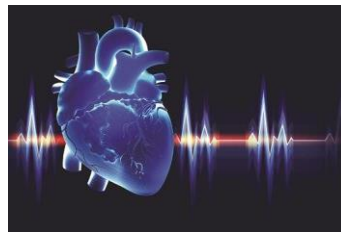




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Ο νεφρός στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια»

υπό

Κωνσταντίνου Καραπιέρη

Ειδικευόμενος Ιατρός Παθολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων

για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

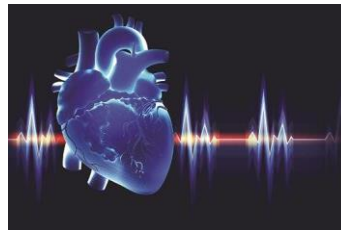
Λάρισα, 05/23



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



The kidney in chronic heart failure

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΚΑΡΑΠΠΕΡΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Ιωάννης Στεφανίδης, Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ιωάννης Στεφανίδης
2. Αθανάσιος Ελευθεριάδης
3. Ανδρέας Ξανθόπουλος

Αναπληρωματικό μέλος:

Ιωάννης Σκουλαρίγκης

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: **The kidney in chronic heart failure**

Ευχαριστίες

Θέλω να ευχαριστήσω θερμά όλους τους καθηγητές ιατρούς και ιδιαίτερα τον καθηγητή Κ. Στεφανίδη που έλαβαν μέρος στο μεταπτυχιακό. Με τον τρόπο που ασχολήθηκα και παρέθεσα τα θέματα τα οποία ανέπτυξαν με βοήθησαν να κατανοήσω την λειτουργία της καρδιάς. Επίσης θέλω να τους ευχαριστήσω για την συμπεριφορά τους προς του φοιτητές αλλά και προς την ίδια την ιατρική. Με την οικειότητα αλλά και την ευθύτητα στον λόγο τους μας έκαναν να αντιληφθούμε τον σεβασμό προς την αναζήτηση γνώσης στην ιατρική και κυριότερα στον ασθενή. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω, πέραν του ιατρικού προσωπικού, όσους έλαβαν μέρος για την πραγματοποίηση των διαδικτυακών μαθημάτων, την διεξαγωγή των εξετάσεων και την γραμματεία για την βοήθεια που μας προσέφερε σε οποιοδήποτε πρόβλημα αντιμετωπίσαμε.

Όνοματεπώνυμο Φοιτητή

Κωνσταντίνος Καραπιέρης

Περίληψη

Ο νεφρός στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι το αντικείμενο που θα αναδειχθεί στην εργασία. Στόχος της μελέτης μας είναι η παράθεση μηχανισμών οι οποίοι αναδεικνύουν την αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιάς και νεφρού. Μέσω του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας προσπαθήσαμε να ενισχύσουμε περαιτέρω την υπόθεση αυτή. Επίσης στόχος της έρευνας είναι η εντόπιση προγνωστικών και θεραπευτικών παραγόντων οι οποίοι θα συνδράμουν στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση ασθενών με καρδιονεφρικό σύνδρομο. Η μέθοδος που επιλέχθηκε και χρησιμοποιήθηκε για την μελέτη είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση. Κατέστη δυνατή η συσχέτιση της καρδιάς και του νεφρού μέσω διαφόρων παθοφυσιολογικών μονοπατιών. Επιπλέον οι βιοδείκτες οι οποίοι μελετήθηκαν αναδεικνύουν νέους τρόπους προσέγγισης του καρδιονεφρικού συνδρόμου και συνδράμουν στην άμεση πρόγνωση αλλά και αποδοτικότερη θεραπεία των ασθενών αυτών. Παρά την συνεχή εύρεση νέων παθοφυσιολογικών οδών μεγάλο μέρος αυτών είναι υποθετικοί και θα χρειαστούν περαιτέρω έρευνες για την πλήρη κατανόηση τους. Εν τέλει συμπεραίνουμε την αναγκαιότητα ανάδειξης νέων θεραπευτικών οδών. Διαφαίνεται πως μέσω των βιοδεικτών μελλοντικά θα υπάρξουν διαφορετικοί τρόποι αντιμετώπισης των ασθενών με καρδιονεφρικό σύνδρομο.

Λέξεις κλειδιά: χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρός, καρδιονεφρικό σύνδρομο, κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, βιοδείκτες

Abstract

The kidney in chronic heart failure is the object that will be emerge in the work. The aim of our study is to cite mechanisms that highlight the interaction between heart and kidney. Through the left ventricular ejection fraction we tried to further strengthen this hypothesis. Also the goal of the research is to identify prognostic and therapeutic factors that will contribute to the more effective treatment of patients with cardiorenal syndrome. The method chosen and used for the study is the literature review. It has become possible to correlate the heart and the kidney through various pathophysiological pathways. In addition, the biomarkers that were studied highlight new ways of approaching cardiorenal syndrome and contribute to the immediate prognosis and more efficient treatment of these patients. Despite the continuous discovery of new pathophysiological pathways, most of them are hypothetical and further research will be needed for their complete understanding. Finally, we conclude the necessity of highlighting new therapeutic pathways. It is clear that through

biomarkers in the future there will be different ways of treating patients with cardiorenal syndrome.

Key words: chronic heart failure, kidney, cardiorenal syndrome, left ventricular ejection fraction

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Στην εργασία με θέμα τον νεφρό στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια θα προσπαθήσουμε να αναδείξουμε την αλληλεπίδραση μεταξύ νεφρού και καρδιάς. Η συσχέτιση των δύο οργάνων του ανθρώπινου οργανισμού έχει αποδειχθεί και αποδοθεί από τον ορισμό του καρδιονεφρικού συνδρόμου[1]. Έχουν προταθεί παθοφυσιολογικά μονοπάτια που επηρεάζουν ταυτόχρονα και τα δύο όργανα είτε άμεσα είτε έμμεσα[11]. Δυστυχώς εντοπίζουμε πως μερικοί από αυτούς του παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς έχουν τεκμηριωθεί και κατανοηθεί πλήρως. Στην εργασία θα παραθέσουμε τους μηχανισμούς αυτούς και θα γίνει προσπάθεια ανάλυσης τους ώστε να γίνει αντιληπτή η βάση και η θεωρία από την οποία προέρχονται. Επιπλέον μέσω του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας και των βιοδεικτών θα αναλύσουμε εκτενέστερα την σχέση μεταξύ καρδιάς και νεφρού και θα αναζητήσουμε νέες παθοφυσιολογικές οδούς[3][8]. Ακόμη θα μελετήσουμε πως οι βιοδείκτες μπορούν να λειτουργήσουν ως προγνωστικοί και θεραπευτικοί παράγοντες στο καρδιονεφρικό σύνδρομο[39].

Κεφάλαιο 1

1.1

Στην εργασία θα προσπαθήσουμε να κατανοήσουμε την παθοφυσιολογική συσχέτιση καρδιάς και νεφρού, μέσω του καρδιονεφρικού συνδρόμου τύπου 2.

Εν συνεχεία θα αναλύσουμε πως η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας επιδρά άμεσα ή έμμεσα στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια μέσω του κλάσματος εξωθήσεως.

Τέλος, θα αναζητήσουμε βιοδείκτες οι οποίοι επηρεάζονται από τις διαταραχές καρδιάς-νεφρού και πως μπορούν να βοηθήσουν στην καλύτερη πρόληψη, διάγνωση αλλά και θεραπεία του ασθενούς.

1.2

Τα τελευταία χρόνια γίνεται αντιληπτή η συνεχής προσπάθεια κατανόησης της αλληλεπίδρασης καρδιάς και νεφρού μέσω των παθοφυσιολογικών μηχανισμών τους. [1]Έτσι το 2004 από το National Heart, Lung and Blood Institute τέθηκε ο ορισμός του καρδιονεφρικού συνδρόμου. Ο ορισμός αναφερόταν ως το αποτέλεσμα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ του νεφρού και άλλων κυκλοφορικών συστημάτων τα οποία αυξάνουν τον όγκο κυκλοφορίας και επιδεινώνουν τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας και την εξέλιξη της νόσου. [2]Το 2008 το Acute Dialysis Quality Initiative ταξινόμησε το καρδιονεφρικό σύνδρομο σε πέντε υποομάδες. Στην εργασία μας θα επικεντρωθούμε στο καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 2. Το σύνδρομο αυτό αναφέρεται στην εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου οφειλόμενη στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Θα εξετάσουμε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς όπως φλεγμονώδεις καταστάσεις, η μειωμένη καρδιακή παροχή, νευροορμονικοί παράγοντες, οξειδωτικό στρες και θα προσπαθήσουμε να κατανοήσουμε πλήρως τον τρόπο δράσης τους. Ακόμη θα μελετήσουμε τις μεταβολές του κλάσματος εξώθησεως σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και χρόνια νεφρική νόσο. Θα διερευνήσουμε στην χρόνια νεφρική νόσο πόσο και αν επηρεάζονται οι ασθενείς με διατηρημένο και μειωμένο κλάσμα εξώθησης και τη μεταβολή αυτού ανάλογα με το στάδιο της νεφρικής νόσου. Επιπλέον θα μελετήσουμε βιοδείκτες που σχετίζονται με το καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 2. Θα προσπαθήσουμε να εντοπίσουμε την προελευσή τους και πως μεταβάλλονται στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και στη χρόνια νεφρική νόσο αντίστοιχα. Μέσω της βιβλιογραφίας φαίνεται τα τελευταία χρόνια να δίνεται ιδιαίτερη σημασία σε βιοδείκτες όπως τα νατριουρητικά πεπτίδια, η κυστατίνη c, του μορίου νεφρικής βλάβης 1, η μικροσφαιρινουρία και άλλα.

1.3

Η βιβλιογραφική ανασκοπική εργασία που επιλέχθηκε έχει ως πρώτο μέλημα την ανάδειξη και την κατανόηση της σχέσης μεταξύ νεφρού και καρδιάς. Βέβαια μέσα από

την βιβλιογραφία γίνεται εύκολα αντιληπτή η ανάγκη εύρεσης νέων δεδομένων που θα μας βοηθήσουν στη πρόληψη, τη διάγνωση αλλά και την θεραπεία του καρδιονεφρικού συνδρόμου. Έτσι μέσω της ανεύρεσης, της ανάδειξης, της μελέτης και της τεκμηρίωσης όλων των παραγόντων που λαμβάνουν μέρος στο καρδιονεφρικό σύστημα μπορούμε να αντλήσουμε δεδομένα όπου παίζουν κυρίαρχο ρόλο αλλά έχουν λάβει την κατάλληλη προσοχή.

1.4

Ο νεφρός στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα θέμα που απασχολεί την ιατρική κοινότητα τουλάχιστον τα τελευταία είκοσι χρόνια. Η αλληλεπίδραση των δύο βασικών οργάνων του ανθρώπινου οργανισμού αναδεικνύεται μέσω του καρδιονεφρικού συνδρόμου. Στην εργασία μας θα αναφερθούμε εκτεταμένα στο καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 2. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από τις χρόνιες διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας και πως αυτές επηρεάζουν με άμεσο ή έμμεσο τρόπο το νεφρό και οδηγούν σε χρόνια νεφρική νόσο. Επίσης γίνεται αμέσως αντιληπτό ότι η χρόνια νεφρική νόσος με την σειρά της θα παίζει καθοριστικό ρόλο στην επιπλέον επιδείνωση της χρόνιας καρδιακής νόσου. Στην χρόνια καρδιακή νόσο ένα από τα βασικά εργαλεία που έχουμε για να εξετάσουμε την καρδιακή λειτουργία είναι ο υπέρηχος. Μέσω του υπερήχου ανευρίσκουμε το κλάσμα εξωθήσεως. Το κλάσμα εξωθήσεως είναι ο κύριος μηχανισμός μέτρησης της συστολικής λειτουργίας των κοιλιών της καρδιάς. Στην εργασία μας θα μελετήσουμε το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας και πως αυτό μεταβάλλεται ανάλογα ή δυσανάλογα σε σχέση με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Επιπροσθέτως η συνεχής αλληλεπίδραση των δύο οργάνων καρδιάς-νεφρού μας προτρέπει να εξερευνήσουμε νέους μηχανισμούς. Τα τελευταία χρόνια εντοπίζονται κοινοί βιοδείκτες οι οποίοι παράγονται και επηρεάζονται από τα δύο αυτά όργανα. Συνεπώς θα αναλύσουμε πως η μεταβολή τους επηρεάζει την καρδιακή και νεφρική λειτουργία.

1.5

Η επιλογή της βιβλιογραφίας έγινε με κύριο γνώμονα την κατανόηση αλλά και την επίλυση των προβληματισμών που τίθενται στην εργασία. Ακριβώς για τον λόγο αυτό η χρονολογική περίοδος η οποία επιλέχθηκε είναι από το 2004 και άνωθεν. Το 2004 γίνεται επισήμως η πρώτη αναφορά στην σχέση μεταξύ νεφρού και καρδιάς από το [1] National Heart, Lung and Blood Institute μέσω του ορισμού του καρδιονεφρικού συνδρόμου. Εν συνέχεια το [2] 2008 το Acute Dialysis Quality Initiative ταξινόμησε το καρδιονεφρικό σύνδρομο σε 5 κατηγορίες. Η ταξινόμηση αυτή ήρθε να εδραιώσει την σχέση και την επίδραση που έχουν τα δύο όργανα μεταξύ τους. Έτσι η

κατηγοριοποίηση αυτή ήταν η αρχή για την συνεχή αναζήτηση μέσων ανάδειξης της σύνδεσης καρδιάς και νεφρού. Ένα μέσο που χρησιμοποιήθηκε για να αναδείξει τη σχέση μεταξύ των δύο οργάνων είναι η μεταβολή του κλάσματος εξωθήσεως (ΚΑδΚΕ, ΚΑμκΚΕ, ΚΑεΚΕ) ανάλογα ή δυσανάλογα με τις διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας. Το [3] 2017 η Σουηδική εταιρεία Καρδιακής Ανεπάρκειας δημοσίευσε την πρώτη μεγάλη έρευνα συγκρίνοντας την χρόνια νεφρική νόσο στην καρδιακή ανεπάρκεια με ΚΑδΚΕ, ΚΑμκΚΕ και ΚΑεΚΕ όσον αφορά τον επιπολασμό, την σχέση αλλά και τον προγνωστικό ρόλο μεταξύ των δύο. Στην συνέχεια ξεχωριστά μελετήθηκαν οι διαφορετικοί τύποι του κλάσματος εξωθήσεως στην καρδιακή ανεπάρκεια και πως επηρεάζουν την νεφρική λειτουργία. Συνεπώς τίθεται το ερώτημα [4] από τους Kevin S. Shah & James C. Fang αν η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως (ΚΑδΚΕ) είναι μία νεφρική διαταραχή. Αντίστοιχα [5] με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Καρδιακής Ευρωπαϊκής Εταιρείας του 2016 για την καρδιακή ανεπάρκεια τονίζεται η ιδιαίτερη προσοχή που χρήζουν ασθενείς με ΚΑμκΚΕ. Επιπροσθέτως οι [6] Jolanta Małyszko, Joanna Matuszkiewicz-Rowińska παραθέτουν στοιχεία για την σχέση μεταξύ του ΚΑμκΚΕ, της οξείας νεφρικής βλάβης και της χρόνιας νεφρικής νόσου. Επίσης παρατηρήθηκε [7] πως ασθενείς με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο δεν λαμβάνουν μέρος σε μελέτες που σχετίζονται με την χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με ΚΑεΚΕ και συνεπώς γίνεται απευθείας δύσκολη η αντιμετώπιση τους από το εκάστοτε ιατρικό προσωπικό. Ακόμη κύριο ρόλο στη σχέση μεταξύ νεφρού και καρδιάς, λαμβάνουν μέρος βιοδείκτες οι οποίοι είτε ανευρίσκονται και στα δύο όργανα είτε μεμονωμένα φαίνεται πως επηρεάζονται από την διαταραχή των λειτουργιών καρδιάς και νεφρού. Κυρίως θα εξετάσουμε βιοδείκτες που μας βοηθούν να κατανοήσουμε το καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 2 και πως οι αυξομείωσή τους επηρεάζει ανάλογα τις λειτουργίες των δύο αυτών οργάνων. Οι κύριοι βιοδείκτες που συναντούμε στο σύνδρομο αυτό είναι οι εξής [8]: neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), cystatin C, kidney injury molecule-1 (KIM 1, B-type natriuretic peptide (BNP), and miRNA-21. Βεβαίως θα αναζητηθούν και θα μελετηθούν επιπλέον βιοδείκτες που σχετίζονται μεμονωμένα με την καρδιά ή το νεφρό και πως αυτοί μεταβάλλονται αντίστοιχα με διαταραχές των λειτουργιών τους.

1.6

Στην ενότητα που ακολουθεί θα αναδείξουμε την αναγκαιότητα κατανόησης βασικών αρχών μέσω της παθοφυσιολογικής μελέτης μεταξύ νεφρού και καρδιάς.

Στο καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 2 λαμβάνουν μέρος διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί. Έχει βρεθεί πως 45%-63% ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν χρόνια νεφρική νόσο. Διάφοροι μηχανισμοί αναφέρονται πως λαμβάνουν μέρος στην σχέση μεταξύ καρδιάς και νεφρού. Μερικοί και κύριοι μηχανισμοί είναι οι εξής: νευροορμονικοί παράγοντες (αγγειοτενσίνη, ενδοθηλίνη, επινεφρίνη), αιμοδυναμικές διαταραχές, παράγοντες ενδογενούς αγγειοδιαστολής (νατριουρητικά πεπτιδία, νιτρικό οξύ), υποάρδευση των νεφρών, γενετικοί και επίκτητοι

παράγοντες(σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, αναιμία), διαταραχές στον νεφρικό ιστό(φλεγμονή, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ίνωση[9].

Ένας τρόπος για να κατανοήσουμε το καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 2 είναι η κυανωτική νεφροπάθεια, διαταραχή η οποία εμφανίζεται σε ασθενείς με κυανωτική εκ γενετής συγγενείς καρδιοπάθεια. Περίπου το 50% των ασθενών αυτών εμφανίζουν νεφρική δυσλειτουργία. Από έρευνα η οποία έλαβε μέρος στην Ινδία από το τμήμα της παθολογίας και έγινε λήψη υλικού από νεφρικό ιστό σε ασθενείς με κυανωτική νεφροπάθεια ανεδείχθη λειτουργική διαταραχή στους νεφρούς όπως σπειραματομεγαλία, συμφόρηση των σπειραματικών τριχοειδών, σπειραματοσκλήρυνση, αρτηριακή διαστολή στο χείλος του νεφρού και διάμεση ίνωση. Βάση των παραπάνω αποτελεσμάτων συζητήθηκαν διάφοροι παθοφυσιολογικοί παράγοντες. Η δευτεροπαθής πολυκυτταραιμία μέσω της υποξίας, της υπεροξειδωσης και της χαμηλής ροής του αίματος προκαλεί αύξηση της νεφρικής αγγειακής αντίστασης και ως επακόλουθο εντοπίζεται πρωτεϊνουρία, σπειραματική αγγειακή διάταση και σπειραματομεγαλία. Επίσης αναφέρεται πως η συνεχή υπεροξειδωση του αίματος προκαλεί εστιακή σπειραματική σκλήρυνση και διάμεση ίνωση. Επιπλέον, σπειραματομεγαλία και αγγειακή διαστολή στο χείλος του νεφρού εντοπίστηκε κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με μειωμένη ροή αίματος στην πνευμονική αρτηρία[10].

Η συμφόρηση σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια μέσω της υπερφόρτωσης όγκου, των χαμηλών συστηματικών πιέσεων, των υψηλών πιέσεων στις κεντρικές φλέβες ή της πνευμονικής αρτηρίας μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές στην πίεση της νεφρικής αιμάτωσης[11].

Επίσης οι συνεχής χαμηλές αρτηριακές πιέσεις πλήρωσης προκαλούν διέγερση νευροδιαβιβαστών ενεργοποιώντας το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης(PAA) και την παραγωγή της ενδοθηλίνης και της επινεφρίνης οι οποίες με την σειρά τους προκαλούν αγγειοσύσπαση. Ο ρόλος αυτών των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων επιτυγχάνει την αύξηση της περιφερικής και νεφρικής αγγειοσύσπασης με κατάληξη την χαμηλή αιματική ροή των νεφρών και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Η επαναλαμβανόμενη νευροδιαβιβαστική διέγερση έχει ως αποτέλεσμα την νεφρική υποξία, την φλεγμονή, την διέγερση κυτοκινών και τελικά προκαλεί διαταραχές στην λειτουργία και την κατασκευή του νεφρού[11].

Στην παρακάτω παράγραφο θα ασχοληθούμε εκτεταμένα με το σύστημα PAA, θα αναδείξουμε τις ήδη υπάρχοντες και τεκμηριωμένες θεωρίες και θα αναφερθούμε σε νεότερες έρευνες και πως θα μας βοηθήσουν να κατανοήσουμε την αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιάς και νεφρού. Η ρενίνη εκκρίνεται από τα νεφρικά κοκκώδη κύτταρα τα οποία βρίσκονται στην παρασπειραματική συσκευή. Η έκκριση αυτή επιτυγχάνεται μέσω της ρυθμιστικής ικανότητας που έχει η παρασπειραματική συσκευή ώστε να ανιχνεύει και να επιδιορθώνει ανωμαλίες στην αρτηριακή πίεση(χαμηλά επίπεδα), στο χλωριούχο νάτριο(χαμηλά επίπεδα) και μέσω διεγέρσεων που λαμβάνει από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα στην περιοχή των β1 αδρενεργικών υποδοχέων[12]. Τα κοκκώδη κύτταρα λαμβάνουν εντολή από τους υποδοχείς τάσεως όταν υπάρχει χαμηλή ροή αίματος για την απελευθέρωση της

ρενίνης. Επίσης η πυκνή κηλίδα οδηγεί τα περιπειραματικά κύτταρα να ελευθερώσουν επιπλέον ρενίνη όταν υπάρχουν χαμηλά επίπεδα νατρίου. Ακόμη σε χαμηλούς όγκους αίματος το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ενεργοποιείται και προκαλεί επιπλέον παραγωγή της ρενίνης[13]. Η ρενίνη δρα στον δεσμό μεταξύ λευκίνης και βαλίνης και υδρολύει το αγγειοτενσινογόνο(α2 σφαιρίνη) σε αγγειοτενσίνη 1. Στην συνέχεια η αγγειοτενσίνη 1 διαχωρίζεται από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης, το οποίο εντοπίζεται στα τριχοειδή του πνεύμονα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα επιθηλιακά κύτταρα του νεφρού, και μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη 2. Η αγγειοτενσίνη 2 έχει αγγειοσυσπαστική δράση σε όλα τα αιμοφόρα αγγεία, έχει προθρομβωτική ικανότητα, παίζει κυρίαρχο ρόλο στη ρύθμιση παραγωγής της κορτιζόλης από τα επινεφρίδια, διεγείρει την απελευθέρωση προσταγλανδινών, βοηθάει στην λιπογένεση και λαμβάνει μέρος στην ρύθμιση της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Επιπλέον μια βασική λειτουργία της αγγειοτενσίνης 2 είναι επιρροή που ασκεί στον φλοιό των επινεφριδίων ώστε να παραχθεί η αλδοστερόνη. Η αλδοστερόνη διατηρεί την σχέση μεταξύ νατρίου και καλίου σταθερή μέσω του εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου. Βάση των παραπάνω αντιλαμβανόμαστε την σημασία της αγγειοτενσίνης 2 να δρα ως ρυθμιστής του όγκου αίματος, της αρτηριακής πίεσης και του pH[12]. Στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια εντοπίζεται αύξηση του νεφρικού συμπαθητικού νεύρου που συμβάλει στην περαιτέρω απελευθέρωση της ρενίνης και τελικά στην εκ νέου διέγερση του συστήματος PAA. Ακόμη στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια η επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη μέσω της διέγερσης από την αγγειοτενσίνη 1 και η νεφρική αγγειοσύσπαση μέσω της αγγειοτενσίνης 2 αυξάνουν την μυοκαρδιακή συσπαστικότητα με αποτέλεσμα την σύσπαση των περιφερικών αιμοφόρων αγγείων για να διατηρήσουν την αρτηριακή πίεση. Έτσι καταλήγουμε σε μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και συνολικά σε νεφρική ανεπάρκεια. Σε συνεχή διέγερση του συστήματος PAA σε μεγάλο ποσοστό εντοπίζεται η έναρξη της χρόνιας νεφρικής νόσου(ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης <0,06 L/min για περισσότερο από 3 μήνες). Εξαιτίας της μείωσης της νεφρικής αιματικής ροής και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, η πυκνή κηλίδα και οι υποδοχείς τάσεως δίνουν εντολή για περαιτέρω απελευθέρωση της ρενίνης με αποτέλεσμα την διέγερση του συστήματος PAA. Βέβαια η συνεργατική δράση της αγγειοτενσίνης 2 και της αγγειοτενσίνης 3 διατηρούν σταθερή την νεφρική αιματική ροή και τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Η κατάληξη της χρόνιας νεφρικής νόσου με συνεχή ενεργοποίηση του συστήματος PAA είναι η αύξηση του αιμοδυναμικού φορτίου μέσω της κατακράτησης νερού και νατρίου και της αύξησης συγκέντρωσης τοξινών[13].

Το σύστημα PAA επίσης ρυθμίζει την λειτουργία του οξειδωτικού στρες. Το οξειδωτικό στρες διαταράσσει τα χαρακτηριστικά των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών και επιτυγχάνεται περαιτέρω αρτηριοσκλήρυνση. Στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια η συνεχής αρτηριοσκλήρυνση οδηγεί σε αύξηση του μεταφορτίου και κατά συνέπεια σε ακόμη μεγαλύτερη υπερτροφία της καρδιάς. Με αυτόν τον τρόπο η καρδιακή ανεπάρκεια επιδεινώνεται, έχουμε ελάττωση της νεφρικής αιμάτωσης και συνεπώς διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας[13]. Επιπλέον το οξειδωτικό στρες δημιουργεί αγγειακή βλάβη και προκαλεί την παραγωγή κυτοκινών(ιντερλευκίνη 6 και τροποποιητικού αυξηνητικού παράγοντα β). Οι κυτοκίνες αυτές αυξάνουν την μυοκαρδιακή ίνωση. Η ίνωση οδηγεί σε περιορισμό

των καρδιακών κοιλοτήτων, μείωση της καρδιακής παροχής, ελάττωση της νεφρικής αιμάτωσης με αποτέλεσμα την διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Επιπροσθέτως εμφανίζεται άμεση βλάβη με ίνωση στον νεφρό στην περιοχή των σπειραμάτων και των διάμεσων σωληναρίων. Κατά αυτόν το τρόπο προκαλείται περαιτέρω νεφρική δυσλειτουργία[13].

Επίσης με την διέγερση του συστήματος ΡΑΑ παρατηρείται κατακράτηση ουρεμικών τοξινών μέσω του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 23 και του θειικού άλατος της ινδοκυανίνης. Η αύξηση αυτών των τοξινών στην περιφερική αιμάτωση έχει ως αποτέλεσμα τον τραυματισμό νεφρώνων και μεγαλύτερη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας[13].

Τέλος το σύστημα ΡΑΑ προάγει την αύξηση της ασυμμετρικής διμεθυλ-αργιρίνης ενός παράγοντα που είναι υπεύθυνος για την αναστολή του νιτρικού οξέος. Το νιτρικό οξύ έχει σημαντική ρυθμιστική ικανότητα στην αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου, στον αγγειακό τόνο και στην συσπαστικότητα του μυοκαρδίου. Ακόμη ευοδώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με αποτέλεσμα την μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης[13].

Επίσης η ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας εντοπίζεται πολύ συχνά σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και αναφέρεται ιδιαίτερα σε ασθενείς με ελαττωμένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας[14]. Η σημαντική ανεπάρκεια της βαλβίδας οδηγεί σε επιδείνωση της φλεβικής επιστροφής και παλινδρόμηση του αίματος στο ηπατονεφρικό σύστημα[15]. Έτσι γίνεται αντιληπτή η σημασία της λειτουργίας της τριγλώχινας βαλβίδας και πως αυτή επηρεάζει τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης και τελικά την νεφρική λειτουργία[14].

Στην συνέχεια θα εξετάσουμε και θα αναλύσουμε σε νεφρική δυσλειτουργία την μεταβολή των διαφόρων τύπων του κλάσματος εξωθήσεως και πως αυτοί επηρεάζουν την χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Αρχικά θα δώσουμε τους ορισμούς, της χρόνιας νεφρικής νόσου(XNN) και της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας(ENL). Η χρόνια νεφρική νόσος ορίζεται ως η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης από λιγότερο 60 ml/min/1.73m² ή παραγόντων που δείχνουν νεφρική φθορά ή και τα δύο μαζί για περισσότερο από τρεις μήνες διάρκειας ανεξαρτήτως υποκείμενης νόσου[16]. Στους δείκτες νεφρικής βλάβης συγκαταλέγονται η λευκοματινουρία, ιστολογικές διαταραχές, ηλεκτρολύτες, ίζημα ούρων, διαταραχές σε σχέση με σωληναριακή βλάβη, κατασκευαστικές διαταραχές εντοπισμένες από απεικονιστικά ευρήματα και ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού[17]. Η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ορίζεται ως η μείωση της κρεατινίνης ορού < 0,3 mg/dl για περισσότερο από δέκα ημέρες σε νοσηλεύόμενο ασθενή[18].

Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως(ΚΑδΚΕ) είναι ένα πολύπλοκο σύνδρομο με συμπτώματα όπως αδυναμία άσκησης, δύσπνοια προσπαθείας, υπερφόρτωση όγκου, νεφρικής διαταραχής τα οποία είναι αποτελέσματα ανωμαλιών της καρδιακής δομής και μηχανισμών που αποφέρουν αύξηση στις πιέσεις πλήρωσης. Σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ είναι πολύ συχνή η ύπαρξη νεφρικής δυσλειτουργίας. Διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί λαμβάνουν μέρος σε

αυτήν την συνύπαρξη. Οι κύριοι παράγοντες είναι η σκλήρυνση των αρτηριών, η δυσλειτουργία στην μικροαγγείωση των στεφανιαίων, η περιφερική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, το σύστημα ΡΑΑ, η υπερασβεστιαμία, η υπερφωσφαταιμία, η αναιμία, οι ουρεμικές τοξίνες. Ασθενείς με ΚΑδΚΕ και συνυπάρχουσα χρόνια νεφρική νόσο φαίνεται πως εμφανίζουν μεγάλες αλλαγές στην διαστολική δυσλειτουργία, στην συστολή της αριστερής κοιλίας και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Εκτός των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και με βοήθη την τεχνολογία γίνεται συνεχή προσπάθεια ανάδειξης παραμέτρων που επιδρούν στην σχέση μεταξύ καρδιάς και νεφρού. Μέσω του υπερηχογραφήματος doppler στο νεφρό εντοπίζουμε τον δείκτη νεφρικής αρτηριακής αντίστασης. Ο δείκτης αυτός αναδεικνύει την νεφρική αιματική ροή και αντικατοπτρίζει αγγειακές και παρεγχυματικές ανωμαλίες του νεφρού. Η αύξηση του δείκτη αυτού οδηγεί σε επιδείνωση της ΚΑδΚΕ. Επιπλέον κατά την διενέργεια υπερηχογραφήματος της καρδιάς σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ και χρόνια νεφρική νόσος ανεδείχθη μείωση στην πλευρική ε ταχύτητα και αύξηση των εκτιμώμενων πιέσεων πλήρωσης (E/e). Ακόμη η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης αναδεικνύεται από την αύξηση βιοδεικτών και την χαμηλή αιμοσφαιρίνη[17].

Η cph-ckd echo έρευνα που πραγματοποιήθηκε [19] ανέδειξε πως η χρόνια νεφρική νόσος επηρεάζει και μειώνει το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας. Συγκεκριμένα απεδείχθη σημαντική μείωση του κλάσματος εξωθήσεως σε ασθενείς μεταξύ σταδίου τρία-πέντε ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί αναφέρονται ως η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας προκαλώντας διαστολική δυσλειτουργία εξαιτίας της περαιτέρω σκλήρυνσης του τοιχώματος της καρδιάς στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ. Σε προχωρημένα στάδια ΧΝΝ εντοπίζουμε διαταραχές στη δομή και συστολική δυσλειτουργία λόγω της υπενδροκαρδικής ίνωσης και ισχαιμίας. Τέλος στην έρευνα αναδεικνύεται η ύπαρξη συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας της καρδιάς με αποτέλεσμα την προδιάθεση για υπερτροφία όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης εμφανίζεται σε επίπεδα χαμηλότερα από 60 ml/min/1.73^2 .

Στην συνέχεια της εργασίας θα ερευνήσουμε κοινούς βιοδείκτες καρδιάς και νεφρού. Αρχικά θα αναδείξουμε παράγοντες που επηρεάζονται και παράγονται από τους νεφρούς και νευροορμονικούς παράγοντες. Ένας ευρέως διαδεδομένος βιοδείκτης είναι το νατριουρητικό πεπτίδιο β (ΝΠΒ). Το ΝΠΒ εκκρίνεται από τα μυοκαρδιακά κύτταρα στην καρδιακή ισχαιμία και στην διάταση αυτής. Το ΝΠΒ επίσης αυξάνεται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο λόγω της νεφρικής δυσλειτουργίας, της μη δράσης της νεπριλυσίνης. Αναδεικνύεται πως ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και διαταραχές στην νεφρική λειτουργία έχουν υψηλότερα επίπεδα ΝΠΒ σε σχέση με αυτούς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία[20]. Ακόμη το αμινοτελικό άκρο του προπεπτιδίου του ΝΠΒ(ΑΑΠ-ΝΠΒ) αναγνωρίζεται ως ποιοτικότερος βιοδείκτης για το καρδιονεφρικό σύνδρομο σε σχέση με το ΝΠΒ. Η τεκμηρίωση αυτή έγινε διότι το ΑΑΠ-ΝΠΒ μεταβολίζεται κυρίως από τους νεφρούς[21]. Επιπροσθέτως η λιποκαλίνη σχετοζόμενη με την ζελατινάση των ουδετερόφιλων (ΛΣΖΟ) είναι ευρέως γνωστή ως δείκτης της οξείας νεφρικής βλάβης[22]. Στο καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 1 ο συνδυασμός του ΑΑΠ-ΝΠΒ και της ΛΣΖΟ βελτιώνει την προγνωστική ακρίβεια και αποτρέπει έγκαιρα μόνιμες βλάβες στην καρδιά και τα νεφρά[22]. Το μόριο νεφρικής

βλάβης 1 (MNB 1) είναι μία γλυκοπρωτεΐνη η οποία βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q33.2 και εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στους νεφρούς. Έχει αποδειχθεί η αύξηση του μορίου σε νεφρικές νόσους[23]. Το MNB 1 εκφράζεται στο εγγύς σωληνάριο και σε οξεία νεφρική βλάβη λόγω χειρουργείου καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και καρδιακού καθετηριασμού διακρίνεται ως ένας από τους κύριους προγνωστικούς δείκτες[22]. Επίσης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και διαταραχές στον όγκο παίζει κυρίαρχο ρόλο στην πρόγνωση και έγκαιρη εντόπιση σωληναριακής βλάβης[23]. Ένας ακόμη βιοδείκτης είναι η κυστατίνη S. Η κυστατίνη είναι μία μικρή πρωτεΐνη η οποία φιλτράρεται ελεύθερα στο σπείραμα. Έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας πολύ αξιόπιστος δείκτης για τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που τείνουν να εμφανίσουν καρδιονεφρικό σύνδρομο φαίνεται πως κατέχει βασικό δείκτη για την πρόγνωση της νόσου. Το συμπέρασμα αυτό έρχεται διότι σε ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία εντοπίζεται σε υψηλά επίπεδα αντιθέτως με την κρεατινίνη η οποία μπορεί να μην έχει μεταβληθεί[24]. Η καλπροτεκτίνη είναι μια πρωτεΐνη η οποία παίρνει μέρος σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Βρίσκεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα των ουδετερόφιλων και των μονοκυττάρων ενώ φαίνεται πως εκφράζεται στον εξωκυττάριο χώρο. Αναδεικνύεται ως ένας καλός προγνωστικός παράγοντας στην ισχαιμική καρδιακή νόσο με αποτέλεσμα όταν εντοπίζεται σε υψηλές τιμές, οι ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο εμφανίζουν αυξημένη θνητότητα. Επίσης εντοπίζεται σε πολύ υψηλά επίπεδα σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σε NYHA III και IV[25]. Επιπλέον αυξάνεται δραματικά σε ασθενείς με ενδογενή οξεία νεφρική βλάβη και θεωρείται καλός προγνωστικός δείκτης για οξεία νεφρική βλάβη στο καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 1[22]. Ο διαλυτός βιοδείκτης ST2 εκκρίνεται από τα μυοκαρδιακά κύτταρα και εντοπίζεται όταν έχουμε φλεγμονή ή καρδιακή νόσο. Κυρίως συνδυάζεται με οντότητες όπως το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, αντίθετη αναδιαμόρφωση σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, υποκινησία της δεξιάς κοιλίας, διάταση της σφαγίτιδας φλέβας. Σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και αύξηση του ST διαστήματος ο ST2 παίζει προγνωστικό ρόλο στην εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης. Επίσης προγνωστικό παράγοντα σε οξεία νεφρική βλάβη σε έδαφος οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου έχουν η αγγειοποιητίνη 2 και διαλυτή θρομβομοντουλίνη[22]. Ο αυξητικός παράγοντας του ινοβλάστη 23 είναι πρωτεΐνη η οποία παράγεται στα οστεοκύτταρα και στους οστεοβλάστες των οστών. Για την έκφραση του είναι απαραίτητη η αλληλεπίδραση με τον παράγοντα a-klotho. Ο a-klotho εντοπίζεται κυρίως στο εγγύς και άπω εσπειραμένο σωληνάριο των νεφρώνων και λιγότερο στα φλεβοκομβικά κύτταρα της καρδιάς. Ο συνδυαστικός ρόλος του αυξητικού παράγοντα του ινοβλάστη 23 και του a-klotho είναι η μείωση της βιταμίνης D. Επιπλέον ο αυξητικός παράγοντας του ινοβλάστη 23 βοηθάει στην καταστολή της παραθορμόνης. Σε χρόνια νεφρική νόσο και ιδιαίτερα σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο ο αυξητικός παράγοντας του ινοβλάστη 23 βρίσκεται σε πολύ υψηλά επίπεδα. Φαίνεται πως η συνέργεια των δύο αυτών παραγόντων στην χρόνια νεφρική νόσο ευοδώνουν για την εμφάνιση υπερφωσφαταιμίας η οποία προδιαθέτει την ασβεστοποίηση των αγγείων της καρδιάς και συνάμα εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Εκ νέου αυξάνεται το οπίσθιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας της καρδιάς, αυξάνεται ο δείκτης περιφερικής αγγειακής αντίστασης και συνεπώς ανεδείχθη προγνωστικός παράγοντας για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια[26].

Ένας επιπλέον βιοδείκτης είναι η εψιδίνη. Η εψιδίνη είναι μια ορμόνη η οποία παράγεται στο ήπαρ. Ένας μηχανισμός ρύθμισης της εψιδίνης έχει συσχετιστεί με φλεγμονώδεις καταστάσεις. Στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπάρχει το στοιχείο της φλεγμονής και της διαταραχής της νεφρικής κάθαρσης με αποτέλεσμα την αύξηση της εψιδίνης στο αίμα. Ακόμη ανεδείχθη πως τα υψηλά επίπεδα εψιδίνης στο αίμα διαταράσσουν την γεωμετρία της καρδιάς. Συγκεκριμένα τα αυξημένα επίπεδα εψιδίνης οδηγούν σε αύξηση του σχετικού τοιχωματικού πάχους και μπορεί να επιτελέσει ένα πολύ καλό προγνωστικό παράγοντα για την διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια[27].

Παρακάτω θα παραθέσουμε τους βασικούς καρδιακούς βιοδείκτες που σχετίζονται με το καρδιονεφρικό σύνδρομο και τους νεότερους παράγοντες, τα micro-mRNA. Η τροπονίνη είναι ένα σύμπλεγμα λεπτών νηματίων τα οποία εντοπίζονται στο μυοκάρδιο. Αποτελείται από τρεις υποκατηγορίες, την τροπονίνη I, T και C και παίζει σημαντικό ρόλο στην σύσπαση του καρδιακού μυός[28]. Υποθετικοί μηχανισμοί αναφέρουν πως η απελευθέρωση της τροπονίνης οφείλεται στην απόπτωση και μυοκαρδιοκυτταρική νέκρωση με αποτέλεσμα να αυξάνουν την διαπερατοτήτά τους. Στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με νεφρική νόσο εντοπίζονται υψηλά επίπεδα τροπονίνης στο αορτικό τόξο. Λόγω αυτού υπάρχει η θεωρία η οποία αναφέρει πως η μείωση της νεφρικής κάθαρσης αυξάνει τα επίπεδα της τροπονίνης στο πλάσμα του αίματος. Επίσης τα υψηλά επίπεδα τροπονίνης, ειδικά τα επίπεδα της high sensitive troponin T, σε χρόνια νεφρική νόσο αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος[29]. Η γαλακτίνη 3 είναι ένας ακόμη παράγοντας που έχει μελετηθεί στην σχέση μεταξύ νεφρού και καρδιάς. Η γαλακτίνη 3 είναι μια διαλυτή λεκτίνη που δεσμεύει την β γαλακτοσαμίδη. Εντοπίζεται ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια και εκφράζεται στα επιθηλιακά και φλεγμονώδη κύτταρα διαφόρων οργάνων. Συνδέεται με ίνωση στην καρδιά σε παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας. Στην καρδιακή ανεπάρκεια εντοπίζονται υψηλά επίπεδα της γαλακτίνης 3 και συσχετίζονται με συνοδό νεφρική δυσλειτουργία με βάση τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Η γαλακτίνη 3 σε υψηλές τιμές στο πλάσμα του αίματος συνδέεται ανάλογα με την αύξηση των νατριουρητικών πεπτιδίων και προτείνεται πως λαμβάνει μέρος και στην νευροορμονική δραστηριότητα. Καταλήγοντας, η γαλακτίνη 3 στην καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται πως επηρεάζει αντίστοιχα την καρδιά και τον νεφρο μέσω της νευροορμονικής διέγερσης και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης[30]. Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στα microRNAs και πως αυτά επιδρούν σε κύρια όργανα του ανθρώπινου οργανισμού. Συγκεκριμένα τα microRNA 21 φαίνεται να επηρεάζουν την καρδιά και τον νεφρό. Τα microRNA είναι μη κωδικοποιημένα RNA και βρίσκονται στα ευκαρυοκύτταρα. Παίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της υποβάθμισης και μετάφρασης των RNAs. Τα microRNAs 21 εντοπίζονται και επηρεάζουν όλους τους τύπους καρδιονεφρικών συνδρόμων. Σε καρδιακές νόσους αναδεικνύεται ο διαφορετικός ρόλος τους. Στην οξεία καρδιακή νόσο παίζουν καρδιοπροστατευτικό ρόλο μέσω της μείωσης του μεγέθους του εμφράκτου και της μείωσης της μυοκαρδιοκυτταρικής απόπτωσης. Αντίθετα σε χρόνιες καρδιακές νόσους αυξάνουν την μυοκαρδιοκυτταρική απόπτωση και την πρωτεΐνη 4 προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Γενικότερα σε καταστάσεις στρες και φλεγμονής τα microRNAs υπερεκφράζονται και αυξάνουν την ίνωση των κυττάρων στην καρδιά και τον νεφρό[31].

1.7

Στο καρδιονεφρικό σύνδρομο εντοπίζουμε καινούριες θεωρίες αλλά και παλιές οι οποίες προσπαθούν να αποδειχτούν μέσω παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Με το πέρασμα των χρόνων μερικές από αυτές τεκμηριώνονται με συνεχείς έρευνες και μελέτες. Οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες που ευθύνονται και αναφέρονται μέχρι σήμερα για το καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 2 είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, η κολπική μαρμαρυγή και εκ γενετής καρδιακά νοσήματα[32]. Επίσης παράγοντες που επηρεάζουν και αυξάνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση του καρδιονεφρικού συνδρόμου τύπου 2 είναι η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αναιμία, στεφανιαία νόσος, ο υποθυρεοειδισμός και η δυσλιπιδαιμία[33]. Τα ήδη γνωστά παθοφυσιολογικά μονοπάτια που είτε έχουν αποδειχθεί πλήρως είτε έχουν γίνει κοινώς επιστημονικά αποδεκτά είναι: α) χαμηλή νεφρική αιματική ροή, β) μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης εξαιτίας της αύξησης της αντίστασης του απαγωγού αρτηριδίου, γ) στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια εντοπίζεται υποαιμάτωση και νεφρική συμφόρηση με αποτέλεσμα την αύξηση των πιέσεων του δεξιού κόλπου της καρδιάς και εν συνεχεία έχουμε νεφρική δυσλειτουργία, δ) το σύστημα PAA μέσω βλάβης σε προϊόντα του σπειράματος, ε) αρτηριακή και ενδοθηλιακή ασβεστοποίηση και ζ) φλεγμονώδεις καταστάσεις[32].

Έρευνες σε άλλους ζωικούς οργανισμούς διενεργούνται για την τεκμηρίωση των παραπάνω υποθέσεων και την ανεύρεση νέων παραγόντων. Σε μελέτη που έγινε σε πληθυσμό ποντικών μετά από εγκάρσια αορτική στένωση βρέθηκε η συσχέτιση των Wnt συνδέσμων και της β κατενίνης με το καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 2. Με το πέρασ εβδομάδων μετά την εγκάρσια αορτική στένωση εντοπίστηκε υπερτροφία, φλεγμονή, ίνωση στην καρδιά και υπερηχοκαρδιογραφικές αλλαγές συνοδευόμενες από υπερέκφραση Wnt συνδέσμων, ενεργοποίηση β κατενινών και διέγερση του συστήματος PAA. Επίσης, μετά την εγκάρσια αορτική στένωση παρατηρήθηκε λευκωματουρία και ίνωση των νεφρών συνοδευόμενη από ενεργοποίηση των β κατενινών στους νεφρούς. Ακόμη παρατηρήθηκε βλάβη στα κύτταρα των σωληναρίων με συνοδό υπερέκφραση των β κατενινών. Επιπλέον πραγματοποιήθηκε φαρμακολογική αναστολή της β κατενίνης και του συστήματος PAA με αποτέλεσμα την βελτίωση της καρδιακής βλάβης, επαναφορά της καρδιακής λειτουργίας και την μείωση της νεφρικής βλάβης[34]. Σε άλλη έρευνα που έγινε σε πληθυσμό ποντικών, πραγματοποιήθηκε τεχνητή ισχαιμία του μυοκαρδίου και νεφρεκτομή έτσι ώστε να δημιουργηθεί πρότυπο καρδιονεφρικού συνδρόμου τύπου 2. Τα αποτελέσματα αυτής ανέδειξαν υπερέκφραση των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης 1 και μείωση στην δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα συνοδευόμενη από λευκωματουρία και νεφρική βλάβη. Επίσης οι υποδοχείς της αγγειοτενσίνης 1 εντοπίστηκαν σε μεγάλο βαθμό στον διάμεσο νεφρικό χώρο και ιδιαίτερα στις περιοχές φλεγμονής με κατάληξη την περαιτέρω λευκωματουρία[35].

Για τους σκοπούς της εργασίας μελετήσαμε το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας της καρδιάς με βάση την κατηγοριοποίηση του και πως αυτό επηρεάζεται από τις διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας. Σε πρόσφατη μελέτη τέθηκε το ερώτημα αν η σχέση χρόνιας νεφρικής νόσου και ΚΑδΚΕ αλληλεπιδρούν ανεξάρτητα από την

καρδιακή λειτουργία. Προτάθηκε ότι η χρόνια νεφρική νόσος είναι ένας μηχανισμός ανάπτυξης της ΚΑδΚΕ και πως η νεφρική δυσλειτουργία είναι υπεύθυνη για την διαταραχή της ισορροπίας άλατος νερού στην προσπάθεια κατανόησης της υπερφόρτωσης όγκου στην ΚΑδΚΕ. Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στην μελέτη ήταν άνω των 18 ετών, δεν είχαν ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας και μεταμόσχευσης νεφρού και καρδιάς. Επίσης είχαν τουλάχιστον μία τιμή κρεατινίνης 365 ημέρες πριν και 90 ημέρες μετά τον διαθωρακικό υπέρηχο. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα ασθενών είχε εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης $> 90 \text{ ml/min/1.73}^2$ και η άλλη $< 60 \text{ ml/min/1.73}^2$. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν πως η χρόνια νεφρική νόσος συνδέεται ανεξάρτητα με την εξέλιξη της ΚΑδΚΕ[36]. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην ομάδα Framingham Heart Study αναλύθηκε η μικρολευκωματουρία στην χρόνια νεφρική νόσο σε σχέση με ΚΑδΚΕ και ΚΑεΚΕ. Τα κριτήρια ένταξης ήταν ΧΝΝ με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης $< 60 \text{ ml/min/1.73}^2$ και μικρολευκωματουρία μέσω της αναλογίας λευκωματίνης και κρεατινίνη στα ούρα(UACR). Τα αρχικά αποτελέσματα ανέδειξαν συσχέτιση της ΧΝΝ με το σύνολο των περιστατικών με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα ευρήματα της μελέτης αναφέρουν πως η μικρολευκωματουρία σχετίζεται με την συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και συνεπώς με την ΚΑεΚΕ[37]. Το 2020 πραγματοποιήθηκε μελέτη σχετικά με την καρδιακή ανεπάρκεια και την δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΝΝ. Παρατηρήθηκε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ακόμη και στα αρχικά στάδια ΧΝΝ. Επίσης ανεδείχθη συχνότερη εμφάνιση της ΚΑδΚΕ ακολουθούμενη από την ΚΑεΚΕ και τελευταία την ΚΑμκΚΕ σε ασθενείς με ΧΝΝ[38].

Στην μελέτη μας αναδείξαμε παλιούς και νεότερους βιοδείκτες που παίρνουν μέρος στο καρδιονεφρικό σύνδρομο και πως μπορούν να βοηθήσουν στην πρόγνωση αλλά και καλύτερα στοχευμένη θεραπεία αυτών των ασθενών. Βιοδείκτες νεφρικής βλάβης όπως το αγγειοτενσινογόνο στα ούρα, η ιντερλευκίνη 18 στα ούρα, το μόριο νεφρικής βλάβης 1 στα ούρα, λιπολακτίνη σχετιζόμενη με την ζελατινάση των ουδετερόφιλων στα ούρα και στο πλάσμα, η δεσμευτική πρωτεΐνη λιπαρών οξέων του ήπατος στα ούρα, και βιοδείκτες αναστολής του κυτταρικού κύκλου όπως ο αναστολέας του ιστού των μεταλλοπρωτεϊνών στα ούρα μπορούν να μας δώσουν ιδιαίτερα χρήσιμες πληροφορίες για την λειτουργία, την πρόγνωση αλλά και την καλύτερη θεραπεία των ασθενών με καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 1. Για τον ίδιο σκοπό βιοδείκτες καρδιακής βλάβης όπως η τροπονίνη και το νατριουρητικό πεπτίδιο β είναι πολύτιμοι για ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 3 και 4. Επιπλέον βιοδείκτες ευαίσθητοι στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης και σχετίζονται με το καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 2 είναι η κυστατίνη C, η προενκεφαλίνη A και η γαλεκτίνη 3. Νεότεροι βιοδείκτες αναζητούνται για την καλύτερη πρόγνωση του καρδιονεφρικού συνδρόμου. Η θρομβοσπονδίνη 1 είναι μία πρωτεΐνη η οποία απελευθερώνεται από τους ιστούς σε κατάσταση υποξίας και μεσολαβεί στην ρύθμιση της αγγειοδιαστολής. Ο παράγοντας αυτός φαίνεται να επηρεάζεται από την βλάβη στην επαναιμάτωση σε νεφρική ισχαιμία, την αθηροσκλήρυνση, την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, την πνευμονική υπέρταση. Η θρομβοσπονδίνη 1 ενώνεται με τον CD47 και περιορίζει το νιτρικό οξύ. Σε έρευνες που έγιναν σε καρδιές ανθρώπων μετά από αυτοψία και σε πειράματα ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε

ποντίκια ανεδείχθη υπερέκφραση του CD47 στα μυοκαρδιοκύτταρα και αναστέλλει την φαγοκυττάρωση της απόπτωσης των μυοκαρδιοκυττάρων από μακροφάγα. Η αναστολή του CD47 βελτιώνει την μυοκαρδιακή ισχαιμία στα ποντίκια μέσω της μείωσης του μεγέθους του εμφράκτου, της μείωσης της καρδιακής ίνωσης και βελτίωσε το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Επίσης η αναστολή του CD47 βελτιώνει την νεφρική ίνωση. Ένας ακόμη βιοδείκτης που μελετάται είναι ο γλυκοκάλυκας 1. Αποτελείται από γλυκοπρωτείνες, υπερκαλύπτει τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, διέπει τη λειτουργία φραγμού καθώς έχει και αντισυγκολλητικές και αντιπηκτικές ιδιότητες. Η ελάττωση του γλυκοκάλυκα 1 έχει αναφερθεί ως δείκτης για την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Μια από τις γλυκοπρωτείνες που συνθέτουν τον γλυκοκάλυκα 1 είναι η syndecan 1. Στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια με συνοδό οξεία νεφρική βλάβη τα επίπεδα της γλυκοπρωτείνης αυτής ανεδείχθησαν αυξημένα. Στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τα αυξημένα επίπεδα της syndecan 1 αναφέρονται ως προγνωστικός παράγοντας για την ΚΑΔΚΕ. Στα ποντίκια μετά από ισχαιμία του μυοκαρδίου και συνοδό επαναφορά των επιπέδων του γλυκοκάλυκα 1 με φαρμακευτική παρέμβαση εντοπίστηκε μείωση της καρδιακής ίνωσης και ελάττωση του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων και των ινοβλαστών[39]. Νέοι βιοδείκτες που λαμβάνουν ιδιαίτερης προσοχής τα τελευταία χρόνια είναι η οι microRNA. Νωρίτερα στην εργασία μας αναφερθήκαμε στον παράγοντα microRNA 21. Νέα μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμό ποντικών προσπάθησε να μελετήσει και να αναδείξει τον ρόλο του RNA στο καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 2. Το μοντέλο του καρδιονεφρικού συνδρόμου τύπου 2 κατέστη δυνατό πραγματοποιώντας συστολή της πνευμονικής αρτηρίας με αποτέλεσμα την δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας της καρδιάς. Παρατηρήθηκε υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας και ίνωση στην καρδιά και επιπροσθέτως νεφρική ατροφία και δυσλειτουργία με συνοδό αύξηση της κρεατινίνης. Τα παθοφυσιολογικά μονοπάτια που ανεδείχθησαν ήταν το σύστημα PAA, PI3K/Akt(φωσφατιδυλινοσιτόλη 3 κινάση/Akt), cGMP-PKG(κυκλική μονοφωσφατάση της γουανωσίνης-πρωτεϊνική κινάση G) και μονοπάτια του μεταβολισμού του θυρεοειδούς. Τα microRNAs 215, 150 και 26b-5p παίρνουν μέρος στην ίνωση και στην διέγερση και πολλαπλασιασμό των ρυθμιστικών οδών στην καρδιά. Επίσης τα microRNAs 195, 200b, 29b και 182 ρυθμίζουν τον μηχανισμό PI3K/Akt στην νεφρική νόσο[40].

Ειδικό Μέρος

Κεφάλαιο 2

2.1

Στόχος της μελέτης μας είναι η εύρεση και παράθεση δεδομένων για την κατανόηση του νεφρού στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Για τον σκοπό αυτό μελετήθηκε το καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 2. Αρχικά αναπτύχθηκαν οι βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και στην συνέχεια παρατέθηκαν βάσιμοι υποθετικοί μηχανισμοί. Μέσω παθοφυσιολογικών μονοπατιών έγινε προσπάθεια τεκμηριώσης τους. Επίσης μελετήθηκαν οι τρεις τύπου του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερή κοιλίας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και πως αυτοί μεταβάλλονται και αν σε καταστάσεις νεφρικής δυσλειτουργίας. Στόχος ήταν η ανάδειξη μονοπατιών μεταξύ του νεφρού και της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Επιπλέον μελετήθηκαν βιοδείκτες οι οποίοι υπάρχουν και χρησιμοποιούνται από παλαιότερα χρόνια και βιοδείκτες οι οποίοι μέσα από συνεχείς έρευνες σε ανθρώπινους οργανισμούς αλλά και ζωικούς πληθυσμούς αναδεικνύουν νέους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και αποτελούν σημαντικό παράγοντα στην καλύτερη πρόγνωση αλλά και θεραπεία των ασθενών με καρδιονεφρικό σύνδρομο.

2.2

Το μοναδικό κριτήριο ένταξης και αποκλεισμού στην μελέτη μας ήταν η χρονολογική αναζήτηση του θέματος. Η χρονολογική περίοδος που πραγματοποιήθηκε η αναζήτηση των δεδομένων είναι από το 2004 έως και σήμερα. Η χρονολογία αυτή επιλέχθηκε διότι το 2004 για πρώτη φορά τέθηκε ο ορισμός για το καρδιονεφρικό σύνδρομο.

2.2

Στην διπλωματική εργασία με θέμα τον Νεφρό στην Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Το θέμα προσεγγίστηκε μέσω του καρδιονεφρικού συνδρόμου και ιδιαίτερα του τύπου 2. Η αναζήτηση πηγών για την εργασία ανέδειξε την δυσκολία στην διάγνωση, στους πολλούς υποθετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που αναφέρονται χωρίς να έχουν τεκμηριωθεί επιστημονικά και στην θεραπεία των ασθενών που πάσχουν από το σύνδρομο αυτό. Με την βιβλιογραφική ανασκόπηση έγινε προσπάθεια αναζήτησης διαφορετικών και πολλές φορές αντικρουόμενων μελετών για την κάλυψη των κενών που αναδεικνύονται στη σχέση μεταξύ καρδιάς και νεφρού.

2.3

Η άντληση δεδομένων για την επίτευξη της εργασίας περιέλαβε το pubmed, google scholar, elsevier, scopus

2.4

Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο και μπορεί να είναι αποτέλεσμα οποιασδήποτε καρδιακής διαταραχής είτε λειτουργικής είτε δομικής και μειώνει την ικανότητα των κοιλιών να γεμίζουν ή να εκτοξεύουν αίμα[41].

Χρόνια νεφρική νόσος είναι ένα κλινικό σύνδρομο δευτερογενές της οριστικής αλλαγής στη λειτουργία ή/και τη δομή του νεφρού και χαρακτηρίζεται από τη μη αναστρεψιμότητα και την αργή και προοδευτική εξέλιξή της[42].

Το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας είναι το κεντρικό μέτρο της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Το κλάσμα εξώθησης είναι το κλάσμα του όγκου του θαλάμου που εκτοξεύεται στη συστολή σε σχέση με τον όγκο του αίματος στην κοιλία στο τέλος της διαστολής[43].

Ένας βιοδείκτης είναι μια βιολογική παρατήρηση που υποκαθιστά και ιδανικά προβλέπει ένα κλινικά σχετικό τελικό σημείο ή ενδιάμεσο αποτέλεσμα που είναι πιο δύσκολο να παρατηρηθεί[44].

Κεφάλαιο 3

3.3

Τα αποτελέσματα της εργασίας μας ανέδειξαν τους ποικιλοτρόπους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που λαμβάνουν μέρος στο καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 2. Μέσω των παθοφυσιολογικών μονοπατιών αποδείξαμε την άμεση αλλά και έμμεση σχέση μεταξύ καρδιάς και νεφρού. Επιπλέον αναδείξαμε υποθετικούς μηχανισμούς που αναδεικνύουν την σχέση αυτή. Επίσης απεδείχθη πως η νεφρική δυσλειτουργία και ειδικά η χρόνια νεφρική νόσος επηρεάζει το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και σχετίζεται κυρίως με ΚΑδΚΕ, δευτερευόντως με ΚΑεΚΕ και τέλος με ΚΑμκΚΕ. Ακόμη από την μελέτη βιοδεικτών αποδείξαμε τον καθοριστικό ρόλο που λαμβάνουν στην πρόγνωση αλλά και την θεραπεία των ασθενών με καρδιονεφρικό σύνδρομο.

Κεφάλαιο 4

Η σχέση μεταξύ καρδιάς και νεφρού στην σύγχρονη ιατρική θεωρείται δεδομένη. Το 2004 που τέθηκε ο πρώτος ορισμός για το καρδιονεφρικό σύνδρομο και έπειτα,

εντοπίσαμε μεγάλο αριθμό ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί. Παρόλες τις προσπάθειες που γίνονται για την καλύτερη κατανόηση του καρδιονεφρικού συνδρόμου, γίνεται αντιληπτό πως θα χρειαστούν ακόμη πολλές μελέτες και πειράματα ώστε να τεκμηριωθούν πολλοί από τους υποθετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Ένας επιπλέον παράγοντας που μεγαλώνει την θέση αυτή είναι η απόδειξη της άμεσης σχέσης μεταξύ της νεφρικής δυσλειτουργίας και του κλάσματος εξωθήσεως. Η ΚΑμκΚΕ, μία σχετικά νέα οντότητα πρέπει να μελετηθεί εκτενέστερα για να ληφθούν εγκυρότερα αποτελέσματα. Παρά τις μελέτες που έχουν αποδείξει την μεταξύ τους αλληλεπίδραση δεν έχει καταστεί δυνατή η πλήρη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μονοπατιών. Βέβαια στην νεότερη ιατρική μέσω της ανάδειξης βιοδεικτών παρέχεται μια περαιτέρω βοήθεια στην καθοδήγηση για την σωστή προσέγγιση του καρδιονεφρικού συνδρόμου και συνάμα η πρόγνωση της νόσου και η θεραπεία της βελτιώνει την καθημερινότητα αλλά και μετριάξει την θνησιμότητα των ασθενών αυτών.

Κεφάλαιο 5

5.1

Η μελέτη της σχέσης καρδιάς και νεφρού αναδεικνύει την πολυπλοκότητα της νόσου. Συμπεραίνουμε πως ενώ έχουν βρεθεί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης μεταξύ των δύο οργάνων του ανθρώπινου οργανισμού, ερευνητές συνεχώς προτείνουν νέα 41παθοφυσιολογικά μονοπάτια. Ο βασικός σκοπός της συνεχούς αναζήτησης είναι η γρηγορότερη πρόγνωση και η βέλτιστη θεραπεία των ασθενών. Η προσπάθεια συσχέτισης του κλάσματος εξωθήσεως με την νεφρική δυσλειτουργία είναι ένα ακόμη παράδειγμα πως ενώ οι έρευνες αναδεικνύουν την σχέση αυτή, οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί οδοί παραμένουν υπό διερεύνηση. Οι βιοδείκτες απεναντίας αποδεικνύουν πως οι έρευνες που διεξάγονται προσφέρουν νέες λύσεις και γνώσεις στην παθοφυσιολογία, πρόγνωση και θεραπεία.

5.2

Μέσα από την εργασία αντιληφθήκαμε τα κενά που υπάρχουν στους υποθετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Οπότε θα πρέπει να γίνουν έρευνες με βάση τα υποθετικά μονοπάτια και πως θα αυτά θα καταστούν δυνατόν να τεκμηριωθούν. Επίσης όμως δεν θα πρέπει να σταματήσει η αναζήτηση για νέους παράγοντες που συμβάλουν στην βελτίωση των παθόντων οργάνων, καρδιάς και νεφρού.

Βιβλιογραφία

[1] Jeremy S. Bock and Stephen S. Gottlieb, 2010. Cardiorenal Syndrome, New Perspectives- AHA Journals, Circulation
<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/circulationaha.109.886473>

[2] Claudio Ronco,1,2,* Peter McCullough,3 Stefan D. Anker,4,5 Inder Anand,6 Nadia Aspromonte,7 Sean M. Bagshaw,8 Rinaldo Bellomo,9 Tomas Berl,10 Ilona Bobek,1 Dinna N. Cruz,1,2 Luciano Daliento,11 Andrew Davenport,12 Mikko Haapio,13 Hans Hillege,14 Andrew A. House,15 Nevin Katz,16 Alan Maisel,17 Sunil Mankad,18 Pierluigi Zanco,19 Alexandre Mebazaa,20 Alberto Palazzuoli,21 Federico Ronco,11 Andrew Shaw,22 Geoff Sheinfeld,23 Sachin Soni,1,24 Giorgio Vescovo,25 Nereo Zamperetti,26 Piotr Ponikowski,27 and for the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group.

Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J.* 2010 Mar; 31(6): 703–711.

[3] Ida Löfman, Karolina Szummer, Ulf Dahlström, Tomas Jernberg, Lars H. Lund.

Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2017
<https://doi.org/10.1002/ejhf.821>

[4] Kevin S. Shah & James C. Fang. Is Heart Failure with Preserved Ejection Fraction a Kidney Disorder? Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019. 21:86 <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0993-0>

[5] Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors, Stefan D Anker, Héctor Bueno, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Volkmar Falk, José Ramón González-Juanatey, Veli-Pekka Harjola, Ewa A Jankowska, Mariell Jessup, Cecilia Linde, Petros Nihoyannopoulos, John T Parisis, Burkert Pieske, Jillian P Riley, Giuseppe M C Rosano, Luis M Ruilope, Frank Ruschitzka, Frans H Rutten, Peter van der Meer, ESC Scientific Document Group. *Eur Heart J.* 2016.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>

[6] Jolanta Małyszko, Joanna Matuszkiewicz-Rowińska. Heart failure and mid-range ejection fraction and its relation to acute kidney injury and chronic kidney disease. *POLISH ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE* 2018. DOI: 10.20452/pamw.4401

[7] Iris E. Beldhuis, MD, Carolyn S.P. Lam, MD, PhD, Jeffrey M. Testani, MD, MTR, Adriaan A. Voors, MD, PhD, Harriette G.C. Van Spall, MD, MPH, Jozine M. ter Maaten, MD, PhD, and Kevin Damman, MD, PhD, Evidence-Based Medical Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease, *AHA Circulation*, 2022, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.052792>

[8] by Oana Nicoleta Buliga-Finis 1,2, Anca Ouatu 1,2,*ORCID, Minerva Codruta Badescu 1,2ORCID, Nicoleta Dima 1,2, Daniela Maria Tanase 1,2, Patricia Richter 3,4 and Ciprian Rezus 1,2, Beyond the Cardiorenal Syndrome: Pathophysiological Approaches and Biomarkers for Renal and Cardiac Crosstalk, *MDPI*, 2022, <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040773>

[9] Ching Yan Goh, Grazia Vizzi, Massimo De Cal, Claudio Ronco, Cardiorenal syndrome: a complex series of combined heart/kidney disorders, *Controversies in Acute Kidney Injury*, 2011, <https://doi.org/10.1159/000329233>

[10] Prajakta A. Gupte MD, Pradeep Vaideeswar MD, Bhuvaneshwari M. Kandalkar MD, Cyanotic Nephropathy—A Morphometric Analysis, <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/17470803>, 2013, <https://doi.org/10.1111/chd.12121>

[11] Preeti Jois, MD, FACEP, Alexandre Mebazaa, MD, PhD, Cardio-Renal Syndrome Type 2: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment, <https://www.seminarsinnephrology.org/home>, 2012, <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.11.004>

[12] Seema Patel a, Abdur Rauf b, Haroon Khan c, Tareq Abu-Izneid d, Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies, *Biomedicine & Pharmacotherapy ELSEVIER*, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.091>

[13] Kexin Ma, 1 Weifang Gao, 2 Huazhou Xu, 2 Wenjie Liang, corresponding author 2 and Guoping Macorresponding author, Role and Mechanism of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Onset and Development of Cardiorenal Syndrome, *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2022, <https://doi.org/10.1155%2F2022%2F3239057>

- [14] Marijana Tadic, Cesare Cuspidi, Daniel Armando Morris & Wolfgang Rottbauer, Functional tricuspid regurgitation, related right heart remodeling, and available treatment options: good news for patients with heart failure? , Springer Link, 2021, <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10141-6>
- [15] Maeder MT, Holst DP, Kaye DM. Tricuspid Regurgitation Contributes to Renal Dysfunction in Patients With Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* 2008;14(10):824–830. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.0
- [16] Associate Prof Angela C Webster, PhD, Evi V Nagler, PhD, Rachael L Morton, PhD, Philip Masson, PhD, Chronic Kidney Disease, THE LANCET, 2017, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
- [17] Manjula G. Ananthram, MBBS*, Stephen S. Gottlieb, MD, Renal Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, *Heart Failure Clinics*, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.03.005>
- [18] Noella J. Sheerin 1 Phillip J. Newton 1 Peter S. Macdonald 1 Kay Johnson Henry Krum 1 Patricia M. Davidson, Worsening renal function in heart failure: The need for a consensus definition, *International Journal of CARDIOLOGY*, 2014, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.162>
- [19] NINO EMANUEL LANDLER, MD FLEMMING JAVIER OLSEN, MD JACOB CHRISTENSEN, MS SUSANNE BRO, MD, PhD, DMSC BO FELDT-RASMUSSEN, MD, DMSC DITTE HANSEN, MD, PhD ANNE-LISE KAMPER, MD, DMSC CHRISTINA CHRISTOFFERSEN, MD, PhD, DMSC ELLEN LINNEA FREESE BALLEGAARD, MD IDA MARIA HJELM SØRENSEN, MD SASHA SAURBREY BJERGFELT, MD ELINE SEIDELIN, MB GUNNAR GISLASON, MD, PhD, FESC, FACC, FAHA TOR BIERING-SØRENSEN, MD, PhD, MPH, Associations Between Albuminuria, Estimated GFR and Cardiac Phenotype in a Cohort with Chronic Kidney Disease: The CPH-CKD ECHO Study, *Journal of Cardiac Failure*, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.09.002>
- [20] Ryuji Okamoto,1,* Yusuf Ali,1 Ryotaro Hashizume,2 Noboru Suzuki,3 and Masaaki Ito, BNP as a Major Player in the Heart-Kidney Connection, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678680/#>, 2019, <https://doi.org/10.3390%2Fijms20143581>
- [21] Xingliang Song,1 Dandan Cai,2 and Bei Zhang3, Clinical values of serum NGAL combined with NT-proBNP in the early prognosis of type 1 cardiorenal syndrome, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8129259/#>, 2021, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc8129259/>
- [22] PEI-CHUN FAN,1,2 CHIH-HSIANG CHANG1,2 and YUNG-CHANG CHEN3, Biomarkers for acute cardiorenal syndrome, <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/14401797>, 2018, <https://doi.org/10.1111/nep.13473>

- [23] Branislava Medić, 1 Branislav Rovčanin, 2 Gordana Basta Jovanović, 3 Sanja Radojević-Škodrić, 3 and Milica Prostran 1, Kidney Injury Molecule-1 and Cardiovascular Diseases: From Basic Science to Clinical Practice, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4677159/#>, 2015, <https://doi.org/10.1155%2F2015%2F854070>
- [24] Johan Lassus & Veli-Pekka Harjola, Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk, <https://link.springer.com/journal/10741>, 2012, <https://doi.org/10.1007/s10741-011-9242-6>
- [25] Louise J N Jensen 1, Caroline Kistorp, Mette Bjerre, Ilan Raymond, Allan Flyvbjerg, Plasma calprotectin levels reflect disease severity in patients with chronic heart failure, *Eur J Prev Cardiol*, 2012, <https://doi.org/10.1177/1741826711421078>
- [26] Csaba P. Kovesdya,b,c and L. Darryl Quarlesa,b, The Role of Fibroblast Growth Factor-23 in Cardiorenal Syndrome, *Nephron Clin. Pr.*, 2013, <https://doi.org/10.1159%2F000353593>
- [27] Gheun-Ho Kimcorresponding author, Hecpidin as a Biomarker of Cardiorenal Syndrome, *JOURNAL OF KOREAN MEDICAL SCIENCE*, 2019, <https://doi.org/10.3346%2Fjkms.2020.35.e20>
- [28] I A Katrukha, Human cardiac troponin complex. Structure and functions, *Biochemistry(Moscow)*, 2013, <https://doi.org/10.1134/s0006297913130063>
- [29] Alberto Palazzuoli • Serge Masson • Claudio Ronco • Alan Maisel, Clinical relevance of biomarkers in heart failure and cardiorenal syndrome: the role of natriuretic peptides and troponin, *Heart Failure Reviews SpringerLink*, 2013, <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9391-x>
- [30] Freja Stoltze Gaborit,corresponding author Helle Bosselmann, Caroline Kistorp, Kasper Iversen, Thomas Kumler, Finn Gustafsson, Jens P. Goetze, György Sölétormos, Niels Tønder, and Morten Schou, Galectin 3: association to neurohumoral activity, echocardiographic parameters and renal function in outpatients with heart failure, *BMC Cardiovascular Disorders*, 2016, <https://doi.org/10.1186%2Fs12872-016-0290-7>
- [31] Cheng-Kai Huang, 1 Christian Bär, 1, 2, *, and Thomas Thum 1, 2, miR-21, Mediator, and Potential Therapeutic Target in the Cardiorenal Syndrome, *Frontiers in Pharmacology*, 2020, <https://doi.org/10.3389%2Ffphar.2020.00726>
- [32] Rupesh Raina,a,b,c,g,h Nikhil Nair,d,g Ronith Chakraborty,a Lena Nemer,a Rahul Dasgupta,e and Kenneth Varianf, An Update on the Pathophysiology and Treatment of Cardiorenal Syndrome, *CARDIOLOGY RESEARCH*, 2020, <https://doi.org/10.14740%2Fcr955>
- [33] Maria Prothasis,1 Anuj Varma,1 Shilpa Gaidhane,1 Sunil Kumar,1 Nazli Khatib,2,3 Quazi S. Zahiruddin,4,5 and Abhay Gaidhane4,6, Prevalence, types, risk factors, and outcomes of cardiorenal syndrome in a rural population of central India: A cross-sectional study, *J Family Med Prim Care*, 2020, https://doi.org/10.4103%2Fjfmpc.jfmpc_533_20

- [34] Yue Zhao,1,4 Cong Wang,1,4 Xue Hong,1 Jinhua Miao,1 Yulin Liao,2 Fan Fan Hou,1 Lili Zhou,1 and Youhua Liu1,3, Wnt/ β -catenin signaling mediates both heart and kidney injury in type 2 cardiorenal syndrome, *HHS Kidney Int.*, 2019, <https://doi.org/10.1016%2Fj.kint.2018.11.021>
- [35] Tsuyoshi Homma, Hiroko Sonoda, Kenichi Manabe, Kiyoshi Arai, Makoto Mizuno, Toshio Sada, and Masahiro Ikeda, Activation of renal angiotensin type 1 receptor contributes to the pathogenesis of progressive renal injury in a rat model of chronic cardiorenal syndrome, *American Journal of Physiology*, 2012, <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00494.2011>
- [36] Thomas A. Mavrakanas; Aisha Khattak; Wei Wang; Karandeep Singh; David M. Charytan, Association of Chronic Kidney Disease with Preserved Ejection Fraction Heart Failure Is Independent of Baseline Cardiac Function, *Karger Kidney and Blood Pressure research*, 2019, <https://doi.org/10.1159/000502874>
- [37] Matthew Nayor, MD, MPH,1,2 Martin G. Larson, ScD,1,3 Na Wang, MA,4 Rajalakshmi Santhanakrishnan, MBBS,5 Douglas S. Lee, MD, PhD,6,7 Connie W. Tsao, MD,1,8 Susan Cheng, MD,1,2 Emelia J. Benjamin, MD, ScM,1,9 Ramachandran S. Vasan, MD,1,9 Daniel Levy, MD,1,10 Caroline S. Fox, MD, MPH,1,10,11 and Jennifer E. Ho, MD1,12, The Association of Chronic Kidney Disease and Microalbuminuria with Heart Failure with Preserved versus Reduced Ejection Fraction, *Eur J Heart Fail*, 2017, <https://doi.org/10.1002%2Fejhf.778>
- [38] WANG Xin,1 HAO Guang,2 CHEN Lu,1 ZHANG Lin-Feng,1 CHEN Zuo,1 KANG Yu-Ting,1 YANG Ying,1 ZHENG Cong-Yi,1 ZHOU Hao-Qi,1 WANG Zeng-Wu,* ,1 GAO Run-Lin,* ,3 and for the China Hypertension Survey Investigators, Heart failure and left ventricular dysfunction in older patients with chronic kidney disease: the China Hypertension Survey (2012-2015), *J Geriatr Cardiol*, 2020, <https://doi.org/10.11909%2Fj.issn.1671-5411.2020.10.001>
- [39] Edmund Y. M. Chung,corresponding author 1 , * Katie Trinh, 2 Jennifer Li, 2 Sebastian Hayden Hahn, 3 Zoltan H. Endre, 4 , 5 Natasha M. Rogers, 2 , 6 and Stephen I. Alexander 1 , 7, Biomarkers in Cardiorenal Syndrome and Potential Insights Into Novel Therapeutics, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022, <https://doi.org/10.3389%2Ffcvm.2022.868658>
- [40] Kaitong Chen,1 Xiaoxia Huang,1 Dongxiao Xie,1 Mengjia Shen,1 Hairuo Lin,1 Yingqi Zhu,1 Siyuan Ma,1 Cankun Zheng,1 Lu Chen,1 Yameng Liu,1 Wangjun Liao,2 Jianping Bin,1 and Yulin Liaocorresponding author1,3, RNA interactions in right ventricular dysfunction induced type II cardiorenal syndrome, *Aging(Albany NY)*, 2021, <https://doi.org/10.18632%2Faging.202385>
- [41] Dr Syed Wamique Yusuf, Chronic Heart Failure, *BMJ Best Practise*, 2023, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/61>
- [42] Adriano Luiz Ammirati, Chronic Kidney Disease, *SciELO*, 2020, <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.3>

[43] Ateet Kosaraju; Amandeep Goyal; Yulia Grigorova; Amgad N. Makaryus, Left Ventricular Ejection Fraction, StatPearls, 2023, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083812>

[44] Jeffrey K Aronson, Robin E Ferner, Biomarkers-A General Review, CURRENT PROTOCOLS in Pharmacology, 2017, <https://doi.org/10.1002/cpph.19>

Συντομεύσεις:

ΚΑΔΚΕ: καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως

ΚΑεΚΕ: καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξωθήσεως

ΚΑμκΚΕ: καρδιακή ανεπάρκεια μέσης κατηγορίας κλάσματος εξωθήσεως

ΚΦΠ: Κεντρική Φλεβική Πίεση

ΡΑΑ: ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης

ΔΚΕΑΚ: διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας

ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος

ΕΝΛ: επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας

ΝΠΒ: νατριουρητικό πεπτιδίο β

ΑΑΠ-ΝΠΒ: αμινοτελικό άκρο του προπεπτιδίου του νατριουρητικού πεπτιδίου β

ΛΣΖΟ: λιπολακτίνη σχετιζόμενη με την ζελατινάση των ουδετερόφιλων

ΜΝΒ 1: μόριο νεφρικής βλάβης

Τελευταία σελίδα

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>