεψία, χωρίς να προτείνει στη συνέχεια κάποιο συγκεκριμένο σχέδιο διατροφικής φροντίδας.^{33,34} Το SGA εμφανίζει καλή συσχέτιση μεταξύ υποκειμενικών και αντικειμενικών μετρήσεων, όπως με τη

μέτρηση λευκωματίνης ορού ή με την πρόγνωση λοιμώξεων και επιπλοκών μετά την εγχείρηση. Αν και εμφανίζει υψηλό βαθμό επαναληψιμότητας μεταξύ των εκτιμητών, στερείται ευαισθησίας για την ανίχνευση πιθανών βελτιώσεων στη διατροφική κατάσταση των ασθενών που παρατηρούνται σε σύντομο χρονικό διάστημα από την εισαγωγή στο νοσοκομείο.^{35,36} Επίσης, για την εφαρμογή του απαιτείται πολύ καλή εκπαίδευση των εκάστοτε αξιολογητών,²⁹ οι οποίοι είναι κατά κύριο λόγο ιατροί, ώστε η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων να είναι η μέγιστη δυνατή.

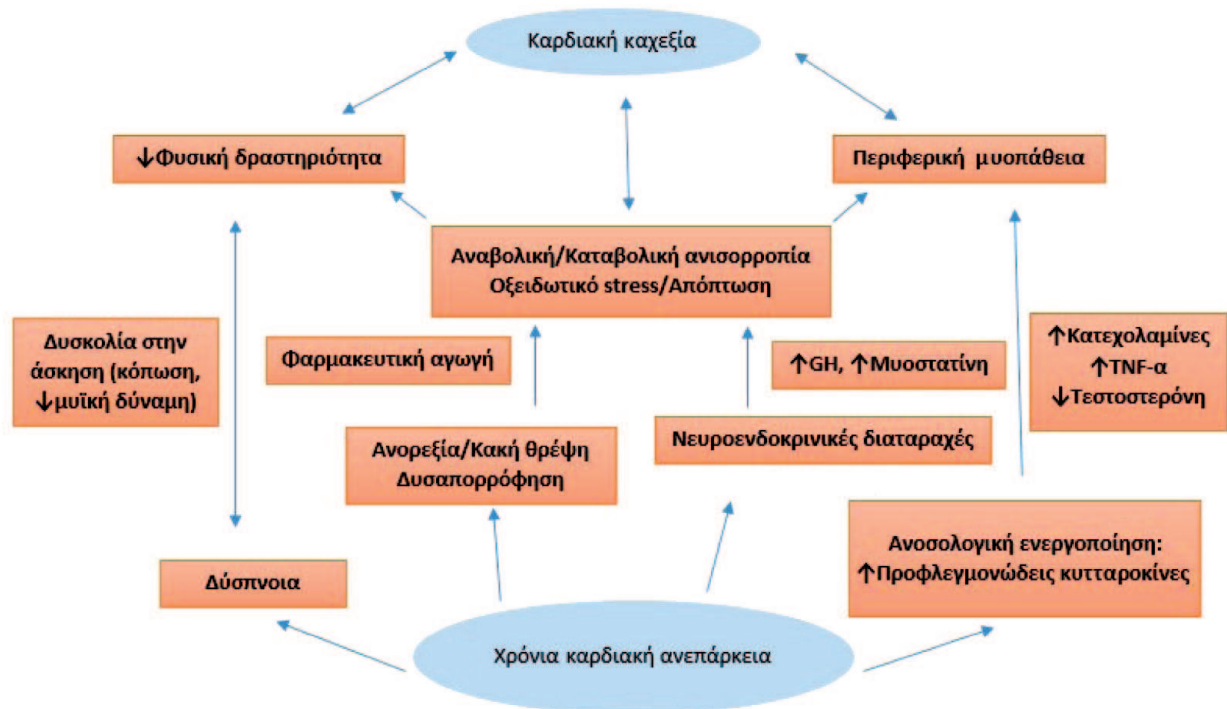
Η παρουσίαση των τεσσάρων διαπιστευμένων και αποδεκτών από την επιστημονική κοινότητα εργαλείων ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου που έλαβε χώρα, θα ήταν χρήσιμο να αποτελέσει έναυσμα για τη στοχοποίηση του προβλήματος της ΧΚΑ και συγκεκριμένα της καρδιακής καχεξίας. Μελετώντας και λαμβάνοντας υπ' όψη τους κλινικούς δείκτες, τα πλεονεκτήματα, τα μειονεκτήματα και τους πληθυσμούς-στόχους των παραπάνω εργαλείων, θα μπορούσε να συνταχθεί και αργότερα να διαπιστευτεί ένα ερωτηματολόγιο αξιολόγησης του διατροφικού κινδύνου, ειδικά για τους ασθενείς με ΧΚΑ. Η σύνταξη και η εφαρμογή ενός εξειδικευμένου εργαλείου, το οποίο θα συμπεριλάμβανε τον παράγοντα της πρόγνωσης της καρδιακής καχεξίας στην εξέλιξη του συνδρόμου της ΧΚΑ, είναι βέβαιο ότι θα δρούσε θετικά στην πρόληψη και στην αντιμετώπιση των δυσμενών επιδράσεων της καρδιακής καχεξίας.

2. ΚΑΧΕΞΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

2.1. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της καχεξίας στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Η ΧΚΑ χαρακτηρίζεται από σοβαρές διαταραχές θρέψης, οι οποίες σε συνδυασμό με τη χρόνια φλεγμονή, τη νευρο-ορμονική διέγερση, καθώς και τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα συμβάλλουν στον φαύλο κύκλο της καρδιακής ανεπάρκειας και οδηγούν στη σαρκοπενία και προοδευτικά στην καρδιακή καχεξία ("muscle wasting continuum") (εικ. 1).³⁷

Η καρδιακή καχεξία σχετίζεται με δυσμενή έκβαση της ΧΚΑ, έχει πτωχή απόκριση στη φαρμακευτική αγωγή και συνδέεται με κακή ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι διατροφικές διαταραχές (ανορεξία, δυσαπορρόφηση) ως μοναδικό υποκείμενο αίτιο της καχεξίας δεν είναι δυνατόν να εξηγήσουν όλες τις μεταβολικές αλλαγές που συμβαίνουν στην καρδιακή καχεξία.³⁸ Επί πλέον, έχει φανεί ότι χωρίς τη συμβολή και άλλων θεραπευτικών παρεμβάσεων η διατροφική παρέμβαση δεν μπορεί να αντιστρέψει την πορεία της απώλειας βάρους στους καχεκτικούς ασθενείς, όπως είναι εφικτό σε άλλες περιπτώσεις ασιτίας ή νευρογενούς ανορεξίας, παρά μόνο να την υποστηρίξει.^{4,6} Για τον λόγο αυτόν, ο όρος «διαταραχές θρέψης» για την αναφορά στο σύνδρομο της καρδιακής καχεξίας θα πρέπει να αποφεύγεται.^{39,40} Ωστόσο, η διατροφική παρέμβαση διαδραματίζει



Εικόνα 1. Φαύλος κύκλος καρδιακής καχεξίας στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ). GH: Αυξητική ορμόνη.

σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική στρατηγική και κρίνεται απαραίτητη κατά τη θεραπεία των ασθενών με ΧΚΑ και κυρίως στην καρδιακή καχεξία.

Η απώλεια βάρους στους ασθενείς με καρδιακή καχεξία προσβάλλει πρωτίστως τα μυϊκά πρωτεϊνικά αποθέματα, ενώ σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου επηρεάζονται εξ ίσου ο σκελετικός και ο λιπώδης ιστός. Σε ορισμένους ασθενείς με ΧΚΑ η απώλεια βάρους είναι τόσο μεγάλη, ώστε η κλινική διάγνωση της καχεξίας να είναι προφανής, παρά το οίδημα που δυσχεραίνει την ήδη δύσκολη ανθρωπομετρική αξιολόγηση. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εξέλιξη της νόσου από τη σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια σε καρδιακή καχεξία παραμένουν ακόμη ασαφείς, με τους χρόνους εμφάνισης να διαφέρουν ανά κλινική περίπτωση.

Μια από τις κύριες αιτίες επιδείνωσης της κατάστασης θρέψης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι η μειωμένη κατανάλωση τροφής.⁴ Μη γευστικές δίαιτες (λόγω περιορισμού της κατανάλωσης λιπαρών και αλατιού), αλλαγές στη γεύση (λόγω διαταραχών του ισοζυγίου ψευδαργύρου), πιθανή συνυπάρχουσα κατάθλιψη (που οδηγεί στην ανορεξία), παθητική συμφόρηση των οργανικών συστημάτων (δυσυπορρόφηση του λεπτού και του παχέος εντέρου), ανεπαρκής συγκέντρωση λεπτίνης (λόγω των φλεγμονωδών κυτταροκινών), αλλά και η ίδια η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια όρεξης και γενικότερα σε μείωση της πρόσληψης και της κατανάλωσης τροφής. Φάρμακα, όπως αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης –κυρίως η καπτοπρίλη– ή η χρόνια χρήση διουρητικών, ενδέχεται να μεταβάλλουν τη γεύση, ενώ η δακτυλίτιδα προκαλεί ανορεξία, ναυτία και έμετο. Συνεπώς, η ανορεξία δεν είναι παρά ένας επικουρικός παράγοντας στην εμφάνιση διαταραχών θρέψης. Εκτός από αυτή, μειωμένη πρόσληψη τροφής μπορεί να επέρχεται από πρόωρο κορεσμό (λόγω ηπατομεγαλίας), κοιλιακή δυσφορία, ναυτία ή έμετο, ακόμη και λόγω της σοβαρής δύσπνοιας που ταλαιπωρεί τους ασθενείς σταδίου IV κατά NYHA. Η ρύθμιση της όρεξης τελείται κατά κύριο λόγο στον υποθάλαμο, χάρη στα νευροπεπτίδια που εκκρίνει. Η ενεργοποίηση του πλευρικού του τμήματος παρακινεί ορεξιογόνους παράγοντες, ενώ το έσω τμήμα είναι υπεύθυνο για την πρόκληση κορεσμού.⁴ Η καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από μια διαταραχή ρύθμισης της όρεξης, καθώς υπάρχει διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της δράσης των νευροπεπτιδίων που διεγείρουν την όρεξη και των ανορεξικών παραγόντων οι οποίοι δρουν στο κέντρο κορεσμού.

Ίσως τον κυριότερο ρόλο στην ανάπτυξη της καρδιακής καχεξίας διαδραματίζει η νευροορμονική και η ανοσολογική δυσλειτουργία του οργανισμού. Η ενεργοποίηση του

νευροενδοκρινικού και του ανοσοποιητικού συστήματος προκύπτει ως απάντηση του οργανισμού στις μεταβολές που υφίσταται από την εκάστοτε μυοκαρδιακή βλάβη, η οποία προκάλεσε την καρδιακή ανεπάρκεια.² Κατ' αυτόν τον τρόπο δημιουργείται μια ανισορροπία αναβολικών-καταβολικών συστημάτων, η οποία προκαλεί τη γενικευμένη φθορά των ιστών του σώματος και εξελικτικά την καρδιακή καχεξία. Το καταβολικό σύνδρομο οφείλεται στη δυσαναλογία αναβολικών-καταβολικών στεροειδών (αυξημένος λόγος κορτιζόλης/DHEA),¹⁰ στον αυξημένο βασικό μεταβολικό ρυθμό (λόγω αυξημένης συγκέντρωσης κατεχολαμινών από ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος),⁴¹ στα αυξημένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης (GH) με φυσιολογικά ή ελαττωμένα επίπεδα του ινσουλινοαυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1)^{10,42} και στην ενεργοποίηση κυτταροκινών (TNF-α, IL-6, IL-1-β κ.ά.).^{43,44} Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν ότι η αυξημένη δραστηριότητα του καταβολικού συστήματος και η μείωση της αναβολικής δράσης σχετίζονται με τη δυσανεξία στην άσκηση και τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας.⁴⁵ Ιδιαίτερα σημαντικός φαίνεται να είναι ο ρόλος των αυξημένων επιπέδων της κορτιζόλης, που συμβάλλει στη δημιουργία ενός φαύλου κύκλου, με απώτερο αποτέλεσμα την ολοένα και περισσότερο μειωμένη ικανότητα για άσκηση και προοδευτικά την εμφάνιση καρδιακής καχεξίας.³

Ο καταβολισμός κινητοποιείται νευροορμονικά με την αρχική ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης, η οποία προκαλεί υπερρενιναιμία, με αποτέλεσμα την αύξηση των ορμονών του "stress" αγγειοτασίνης II και αλδοστερόνης. Η αύξηση των επιπέδων της αγγειοτασίνης II προκαλεί ανορεξία, ενώ μαζί με τη νορεπινεφρίνη ασκούν καταβολική (κυτταροτοξική) δράση στις σκελετικές μυϊκές ίνες και στα μυοκαρδιακά κύτταρα.² Ακόμη, ο άξονας ρενίνης-αγγειοτασίνης οδηγεί σε οξειδωτικό "stress" και απόπτωση, μια πολύπλοκη κυτταρική διαδικασία, που προϋποθέτει την επίδραση και άλλων οδών, περιλαμβανομένου και του διαταραγμένου άξονα GH/IGF-1.⁴⁶ Ο άξονας GH/IGF-1 είναι ρυθμιστικός της αύξησης, της υπερτροφίας και της ατροφίας των ιστών και στην περίπτωση της ΧΚΑ υπάρχει μια κατάσταση ανοχής στην αυξητική ορμόνη, με αυξημένα επίπεδα GH και μειωμένα επίπεδα IGF-1.¹⁰ Η ενεργοποίηση του αποπτωτικού μηχανισμού σχετίζεται άμεσα με την ατροφία του σκελετικού μυός, άρα και με τον περιορισμό της ικανότητας προς άσκηση.⁴⁵ Επίσης, η περιορισμένη ικανότητα για άσκηση επιβαρύνεται από τη μυϊκή αδυναμία, την περιορισμένη μέγιστη δύναμη και τη δύσπνοια. Όσον αφορά στη διαταραχή της ισορροπίας αναβολικών/καταβολικών στεροειδών των καχεκτικών ασθενών με ΧΚΑ, παρατηρείται αύξηση της κορτιζόλης, ορμόνης με έντονη καταβολική δράση, και ελάττωση της αναβολικής ορμόνης δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA).¹⁰

Επικουρικά φαίνεται να λειτουργεί η παραθορμόνη στην καταστροφή του καρδιακού μυός και των σκελετικών μυών των ασθενών με ΧΚΑ, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες.⁴⁷ Η αυξημένη παραθορμόνη προέρχεται από τον δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό που επιφέρουν η νεφρική δυσλειτουργία, τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D και η ασβεστιουρία (λόγω μακροχρόνιας χορήγησης διουρητικών). Μέσω διαφορετικής οδού από αυτή της υπερκορτιζολαιμίας, τα αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης ενισχύουν τη βλαπτική δράση της αλδοστερόνης στους μυς, αποτελώντας έναν ανεξάρτητο προγνώστικο παράγοντα για τη μειωμένη ικανότητα άσκησης, με έμμεση συμβολή στην επιδείνωση της διατροφικής κατάστασης και στο σύνδρομο της καρδιακής καχεξίας.⁴⁷

Όσον αφορά στην ανοσολογική ενεργοποίηση, υπερισχύουν τρεις υποθέσεις: η πρώτη δέχεται ότι η ιστική υποξία είναι ο κύριος παράγοντας παραγωγής TNF- α ,⁴⁸ η δεύτερη υποστηρίζει ότι η πάσχουσα καρδιά αποτελεί την κύρια πηγή παραγωγής κυτταροκινών,^{49,50} ενώ η τρίτη ότι το οίδημα του τοιχώματος του εντέρου προκαλεί βακτηριδιακή μετανάστευση στην κυκλοφορία και επακόλουθη παραγωγή ενδοτοξίνης.^{51,52} Πληθώρα μελετών απέδειξαν ότι ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNF- α) είναι ισχυρός προγνώστικός δείκτης που σχετίζεται με το λειτουργικό στάδιο, την καρδιακή απόδοση και το προσδόκιμο επιβίωσης. Άλλες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που συμμετέχουν στο καταβολικό σύνδρομο είναι οι ιντερλευκίνες IL-1, IL-6, IL-8 και ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας βήτα.⁴ Ο ρόλος των κυτταροκινών στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας έχει ήδη επισημανθεί από τη δεκαετία του 1990.⁴³ Εκτός των ευρέως γνωστών καρδιακών αλλοιώσεων, οι κυτταροκίνες επιφέρουν αναστολή της ερυθροποίησης, μεταβολή της εντερικής διαπερατότητας, μείωση της δραστηριότητας των ενζύμων που απομακρύνουν ελεύθερες ρίζες, μείωση της αιμάτωσης των σκελετικών μυών, πρωτεόλυση και μυϊκή ατροφία, συμβάλλοντας τελικά στην εμφάνιση καχεξίας.⁵³

Ένας παράγοντας που φαινομενικά συμβάλλει στον έντονο πρωτεϊνικό καταβολισμό των ασθενών με ΧΚΑ και σχετίζεται με την αυξημένη ανοσιακή απόκριση και φλεγμονή του οργανισμού είναι η υπερενεργοποίηση/υπερδραστηριοποίηση του συστήματος "UPS". Το σύστημα "UPS" περιλαμβάνει μια πρωτεάση (πολυπεπτιδίο) που αποτελείται από πολλές υπομονάδες και αποδομεί εξειδικευμένα πρωτεϊνικά μόρια, συζευγμένα με ουβικιτίνη (ubiquitin). Η δράση της στηρίζεται σε τρία ένζυμα, το ένζυμο ενεργοποιητή της ουβικιτίνης (ubiquitin-activating enzyme), το ένζυμο πρόσδεσης της ουβικιτίνης (ubiquitin-conjugating enzyme) και τις λιγάσες ουβικιτίνης (ubiquitin-ligases, atrogin-1 και MuRF-1) που καταλύουν τη σύνδεση

της ουβικιτίνης στην ε-αμινομάδα κάποιου υπολείμματος λυσίνης της πρωτεΐνης-στόχου.⁵⁴ Επαγωγείς έκφρασης της λιγάσης MuRF-1 είναι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως οι TNF- α , IL-6 και IL-1 β . Αυξημένα επίπεδα λιγάσης MuRF-1 έχουν ανιχνευτεί στους σκελετικούς μυς ασθενών με ΧΚΑ.⁵⁵ Ωστόσο, τα αποτελέσματα μελετών για την υπερέκφραση του συστήματος "UPS" σε μυς που πάσχουν από σαρκοπενία είναι αμφιλεγόμενα.⁵⁶⁻⁵⁸

Ένας ακόμη παράγοντας που ενοχοποιείται για την εμφάνιση καρδιακής καχεξίας είναι η μυοστατίνη ή αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης 8. Πρόκειται για έναν αρνητικό ρυθμιστή της μυϊκής μάζας, ο οποίος εκφράζεται στους σκελετικούς μυς, επάγοντας τη μυϊκή ατροφία. Στο μυοκάρδιο έχει αντι-υπερτροφική δράση, με προ-ινωτικές όμως επιπτώσεις.⁵⁹ Η γονιδιακή έκφραση της μυοστατίνης φαίνεται ότι αυξάνει με την ηλικία,⁶⁰ ενώ η μειορρύθμιση (downregulation) του γονιδίου της μυοστατίνης οδηγεί σε μυϊκή υπερτροφία και υπερπλασία.⁶¹ Ιδιαίτερα ενδιαφέροντα είναι τα αποτελέσματα βιοψιών από τον έξω πλατύ μυ του ποδιού ασθενών με ΧΚΑ, όπου η βασική έκφραση του mRNA της μυοστατίνης βρέθηκε 50% υψηλότερη, σε σύγκριση με υγιή συνομήλικα άτομα.⁵⁵ Σε συμφωνία με τις προαναφερθείσες υποθέσεις βρίσκονται και τα αποτελέσματα της μελέτης των Heineke et al, όπου η μυοστατίνη καρδιομυοκυττάρων προκάλεσε μυϊκή ατροφία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.⁶² Ακόμη, οι ίδιοι ερευνητές έδειξαν ότι η έγχυση του αναστολέα της μυοστατίνης, αντισώματος JA-16, προώθησε τη διατήρηση της μυϊκής μάζας σε ποντίκια με καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, η χρήση αναστολέων της μυοστατίνης, ως φαρμακευτική θεραπεία για την καρδιακή ανεπάρκεια, χρειάζεται περαιτέρω προκλινική έρευνα, ώστε να διασφαλιστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους.

Μια συχνή επιπλοκή της καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία μπορεί να ταξινομηθεί στις διαταραχές θρέψης, είναι η αναιμία.⁶³ Η αιτιολογία της αποδίδεται σε πολλούς παράγοντες που είτε προηγούνται, είτε είναι επακόλουθα της καρδιακής καχεξίας. Η μειωμένη κατανάλωση τροφής, η χρόνια φλεγμονή, αλλά και οι ανωμαλίες του γαστρεντερικού σωλήνα επηρεάζουν εξ ίσου την εμφάνιση αναιμίας.⁶⁴ Η έλλειψη σιδήρου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ποικίλλει, ανέρχεται όμως έως και στο 45% των περιπτώσεων, ανάλογα με τη σοβαρότητα και το στάδιο της ασθένειας.⁶⁵ Η έλλειψη σιδήρου παραβλάπτει τη διαδικασία της ερυθροποίησης και μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την καρδιακή λειτουργία, μέσω ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, της κοιλιακής διάτασης, των δομικών και των μιτοχονδριακών μεταβολών της καρδιάς και της θρομβοκυττάρωσης.⁶⁶ Επί πλέον, λόγω του σημαντικού ρόλου του σιδήρου στον οξειδωτικό

μεταβολισμό των σκελετικών μυών και στη μεταφορά και αποθήκευση οξυγόνου, μια πιθανή έλλειψη σε ασθενείς με ΧΚΑ (με ή χωρίς αναιμία) περιορίζει ακόμη περισσότερο την αερόβια ικανότητα και επιβαρύνει το αίσθημα κόπωσης και τη δυσανοχή στην άσκηση.⁶⁷ Πληθώρα μελετών δείχνουν ότι η συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου (ferric carboxymaltose) σε ασθενείς με ΧΚΑ και σιδηροπενία – με ή χωρίς αναιμία – για διάστημα >4 εβδομάδων βελτιώνει τα συμπτώματα, την ικανότητα φυσικής δραστηριότητας και την ποιότητα ζωής των ασθενών, με αποδεκτό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση του φαρμάκου.⁶⁸

Τέλος, ο ρόλος της φυσικής δραστηριότητας είναι πολύ σημαντικός για την έκβαση του κλινικού συνδρόμου της ΧΚΑ. Η έλλειψη ή η μειωμένη φυσική δραστηριότητα συμβάλλει στο καταληκτικό στάδιο της καρδιακής καχεξίας. Δεδομένα σε υγιείς δείχνουν ότι ο κλινοστατισμός και για μικρό χρονικό διάστημα οδηγεί σε μείωση κατά 3–5% της καθαρής μάζας σώματος, αλλά η συνεπίδραση του σοβαρού “stress” προκαλεί κατά 2–3 φορές μεγαλύτερη απώλεια. Συγκεκριμένα, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας επαυξάνει την καταβολική δραστηριότητα του σκελετικού μύος στις καταβολικές ορμόνες.⁶⁹ Ο κυριότερος περιοριστικός παράγοντας στην εκτέλεση φυσικής δραστηριότητας από τους ασθενείς με ΧΚΑ είναι η δύσπνοια και ο μυϊκός κάματος (μυϊκή αδυναμία). Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται ακόμη και σε ασκήσεις χαμηλής έντασης, περιορίζοντας τις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών, και είναι επακόλουθο των δευτεροπαθών αλλοιώσεων από τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.^{2,3} Η μυοπάθεια που εμφανίζεται στους ασθενείς με ΧΚΑ δεν αφορά αποκλειστικά στον καρδιακό μυ, αλλά πάσχουν επίσης οι αναπνευστικοί και οι περιφερικοί σκελετικοί μύες, όπου παρατηρούνται έντονες λειτουργικές, μεταβολικές και μορφολογικές διαταραχές.^{70,71} Οι κυριότερες λειτουργικές διαταραχές (κόπωση και μυϊκή αδυναμία) επηρεάζονται από το μεταβολικό υπόστρωμα, καθώς είναι γνωστό ότι στη ΧΚΑ η οξειδωτική φωσφορυλίωση είναι διαταραγμένη, η μεταφορά ενέργειας από την κρεατινική κινάση δυσλειτουργική και τα ολικά αποθέματα ATP ελαττωμένα.³ Ο λόγος Pi/PCr (ανόργανος φωσφόρος/φωσφοκρεατίνη), ο οποίος αποτελεί δείκτη του αερόβιου μεταβολισμού αφού παρέχει μια εκτίμηση της συγκέντρωσης του ADP (ATP→ADP+Pi), που σχετίζεται άμεσα με την αερόβια μιτοχονδριακή λειτουργία, είναι αυξημένος και ενδεικτικός του περιορισμού των ενεργειακών αποθεμάτων.³ Η έρευνα των Massie et al, που έδειξε μεγαλύτερη κατανάλωση PCr σε πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια και σε συνάρτηση με την πτώση του pH, αποτελεί μια ένδειξη της μεγαλύτερης εξάρτησης από τον αναερόβιο μεταβολισμό σε αυτούς τους ασθενείς.⁷² Η στροφή προς την αναερόβια παραγωγή ενέργειας τονίζεται

και από τη δομή των σκελετικών μυών των ασθενών με ΧΚΑ, όπου παρατηρείται αύξηση του ποσοστού των IIb μυϊκών ινών (αναερόβιων, γλυκολυτικών, ταχείας σύσπασης) και ελάττωση των μυϊκών ινών τύπου I (αερόβιων, οξειδωτικών, βραδείας σύσπασης). Το ποσοστό των μυϊκών ινών IIb έχει συσχετιστεί αντίστροφα με τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου (VO_{2peak}), ενώ, αντίθετα, με το ποσοστό των μυϊκών ινών τύπου I έχει βρεθεί θετική συσχέτιση.⁷³ Ιστολογικά, η αξιολόγηση μέσω βιοψίας ανέδειξε τη χαρακτηριστική παθολογική δομή του συνδρόμου, που συνίσταται σε ελάττωση του εμβαδού διατομής των μυϊκών ινών και συνεπάγεται ατροφία του μύος.⁷⁴ Οι αναπνευστικοί μύες είναι όλοι τους σκελετικοί μύες, με ίδια σύνθεση ινών με τους μύς των άκρων, η οποία αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την αντοχή και τις συσταλτικές τους ιδιότητες. Η δύναμη των αναπνευστικών μυών εξαρτάται μεταξύ άλλων από την ηλικία, το φύλο, τη διατροφική κατάσταση, το κάπνισμα και το επίπεδο φυσικής κατάστασης.⁷¹ Η δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών σε ασθενείς με ΧΚΑ εκδηλώνεται ως μειωμένη μυϊκή ανθεκτικότητα,⁷⁵ καθώς και με ελαττωμένες τιμές των μέγιστων πιέσεων εισπνοής και εκπνοής ($P_{i_{max}}$, $P_{e_{max}}$), συγκριτικά με υγιή άτομα ίδιας ηλικίας. Το μέγεθος της υπολειτουργίας των συγκεκριμένων δεικτών έχει συσχετιστεί με τον βαθμό της δύσπνοιας.⁷⁶ Οι γνωστοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στον περιορισμό της ικανότητας προς άσκηση συνοψίζονται και ερμηνεύονται στη «μυϊκή υπόθεση».⁷⁰

2.2. Ο ρόλος του γαστρεντερικού συστήματος στην καρδιακή καχεξία

Τελευταία, ο ρόλος του γαστρεντερικού συστήματος στη γένεση της καχεξίας μελετάται εκτενώς. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η σπλαγγνική κυκλοφορία λαμβάνει το 25% της καρδιακής παροχής, καθιστώντας το έντερο ένα από τα όργανα με την πλουσιότερη αιμάτωση κατά την ηρεμία. Λαμβάνοντας υπ’ όψη τη χαρακτηριστικά έντονη παρουσία συμπαθητικών νευρών της σπλαγγνικής κυκλοφορίας, γίνεται αντιληπτό ότι σε ενδεχόμενη αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ενεργοποιείται η αγγειοσυσταλτική ικανότητα των προ-τριχοειδών, μειώνοντας την παροχή αίματος στα εν λόγω αγγεία. Κατά συνέπεια, παθολογικές μεταβολές στα αγγεία του εντέρου, που μπορεί να έχουν προηγηθεί των μεταβολών των καρδιακών παλμών ή της αρτηριακής πίεσης, μπορεί να οδηγήσουν σε εντερική ισχαιμία, ακόμη και σε ελάχιστα διακριτές μειώσεις της καρδιακής παροχής.^{77,78} Μειωμένη αιμάτωση του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΚΑ αποδείχθηκε και από τη μελέτη των Krack et al, όπου παρατηρήθηκε οξέωση εντός

του τοιχώματος του βλεννογόνου του στομάχου έπειτα από ελαφρά σωματική άσκηση.⁷⁷

Ο γαστρεντερικός σωλήνας των ασθενών με ΧΚΑ χαρακτηρίζεται από δομικές ανωμαλίες, όπως υψηλή περιεκτικότητα κολλαγόνου, μεγάλη απόσταση μεταξύ τοιχώματος τριχοειδών αγγείων και εντεροκυττάρων ή πάχυνση του εντερικού τοιχώματος, η οποία συνάδει με βλεννώδες οίδημα.⁷⁹⁻⁸¹ Συνέπεια των παραπάνω είναι η ανεπαρκής θρέψη των εντεροκυττάρων και η ανάπτυξη δυσασπορόφησης.⁴ Η εντερική απορρόφηση των συστατικών των τροφίμων πραγματοποιείται είτε μέσω οδών διακυτταρικής μεταφοράς, από το εσωτερικό των εντεροκυττάρων όπου απορροφήθηκαν στα τριχοειδή αγγεία, είτε μέσω παρακυτταρικών οδών μεταφοράς, με παθητική απορρόφηση, καθώς περνούν μεταξύ των εντεροκυττάρων. Στη ΧΚΑ η ανεξάρτητη παρακυτταρική απορρόφηση είναι αυξημένη, υποδεικνύοντας διάρρηξη του εντερικού φραγμού, ενώ, αντίθετα, η παθητική μεταφορά με τη μεσολάβηση μεταφορικών πρωτεϊνών στο λεπτό έντερο είναι μειωμένη, σημείο ελλείμματος ATP για τη μικροκυκλοφορία.⁸¹ Τελικά, παρατηρείται πληθώρα λειτουργικών μεταβολών, όπως αυξημένη παρακυτταρική διαπερατότητα και μειωμένη ικανότητα απορρόφησης πρωτεϊνών και λιπιδίων.⁷⁹⁻⁸² Απόρροια των ανωμαλιών του εντερικού σωλήνα, όμως, δεν είναι μόνο η δυσασπορόφηση σημαντικών θρεπτικών συστατικών από το εντερικό τοίχωμα, αλλά και το ενδιαφέρον φαινόμενο της βακτηριακής μετανάστευσης.⁴ Η αυξημένη παρακυτταρική διαπερατότητα, σε συνδυασμό με τη μειωμένη ικανότητα απορρόφησης και την υψηλή συγκέντρωση βακτηρίων που προσκολλώνται στο εντερικό τοίχωμα, ευνοούν την απορρόφηση βακτηριακών παραγώγων, όπως οι ενδοτοξίνες, με αποτέλεσμα να κυκλοφορούν στον οργανισμό, διεγείροντας το ανοσοποιητικό σύστημα. Οι βακτηριακές ενδοτοξίνες είναι λιποπολυσακχαριδικής φύσης και θεωρούνται ένας από τους ισχυρότερους επαγωγείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-α) και άλλων προφλεγμονωδών παραγόντων.^{53,77-83} Το συγκεκριμένο γεγονός υποστηρίζει ότι οι ανωμαλίες του γαστρεντερικού σωλήνα δεν εμπλέκονται μόνο στην ανάπτυξη δυσασπορόφησης, αλλά και στην ενεργοποίηση συστηματικής φλεγμονής. Οι λιποπολυσακχαριδικής φύσης προφλεγμονώδεις παράγοντες που ενεργοποιούνται, όπως η IL-6, επάγουν την παραγωγή της πρωτεΐνης οξείας φάσης εψιδίνης, από το ήπαρ, η οποία οδηγεί σε μια ακόμη διαταραχή θρέψης, καθώς μειώνει την απορρόφηση σιδήρου από τον γαστρεντερικό σωλήνα, προκαλώντας ελάττωση των επιπέδων σιδήρου στον ορό. Η εμφάνιση αναιμίας σε ασθενείς με ΧΚΑ είναι συχνό φαινόμενο, ιδιαίτερα σε ενδεχόμενη απώλεια αίματος από τον γαστρεντερικό σωλήνα, η οποία επιβαρύνεται από την αντιπηκτική αγωγή που λαμβάνουν πολλοί ασθενείς με ΧΚΑ.⁷⁸

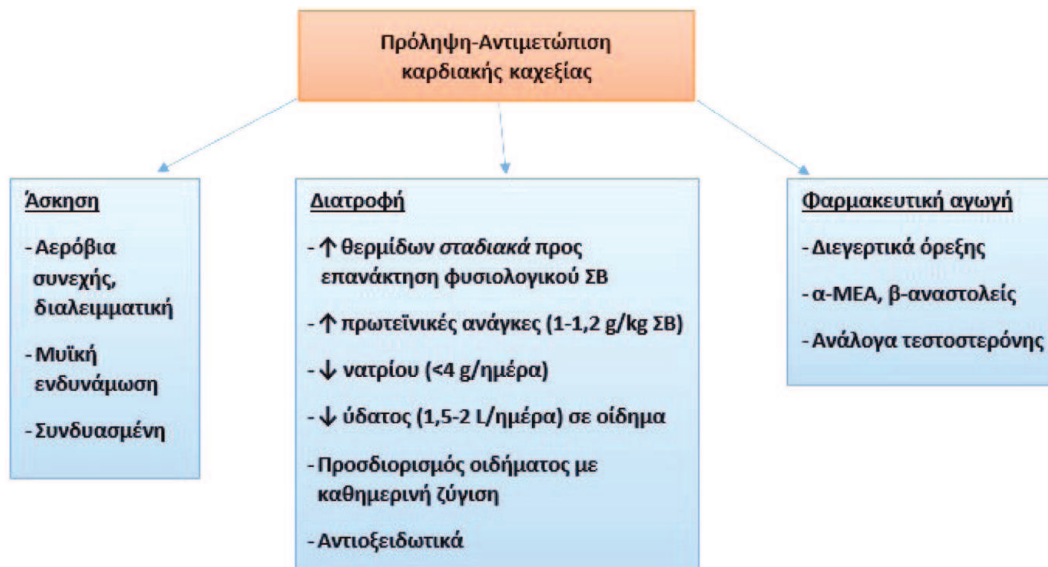
3. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ

3.1. Διατροφική παρέμβαση στην καρδιακή καχεξία

Μέχρι σήμερα, η καρδιακή καχεξία, ως καταληκτικό στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας, δεν επιδέχεται εξειδικευμένης θεραπείας που να μπορεί να επαναφέρει πλήρως τις απώλειες του οργανισμού. Πράγματι, η εξασθένηση που κυριαρχεί στην καρδιακή καχεξία οδήγησε τους Laviano et al να δηλώσουν ότι πρόκειται για μια κατάσταση, κατά την οποία «το μόνο που μπορείς να φας είναι ο εαυτός σου».²¹ Ωστόσο, η διατροφική παρέμβαση αποτελεί έναν από τους κύριους πυλώνες του θεραπευτικού πρωτοκόλλου για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της καχεξίας.^{8,40,84} Στόχος της διατροφικής παρέμβασης είναι να φθάσει και να διατηρηθεί το σωματικό βάρος του ασθενούς, χωρίς οίδημα, εντός του ιδανικού εύρους ή ελαφρώς χαμηλότερα. Επίσης, στόχος είναι η αποφυγή περαιτέρω ιστικής απώλειας και, μακροπρόθεσμα, η ανάκτηση των απολεσθέντων ενεργειακών αποθεμάτων. Βέβαια, η αποκατάσταση της μυϊκής και της οστικής μάζας είναι δυσκολότερη σε σχέση με αυτή του λιπώδους ιστού. Πρέπει να τονιστεί ότι η αναστροφή της καχεξίας με επαρκή εφαρμογή θρεπτικής υποστήριξης είναι ακόμη αμφίβολη, παρά την αναγνωρισμένη σημασία της στην καρδιακή ανεπάρκεια.⁴

Σε απουσία ειδικής θεραπείας για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της καρδιακής καχεξίας έχουν ερευνηθεί πολλές εναλλακτικές, με στόχους όπως μείωση του οιδήματος, νευροορμονική ρύθμιση, ανοσορρύθμιση, διέγερση της όρεξης, διόρθωση της υπάρχουσας αναιμίας, χρήση αναβολικών στεροειδών και ενίσχυση της φυσικής δραστηριότητας (εικ. 2). Όσον αφορά στη θρεπτική υποστήριξη της καρδιακής καχεξίας, δεν υπάρχουν εξειδικευμένες γενικές συστάσεις για τις θερμιδικές και τις πρωτεϊνικές ανάγκες. Η θρεπτική υποστήριξη μέσω της εντερικής οδού, με παροχή 35 kcal/kg σωματικού βάρους ανά ημέρα, φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική για την αύξηση της άλιπης μάζας σώματος.⁸⁵ Ωστόσο, νεότερες έρευνες υποστηρίζουν ότι η ημερήσια παροχή θερμίδων δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 28 kcal/kg σωματικού βάρους.⁸⁶ Η παροχή θερμίδων πρέπει να αρχίζει από χαμηλότερες ποσότητες και να αυξάνεται σταδιακά, ώστε να αποφευχθεί η πρόκληση stress που οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και κατεχολαμινών στο πλάσμα, καθώς και σε ηπατική δυσλειτουργία. Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μεγαλύτερη κατακράτηση νατρίου και νερού από τους νεφρούς, επιβαρύνοντας την καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι ημερήσιες πρωτεϊνικές ανάγκες ενός υγιούς ενήλικα (0,75–1 g/kg σωματικού βάρους) δεν είναι επαρκείς σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, όπου συστήνονται 1–1,2



Εικόνα 2. Θεραπευτικές στρατηγικές αντιμετώπισης της καρδιακής καχεξίας. ΣΒ: Σωματικό βάρος, α-MEA: Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης.

g/kg σωματικού βάρους.⁸⁷ Σε περιπτώσεις που συνυπάρχουν νεφρική δυσλειτουργία ή εντερική δυσαπορρόφηση, οι πρωτεϊνικές ανάγκες είναι ακόμη υψηλότερες.⁴⁰ Η αποδόμηση των μυϊκών αποθεμάτων από τον ίδιο τον οργανισμό, καθώς και η σημασία των αμινοξέων στη βιοσύνθεση και των τριών μακροθρεπτικών συστατικών (πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, λιπίδια), έθεσε το ερώτημα της ευεργετικής επίδρασης συμπληρωμάτων αμινοξέων σε ασθενείς με ΧΚΑ. Τα διακλαδισμένα αμινοξέα λευκίνη, ισολευκίνη και βαλίνη έχουν προταθεί ως χρήσιμα συμπληρώματα στη θεραπεία της καχεξίας,⁸⁸ επειδή μπορεί να ασκούν αναβολική δράση, μέσω προαγωγής της πρωτεϊνοσύνθεσης και καταστολής της πρωτεόλυσης, όπως έδειξε και η έρευνα των Stein et al.⁸⁹ Σύμφωνα με αυτή, η χορήγηση συμπληρώματος των τριών διακλαδισμένων αμινοξέων (30 mmol/L/ημέρα) σε υγιείς ενήλικες, που βρίσκονταν σε κατάκλιση για 14 ημέρες, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της κατακράτησης αζώτου και της συγκέντρωσης ελεύθερων αμινοξέων στους μύς, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, όπου χορηγήθηκε ανάλογη ποσότητα μίγματος τριών μη απαραίτητων αμινοξέων (γλυκίνη, σερίνη, αλανίνη). Ωστόσο, η χορήγηση συμπληρώματος αμινοξέων δεν έχει αποδειχθεί ωφέλιμη, ώστε να κρίνεται απαραίτητη.⁴⁰ Για παράδειγμα, η ομοκυστεΐνη είναι γνωστή για τις αρνητικές της ινότροπες ιδιότητες.⁹⁰ Σε ασθενείς με ΧΚΑ, τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης που εμφανίζονται έχουν συσχετιστεί με χαμηλά επίπεδα βιταμινών συμπλέγματος Β (B₆, B₉, B₁₂) και μαγνησίου, λόγω της εξάρτησης της αποδόμησης του συγκεκριμένου αμινοξέος από την παρουσία των εν λόγω βιταμινών.

Εφόσον δεν υπάρχουν εξειδικευμένες συστάσεις μι-

κροθρεπτικών συστατικών για την καρδιακή ανεπάρκεια, πρέπει να καλύπτονται οι γενικές συστάσεις για τις ημερήσιες ανάγκες σε βιταμίνες και ηλεκτρολύτες.⁴ Ορισμένοι ηλεκτρολύτες χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής, με κυριότερο το νάτριο. Η υψηλή κατανάλωση νατρίου είναι επιβλαβής για την καρδιακή ανεπάρκεια, εξ αιτίας της κατακράτησης υγρών και της οξείας επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας που μπορεί να ακολουθήσει. Η ημερήσια πρόσληψη νατρίου εξαρτάται από το στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας. Σε ήπιες καταστάσεις συστήνονται 3–4 g, ενώ σε σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να περιορίζεται σε 0,5–2 g. Η ενημέρωση των ασθενών για τις διατροφικές πηγές νατρίου είναι επιτακτική. Το αλάτι και τρόφιμα πλούσια σε νάτριο, όπως τυριά, αλλαντικά, αρτοσκευάσματα του εμπορίου, επεξεργασμένα κρέατα ή ψάρια, πρέπει να αποφεύγονται. Εξ αιτίας της χρόνιας λήψης διουρητικών οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν ελλείψεις σε κάλιο, μαγνήσιο, φωσφόρο, σελήνιο, υδατοδιαλυτές βιταμίνες και τα συνοδά τους συμπτώματα. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται και στη θειαμίνη (βιταμίνη Β₁), καθώς η έλλειψή της συνδέεται με επιβάρυνση της καρδιακής νόσου. Επίσης, παρουσία εντερικής δυσαπορρόφησης, είναι πιθανό να χρειάζεται συμπληρωματική λήψη λιποδιαλυτών βιταμινών (Α, D, E, Κ). Αποτελέσματα μελετών έδειξαν ότι η χορήγηση πολυβιταμινούχου συμπληρώματος, το οποίο περιέχει αντιοξειδωτικές ουσίες και βιταμίνες συμπλέγματος Β, είναι ευεργετική, λόγω της πιθανής μείωσης του οξειδωτικού stress.⁹¹ Επίσης, η χορήγηση συμπληρώματος ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μπορεί να μειώσει το οξειδωτικό stress και να βελτιώσει την καρδιακή καχεξία,

όπως φάνηκε από τη μείωση των επιπέδων της οικογένειας ιντερλευκινών-1 του πλάσματος σε πειραματικό μοντέλο σκύλων.⁹² Γενικότερα, ο τρόπος ζωής ο οποίος επιβαρύνει την οξεία ανοσιακή απάντηση του οργανισμού, όπως η υπερβολική κατανάλωση απλών σακχάρων, κορεσμένων και trans-λιπαρών, το οινόπνευμα και το κάπνισμα, πρέπει να αποφεύγεται. Αντίθετα, καλό είναι να προτιμώνται τρόφιμα που αποτελούν «αντεπιθέσεις» στο stress, όπως φρούτα και λαχανικά, ξηροί καρποί, αρωματικά και καρυκεύματα, συμπληρώματα πολυακόρεστων ελαίων, που είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικές ουσίες, βιταμίνες, μέταλλα και ιχνοστοιχεία.⁹³

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ύπαρξη οιδήματος και η υπονατρίαemia απαιτούν περιορισμό της πρόσληψης ύδατος, ώστε να μην επιβαρύνονται τυχόν δομικές αλλοιώσεις και η λειτουργικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα από τη φλεβική συμφόρηση. Εάν ο περιορισμός της πρόσληψης νατρίου ακολουθείται από τον ασθενή, ενδέχεται να μη χρειάζεται περαιτέρω μείωση της κατανάλωσης νερού, καθώς ο ασθενής δεν διψά. Ωστόσο, σε προχωρημένα στάδια, όπου η αυξημένη νευροορμονική δραστηριότητα οδηγεί σε ενεργοποίηση του κέντρου κατακράτησης νατρίου και υγρών από τους νεφρούς, ο περιορισμός σε 1,5–2 L/ημέρα είναι απαραίτητος. Συνεπώς, είναι σημαντικό να ζυγίζεται καθημερινά ο ασθενής, ώστε να προσδιορίζεται η ύπαρξη οιδήματος και να προσαρμόζεται η διουρητική θεραπεία.

Οι παρατεταμένες περιόδους νηστείας είναι βλαβερές για τους καχεκτικούς ασθενείς, οι οποίοι πρέπει να τρέφονται με μικρά, τακτικά γεύματα.⁹⁴ Όταν η εφαρμογή επαρκούς διατροφικής υποστήριξης από του στόματος δεν είναι εφικτή, συστήνεται η προτίμηση της ρινοεντερικής οδού, η οποία είναι συνήθως καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Η εντερική διατροφή, όταν μπορεί να εφαρμοστεί, πρέπει πάντα να προτιμάται έναντι της παρεντερικής. Στη μελέτη των Rozentryt et al⁹⁴ εξετάστηκε η παροχή εντερικής θρεπτικής υποστήριξης, ως εναλλακτική της χορήγησης μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών, σε ασθενείς με καρδιακή καχεξία. Τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση του σωματικού βάρους και της συνολικής λιπώδους μάζας, καθώς και βελτίωση της 6 min απόστασης βαδίσματος.

3.2. Φαρμακευτική παρέμβαση στην καρδιακή καχεξία

Πληθώρα φαρμακευτικών ουσιών έχουν δοκιμαστεί για την πιθανή συνεισφορά τους στην αύξηση του σωματικού βάρους των ασθενών με καχεξία, με την πλειονότητα των κλινικών δοκιμών να εστιάζουν σε ογκολογικούς ασθενείς (καρκινική καχεξία).⁹⁵ Οι έρευνες με στόχο την πρόληψη της καρδιακής καχεξίας είναι πιο σπάνιες. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία φαίνεται να έχουν μελετηθεί 19 διαφορετικές

φαρμακευτικές ουσίες που μπορούν να ρυθμίσουν τη μυϊκή απώλεια.⁹⁶ Οι συγκεκριμένες παρεμβάσεις περιλαμβάνουν χρήση αντιφλεγμονωδών ουσιών και διεγερτικά όρεξης. Αν και η γκρελίνη και τα κανναβινοειδή φαίνεται ότι διεγείρουν αποτελεσματικά την όρεξη, μόνο η χρήση της οξικής μεγεστρόλης είναι εγκεκριμένη από τον FDA (Food and Drug Administration) για την πρόληψη και τη θεραπεία της μυϊκής ατροφίας.⁹⁷ Περισσότερο αποτελεσματικοί στην πρόληψη της απώλειας βάρους και της εμφάνισης καρδιακής καχεξίας αποδεικνύονται οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE) και οι β-αναστολείς (μετοπρολόλη, βισοπρολόλη, καρβεδιλόλη). Η θετική τους επίδραση στην πρόσληψη βάρους φαίνεται ότι βασίζεται σε περιορισμό της λιπόλυσης που προξενούν οι κατεχολαμίνες, σε αύξηση της λιπώδους μάζας σώματος, σε μείωση της ενεργειακής δαπάνης ηρεμίας ή της ευαισθησίας στην ινσουλίνη.^{98–100} Η χρήση αναβολικών στεροειδών σε καχεκτικούς ασθενείς έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει το σωματικό βάρος μόνο σε περιπτώσεις χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) και AIDS. Αντίθετα, στην καρδιακή ανεπάρκεια, μόνο η τεστοστερόνη φαίνεται να δρα βοηθητικά στη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, της μυϊκής δύναμης και του μεταβολισμού της γλυκόζης.¹⁰¹ Το πρόβλημα των ανεπιθύμητων δράσεων των αναβολικών στεροειδών στον ανθρώπινο οργανισμό, όπως οι βλάβες στον προστάτη, στο δέρμα και στο τριχωτό της κεφαλής, έρχεται να εξαλείψει μια νέα τάξη φαρμακευτικών ουσιών με αναβολικές ιδιότητες, οι εκλεκτικοί τροποποιητές υποδοχέα ανδρογόνων (selective androgen receptor modulators, SARMs), με πληθώρα ερευνών να αποδεικνύουν τα οφέλη τους στους σκελετικούς μύς και στη σωματική απόδοση.^{102–104}

3.3. Άσκηση και καρδιακή καχεξία

Παρά τη βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής, η οποία συνέβαλε στη βελτίωση του αιμοδυναμικού προφίλ και της συστατικότητας του μυοκαρδίου, οι ασθενείς με ΧΚΑ εξακολουθούν να εμφανίζουν συμπτώματα σχετιζόμενα με τη φυσική δραστηριότητα, όπως δύσπνοια και μυϊκή αδυναμία, καθώς και περιορισμένη ικανότητα για άσκηση. Σε απουσία συσχέτισης των κεντρικών αιμοδυναμικών δεικτών –όπως του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας– με την ικανότητα των ασθενών για άσκηση (εκφρασμένη ως VO_{2peak}),^{105–107} το ενδιαφέρον των θεραπευτικών πρωτοκόλλων επικεντρώνεται στην περιφέρεια και στην παθολογία του σκελετικού μύς. Σκοπός τους είναι η ερμηνεία των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη δυσκολία στην άσκηση, αλλά κυρίως ο περιορισμός και η βελτίωσή τους χρησιμοποιώντας, ως μέσο θεραπείας, τη φυσική δραστηριότητα.

Με θεωρητικό υπόβαθρο την εξίσωση του Fick, η κατάνάλωση του οξυγόνου από τους ιστούς υπολογίζεται από το γινόμενο της καρδιακής παροχής (CO) επί την αρτηριοφλεβική διαφορά του οξυγόνου ($A-VO_{2\text{diff}}$). Δεδομένης της περιορισμένης δυνατότητας αύξησης της CO των ασθενών με ΧΚΑ, λόγω των εξ ορισμού αυξημένων απαιτήσεων από το ήδη διατεταμένο μυοκάρδιο, η άσκηση που επάγει περιφερικές μεταβολές (σε επίπεδο σκελετικού μυός), μέσω αύξησης της αρτηριοφλεβικής διαφοράς του οξυγόνου ($A-VO_{2\text{diff}}$), είναι ο κατάλληλος τρόπος για τη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας.³ Η άσκηση βελτιώνει το αιμοδυναμικό προφίλ, τη λειτουργική ικανότητα, αλλά και την επιβίωση των ασθενών με ΧΚΑ. Η βελτίωση της αιμοδυναμικής κατάστασης των ασθενών επιτελείται μέσω της αύξησης της καρδιακής παροχής ηρεμίας, αλλά και με αύξηση της ροής του αίματος στους σκελετικούς μυς.¹⁰⁸ Η λειτουργική ικανότητα των ασθενών βελτιώνεται επίσης σημαντικά με την ελάττωση των περιοριστικών συμπτωμάτων της δύσπνοιας και της μυϊκής αδυναμίας. Η εν λόγω βελτίωση εκτιμήθηκε με την αύξηση της μέγιστης πρόσληψης του οξυγόνου ($VO_{2\text{peak}}$), καθώς και με την αύξηση του χρόνου άσκησης.¹⁰⁹ Εξ ίσου σημαντική είναι η αύξηση του VO_2 , όπου εντοπίζεται ο αναερόβιος ουδός (VO_{2AT}), και η βελτίωση της ικανότητας για υπομέγιστη άσκηση.^{110,111} Η συγκεκριμένη επισήμανση είναι ουσιαστική για την ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς οι περισσότερες δραστηριότητες της καθημερινότητας συμβαίνουν σε υπομέγιστο έργο, κάτω από το επίπεδο του αναερόβιου ουδού.

Ως μέρος της καθημερινής διαβίωσης, η άσκηση είναι ο ευκολότερος τρόπος για τη διατήρηση και την αύξηση της μυϊκής μάζας. Υπάρχουν ήδη οδηγίες συνιστώμενης φυσικής δραστηριότητας για το σύνδρομο της ΧΚΑ.¹¹² Η φυσική δραστηριότητα είναι σημαντική για τη διατήρηση και την ανάρρωση των σκελετικών μυών που πάσχουν από ατροφία. Πρέπει να εφαρμόζεται πάντα υπό εξειδικευμένη καθοδήγηση και παρακολούθηση, συστηματικά και όχι σποραδικά, ώστε να αποφευχθεί –ακόμη και να αντιστραφεί– η ενεργοποίηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και η περιφερική υποξαιμία και να ενισχυθεί σταδιακά η μυϊκή μάζα και η φυσική κατάσταση των ασθενών.¹¹³

Στις μέρες μας, ο «χρυσός κανόνας» ενάντια στην εξασθένηση του μυϊκού ιστού είναι η προπόνηση (“exercise training”).¹⁰⁴ Διάφοροι τρόποι άσκησης έχουν εφαρμοστεί μέχρι σήμερα για την αποκατάσταση των ασθενών με ΧΚΑ, οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενοι από τους οποίους είναι εκείνοι της αερόβιας άσκησης και, πιο συγκεκριμένα, της συνεχούς τύπου άσκησης.¹¹⁴ Μάλιστα, η αερόβια άσκηση βρέθηκε αποτελεσματικότερη έναντι όλων των άλλων θεραπευτικών μεθόδων ενάντια στην απίσχναση των

σκελετικών μυών των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και συνεπώς αποτελεί σημαντικό τμήμα των συστάσεων για ΧΚΑ.¹¹⁵ Εναλλακτικά, συστήνεται η αερόβια άσκηση διαλειμματικού τύπου υψηλής έντασης, η οποία ωστόσο δεν είναι ακόμη γνωστό κατά πόσο υπερέχει της συνεχούς τύπου άσκησης. Συγκεκριμένα, σε προηγούμενη μελέτη η διαλειμματική άσκηση είχε σημαντικές θετικές επιδράσεις στην ενδοθηλιακή και στη μιτοχονδριακή λειτουργία των περιφερικών μυών σε ασθενείς με ΧΚΑ και μάλιστα σε μεγαλύτερο βαθμό από εκείνο της συνεχούς τύπου άσκησης.¹¹⁶ Πρόσφατες επίσης μελέτες έχουν δείξει ότι οι ισοτονικές ασκήσεις ενδυνάμωσης, τόσο των περιφερικών σκελετικών μυών όσο και των αναπνευστικών μυών, βελτιώνουν τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών με ΧΚΑ και φαίνεται να κερδίζουν έδαφος στον χώρο της αποκατάστασης των συγκεκριμένων ασθενών.^{117,118} Επί πλέον, από άλλες μελέτες που εκπονήθηκαν στο Εργαστήριο Καρδιοαναπνευστικής Δοκιμασίας Κοπώσεως και Αποκατάστασης του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και διερεύνησαν διεξοδικά την επίδραση του συνδυασμού αερόβιας υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης με μυϊκή ενδυνάμωση, δείχθηκε η επιπρόσθετη ευεργετική επίδραση του προγράμματος αυτού στη μυϊκή δύναμη του τετρακέφαλου μυός και στην ενδοθηλιακή λειτουργία των ασθενών με ΧΚΑ σε σύγκριση με την αερόβια άσκηση.^{119,120} Ενδιαφέρουσα επίσης μελέτη έδειξε τη θετική συμβολή του συνδυασμού αερόβιας συνεχούς τύπου άσκησης, αναπνευστικής άσκησης και μυϊκής ενδυνάμωσης των περιφερικών σκελετικών μυών στη βελτίωση της μυϊκής δύναμης των σκελετικών μυών στη ΧΚΑ συγκριτικά με την αερόβια άσκηση.¹²¹ Ωστόσο, η βελτίωση της ικανότητας για άσκηση είναι λιγότερο πιθανή σε ασθενείς με εξ αρχής σημαντικά μειωμένη λειτουργική ικανότητα. Στους συγκεκριμένους ασθενείς, η εφαρμογή ενός νέου τρόπου άσκησης, του ηλεκτρομυϊκού ερεθισμού, θα μπορούσε να αποτελέσει ασφαλή εναλλακτική επιλογή. Από μια πρόσφατη ανασκόπηση φάνηκε ότι η εφαρμογή του νευρομυϊκού ηλεκτρικού ερεθισμού στους περιφερικούς σκελετικούς μυς ασθενών με ΧΚΑ έχει ευεργετικά αποτελέσματα σ’ ό,τι αφορά στη διατήρηση της μυϊκής μάζας και δύναμης, στην οξειδωτική ικανότητα των μυών και στη μείωση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και των καταβολικών ορμονών.¹²²

Μια άλλη μορφή άσκησης, η άσκηση των αναπνευστικών μυών, φαίνεται να συμβάλλει θετικά.

Η αερόβια άσκηση φαίνεται να ασκεί αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση, μέσω μείωσης της τοπικής έκφρασης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών TNF- α , IL-1 β και IL-6,¹²³ αυξάνοντας παράλληλα την αντιοξειδωτική ενζυμική δραστηριότητα της καταλάσης και της υπεροξει-

δάσης της γλουταθειόνης.¹²⁴ Οι συγκεκριμένες μεταβολές πιθανόν εξηγούν μερικώς το γιατί το mRNA και η πρωτεϊνική έκφραση της λιγάσης MuRF-1 του συστήματος "UPS" μειώθηκαν έπειτα από μόνο 4 εβδομάδες προπόνησης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.¹²⁵ Εξ ίσου σημαντική ήταν η συσχέτιση των μειωμένων επιπέδων MuRF-1 με την αύξηση της επιφάνειας διατομής του μηριαίου μύος μετά από 4–12 εβδομάδες άσκησης, όταν συγκρίθηκαν με τις μετρήσεις μη περιπατητικών ασθενών με ΧΚΑ.¹²⁶ Συνεπώς, η σωματική άσκηση ενδέχεται να μειώνει την ενεργοποίηση του συστήματος "UPS" σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.¹²⁷

Ένα ακόμη όφελος που προσφέρει η άσκηση είναι η μείωση της σηματοδότησης της μιοστατίνης, όπως φάνηκε από τις μειωμένες τιμές μιοστατίνης ασθενών με ΧΚΑ, μετά από εκγύμναση.¹²⁸ Μια επί πλέον θεωρία για την επίδραση της άσκησης αφορά στο μονοπάτι IGF-1-PI3K-Akt και στη ρύθμιση της πρωτεϊνοσύνθεσης. Πιο συγκεκριμένα, βμηνη αερόβια προπόνηση απέφερε αναβολική δράση και αύξηση της έκφρασης του mRNA του ινσουλινοαυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1), όπως έδειξαν τα αποτελέσματα βιοψιών από σκελετικούς μύς ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.¹²⁹ Η συνήθης μειωμένη έκφραση του IGF-1 στο κλινικό σύνδρομο της ΧΚΑ υποστηρίζεται και από άλλες έρευνες, οι οποίες υπέδειξαν μειωμένη φωσφορυλίωση της πρωτεϊνικής κινάσης (Akt) στους σκελετικούς μύς.¹³⁰ Πρόσφατη έρευνα που μελέτησε τις επιδράσεις της υψηλής έντασης αερόβιας διαλειμματικής άσκησης στη σκελετική μυοπάθεια των ασθενών με ΧΚΑ έδειξε ότι το σχετικό προπονητικό πρόγραμμα οδηγεί σε αναστροφή της σκελετικής μυοπάθειας μέσω των προσαρμοστικών αλλαγών του συστήματος βιορρύθμισης IGF-1.¹³¹ Συγκεκριμένα, η υψηλής έντασης αερόβια διαλειμματική άσκηση για 36 συνεδρίες οδήγησε σε αύξηση του εμβαδού επιφάνειας διατομής του τετρακέφαλου μύος που σχετιζόταν με την αύξηση της έκφρασης (mRNA) των ισομορφών IGF-1Ea και IGF-1Eb. Χαρακτηριστική για την επίδραση της άσκησης στον παθολογικό μεταβολισμό των σκελετικών μυών των ασθενών με ΧΚΑ είναι η μελέτη των Adamopoulos et al. Στη συγκεκριμένη μελέτη διαπιστώθηκε ουσιαστική βελτίωση της μειωμένης οξειδωτικής ικανότητας των σκελετικών μυών, όπως υποδεικνύεται από τη μείωση της αποδόμησης της φωσφοκρεατίνης και την αύξηση της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) κατά τη διάρκεια της άσκησης σε ποδήλατο, καθώς και μέσω του αυξημένου ρυθμού επανασύνθεσης της φωσφοκρεατίνης κατά την ανάκαμψη.¹³²

Μια ακόμη συνιστώσα της μυοπάθειας, στην οποία φαίνεται να δρα ευεργετικά η άσκηση, είναι η αποκατάσταση των παθολογικών μεταβολών των μυϊκών ινών. Σε μοριακό

επίπεδο, ο παράγοντας PGC-1a φαίνεται να κατέχει κείριο ρόλο στην εξέλιξη της περιφερικής μυοπάθειας, αλλά και στη μερική αναστροφή του συνδρόμου, καθώς επηρεάζει τη σύνθεση και την αναλογία της κατανομής των μυϊκών ινών. Στη ΧΚΑ τα επίπεδά του είναι χαμηλά,^{133,134} ενώ αυξάνονται με την άσκηση.¹³⁵ Βέβαια, η άσκηση επιδρά και στο μέγεθος της μυϊκής ίνας, ως εμβαδόν διατομής, καθώς αυξάνει το μέγεθος των μυϊκών ινών τύπου I και τύπου II,¹³⁶ αντιστρέφοντας σε έναν βαθμό την ατροφία που παρατηρείται στους ασθενείς με ΧΚΑ.

Συνολικά, η σωματική δραστηριότητα, μέσω προγραμμάτων άσκησης, φαίνεται να εξασθενεί την καρδιακή καχεξία, παρεμβαίνοντας τόσο στην πρωτεϊνοσύνθεση όσο και σε πληθώρα οδών αποδόμησης του ανθρώπινου οργανισμού. Μελλοντικά, οι έρευνες αξιολόγησης των ευεργετικών δράσεων της άσκησης και των προγραμμάτων αποκατάστασης θα πρέπει να εστιάσουν στη διευκρίνιση του τύπου, της διάρκειας και της έντασης, ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη αποτελεσματικότητα ενάντια στην καρδιακή καχεξία.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η καχεξία είναι μια σημαντική, συχνή παθολογική κατάσταση που σχετίζεται με τη ΧΚΑ. Η παρουσία της υποδηλώνει αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα ανεξαρτήτως της ηλικίας, της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου και της λειτουργικής ικανότητας της ΧΚΑ. Οι κλινικές επιπτώσεις της καχεξίας είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με την απώλεια σωματικού βάρους και τη συστηματική φλεγμονή. Η απώλεια μυϊκής μάζας σχετίζεται με την καχεξία και αποτελεί δείκτη πτωχής πρόγνωσης. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της καρδιακής καχεξίας δεν είναι πλήρως κατανοητοί, δυσχεραίνοντας την προληπτική και τη θεραπευτική στρατηγική της. Η πρόληψή της βασίζεται κυρίως στη διατήρηση της μυϊκής μάζας. Μέχρι σήμερα, μικρές κλινικές μελέτες και κυρίως πειραματικές έχουν περιγράψει τον πιθανό ρόλο που φαίνεται να διαδραματίζουν τα ορεξιγόνα, η μείωση της εντερικής μετάθεσης βακτηρίων, η διόρθωση της αναιμίας, οι ανοσοδιεγέρτες, τα αναβολικά και οι αποκλειστές του νευροορμονικού άξονα, χωρίς όμως ολοκληρωμένη επιστημονική τεκμηρίωση. Η τρέχουσα βασική αντιμετώπιση της καρδιακής καχεξίας είναι μη φαρμακολογική και περιλαμβάνει διατροφικές παρεμβάσεις και άσκηση κυρίως στο πλαίσιο προγραμμάτων αποκατάστασης. Περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για τη διερεύνηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, καθώς και για την ανάπτυξη στρατηγικής πρόληψης και θεραπείας της καρδιακής καχεξίας.

ABSTRACT

Cardiac cachexia and heart failure: The role of nutrition

A. ANTOUYBA,¹ S. DIMOPOULOS,¹ S. ADAMOPOULOS,² G. KOLOVOU,³ A. KARABINIS¹¹Cardiac Surgery Intensive Care Unit, "Onassis" Cardiac Surgery Centre, Athens, ²Heart Failure-Transplant Unit, "Onassis" Cardiac Surgery Centre, Athens, ³LDL Apheresis Unit, "Onassis" Cardiac Surgery Centre, Athens, Greece*Archives of Hellenic Medicine 2018, 35(3):295–312*

Heart failure is often accompanied by severe malnutrition, which in combination with chronic inflammation, neuro-hormonal activation and reduced physical activity, is involved in the vicious cycle of heart failure, with progressive deterioration to cardiac cachexia. To date no specific treatment has been found for the cardiac cachexia syndrome. Although several alternative therapeutic trials have been investigated, the main treatment strategy for cardiac cachexia consists of nutritional intervention and exercise training. The main goal of nutritional intervention is maintenance of the body weight (without edema) within the normal range or slightly lower, and the avoidance of further tissue loss with long-term energy substrate restoration. No specific recommendations have been published for macro- and micronutrient ingredients. Patients should cover their daily caloric needs according to their activities, with individualized increases in the amount of proteins and sufficient vitamins and electrolytes. Particular attention should be paid to the needs of those patients with renal dysfunction or gut malabsorption and those on chronic diuretic treatment. Prolonged periods of fasting should be avoided. Enteral nutrition is the method of choice, if feasible, but parenteral supplementation may be indicated. Exercise training, and particularly aerobic training and or strength training, are strongly recommended for improving skeletal muscle abnormalities in heart failure with cachexia. Exercise training induces beneficial effects in protein synthesis, with anabolic, anti-inflammatory and anti-oxidative stress effects. Further study is needed to investigate the pathophysiological mechanisms of the cardiac cachexia syndrome and to develop specific preventive and therapeutic strategies.

Key words: Cardiac cachexia, Exercise, Heart failure, Nutritional disorders

Βιβλιογραφία

1. FREEMAN LM. The pathophysiology of cardiac cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009, 3:276–281
2. ΤΖΑΝΗΣ Γ, ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ Σ, ΤΑΣΟΥΛΗΣ Α, ΝΑΝΑΣ Σ. Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και μυοπάθεια σκελετικού μυός. Ο ρόλος της άσκησης. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2009, 26:479–495
3. TZANIS G, DIMOPOULOS S, AGAPITOU V, NANAS S. Exercise intolerance in chronic heart failure: The role of cortisol and the catabolic state. *Curr Heart Fail Rep* 2014, 11:70–79
4. OKOSHI MP, ROMEIRO FG, PAIVA SA, OKOSHI K. Heart failure-induced cachexia. *Arq Bras Cardiol* 2013, 100:476–482
5. ANKER SD, NEGASSA A, COATS AJ, AFZAL R, POOLE-WILSON PA, COHN JN ET AL. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: An observational study. *Lancet* 2003, 361:1077–1083
6. VON HAEHLING S, STEPNEY R, ANKER SD. Advances in understanding and treating cardiac cachexia: Highlights from the 5th Cachexia Conference. *Int J Cardiol* 2010, 144:347–349
7. ANKER SD, PONIKOWSKI P, VARNEY S, CHUA TP, CLARK AL, WEBB-PEP-LOE KM ET AL. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997, 349:1050–1053
8. ANKER SD, LAVIANO A, FILIPPATOS G, JOHN M, PACCAGNELLA A, PONIKOWSKI P ET AL. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: On cardiology and pneumology. *Clin Nutr* 2009, 28:455–460
9. ANKER SD, SHARMA R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol* 2002, 85:51–66
10. ANKER SD, CHUA TP, PONIKOWSKI P, HARRINGTON D, SWAN JW, KOX WJ ET AL. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997, 96:526–534
11. VELOSO LG, DE OLIVEIRA MT Jr, MUNHOZ RT, MORGADO PC, RAMIRES JA, BARRETTO AC. Nutritional repercussion in advanced heart failure and its value in prognostic assessment. *Arq Bras Cardiol* 2005, 84:480–485
12. CURTIS JP, SELTER JG, WANG Y, RATHORE SS, JOVIN IS, JADBABAIE F ET AL. The obesity paradox: Body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005, 165:55–61
13. KALANTAR-ZADEH K, BLOCK G, HORWICHT, FONAROW GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43:1439–1444
14. MUSCARITOLI M, ANKER SD, ARGILÉS J, AVERSA Z, BAUER JM, BIOLO G ET AL. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010, 29:154–159

15. MUSCARITOLI M, BOSSOLA M, AVERSA Z, BELLANTONE R, ROSSI FANELLI F. Prevention and treatment of cancer cachexia: New insights into an old problem. *Eur J Cancer* 2006, 42:31–41
16. TISDALE MJ. Clinical anticachexia treatments. *Nutr Clin Pract* 2006, 21:168–174
17. DEVARAJ S, O'KEEFE G, JIALAL I. Defining the proinflammatory phenotype using high sensitive C-reactive protein levels as the biomarker. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:4549–4554
18. LOCHS H, ALLISON SP, MEIER R, PIRLICH M, KONDRUP J, SCHNEIDER S ET AL. Introductory to the ESPEN guidelines on enteral nutrition: Terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr* 2006, 25:180–186
19. STRATTON RJ, GREEN CJ, ELIA M. *Disease-related malnutrition: An evidence-based approach to treatment*. CABI Publishing, Oxon, 2003:1–3
20. MEIER R, STRATTON RJ. Prevalence of malnutrition. In: Sobotka L (ed) *Basics in clinical nutrition*. 4th ed. Galén, Prague, 2011:46–53
21. LAVIANO A, MEGUID MM, INUI A, MUSCARITOLI M, ROSSI-FANELLI F. Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome – when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005, 2:158–165
22. ROUBENOFF R. Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Can J Appl Physiol* 2001, 26:78–89
23. JANSSEN I, HEYMSFIELD SB, ROSS R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002, 50:889–896
24. FRIED LP, TANGEN CM, WALSTON J, NEWMAN AB, HIRSCH C, GOTTDIENER J ET AL. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001, 56:M146–M156
25. XUE QL, FRIED LP, GLAS STA, LAFFAN A, CHAVES PH. Life-space constriction, development of frailty, and the competing risk of mortality: The Women's Health And Aging Study I. *Am J Epidemiol* 2008, 167:240–248
26. STRATTON RJ, KING CL, STROUD MA, JACKSON AA, ELIA M. "Malnutrition Universal Screening Tool" predicts mortality and length of hospital stay in acutely ill elderly. *Br J Nutr* 2006, 95:325–330
27. KUBRAK C, JENSEN L. Malnutrition in acute care patients: A narrative review. *Int J Nurs Stud* 2007, 44:1036–1054
28. CANT RP. Investing in patients' nutrition: Nutrition risk screening in hospital. *Aust J Adv Nurs* 2010, 28:81–87
29. ANTHONY PS. Nutrition screening tools for hospitalized patients. *Nutr Clin Pract* 2008, 23:373–382
30. STRATTON RJ, HACKSTON A, LONGMORE D, DIXON R, PRICE S, STROUD M ET AL. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: Prevalence, concurrent validity and ease of use of the "malnutrition universal screening tool" ("MUST") for adults. *Br J Nutr* 2004, 92:799–808
31. VELLAS B, VILLARS H, ABELLAN G, SOTO ME, ROLLAND Y, GUIGOZ Y ET AL. Overview of the MNA® – Its history and challenges. *J Nutr Health Aging* 2006, 10:456–463
32. SULLIVAN DH, WALLS RC. Protein-energy undernutrition and the risk of mortality within six years of hospital discharge. *J Am Coll Nutr* 1998, 17:571–578
33. SACKS GS, DEARMAN K, REPLOGLE WH, CORA VL, MEEKS M, CANADA T. Use of subjective global assessment to identify nutrition-associated complications and death in geriatric long-term care facility residents. *J Am Coll Nutr* 2000, 19:570–577
34. DETSKY AS, McLAUGHLIN JR, BAKER JP, JOHNSTON N, WHITTAKER S, MENDELSON RA ET AL. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987, 11:8–13
35. NORMAN K, SCHÜTZ T, KEMPS M, JOSEF LÜBKE H, LOCHS H, PIRLICH M. The Subjective Global Assessment reliably identifies malnutrition-related muscle dysfunction. *Clin Nutr* 2005, 24:143–150
36. BAUER J, CAPRA S, FERGUSON M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002, 56:779–785
37. VON HAEHLING S. The wasting continuum in heart failure: From sarcopenia to cachexia. *Proc Nutr Soc* 2015, 74:367–377
38. SPRINGER J, VON HAEHLING S, ANKER SD. The need for a standardized definition for cachexia in chronic illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006, 2:416–417
39. EVANS WJ, MORLEY JE, ARGILÉS J, BALES C, BARACOS V, GUTTRIDGE D ET AL. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr* 2008, 27:793–799
40. VON HAEHLING S, LAINSCAK M, SPRINGER J, ANKER SD. Cardiac cachexia: A systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009, 121:227–252
41. POEHLMAN ET, SCHEFFERS J, GOTTLIEB SS, FISHER ML, VAITEKEVICIUS P. Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1994, 121:860–862
42. MORLEY JE, THOMAS DR, WILSON MM. Cachexia: Pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006, 83:735–743
43. LEVINE B, KALMAN J, MAYER L, FILLIT HM, PACKER M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990, 323:236–241
44. PAN JP, LIUTY, CHIANG SC, LIN YK, CHOU CY, CHAN WL ET AL. The value of plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in predicting the severity and prognosis in patients with congestive heart failure. *J Chin Med Assoc* 2004, 67:222–228
45. AGAPITOU V, DIMOPOULOS S, KAPELIOS C, KARATZANOS E, MANETOS C, GEORGANTAS A ET AL. Hormonal imbalance in relation to exercise intolerance and ventilatory inefficiency in chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2013, 32:431–436
46. AHOKAS RA, WARRINGTON KJ, GERLING IC, SUN Y, WODI LA, HERRING PA ET AL. Aldosteronism and peripheral blood mononuclear cell activation: A neuroendocrine-immune interface. *Circ Res* 2003, 93:e124–e135
47. AGAPITOU V, DIMOPOULOS S, MPOUCHLA A, SAMARTZIS L, TSELIYOU E, KALDARA E ET AL. Serum intact parathyroid hormone levels independently predict exercise capacity in stable heart failure patients. *Int J Cardiol* 2011, 146:462–464
48. HASPER D, HUMMEL M, KLEBER FX, REINDL I, VOLK HD. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998, 19:761–765
49. SETA Y, SHAN K, BOZKURT B, ORAL H, MANN DL. Basic mechanisms in heart failure: The cytokine hypothesis. *J Card Fail* 1996, 2:243–249
50. TORRE-AMIONE G, KAPADIA S, LEE J, DURAND JB, BIES RD, YOUNG JB ET AL. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996, 93:704–711

51. ANKER SD, EGERER KR, VOLK HD, KOX WJ, POOLE-WILSON PA, COATS AJ. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997, 79:1426–1430
52. NIEBAUER J, VOLK HD, KEMP M, DOMINGUEZ M, SCHUMANN RR, RAUCHHAUS M ET AL. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: A prospective cohort study. *Lancet* 1999, 353:1838–1842
53. VON HAEHLING S, SCHEFOLD JC, LAINSCAK M, DOEHNER W, ANKER SD. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. *Heart Fail Clin* 2009, 5:549–560
54. SAKUMA K, YAMAGUCHI A. Sarcopenia and cachexia: The adaptations of negative regulators of skeletal muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012, 3:77–94
55. GIELEN S, SANDRI M, KOZAREZ I, KRATZSCH J, TEUPSER D, THIERY J ET AL. Exercise training attenuates MuRF-1 expression in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure independent of age: The randomized Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging Catabolism study. *Circulation* 2012, 125:2716–2727
56. ALTUN M, BESCHE HC, OVERKLEEF HS, PICCIRILLO R, EDELMANN MJ, KESSLER BM ET AL. Muscle wasting in aged, sarcopenic rats is associated with enhanced activity of the ubiquitin proteasome pathway. *J Biol Chem* 2010, 285:39597–39608
57. BOSSOLA M, PACELLI F, COSTELLI P, TORTORELLI A, ROSA F, DOGLIETTO GB. Proteasome activities in the rectus abdominis muscle of young and older individuals. *Biogerontology* 2008, 9:261–268
58. WHITMAN SA, WACKER MJ, RICHMOND SR, GODARD MP. Contributions of the ubiquitin-proteasome pathway and apoptosis to human skeletal muscle wasting with age. *Pflugers Arch* 2005, 450:437–446
59. BREITBART A, AUGER-MESSIER M, MOKKENTIN JD, HEINEKE J. Myostatin from the heart: Local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011, 300:H1973–H1982
60. LÉGER B, DERAIVE W, DE BOCK K, HESPEL P, RUSSELL AP. Human sarcopenia reveals an increase in SOCS-3 and myostatin and a reduced efficiency of Akt phosphorylation. *Rejuvenation Res* 2008, 11:163B–175B
61. SIRIETT V, PLATT L, SALERNO MS, LING N, KAMBADUR R, SHARMA M. Prolonged absence of myostatin reduces sarcopenia. *J Cell Physiol* 2006, 209:866–873
62. HEINEKE J, AUGER-MESSIER M, XU J, SARGENT M, YORK A, WELLE S ET AL. Genetic deletion of myostatin from the heart prevents skeletal muscle atrophy in heart failure. *Circulation* 2010, 121:419–425
63. GROENVELD HF, JANUZZI JL, DAMMAN K, VAN WIJNGAARDEN J, HILLEGE HL, VAN VELDHUISEN DJ ET AL. Anemia and mortality in heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008, 52:818–827
64. GHALI JK. Anemia and heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2009, 24:172–178
65. NANAS JN, MATSOUKA C, KARAGEORGIOPOULOS D, LEONTI A, TSO-LAKIS E, DRAKOS SG ET AL. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48:2485–2489
66. JANKOWSKA EA, PONIKOWSKI P. Molecular changes in myocardium in the course of anemia or iron deficiency. *Heart Fail Clin* 2010, 6:295–304
67. HAAS JD, BROWNLIE T. Iron deficiency and reduced work capacity: A critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* 2001, 131(Suppl 2):676S–688S
68. ANKER SD, COMIN COLET J, FILIPPATOS G, WILLENHEIMER R, DICKSTEIN K, DREXLER H ET AL. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009, 361:2436–2448
69. FERRANDO AA, STUART CA, SHEFFIELD-MOORE M, WOLFE RR. Inactivity amplifies the catabolic response of skeletal muscle to cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:3515–3521
70. COATS AJ. The “muscle hypothesis” of chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1996, 28:2255–2262
71. NANAS S, NANAS J, KASSIOTIS C, ALEXOPOULOS G, SAMAKOVLIS A, KANAKAKIS J ET AL. Respiratory muscles performance is related to oxygen kinetics during maximal exercise and early recovery in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999, 100:503–508
72. MASSIE B, CONWAY M, YONGER R, FROSTICK S, LEDINGHAM J, SLEIGHT P ET AL. Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: Relation to clinical severity and blood flow. *Circulation* 1987, 76:1009–1019
73. MANCINI DM, COYLE E, COGGAN A, BELTZ J, FERRARO N, MONTAIN S ET AL. Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to 31P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1989, 80:1338–1346
74. LIPKIN DP, JONES DA, ROUND JM, POOLE-WILSON PA. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1988, 18:187–195
75. MANCINI DM, HENSON D, LaMANCA J, LEVINE S. Evidence of reduced respiratory muscle endurance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994, 24:972–981
76. MANCINI DM, HENSON D, LaMANCA J, LEVINE S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992, 86:909–918
77. KRACK A, SHARMA R, FIGULLA HR, ANKER SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J* 2005, 26:2368–2374
78. ROMEIRO FG, OKOSHI K, ZORNOFF LA, OKOSHI MP. Gastrointestinal changes associated to heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2012, 98:273–277
79. RAJA K, KOCHHAR R, SETHY PK, DUTTA U, BALI HK, VARMA JS. An endoscopic study of upper-GI mucosal changes in patients with congestive heart failure. *Gastrointest Endosc* 2004, 60:887–893
80. ARUTYUNOV GP, KOSTYUKEVICH OI, SEROV RA, RYLOVA NV, BYLOVA NA. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2008, 125:240–245
81. SANDEK A, BAUDITZ J, SWIDSINSKI A, BUHNER S, WEBER-EIBEL J, VON HAEHLING S ET AL. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007, 50:1561–1569
82. KRACK A, RICHARTZ BM, GASTMANN A, GREIM K, LOTZE U, ANKER SD ET AL. Studies on intragastric PCO₂ at rest and during exercise as a marker of intestinal perfusion in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004, 6:403–407
83. WRIGLEY BJ, LIP GY, SHANTSILA E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure. *Eur J*

- Heart Fail* 2011, 13:1161–1171
84. ROZENTRYT P, VON HAEHLING S, LAJNSCAK M, NOWAK JU, KALANTAR-ZADEH K, POLONSKI L ET AL. The effects of a high-caloric protein-rich oral nutritional supplement in patients with chronic heart failure and cachexia on quality of life, body composition, and inflammation markers: A randomized, double-blind pilot study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010, 1:35–42
 85. HEYMSFIELD SB, CASPER K. Congestive heart failure: Clinical management by use of continuous nasogastric feeding. *Am J Clin Nutr* 1989, 50:539–544
 86. AQUILANI R, OPASICH C, VERRI M, BOSCHI F, FEBBO O, PASINI E ET AL. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J Am Coll Cardiol* 2003, 42:1218–1223
 87. LENNIE TA. Nutritional recommendations for patients with heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 2006, 21:261–268
 88. LAVIANO A, MUSCARITOLI M, CASCINO A, PREZIOSA I, INUI A, MANTOVANI G ET AL. Branched-chain amino acids: The best compromise to achieve anabolism? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005, 8:408–414
 89. STEIN TP, DONALDSON MR, LESKIW MJ, SCHLUTER MD, BAGGETT DW, BODEN G. Branched-chain amino acid supplementation during bed rest: Effect on recovery. *J Appl Physiol (1985)* 2003, 94:1345–1352
 90. KENNEDY RH, OWINGS R, SHEKHAWAT N, JOSEPH J. Acute negative inotropic effects of homocysteine are mediated via the endothelium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004, 287:H812–H817
 91. WITTE KK, NIKITIN NP, PARKER AC, VON HAEHLING S, VOLK HD, ANKER SD ET AL. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005, 26:2238–2244
 92. FREEMAN LM, RUSH JE, KEHAYIAS JJ, ROSS JN Jr, MEYDANI SN, BROWN DJ ET AL. Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *J Vet Intern Med* 1998, 12:440–448
 93. AZHAR G, WEI JY. Nutrition and cardiac cachexia. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2006, 9:18–23
 94. MUSTAFA I, LEVERVE X. Metabolic and nutritional disorders in cardiac cachexia. *Nutrition* 2001, 17:756–760
 95. VON HAEHLING S, ANKER SD. Treatment of cachexia: An overview of recent developments. *Int J Cardiol* 2015, 184:736–742
 96. DUTT V, GUPTA S, DABUR R, INJETI E, MITTAL A. Skeletal muscle atrophy: Potential therapeutic agents and their mechanisms of action. *Pharmacol Res* 2015, 99:86–100
 97. LONCAR G, SPRINGER J, ANKER M, DOEHNER W, LAJNSCAK M. Cardiac cachexia: Hic et nunc. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016, 7:246–260
 98. LAMONT LS, BROWN T, RIEBE D, CALDWELL M. The major components of human energy balance during chronic beta-adrenergic blockade. *J Cardiopulm Rehabil* 2000, 20:247–250
 99. LAJNSCAK M, KEBER I, ANKER SD. Body composition changes in patients with systolic heart failure treated with beta blockers: A pilot study. *Int J Cardiol* 2006, 106:319–322
 100. LANGIN D. Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against obesity and the metabolic syndrome. *Pharmacol Res* 2006, 53:482–491
 101. CAMINITI G, VOLTERRANI M, IELLAMO F, MARAZZI G, MASSARO R, MICELI M ET AL. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54:919–927
 102. DALTON JT, BARNETTE KG, BOHL CE, HANCOCK ML, RODRIGUEZ D, DODSON ST ET AL. The selective androgen receptor modulator GTX-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011, 2:153–161
 103. EBNER N, WERNER CG, DOEHNER W, ANKER SD, VON HAEHLING S. Recent developments in the treatment of cachexia: Highlights from the 6th Cachexia Conference. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012, 3:45–50
 104. MORLEY JE, ANKER SD, VON HAEHLING S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: Facts, numbers, and epidemiology – update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014, 5:253–259
 105. FRANCIOSA JA, PARK M, LEVINE TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981, 47:33–39
 106. HIGGINBOTHAM MB, MORRIS KG, CONN EH, COLEMAN RE, COBB FR. Determinants of variable exercise performance among patients with severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1983, 51:52–60
 107. SZLACHCIC J, MASSIE BM, KRAMER BL, TOPIC N, TUBAU J. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985, 55:1037–1042
 108. BELARDINELLI R, GEORGIU D, CIANCI G, PURCARO A. Effects of exercise training on left ventricular filling at rest and during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and severe left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 1996, 132:61–70
 109. SMART N, MARWICK TH. Exercise training for patients with heart failure: A systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004, 116:693–706
 110. MEYER K, SCHWAIBOLD M, WESTBROOK S, BENEKE R, HAJRIC R, LEHMANN M ET AL. Effects of exercise training and activity restriction on 6-minute walking test performance in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1997, 133:447–453
 111. TYNI-LENNÉ R, GORDON A, JANSSON E, BERMAN G, SYLVÉN C. Skeletal muscle endurance training improves peripheral oxidative capacity, exercise tolerance, and health-related quality of life in women with chronic congestive heart failure secondary to either ischemic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997, 80:1025–1029
 112. PIEPOLI MF, CONRAADS V, CORRÀ U, DICKSTEIN K, FRANCIS DP, JAARSMAT ET AL. Exercise training in heart failure: From theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011, 13:347–357
 113. DOWNING J, BALADY GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011, 58:561–569
 114. BELARDINELLI R, GEORGIU D, CIANCI G, PURCARO A. Randomized,

- controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: Effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999, 99:1173–1182
115. McMURRAY JJ, ADAMOPOULOS S, ANKER SD, AURICCHIO A, BÖHM 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 J Heart Fail* 2012, 14:803–869
 116. WISLØFF U, STØYLEN A, LOENNECHEN JP, BRUVOLD M, ROGNMO Ø, HARAM PM ET AL. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007, 115:3086–3094
 117. JEWISS D, OSTMAN C, SMART NA. The effect of resistance training on clinical outcomes in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016, 221:674–681
 118. SMART NA, GIALLAURIA F, DIEBERG G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013, 167:1502–1507
 119. BOUHLA A, KARATZANOS E, DIMOPOULOS S, TASOULIS A, AGAPITOU V, DIAKOS N ET AL. The addition of strength training to aerobic interval training: Effects on muscle strength and body composition in CHF patients. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011, 31:47–51
 120. ANAGNOSTAKOU V, CHATZIMICHAIL K, DIMOPOULOS S, KARATZANOS E, PAPAZACHOU O, TASOULIS A ET AL. Effects of interval cycle training with or without strength training on vascular reactivity in heart failure patients. *J Card Fail* 2011, 17:585–591
 121. LAOUTARIS ID, ADAMOPOULOS S, MANGINAS A, PANAGIOTAKOS DB, KALLISTRATOS MS, DOULAPTIS C ET AL. Benefits of combined aerobic/resistance/inspiratory training in patients with chronic heart failure. A complete exercise model? A prospective randomised study. *Int J Cardiol* 2013, 167:1967–1972
 122. SAITOH M, DOS SANTOS MR, ANKER M, ANKER SD, VON HAEHLING S, SPRINGER J. Neuromuscular electrical stimulation for muscle wasting in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2016, 225:200–205
 123. GIELEN S, ADAMS V, MÖBIUS-WINKLER S, LINKE A, ERBS S, YU J ET AL. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003, 42:861–868
 124. LINKE A, ADAMS V, SCHULZE PC, ERBS S, GIELEN S, FIEHN E ET AL. Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: Increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. *Circulation* 2005, 111:1763–1770
 125. GIELEN S, SCHULER G, ADAMS V. Cardiovascular effects of exercise training: Molecular mechanisms. *Circulation* 2010, 122:1221–1238
 126. HÖLLRIEGEL R, BECK EB, LINKE A, ADAMS V, MÖBIUS-WINKLER S, MANGNER N ET AL. Anabolic effects of exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb): Impact on ubiquitin-protein ligases expression and skeletal muscle size. *Int J Cardiol* 2013, 167:975–980
 127. CUNHA TF, BACURAU AV, MOREIRA JB, PAIXÃO NA, CAMPOS JC, FERREIRA JC ET AL. Exercise training prevents oxidative stress and ubiquitin-proteasome system overactivity and reverse skeletal muscle atrophy in heart failure. *PLoS One* 2012, 7:e41701
 128. LENK K, ERBS S, HÖLLRIEGEL R, BECK E, LINKE A, GIELEN S ET AL. Exercise training leads to a reduction of elevated myostatin levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol* 2012, 19:404–411
 129. HAMBRECHT R, SCHULZE PC, GIELEN S, LINKE A, MÖBIUS-WINKLER S, ERBS S ET AL. Effects of exercise training on insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005, 12:401–406
 130. TOTH MJ, WARD K, VAN DER VELDEN J, MILLER MS, VANBUREN P, LEWINTER MM ET AL. Chronic heart failure reduces Akt phosphorylation in human skeletal muscle: Relationship to muscle size and function. *J Appl Physiol (1985)* 2011, 110:892–900
 131. TZANIS G, PHILIPPOU A, KARATZANOS E, DIMOPOULOS S, KALDARA E, NANA E ET AL. Effects of high-intensity interval exercise training on skeletal myopathy of chronic heart failure. *J Card Fail* 2017, 23:36–46
 132. ADAMOPOULOS S, COATS AJ, BRUNOTTE F, ARNOLDA L, MEYER T, THOMPSON CH ET AL. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993, 21:1101–1106
 133. VESCOVO G, RAVARA B, GOBBO V, ANGELINI A, DALLA LIBERA L. Skeletal muscle fibres synthesis in heart failure: Role of PGC-1alpha, calcineurin and GH. *Int J Cardiol* 2005, 104:298–306
 134. GARNIER A, FORTIN D, ZOLL J, N'GUESSAN B, METTAUER B, LAMPERT E ET AL. Coordinated changes in mitochondrial function and biogenesis in healthy and diseased human skeletal muscle. *FASEB J* 2005, 19:43–52
 135. BAAR K, WENDE AR, JONES TE, MARISON M, NOLTE LA, CHEN M ET AL. Adaptations of skeletal muscle to exercise: Rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *FASEB J* 2002, 16:1879–1886
 136. MAGNUSSON G, GORDON A, KAIJSER L, SYLVÉN C, ISBERG B, KARPAKKA J ET AL. High intensity knee extensor training, in patients with chronic heart failure. Major skeletal muscle improvement. *Eur Heart J* 1996, 17:1048–1055

Corresponding author:

S. Dimopoulos, Cardiac Surgery Intensive Care Unit, "Onassis" Cardiac Surgery Centre, 356 Andrea Siggrou Ave., 176 74 Kallithea, Greece
e-mail: stdimop@gmail.com