



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΚΑΙ ΕΝΙΑΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ**  
**ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ**

Γκρόζου Ανθή, 2219083

Επιβλέπουσα καθηγήτρια:

Κατσαφάδου Αγγελική, *Επικ. καθηγήτρια*

Καρδίτσα, Ιούνιος 2023



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΚΑΙ ΕΝΙΑΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ**  
**ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ**

Γκρόζου Ανθή, 2219083

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Κατσαφάδου Αγγελική, *Επικ. καθηγήτρια*

Σταματίου Ροδόπη, *Εντ. διδάσκουσα*

Τσιάμης Κωνσταντίνος, *Επικ. καθηγητής*

Καρδίτσα, Ιούνιος 2023

## Πίνακας Συντμήσεων – Αρκτικόλεξων

AGEs	Advanced glycation end-products
ATP	Adenosine triphosphate
BNP	B-type NP
CA125	Antigen carbohydrate 125
cfDNA	Cell free DNA
CircRNA	Circular RNA
ciRNA	Intron lariats circular RNA
cTnT	Cardiac troponin
CysC	Cystatin C
DNA	Deoxyribonucleic acid
ecircRNA	Exonic circular RNA
EGF	Epidermal growth factor
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
ElciRNA	Exon and intron sequences circular RNA
FABP3	Fatty Acid Binding Protein 3
GDF-15	Growth differentiation factor-15
GFR	Glomerular filtration rate
GTP	Guanosine triphosphate
H-FABP	Heart-type fatty acid-binding protein
HR	Heart Rate
hsTnT	High-sensitivity troponin T
IGFBP-7	Insulin-like growth factor-binding protein 7
IL-1	Interleukin -1
INF- $\gamma$	Interferon gamma
KIM-1	Kidney injury molecule-1
LCN2	Lipocalin-2
L-FABP	Liver-type fatty acid-binding protein
LGALS3	Galectin-3 protein that is coded by a single gene
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MicroRNAs	Small non-coding ribonucleic acid
MR-proANP	Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide
NAG-1	Non-steroidal anti-inflammatory drug activation gene-1
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NLRs	NOD-like receptors
NP	Natriuretic peptides
NPPB	Natriuretic peptide type B
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type NP
PIIINP	Procollagen type III N-terminal propeptide
PTH	Parathyroid hormone
RNA	Ribonucleic acid
ROS	Reactive oxygen species
RTECs	Renal tubular epithelial cells
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SAF	Skin autofluorescence
sST2	Soluble growth stimulating gene 2

ST2	Suppression of tumorigenicity 2
ST2L	Transmembrane receptor 2
TIM-1	T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein-1
TIMP-1	Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 1.
TIMP-2	Tissue inhibitor of metalloproteinases-2
TNFa	Tumor necrosis factor a
UMOD	Uromodulin

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την παρούσα πτυχιακή εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο προπτυχιακό πρόγραμμα του Τμήματος Δημόσιας και Ενιαίας Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Η εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας πραγματοποιήθηκε υπό την επίβλεψη της κυρίας Κατσαφάδου Αγγελικής, επίκουρης καθηγήτριας του Τμήματος Δημόσιας και Ενιαίας Υγείας, την οποία και θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά για τη σημαντική συμβολή και την καθοδήγηση της τόσο για την επιλογή του συγκεκριμένου θέματος, όσον και για τον υποστηρικτικό ρόλο και τις συμβουλές της. Επιπλέον επιθυμώ να ευχαριστήσω την κυρία Μπουργανού Μαρία υποψήφια διδάκτορα του Τμήματος, για την συνεισφορά της στην εύρεση βιβλιογραφίας σχετικά με το θέμα της παρούσας εργασίας. Παράλληλα, θέλω να ευχαριστήσω την κυρία Σταματίου Ροδόπη εντεταλμένη διδάσκουσα και τον κύριο Τσιάμη Κωνσταντίνο επίκουρο καθηγητή του τμήματος Δημόσιας και Ενιαίας Υγείας που ως μέλη της εξεταστικής επιτροπής συνέβαλαν με τις διορθώσεις που πρότειναν στη βελτίωση της παρούσας εργασίας.

Θα ήθελα ακόμα να εκφράσω την ειλικρινή εκτίμηση μου στην επιτροπή νοσοκομειακών λοιμώξεων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης για τις γνώσεις που μου προσέφεραν τόσο για την παρούσα εργασία όσο και για την διεκπεραίωση της πρακτικής μου άσκησης.

Οφείλω επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου για τη συναισθηματική και ηθική στήριξη που μου προσέφερε, αλλά και τους φίλους μου για την πολύτιμη ενθάρρυνση και την αγάπη που μου έδειξαν όλο αυτό το διάστημα.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα εργασία αναλύει την παθοφυσιολογία και τους βιοδείκτες της καρδιακής ανεπάρκειας και της νεφρικής νόσου. Η εμφάνιση δυσλειτουργίας στον οργανισμό αποτελεί αφορμή για την εύρεση αποδοτικών και εξειδικευμένων βιολογικών δεικτών, οι οποίοι άμεσα και μη επεμβατικά οδηγούν στη διάγνωση και στην κλινική διαχείριση ενός νοσήματος. Οι βιοδείκτες χρησιμοποιούνται ως εργαλεία με αυξημένη προγνωστική αξία, ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση και την αντιμετώπιση προβλημάτων υγείας. Αρχικά στην παρούσα εργασία περιγράφεται ο μηχανισμός της καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία χαρακτηρίζεται ως ένα πολυπαραγοντικό νόσημα που απαιτεί εξειδίκευση και ιδιαίτερη προσέγγιση, αφού αποτελεί το κύριο όργανο λειτουργίας του οργανισμού. Παράλληλα, αναλύεται ο μηχανισμός της νεφρικής νόσου, η οποία εμφανίζει αυξημένες βλάβες στους νεφρούς σε χρόνιες ή οξείες καταστάσεις με αρκετούς βιοδείκτες να σχετίζονται με την πρόγνωση της. Έπειτα συγκρίνεται ο μηχανισμός της καρδιακής ανεπάρκειας και της νεφρικής νόσου σε ανθρώπους και ζώα εστιάζοντας στις ομοιότητες και τις διαφορές τους. Στη συνέχεια αναλύεται η χρήση βιοδεικτών DNA, RNA, πρωτεϊνών, πεπτιδίων, κυττάρων, νατρίου ούρων, αλβουμίνης ούρων, ιζημάτων ούρων, ουρικού οξέος, καρδιακού ρυθμού και ρυθμού σπειραματικής διήθησης που αποσκοπεί στην έγκυρη διάγνωση, πρόγνωση και παρακολούθηση των νοσημάτων τόσο σε ανθρώπους αλλά και σε ζώα. Τέλος περιγράφεται η εφαρμογή των βιοδεικτών στην κλινική ιατρική και γενικότερα στις επιστήμες υγείας, η οποία έχει βελτιώσει τη διαχείριση των νοσημάτων βελτιώνοντας την ακρίβεια και την αξιοπιστία στην πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία, οι οποίες αποτελούν αρχές της δημόσιας και ενιαίας υγείας.

*Λέξεις κλειδιά: Βιοδείκτες, Ενιαία Υγεία, Καρδιά, Νεφροί, Παθοφυσιολογία*

## **ABSTRACT**

The present study analyzes the pathophysiology and biomarkers of heart failure and kidney disease. The occurrence of dysfunction in the body is a reason to find efficient and specific biological markers, which directly and non-invasively lead to the diagnosis and clinical management of disease. Biomarkers are used as tools with increased predictive value, sensitivity and specificity in the detection and treatment of health problems. Initially, this study describes the mechanism of heart failure, which is characterized as a multifunctional disease that requires specialization and a particular approach, since it is the main organ of the body's functioning. At the same time, the mechanism of kidney disease, which causes increased damage to the kidneys in chronic or acute conditions has several biomarkers related to its prognosis. The mechanisms of heart failure and kidney disease in humans and animals are compared, focusing on their similarities and differences. Also, the use of biomarkers DNA, RNA, proteins, peptides, cells, urine sodium, urine albumin, urine sediment, uric acid, heart rate and glomerular filtration rate is discussed in order to accurately diagnose, predict and monitor the diseases in both humans and animals. Finally, the application of biomarkers is described in clinical medicine and health sciences. This has improved disease management by developing accuracy and reliability in prevention, diagnosis and treatment, which are the principles of public and one health.

***Key words:*** Biomarkers, One Health, Heart, Kidney, Pathophysiology

<b>Περιεχόμενα</b>	<b>σελίδες</b>
<b>Περίληψη</b>	6
<b>1. Εισαγωγή</b>	10
<b>2. Βιοδείκτες</b>	11
2.1 Κατηγορίες βιοδεικτών	12
<b>3. Καρδιακή ανεπάρκεια</b>	13
3.1 Καρδιά	13
3.2 Παθοφυσιολογία καρδιακής ανεπάρκειας	14
<b>4 Νεφρική νόσος</b>	16
4.1 Νεφροί	16
4.2 Παθοφυσιολογία νεφρικής νόσου	17
<b>5. Παθοφυσιολογία νοσημάτων στα ζώα</b>	19
5.1 Παθοφυσιολογία καρδιακής ανεπάρκειας στα ζώα	19
5.2 Παθοφυσιολογία νεφρικής νόσου στα ζώα	20
<b>6 Νεφρική νόσος ως παράγοντας καρδιοπάθειας</b>	21
<b>7 Βιοδείκτες καρδιακής ανεπάρκειας σε ανθρώπους και ζώα</b>	23
7.1 DNA βιοδείκτες	23
7.2 RNA βιοδείκτες	24
7.3 Πρωτεϊνικοί βιοδείκτες και πεπτίδια	24
7.4 Κυτταρικοί βιοδείκτες	34



7.5	Βιοδείκτες στα ούρα	35
7.6	Βιοδείκτες καρδιακού ρυθμού (HR)	35
8	<b>Βιοδείκτες νεφρικής νόσου σε ανθρώπους και ζώα</b>	37
8.1	DNA βιοδείκτες	37
8.2	RNA βιοδείκτες	38
8.3	Πρωτεϊνικοί βιοδείκτες και πεπτίδια	38
8.4	Κυτταρικοί βιοδείκτες	43
8.5	Βιοδείκτες στα ούρα	44
8.6	Βιοδείκτες ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR)	46
	<b>Συμπεράσματα</b>	48
	<b>Βιβλιογραφία</b>	49

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρούσα εργασία πραγματεύεται τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της καρδιακής ανεπάρκειας και της νεφρικής νόσου καθώς και τους βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση αυτών. Οι βιοδείκτες αποτελούν εξειδικευμένα, μετρήσιμα και κατάλληλα εργαλεία για την ανίχνευση και την κλινική πορεία των νοσημάτων στις επιστήμες υγείας

Η καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται ως μία πολύπλοκη νόσος και η παθοφυσιολογία της αφορά την δυσλειτουργία της παροχής του αίματος σε ολόκληρο το σώμα. Τόσο στους ανθρώπους όσο και στα ζώα υπάρχουν βιοδείκτες με παρόμοιες ιδιότητες για την ανάλυση της διαχείρισης της.

Η νεφρική νόσος σχετίζεται με την λειτουργία των νεφρών και κατηγοριοποιείται σε Οξεία Νεφρική Νόσο (ONN) και σε Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN). Η χρόνια νεφρική νόσος είναι δύσκολο να διαγνωσθεί και συχνά συνδέεται με την καρδιοπάθεια. Η καρδιά και οι νεφροί αλληλοεπιδρούν εμφανίζοντας μια αναλογική σχέση με κοινούς συντελεστές κινδύνου που απαιτούν άμεση κλινική διαχείριση.

Η πρόληψη, ο έλεγχος και η μείωση των ετήσιων επιπολασμών του παγκόσμιου πληθυσμού της καρδιακής ανεπάρκειας και της νεφρικής νόσου με σκοπό την διατήρηση της δημόσιας υγείας, αποφέρει βελτιωμένη ποιότητα ζωής και ελαχιστοποιημένα έξοδα νοσηλείας και ιατρικής περίθαλψης.

Η αξιοποίηση των βιοδεικτών στα πλαίσια της ενιαίας υγείας ανθρώπων και ζώων, που χρησιμοποιούνται σε ρουτίνα για διάγνωση και πρόγνωση των νοσημάτων αλλά και νέων που βρίσκονται υπό μελέτη αποσκοπεί στην κλινική εφαρμογή τους ως εργαλεία για την βελτίωση της διαχείριση των νοσημάτων με αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα.

Σκοπός της εργασίας είναι η εύρεση και η περιγραφή των βιοδεικτών που αποσκοπούν στην πιο άμεση, αποτελεσματική και εξειδικευμένη ανίχνευση και πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και της νεφρικής νόσου.

## 2. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Βιοδείκτης ορίζεται μια μετρήσιμη ουσία, δείκτης, ο οποίος αξιολογεί μια βιολογική κατάσταση ενός οργανισμού ως παθολογική ή μη παθολογική, εξετάζοντας βιομόρια (DNA, RNA, πρωτεΐνες, πεπτίδια) (Goossens et al., 2015). Οι βιοδείκτες διαχωρίζονται σε τρία είδη: τους μοριακούς (γονίδια, πρωτεΐνες), τους κυτταρικούς (μορφολογία κυττάρων, ιστών) και τους βιοδείκτες απεικόνισης (Wishart et al., 2021). Σε μια κλινική εκτίμηση αναλύονται μοριακές, βιοχημικές και μικροβιολογικές παράμετροι για την διάγνωση μιας ασθένειας, την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας ενός θεραπευτικού σχήματος, έχοντας την ικανότητα ποσοτικοποίησης της έκθεσης σε τοξίνες, φάρμακα, ρύπους και σε επιβλαβείς ουσίες για τον οργανισμό (Conway & Wong, 2020; Wishart et al., 2021). Τα δεδομένα που λαμβάνονται χάρη στους βιοδείκτες, αποσκοπούν στην βέλτιστη αντίληψη της εκδήλωσης ή της πορείας μιας ασθένειας και τελικά στην αποδοτικότερη αντιμετώπιση της (Ghazwan et al., 2017). Για την ικανότητα των βιοδεικτών να καθίστανται ιδιαίτερα χρήσιμοι στις επιστήμες υπάρχουν κριτήρια αξιολόγησης τους, όπως ακρίβεια, χαμηλό κόστος, άμεσα αποτελέσματα, ελάχιστη πιθανότητα σφάλματος, ειδικότητα, ευαισθησία και αποτελεσματικότητα ως προς τη διάγνωση, την επίβλεψη και την αντιμετώπιση της κλινικής κατάστασης μιας νόσου (Εικόνα 2.1) (Castiglione et al., 2022).

<b>Characteristics of an “ideal” biomarker</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Has been thoroughly tested</li><li>• Is cheap, easily measured and interpreted, with well-known characteristics</li><li>• Reflects a pivotal pathophysiological pathway</li><li>• Provides additional information to those already available</li><li>• Allows a better definition of heart failure diagnosis, prognosis or management</li></ul>

**Εικόνα 2.1** Χαρακτηριστικά ενός κανού βιοδείκτη. (Castiglione et al., 2022).

## 2.1 Κατηγορίες βιοδεικτών

Ανάλογα με το πεδίο εξειδίκευσης τους και τον τελικό στόχο τους οι βιοδείκτες χωρίζονται στις παρακάτω κατηγορίες:

- ❖ Διαγνωστικοί: Είναι ικανοί να αναγνωρίσουν αν το άτομο πάσχει από μία νόσο ή αν έχει την προδιάθεση να νοσήσει (Goossens et al., 2015).
- ❖ Προγνωστικοί: Χαρακτηρίζουν την ευμενή ή την δυσχερή εξέλιξη μιας ασθένειας (Huber et al., 2022) Σε σύγκριση με τους προβλεπτικούς που έχουν ως αντικείμενο παρακολούθησης τους παράγοντες που επηρεάζουν την πορεία της νόσου, οι προγνωστικοί σχετίζονται με την νόσο εξολοκλήρου (Callif, 2018).
- ❖ Προβλεπτικοί: Έχουν τη δυνατότητα να διαχωρίσουν δύο σύνολα ατόμων ως προς την αποτελεσματικότητα της αγωγής που έχουν δεχτεί. Ο διαχωρισμός αυτός καθιστά ικανή τη διάκριση μεταξύ των διαφορετικών θεραπειών αναδεικνύοντας την αποτελεσματικότερη (Huber et al., 2022).
- ❖ Φαρμακοδυναμικοί βιοδείκτες απόκρισης: Χαρακτηριστικό αυτών των βιοδεικτών είναι οι μεταβολές τους και ο βαθμός απόκρισης τους σε έναν παράγοντα ή συντελεστή που χρησιμοποιείται ως φάρμακο, σχηματίζοντας το τελικό επιθυμητό αποτέλεσμα (Cummings et al., 2009; Callif, 2018).
- ❖ Βιοδείκτες παρακολούθησης: Ορίζονται οι βιοδείκτες, οι οποίοι αποδίδουν σε συνεχόμενους χρόνους την επίδοση ή την έκθεση ενός συντελεστή σε μια ιατρική περίπτωση ασθένειας ή θεραπείας. Ωστόσο είναι ιδιαίτερα ωφέλιμοι στην παρακολούθηση φαρμακοδυναμικών βιοδεικτών, διότι μπορούν να αξιολογήσουν τη θετική ή αρνητική απόκριση σε μια νόσο ή θεραπεία (Callif, 2018).
- ❖ Βιοδείκτες ασφάλειας: Αναφέρονται οι βιοδείκτες που εξετάζουν το πιθανό ανεπιθύμητο αποτέλεσμα πρωτύτερα ή ύστερα μιας έκθεσης σε μια κλινική παρέμβαση ή βιολογικό, φυσικό παράγοντα. Ακόμα είναι ικανοί να αναγνωρίσουν μη επιθυμητές επιδράσεις της θεραπείας στον ασθενή. Οι βιοδείκτες ασφάλειας σχετίζονται με την παροχή ασφάλειας στον ασθενή, δηλαδή την παροχή υγείας στον βέλτιστο βαθμό αποφεύγοντας ανεπιθύμητες ενέργειες ή τραυματισμούς (Callif, 2018).
- ❖ Βιοδείκτες ευαισθησίας κινδύνου: Έχουν την ικανότητα σηματοδότησης για την εμφάνιση μιας νόσου, η οποία δεν έχει ακόμα παρουσιάσει συμπτώματα. Διατηρούν ομοιότητες με τους προγνωστικούς βιοδείκτες, αλλά αναφέρονται στην σύνδεση βιοδεικτών-ασθένειας. Μια ειδίκευση μεταξύ τους αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο για τον κλινικό χειρισμό μιας ιατρικής δυσλειτουργίας (Kim et al., 2020). Ακόμα

αναγνωρίζονται ως ειδικοί για επιδημιολογικές μελέτες, που σχετίζονται με τον κίνδυνο μιας νόσου (Callif, 2018).

Οι διάφορες κατηγορίες των βιοδεικτών έχουν εφαρμογή είτε πριν τη διάγνωση μιας νόσου, είτε για την διάγνωση της είτε για τον έλεγχο απόδοσης στη θεραπεία της. Αναλυτικότερα οι βιοδείκτες ευαισθησίας και ασφάλειας χρησιμοποιούνται πριν την διάγνωση της νόσου, αφού εντοπίζουν την νόσο πριν τα συμπτώματα και υποδεικνύουν την πιθανότητα ύπαρξης νοσήματος αντίστοιχα. Όσον αφορά τους διαγνωστικούς βιοδείκτες αλλά και τους βιοδείκτες ευαισθησίας σε μια δεύτερη κλινική τους χρήση, αντικατοπτρίζουν τη διάγνωση μιας νόσου. Συμπληρώνοντας οι προγνωστικοί, οι προβλεπτικοί, οι φαρμακοδυναμικοί, οι παρακολούθησης και οι ασφάλειας σε ακόμα μία κλινική τους χρήση, επιβλέπουν και αξιολογούν την απόδοση της θεραπείας (Callif, 2018).

Ο όρος βιοδείκτης με τις συνεχόμενες αναδυόμενες προκλήσεις εναποθέτει περιθώρια βελτίωσης και διαχείρισης. Οι ανάγκες για ακρίβεια, ευαισθησία, ειδικότητα και άμεσα αποτελέσματα αυξάνονται διαρκώς. Τα σύνολα βιοδεικτών αποτελούν μια σημαντική εξέλιξη και δυνατότητα στην κλινική ιατρική. Η επιλογή βιοδεικτών από διαφορετικές κατηγορίες παρέχει την ικανότητα υπολογισμού διάφορων κλινικών σημείων για μια παθολογική κατάσταση επιφέροντας βελτιστοποιημένα και πιο έγκυρα αποτελέσματα (Callif, 2018).

### **3. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

#### **3.1 Καρδιά**

Η καρδιά είναι ένας μυς, ο οποίος λειτουργεί σαν αντλία και τροφοδοτεί με αίμα τα όργανα του ανθρώπινου σώματος μέσω των αρτηριών και το επαναφέρει μέσω των φλεβών. Διαθέτει δύο κόλπους και δύο κοιλίες στο δεξί και στο αριστερό τμήμα της που επικοινωνούν με βαλβίδες και έναν τύπο σκελετικού μυ, τον καρδιακό μυ, που ελέγχει τις συσπάσεις και ονομάζεται μυοκάρδιο. Η καρδιά είναι πλήρης σε αίμα όταν είναι σε κατάσταση ηρεμίας και κενώνει όταν ενεργοποιείται ο οργανισμός. Σε περίπτωση που η καρδιά δεν είναι τόσο εύκαμπτη ή τόσο ισχυρή για να υποστηρίξει τις ποσότητες αίματος που χρειάζεται ο οργανισμός, καταλήγει στην κατάσταση της καρδιακής ανεπάρκειας. Η καρδιακή ανεπάρκεια δεν σχετίζεται με την πλήρη αδυναμία της καρδιάς, αλλά με την μη αποτελεσματική λειτουργία της (Baman & Ahmad, 2020).

### 3.2 Παθοφυσιολογία καρδιακής ανεπάρκειας

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί σε επιδημιολογικά δεδομένα μία νόσο που διακατέχει το 1-2% του πληθυσμού (Tanai & Frantz, 2015). Επίσης ο επιπολασμός της, ο οποίος αναφέρεται στα ποσοστά των ατόμων με καρδιακή ανεπάρκεια μια δεδομένη χρονική στιγμή υπολογίζεται ότι θα επεκταθεί λόγω της αυξανόμενης γήρανσης του πληθυσμού (Mosterd & Hoes, 2007; Ghazwan et al., 2017). Επηρεάζοντας το μεγαλύτερο μέρος του ανθρώπινου οργανισμού, η καρδιακή ανεπάρκεια θεωρείται μια συστηματική νόσος με διευρυμένα κλινικά συμπτώματα (Schwinger, 2021). Η αδυναμία της καρδιάς να ανταπεξέλθει στις απαιτήσεις του οργανισμού σε ποσότητες αίματος πλούσιο σε οξυγόνο, μπορεί να προκαλείται από βλάβη των κοιλιών, έμφραγμα του μυοκαρδίου, υπέρταση, στεφανιαία νόσο, μυοκαρδίτιδα, νόσο της καρδιακής βαλβίδας, ταχυκαρδιοπάθεια, σακχαρώδη διαβήτη, παχυσαρκία, γενετικούς παράγοντες, πνευμονικές παθήσεις, φλεγμονές, χρόνιες λοιμώξεις, ακόμα και σε αγωγή με καρδιοτοξικούς παράγοντες (Εικόνα 3.1) (Schwinger, 2021; Dogheim et al., 2022).

<b>Left-sided heart failure</b>	<b>Right-sided heart failure</b>
Coronary artery disease	Coronary artery disease (right ventricle MI)
Hypertension	COPD
Myocarditis	Pulmonary hypertension
Heart valve disease	Pulmonary valve stenosis
Tachycardiomyopathy	Pulmonary embolism
	Tricuspidal regurgitation
	Pneumothorax
	Pericardial effusion

**Εικόνα 3.1** Οι επικρατέστερες κλινικές καταστάσεις της καρδιακής ανεπάρκειας που οφείλεται σε βλάβες του αριστερού ή του δεξιού τμήματος της καρδιάς (Schwinger, 2021).

Η καρδιά είναι ένα όργανο υπεύθυνο για τη λειτουργία ολόκληρου του οργανισμού και η ανεπάρκεια της λειτουργίας της έχει ως αποτέλεσμα την κλινική εκδήλωση συμπτωμάτων σε όλο το σώμα (Ghazwan et al., 2017). Αυτό οφείλεται και στην πολυπλοκότητα του συνδρόμου της, επειδή με την εμφάνιση καρδιακής βλάβης δραστηριοποιούνται μηχανισμοί, όπως οι

δομικοί, νευροχημικοί, κυτταρικοί και μοριακοί, οι οποίοι συνεργάζονται για να αποκαταστήσουν τη φυσιολογική λειτουργία της καρδιάς, δημιουργώντας συμπτώματα και διάφορα κλινικά σημεία (Tanai & Frantz 2015). Ακόμα η πολυσύνθετη αυτή νόσος ορίζεται ως πολυπαραγοντική και αποτελείται από συμπτώματα, όπως δύσπνοια, κόπωση, πνευμονικό οίδημα, πρήξιμο, φλεβική πίεση (Εικόνα 3.2) (Snipelisky et al., 2019). Τα συμπτώματα της είναι αιτία για την ανίχνευση της νόσου, διότι χωρίς αυτά δεν παρατηρείται, αλλά και η αιτία για μείωση της μακροζωίας (Mosterd & Hoes, 2007; Schwinger, 2021).

<b>Symptoms</b>	<b>Signs</b>
Dyspnoea (on exertion, nocturnal)	Oedema, ascites
Reduced exercise tolerance	Elevated jugular venous pressure
Fatigue, lethargy	Crepitations or wheeze
Orthopnoea	Tachycardia
Nocturnal cough	Third heart sound, murmurs
Wheeze	Hepatomegaly
Anorexia	Displaced apex beat
Confusion/delirium (elderly)	Cachexia and muscle wasting

**Εικόνα 3.2** Καρδιακή ανεπάρκεια συμπτώματα και σημεία (Mosterd & Hoes, 2007).

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί είτε ένα σύνδρομο χρόνιας πάθησης, είτε μιας οξείας κλινικής κατάστασης. Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζει ήπια συμπτώματα, τα οποία επιδεινώνονται με την πάροδο του χρόνου και απαιτούν ιατρική περίθαλψη. Η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζει συμπτώματα σε διάστημα 24 ωρών με διαφορετικούς κλινικούς τύπους, όπως οξύ πνευμονικό οίδημα, καρδιογενές σοκ και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (Mosterd & Hoes, 2007). Η άμεση πρόληψη της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας αποτελεί παράγοντα για τη διατήρηση της κλινικής κατάστασης του ασθενή σε ένα σταθερό επίπεδο, με αποτέλεσμα την μετατροπή της σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. (Zhang et al., 2017). Συνεχίζοντας τα άτομα που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια χωρίζονται εκτός από την χρόνια και την οξεία κατάσταση και σύμφωνα με τον βαθμό του κλάσματος εξώθησης. Το κλάσμα εξώθησης είναι υπεύθυνο για τη μέτρηση του ποσοστού αίματος που αντλεί η αριστερή κοιλία με κάθε συστολή

και αποτελεί έναν δείκτη εκτίμησης της βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας. Η διάκριση των ατόμων ως προς το κλάσμα εξώθησης αναφέρεται στην κατηγοριοποίηση τους σε καταστάσεις με μη διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης σε φυσιολογικά επίπεδα. Τα άτομα της πρώτης κατηγορίας έχουν ποσοστό κλάσματος εξώθησης λιγότερο από 40%, ενώ τα άτομα της δεύτερης κατηγορίας κατέχουν ποσοστά μεγαλύτερα του 50% με φυσιολογικές ικανότητες εξώθησης. Η αξιοποίηση κλινικών εργαλείων με μεγαλύτερη ακρίβεια και ευαισθησία, όπως οι βιοδείκτες επιτρέπουν την πιο αποτελεσματική και με χαμηλότερο κόστος διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας (Snipelisky et al., 2019).

Η καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται ως επιδεινούμενη κατάσταση δημόσιας υγείας, με αυξημένη νοσηρότητα, θνησιμότητα και ανυπέβλητο κλινικό κόστος και αξία, το οποίο δυσχεραίνει το σύστημα υγείας. Αποτελεί μια παγκόσμια πανδημία με αρνητικές προβλέψεις για το μέλλον λόγω του αυξανόμενου επιπολασμού της. Η καρδιακή ανεπάρκεια υποβαθμίζει σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής και οι όλο και αυξανόμενες ανάγκες για θεραπεία, φάρμακα, ιατρική νοσηλεία και εξετάσεις δημιουργεί μεγάλα ποσοστά δαπάνης στην υγεία. Η πρόοδος και η ανάπτυξη εξειδικευμένων θεραπειών και δομών υγείας έχουν ως αποτέλεσμα την μείωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε παγκόσμιο επίπεδο και την βελτίωση της δημόσιας υγείας (Ziaeiian & Fonarow, 2016; Savarese & Lund, 2017).

## **4. ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ**

### **4.1 Νεφροί**

Οι νεφροί απαρτίζονται από διάφορα κυτταρικά σύνολα, τα οποία είναι υπεύθυνα για τις ζωτικές λειτουργίες του οργανισμού (ισορροπία οξέος- βάσης και ηλεκτρολυτών, επαναρρόφηση θρεπτικών ουσιών, έκκριση ορμονών, ρύθμιση αρτηριακής πίεσης, ομοιόσταση ύδατος) που σταθεροποιούν την ομοιόσταση. Για να πραγματοποιήσουν τις λειτουργίες τους, οι νεφροί δέχονται το 20% της καρδιακής παροχής και χρησιμοποιούν το 10% του οξυγόνου του οργανισμού. Σε μοριακό επίπεδο ο νεφρός αποτελείται από 3 εκατομμύρια νεφρώνες, που διαχωρίζονται σε ένα πειραματικό τμήμα διήθησης και πολλαπλά σωληνοειδή σύνολα. Οι λειτουργίες του τμήματος διήθησης αποσκοπούν στη δύλιση του αίματος κατά των διαμοιρασμό του στο σώμα και στη παραμονή των ωφέλιμων κυττάρων και μακρομορίων. Από την άλλη τα σωληνοειδή σύνολα δραστηριοποιούνται στην πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, ηλεκτρολυτών και νερού για τη σταθεροποίηση της ομοιόστασης και της ώσμωσης. Η



συνεργασία των δύο αυτών κατηγοριών συνδράμει στην διατήρηση των ωφέλιμων συστατικών του οργανισμού, στην αποβολή των βλαβερών και στη σωστή λειτουργία του. Ωστόσο σφάλματα κατά την εκτέλεση αυτών των διεργασιών μπορούν να επιφέρουν νεφρική νόσο με συνεχόμενες δυσλειτουργίες (Duann & Lin, 2017).

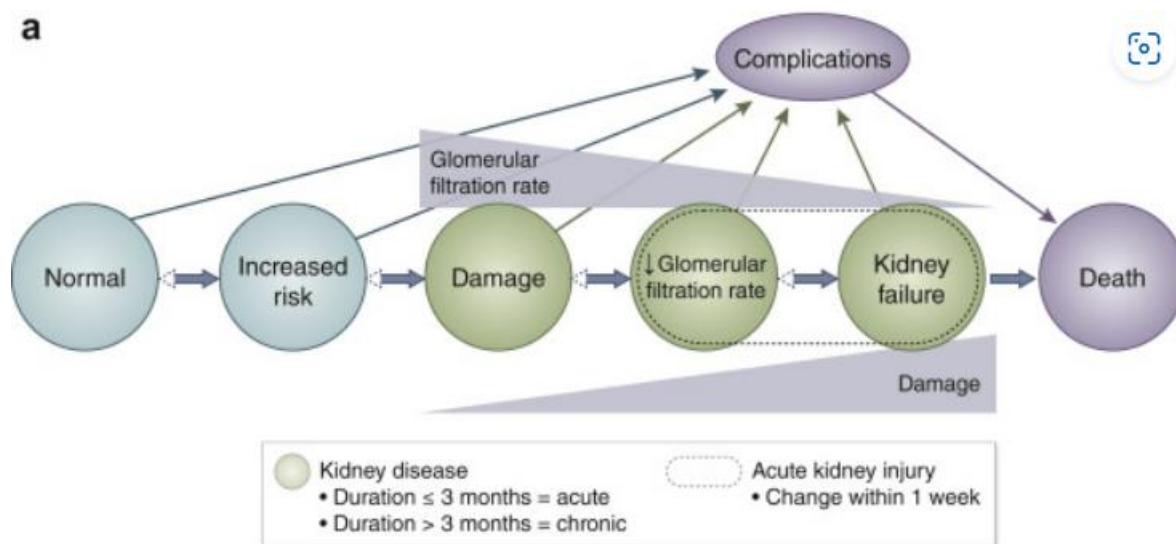
## 4.2 Παθοφυσιολογία νεφρικής νόσου

Οι παθήσεις των νεφρών χωρίζονται σε δύο κατηγορίες τις χρόνιες και τις οξείες νεφρικές νόσους. Η Οξεία Νεφρική Νόσος (ONN) ή Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια (ONA) εμφανίζει άμεσα συμπτώματα, όπως διαταραχές συγκεντρώσεων ηλεκτρολυτών και ροής αίματος, αύξηση της ποσότητας των υγρών του σώματος, επικίνδυνη οξέωση και δυσλειτουργίες οργάνων (Duann & Lin, 2017). Πιο συγκεκριμένα χαρακτηρίζεται από ελάχιστη έως ολική νεφρική δυσλειτουργία, έχοντας επίδραση και σε άλλα όργανα, όπως στους πνεύμονες, στον εγκέφαλο και στην καρδιά. (Zhang et al., 2021). Αντίθετα η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) ή Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (XNA) παρουσιάζει βαθμιαία μείωση των νεφρικών διεργασιών και προκαλείται από αιτίες, όπως σφάλματα στη σπειραματική διήθηση, βλάβες στα σωληνοειδή τμήματα, που μπορεί να προκαλέσουν καρδιαγγειακές παθήσεις, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και υποσιτισμό (Duann & Lin, 2017). Ειδικότερα η νόσος στην αρχική της μορφή δεν εμφανίζει συμπτώματα και η επικινδυνότητα της είναι σταδιακή. Μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων και την επιβεβαίωση της διάγνωσης, είναι δυνατή η ταχεία εξέλιξη και επιδείνωση της νόσου ή η ομαλή και σταθεροποιημένη πορεία της (Εικόνα 4.1) (Levey & Coresh, 2012). Σημαντική επίπτωση της χρόνιας νεφρικής νόσου αποτελεί η βαλβιδική καρδιοπάθεια, που το πρώτο σύμπτωμά της είναι η ασβεστοποίηση της μιτροειδούς δακτυλιοειδούς και της αορτικής βαλβίδας, προκαλώντας στένωση της εκάστοτε βαλβίδας και παλινδρόμηση του αίματος (Marwick et al., 2019). Επιπλέον, σε σχέση με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης, ο οποίος ορίζεται ως την ποσότητα του αίματος που διαπερνά τα σπειράματα (φίλτρα) που διαθέτουν οι νεφροί ανά λεπτό, γίνεται διαχωρισμός της σε πέντε βαθμίδες (Sazgar, 2021).

- Βαθμίδα 1<sup>η</sup> : Ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 90 mL / min ανά 1,73 m<sup>2</sup>
- Βαθμίδα 2<sup>η</sup> : Ρυθμός σπειραματικής διήθησης 60-89 mL / min ανά 1,73 m<sup>2</sup>
- Βαθμίδα 3<sup>η</sup> : Ρυθμός σπειραματικής διήθησης 30-59 mL / min ανά 1,73 m<sup>2</sup>
- Βαθμίδα 4<sup>η</sup> : Ρυθμός σπειραματικής διήθησης 15-29 mL / min ανά 1,73 m<sup>2</sup>

➤ Βαθμίδα 5<sup>η</sup> : Ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 15mL / min ανά 1,73 m<sup>2</sup>

Ο ορισμός του ρυθμού σπειραματικής διήθησης για τη νεφρική νόσο αφορά τις τιμές <60 mL / min ανά 1,73 m<sup>2</sup>. (Levey & Coresh, 2012).



**Εικόνα 4.1** Απεικόνιση ανάπτυξης, εξέλιξης και επιπλοκών χρόνιας νεφρικής νόσου. Συντελεστές συσχέτισης επικινδυνότητας νεφρικής νόσου (μπλε κύκλοι). Στάδια νόσου (πράσινοι κύκλοι) σε συνέχεια με το τελικό στάδιο του θανάτου (μωβ κύκλος). Συνεχόμενη ροή (μπλε-μωβ βέλη). Η εξέλιξη της νόσου πιο συχνή από την ύφεση (διακεκομμένα βέλη). Μεταβολές του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και νεφρικής βλάβης (γκρι τρίγωνα) (Levey et al., 2020).

Η νεφρική νόσος απασχολεί ιδιαίτερα τη δημόσια υγεία, διότι η νεφρική παθολογία αφορά τη μη φυσιολογική λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού. Βασικός στόχος σε παγκόσμιο επίπεδο είναι η διασφάλιση της δημόσιας υγείας μέσω ενός συστήματος παρακολούθησης της νεφρικής νόσου. Συντελεστές όπως η οικονομική ενίσχυση, η πρόσβαση στη θεραπεία, η μεταμόσχευση νεφρού αποτελούν τους σημαντικότερους στόχους για την αύξηση της ποιότητας της υγειονομικής περίθαλψης και τη μείωση των ουσιαστικών δαπανών υγείας. Η πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη της νεφρικής νόσου, ακόμα και στον περιβαλλοντικό τομέα, είναι μέτρα που αποδίδουν βελτιωμένα αποτελέσματα στη συσχέτιση δημόσιας υγείας και νεφρικής νόσου (Stel et al., 2017; Yang et al., 2020).

## 5. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΣΤΑ ΖΩΑ

### 5.1 Παθοφυσιολογία καρδιακής ανεπάρκειας στα ζώα

Στα πλαίσια της δημόσιας και ενιαίας υγείας κρίνεται απαραίτητη η διερεύνηση της καρδιακής ανεπάρκειας στην παθοφυσιολογία των ζώων. Οι ζωικοί οργανισμοί διαχειρίζονται τη νόσο όμοια με τα τους ανθρώπους (Bacmeister et al., 2019). Η καρδιά των θηλαστικών, όπως και των ανθρώπων διαθέτει δύο κοιλίες και δύο κόλπους, οι οποίες επικοινωνούν με τις καρδιακές βαλβίδες για τον έλεγχο της ροής του αίματος. Τα κλινικά αποτελέσματα της καρδιακής ανεπάρκειας στα περισσότερα ζώα παρουσιάζουν βλάβη στο μυοκάρδιο της αριστερής κοιλίας, που είναι ένα κοινό σύμπτωμα για αιλουροειδή με υπερτροφικό τοίχωμα και μειωμένο κοιλιακό αυλό. Παρόλα αυτά είναι ικανό να παρατηρηθεί και σε αιλουροειδή με φυσιολογικό πάχος μυοκαρδίου και αυλό, αλλά και σε αιλουροειδή με σημαντική διαστολή αριστερής κοιλίας και ελαχιστοποιημένο κλάσμα εξώθησης. Η διαταραχή της διαστολής της καρδιάς αποτελεί τον κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό για το συγκεκριμένο είδος ζώου (Ferasin & DeFrancesco, 2015).

Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα που σχετίζονται με την καρδιακή ανεπάρκεια στα ζώα είναι κόπωση, δύσπνοια, πνευμονικό οίδημα, κατακράτηση υγρών και διόγκωση κοιλιακής χώρας λόγω αδράνειας και συμφορητικής ανεπάρκειας (Ferasin & DeFrancesco, 2015). Παράλληλα η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια των αιλουροειδών κυρίως στις γάτες αλλά και στους σκύλους έχει παρατηρηθεί ως αποτέλεσμα πρωτοπαθών νόσων, όπως η εκφυλιστική βαλβιδοπάθεια, η ενδοκαρδίτιδα, οι συγγενείς ανωμαλίες, η ταχυκαρδιομυοπάθεια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο υπερθυρεοειδισμός. Τα συμπτώματα των νοσημάτων αυτών δεν είναι εμφανή, αν και σε περιπτώσεις αρρυθμιογόνου μυοκαρδιοπάθειας παρατηρούνται αρρυθμίες στο σύστημα της καρδιάς και συνήθως προκαλείται αιφνίδιος θάνατος. (Bonagura & Visser, 2022; Walker et al., 2022) Οι καρδιοπάθειες αποτελούν στρεσογόνους παράγοντες στην υγεία των ζώων και επηρεάζουν την ποιότητα ζωής τους. Η φυσική δραστηριότητα και η ισορροπημένη διατροφή μειώνουν το στρες και το άγχος αυξάνοντας την επιβίωση τους (Ferasin & DeFrancesco, 2015).

Μηχανισμοί της καρδιακής ανεπάρκειας έχουν περιγραφεί και σε άλλα είδη ζώων, όπως τα θαλάσσια θηλαστικά (δελφίνια, θαλάσσιοι ελέφαντες). Τα ζώα αυτά βιώνουν καθημερινά συνεχόμενες καρδιαγγειακές μεταβολές κατά την διάρκεια της κατάδυσης τους, οι οποίες μειώνουν την απαιτήσεις του οργανισμού τους σε οξυγόνο, μειώνοντας τον καρδιακό ρυθμό και άρα την καρδιακή παροχή. Όμως όσο μεγαλώνει το βάθος της κατάδυσης τόσο πιο επικίνδυνη είναι η μείωση του οξυγόνου, με αποτέλεσμα τα θαλάσσια θηλαστικά να φτάνουν σε σημείο ανεπάρκειας οξυγόνου, με ακαριαία ή σταδιακή εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας. Τα θαλάσσια

θηλαστικά έχουν ενδιαφέρον στη μελέτη της προσαρμογής τους σε καταστάσεις στρες και υποξίας, διότι καταφέρνουν να βελτιώσουν την καρδιοαναπνευστική τους παροχή και να μειώσουν τον κίνδυνο για ισχαιμικό επεισόδιο και ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας (Blawas et al., 2021).

## 5.2 Παθοφυσιολογία νεφρικής νόσου στα ζώα

Ιδιαίτερο πλεονέκτημα αποτελεί η γνώση της νεφρικής νόσου και η επίδραση της σε ζωικούς οργανισμούς, για την κατανόηση των μηχανισμών της νόσου τόσο σε ανθρώπινο όσο και σε ζωικό επίπεδο. Η διερεύνηση είναι βασισμένη στα αιλουροειδή κυρίως στις γάτες, όπου η νόσος διακατέχει το μεγαλύτερο ποσοστό του ηλικιωμένου πληθυσμού. Ο επιπολασμός της νόσου έχει τα ποσοστά 2% και 4%, τα οποία σε γάτες ηλικίας άνω των 10 ετών αυξάνεται σε ποσοστά 30% και 40%. Κύρια μέθοδο για την ανίχνευση των τιμών νεφρικής δραστηριότητας συνιστάται η μέτρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Kongtasai et al., 2022). Ωστόσο λόγω των ελαχιστοποιημένων μεθόδων ανίχνευσης της νεφρική νόσου στα ζώα, η διάγνωση της πραγματοποιείται σε προχωρημένο στάδιο, όπου είναι δύσκολη η αντιμετώπιση της. Το πιο κοινό σύμπτωμα είναι η διάμεση φλεγμονή των σωληναρίων και οι ινωτικές μεταβολές που αντιπροσωπεύουν την χειρίστη ένδειξη. Ακόμα η παθολογική κατάσταση των νεφρών στα αιλουροειδή προκαλεί μείωση του μεγέθους των νεφρών, φλεγμονή στα μονοπύρρηνα κύτταρα, σωληναριακή ατροφία, σκλήρυνση του σπειράματος και ίνωση (Chen et al., 2020).

Στους ζωικούς οργανισμούς η νεφρική νόσος παρατηρείται ως αποτέλεσμα μιας πρωτοπαθούς νόσου, όπως η σπειραματική νόσος, η χρόνια μη ισορροπημένη διατροφή, το λέμφωμα, η πολυκυστική νεφρική νόσος, η βακτηριακή πυελονεφρίτιδα, η νεφρολιθίαση, η ουρητηρολιθίαση, η χρόνια λοίμωξη με ανοσοανεπάρκεια, η λευχαιμία, η λοιμώδης περιτονίτιδα και η οξεία νεφρική νόσος. Η αλληλεπίδραση αυτών των πρωτοπαθών νόσων σε συνδυασμό με συντελεστές, όπως η πρόσληψη φωσφόρου, η πρωτεϊνουρία, η αναιμία, η συστηματική υπέρταση, η ενδοσπειραματική υπέρταση, η πρόσληψη νατρίου και η σωληναριακή υποξία επηρεάζει την εξέλιξη της νόσου (Brown et al., 2016). Εξίσου σημαντικούς παράγοντες για την υγεία και την εμφάνιση πάθησης από νεφρική νόσο αποτελούν η σύνθεση του σώματος τους και η διατροφή. Η ισορροπημένη διατροφή και η ενυδάτωση διατηρεί τον ζωικό οργανισμό υγιή και με κατάλληλο σωματικό βάρος αυξάνοντας την επιβίωση του (Parker, 2021). Πιο συγκεκριμένα σε ζώα όπως αμφίβια και ερπετά η έλλειψη νερού σε περιόδους παραμονής τους στη στεριά προκαλεί μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, λόγω της θερμοκρασίας και της

αφυδάτωσης Αντίστοιχα σε ζώα, όπως αρουραίους και πτηνά το νερό και η διατροφή είναι παράγοντες που μειώνουν την εμφάνιση της νεφρικής νόσου (Johnson & Watson, 2020; Parker-Graham et al., 2020).

Η έννοια της δημόσιας και ενιαίας υγείας σχετίζεται με τη σχέση ανθρώπων, ζώων και περιβάλλοντος. Η υγεία και η ευημερία αυτής της σχέσης εξαρτάται άμεσα από την ψυχική υγεία και την ποιότητα ζωής. Η πάθηση των ζώων από νοσήματα όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και η νεφρική νόσος δημιουργεί αισθήματα στρες, κόπωσης, μείωσης της ποιότητας ζωής τους και επηρεάζει την ψυχολογία τους. Η πρόληψη και ο έλεγχος της νόσησης των ζώων αποσκοπεί στην βελτίωση της υγείας τους αλλά παράλληλα και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής του ανθρώπου λόγω της αλληλεξαρτώμενης σχέσης τους. Τα υγιή ζώα προσφέρουν ευεξία και προάγουν την ψυχική και σωματική υγεία των ανθρώπων, ακόμα προσφέρουν ασφαλή και ποιοτική τροφή για τον άνθρωπο καθώς και μείωση της χορήγησης αντιβιοτικών σε αυτά, το οποίο είναι καίριας σημασίας για τη μείωση της μικροβιακής αντοχής στο πλαίσιο της ενιαίας υγείας (Takashima & Day, 2014; Cacaci & Lelli, 2017).

## **6. ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑΣ**

Η νεφρική νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζονται και διαχειρίζονται κοινούς συντελεστές κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία (Schwinger, 2021). Οι πάσχοντες από νεφρική νόσο είναι πολύ πιθανό να καταλήξουν από καρδιακή ανεπάρκεια, γιατί η διάγνωση της αιτιώδους κατάστασης σε συνδυασμό και με τα δύο νοσήματα είναι δύσκολο να ταυτοποιηθεί. Κάποιες από τις παθολογικές καταστάσεις και τα συμπτώματα που είναι προειδοποιητικά ότι ένα άτομο που πάσχει από νεφρική νόσο εμφανίζει καρδιακή ανεπάρκεια είναι η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τα οποία αποτελούν παράγοντα βλάβης για την αριστερή κοιλία (Hezzell et al., 2020).

Στα άτομα που πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο παρατηρείται επίσης αύξηση της ποσότητας κρεατίνης και άλλων τοξινών, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση καρδιοτοξικότητας, αύξησης της πήξης του αίματος και της αρτηριακής πίεσης, κατακράτησης νατρίου και νερού, αναιμίας, υποσιτισμού και τελικά διαταραχής του μυοκαρδίου. Αποτέλεσμα όλων αυτών των παθήσεων αποτελεί η βλάβη κατά την συστολή και διαστολή της καρδιάς, όπου είναι αιτίες για την πρόκληση καρδιακής ανεπάρκειας.

Μια ανάλογη σχέση μπορεί να παρουσιαστεί μέσω της καρδιακής ανεπάρκειας, αφού προκαλεί διαταραχές στην αιμάτωση των νεφρών, έχοντας ως συνέπεια την νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς που πάσχουν από τον συνδυασμό αυτών των νοσημάτων, κρίνονται για άμεση και με μεγαλύτερη ακρίβεια παρακολούθηση για την κατάλληλη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και βελτίωση της κλινικής προσέγγισης (Han et al., 2020).

Συνοπτικά η συνύπαρξη των δύο αυτών νοσημάτων εμφανίζει μια σχέση αλληλεπίδρασης, κατά την οποία η πάθηση της νεφρικής νόσου είναι ικανή να επηρεάσει το όργανο της καρδιάς, αλλά και αντίστροφα. Είναι μια κλινική κατάσταση, που αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, γιατί έχει επίδραση σε ανθρώπους και ζώα, με αυξημένο βαθμό θνησιμότητας (Bongartz et al., 2012).

## 7. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΚΑΙ ΖΩΑ

Η εύρεση καρδιακών βιοδεικτών αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την άμεση, πιο έγκυρη και με μεγαλύτερη ακρίβεια αντιμετώπιση της νόσου. Η χρήση τους στην καρδιακή ανεπάρκεια αποσκοπεί στη διάγνωση, στην πρόγνωση και την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία (Vegter et al., 2016). Οι περισσότεροι από τους βιοδείκτες οι οποίοι αναλύονται παρακάτω έχουν βρεθεί και χρησιμοποιούνται για περιστατικά καρδιακής ανεπάρκειας σε ανθρώπους. Λίγοι εξ αυτών έχουν βρει εφαρμογή στα ζώα σε ερευνητικό επίπεδο ή σε ρουτίνα στην κλινική πράξη. Κατά την περιγραφή τους θα γίνεται αναφορά αν χρησιμοποιούνται ή έχουν βρεθεί σε ζώα με καρδιακή ανεπάρκεια.

### 7.1 DNA βιοδείκτες

#### 7.1.1 DNA χωρίς κύτταρα (cfDNA)

Αποτελούν δίκλιωνα μόρια DNA, τα οποία εκκρίνονται στην κυκλοφορία από νεκρωτικά κύτταρα. Σε φυσιολογικές συνθήκες οι ποσότητες τους είναι χαμηλές και σε περιπτώσεις τραυματισμού των ιστών τα επίπεδα τους αυξάνονται. Πραγματοποιήθηκε μελέτη με 55 ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και 274 υγιή άτομα. Τα ποσοστά των cfDNA αυξήθηκαν κατά 10 φορές, αποδίδοντας τραυματισμό στο μυοκάρδιο ή στα αγγεία. Σε μια δεύτερη μελέτη που διεξάχθηκε μεταξύ 19 ανδρών με καρδιακή ανεπάρκεια και 20 υγιών, τα επίπεδα των cfDNA ήταν αρχικά στις ίδιες τιμές και μετά την χορήγηση φαρμάκου τα οι τιμές μειώθηκαν. Επειδή τα cfDNA έδειξαν υψηλή αρνητική συσχέτιση με την παθοφυσιολογία της καρδιάς για την εμπεριστατωμένη ανακάλυψη τους ως βιοδείκτες, πραγματοποιήθηκε έρευνα με PCR για την αξιολόγηση ειδικών cfDNA κυττάρων για τη καρδιά, όπου και εμφάνισε σημαντική συσχέτιση. Μια καινούργια έρευνα διεξάχθηκε για την ειδικότητα των cfDNA σε 32 ατόμων με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια και 28 υγιών ατόμων, έδειξε ότι ενώ τα ποσοστά του ολικού cfDNA ήταν παρόμοια, ενώ τα ποσοστά του ειδικού cfDNA για τα μυοκύτταρα της καρδιάς ήταν αυξημένα. Αποτέλεσμα όλων των ερευνών είναι ότι τα cfDNA αποτελούν ικανούς προγνωστικούς βιοδείκτες για την καρδιακή ανεπάρκεια (Devaux, 2020).

## 7.2 RNA βιοδείκτες

### 7.2.1 MicroRNAs (miRNAs)

Αποτελούν ενδογενή μικρά RNA 18-23 νουκλεοτιδίων. Είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική και λειτουργική διαμόρφωση του καρδιακού ιστού και παρατηρούνται σε διαφορετικές φάσεις της καρδιακής ανάπτυξης (Vegter et al., 2016). Επίσης έχει αποδειχθεί ότι συνιστούν βιοδείκτες με αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα σε παθολογικές περιπτώσεις (υπερτροφία, απόπτωση και υποξία κυττάρων), χάρη στη σταθερότητα τους στο πλάσμα και ο αριθμός του ξεπερνάει τα 1500 είδη. Ο πιο διαδεδομένος miRNA βιοδείκτης για την καρδιακή ανεπάρκεια είναι το miR-423-5p και αναγνωρίζεται για την αρνητική προγνωστική αξία του στη νόσο. Επίσης πιθανός βιοδείκτης μπορεί να είναι το miR-210, το οποίο συνδέεται με την υποξία στους περιφερικούς ιστούς και έχει επιβεβαιωθεί κατά την κλινική του δοκιμασία σε RT-PCR σε καλλιέργεια μονοκύτταρων χωρίς παροχή οξυγόνου (Endo et al., 2013). Έπειτα άλλα miRNA, όπως το miR-29a και miR-483-3p έχουν συσχετιστεί με υπερτροφία, ίνωση, έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια, τα οποία ανιχνεύονται αυξημένα ή ελαττωμένα σε ασθενείς που πάσχουν (Vegter et al., 2016).

## 7.3 Πρωτεϊνικοί βιοδείκτες και πεπτίδια

Σημαντικότεροι βιοδείκτες για καρδιοπάθειες διακρίνονται τα νατριουρητικά πεπτίδια, το νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου Β (BNP) και το αμινοτελικό άκρο του πρόδρομου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP). Τα νατριουρητικά πεπτίδια είναι καρδιοπροστατευτικές ορμόνες, συντίθενται από μια προ-ορμόνη 134 αμινοξέων, κωδικοποιημένα από το γονίδιο NPPB (Castiglione et al., 2022). Όταν τα άτομα νοσούν από καρδιακή ανεπάρκεια, αυξάνονται οι τιμές του νατρίου, των υγρών και της αγγειακής απόδοσης επιβαρύνοντας την καρδιακή λειτουργία. Η υψηλή αυτή πίεση προκαλεί την έκκριση των νατριουρητικών πεπτιδίων από το κοιλιακό μυοκάρδιο (Han et al., 2020; Núñez et al., 2021). Η αύξηση των τιμών των παραπάνω βιοδεικτών συνδέεται με τις δομικές καρδιοπάθειες, με τον βαθμό ανεπάρκειας της μιτροειδούς, τη δραστηριότητα της δεξιάς κοιλίας και του μεγέθους της αριστερής κοιλίας.



### 7.3.1 Αμινοτελικό άκρο του πρόδρομου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide, NT-proBNP)

Για την αξιολόγηση του πεπτιδίου ως πιθανού βιοδείκτη πραγματοποιήθηκε έρευνα με συμμετοχή 599 ατόμων από τους οποίους οι 209 είχαν διάγνωση οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, οι 35 μη καρδιακή δύσπνοια και οι 355 υγείς. Τα ποσοστά θνησιμότητας απέδειξαν ότι οι 91 ασθενείς που απεβίωσαν είχαν αυξημένα ποσοστά NT-proBNP σε σύγκριση με τους επιζήσαντες (Adams et al., 2010). Ακόμα σε μελέτη 1256 ασθενών με οξεία δύσπνοια τα ποσοστά NT-proBNP είχαν υψηλότερες τιμές στα άτομα με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια σε αναλογία με τους ασθενείς χωρίς ανεπάρκεια. Η σημαντικότητα των συμπτωμάτων και ο ηλικιακός δείκτης συνδέεται άμεσα με αυτά τα ποσοστά, γι' αυτό πραγματοποιήθηκε κατηγοριοποίηση των ηλικιακών ομάδων με τιμές NT-proBNP  $\geq 450$  pg/mL για ηλικία  $< 50$  ετών,  $\geq 900$  pg/mL για την ηλικία 50-75 ετών ή  $\geq 1800$  pg/mL για την ηλικία  $> 75$  ετών, έχοντας ως αποτέλεσμα την εύρεση της ευαισθησίας σε τιμές 90% και της ειδικότητας σε 84%. Τα NT-proBNP σε μεγάλες τιμές χαρακτηρίζονται για την θετική προγνωστική τους αξία σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, αντίθετα σε αμελητέα ποσοστά αποδίδουν αρνητική προγνωστική αξία για την νόσο (Gaggin & Januzzi, 2013). Σε τελική ανάλυση αποτελούν ικανούς βιοδείκτες για την εκτίμηση της σοβαρότητας της καρδιακής ανεπάρκειας τόσο σε ανθρώπους αλλά και στα ζώα με όμοιους μηχανισμούς και ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που αποδίδουν στη θεραπεία (Εικόνα 7.1) (Luis Fuentes et al., 2020).

Characteristic	NP
Convenient to assess	Yes
Low cost	Yes
Levels reproducible in the absence of clinical change	May vary
Confounding factors for measurement interpretation known	Yes
Level influenced by renal dysfunction	Yes
Of diagnostic value	Yes
Predictor of disease outcomes	Yes
Responsive to worsening of disease process	Yes
Declines during application of evidence-based therapies	Generally not for BB

**Εικόνα 7.1** Νατριουρητικά πεπτίδια ως βιοδείκτες σε κατευθυνόμενη θεραπεία στην καρδιακή ανεπάρκεια (Adams et al., 2010).

### 7.3.2 Νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου Β (BNP)

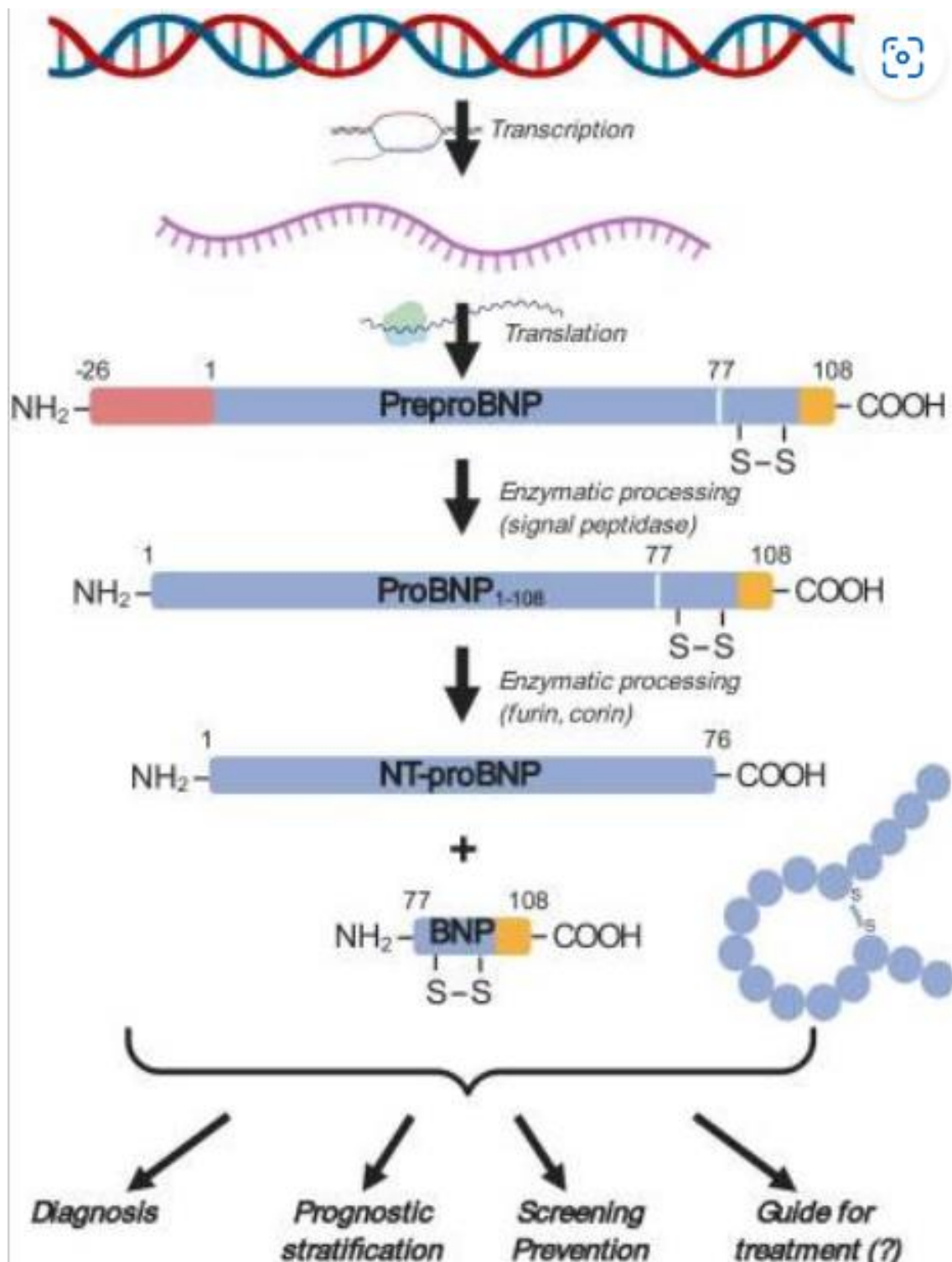
Η φυσιολογική παραγωγή BNP σε υγιή άτομα είναι 10 pg/mL (Gaggin & Januzzi, 2013). Παράγεται από κοιλιακά καρδιομυοκύτταρα ως αποτέλεσμα αυξημένου όγκου ή πίεσης (Castiglione et al., 2022). Σε μελέτες ηχοκαρδιογραφήματος τα ποσοστά του BNP σε ασθενείς που νοσηλεύονταν μέχρι την εξαγωγή τους από το νοσοκομείο ήταν αυξημένα σε όλη τη διάρκεια (Adams et al., 2010). Έπειτα σε άλλη έρευνα που διεξάχθηκε με 1586 άτομα που νοσούσαν με οξεία δύσπνοια, παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσά BNP στα άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια συγκριτικά με εκείνους που δεν είχαν. Τα BNP σε αναλογία με όλους τους υπόλοιπους κλινικούς δείκτες, αποδείχθηκαν ως οι καταλληλότεροι προγνωστικοί δείκτες με αυξημένα ποσοστά απόδοσης για διαφορετική πρόγνωση (Εικόνα 7.2) (Gaggin, & Januzzi, 2013).

BNP > 100pg/mL	29.60 (17.75–49.37)	<0.001
History of HF	11.08 (6.55–18.77)	<0.001
Cephalization on chest x-ray	10.69 (5.32–21.47)	<0.001
Edema	2.88 (1.81–4.57)	<0.001
History of myocardial infarction	2.72 (1.63–4.54)	<0.001
Rales	2.24 (1.41–3.58)	<0.001
Jugular venous distention	1.87 (1.04–3.36)	0.04
Age (for each year of age)	1.02 (1.00–1.03)	0.04

**Εικόνα 7.2** Ανάλυση ποικίλης λογιστικής παλινδρόμησης των προγνωστικών παραγόντων της καρδιακής ανεπάρκειας. Πρόγνωση (1<sup>η</sup> στήλη), Λόγος απόδοσης 95%CI (2<sup>η</sup> στήλη), *p*-Value (3<sup>η</sup> στήλη) (Gaggin, & Januzzi, 2013).

Αναλυτικότερα οι τιμές που των BNP για την μη συσχέτιση των ατόμων με καρδιακή ανεπάρκεια είναι <35 pg/ml για χρόνια και <100 pg/ml για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και οι τιμές για τη διάγνωση της είναι >150 pg/ml και >400 pg/ml για χρόνια και οξεία ανεπάρκεια αντίστοιχα. Οι ασθενείς που βρίσκονται μεταξύ αυτών των ορίων στην χαρακτηριστική «γκρι ζώνη» ανήκουν στο 33% των νοσούντων. (Han et al., 2020). Σε τελικό αποτέλεσμα τα νατριουρητικά πεπτίδια BNP προσαρμόζονται και θεωρούνται προγνωστικοί παράγοντες για την καρδιακή ανεπάρκεια (Εικόνα 7.3), ωστόσο όταν γίνεται χρήση τους σε ασθενείς με νεφρική

νόσο για την ανίχνευση καρδιακής ανεπάρκειας οι τιμές για την διάγνωση τους μεταβάλλονται. (Adams et al., 2010; Han et al., 2020).



**Εικόνα 7.3** Η προσαρμογή και η χρήση των νατριουρητικών πεπτιδίων τύπου Β στην καρδιακή ανεπάρκεια (Castiglione et al., 2022).

### 7.3.3 Μέσο περιφερειακό προ-κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, MR-proANP)

Ορίζεται ως βιοδείκτης του μυοκαρδίου έχοντας ιδιαίτερα σημαντική διαγνωστική και προγνωστική αξία. Η χρησιμότητα του σχετίζεται με ασθενείς που πάσχουν από νεφρική νόσο και εξετάζονται για καρδιακή ανεπάρκεια. Ασθενείς, όπως η παχυσαρκία και η αναιμία δεν έχουν επιρροή στη χρήση του, όμως επηρεάζεται από φλεγμονή, νεφρική λειτουργία και κολπική μαρμαρυγή. Επίσης η διάγνωση του είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στα άτομα που οι τιμές των νατριουρητικών πεπτιδίων τους βρίσκονται στη «γκρι ζώνη». Συμπληρώνοντας η βέλτιστη διαχείριση του γίνεται με αλληλεπίδραση των BNP και NT-proBNP, κατά την οποία τα ποσοστά της διάγνωσης αυξάνονται, αλλά τα ποσοστά ειδικότητας ελαττώνονται. Σε τελικό στάδιο το MR-proANP αποτελεί έναν βιοδείκτη αρνητικής προγνωστικής αξίας με μεγάλη πιστότητα (Han et al., 2020).

### 7.3.4 Τροπονίνη

Η καρδιακή τροπονίνη (cTnT) αποτελεί μια ενδοκυτταρική δομική πρωτεΐνη που συσχετίζεται με την συστολική και διαστολική ρύθμιση των μυοκυττάρων της καρδιάς. Σε περιπτώσεις τραυματισμού του μυοκαρδίου τα ποσοστά της τροπονίνης αυξάνονται, χάρη σε αυτήν την ιδιότητα της μπορεί να χαρακτηριστεί ικανή για την εκτίμηση του κινδύνου και αξιολόγηση της πρόγνωσης. Στην κλινική διαχείριση τον όρο του βιοδείκτη για την διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας κατέχει η τροπονίνη T υψηλής ευαισθησίας (hsTnT), η οποία συνδέεται με την επικινδυνότητα της. Η hsTnT αποδίδει αρνητική προγνωστική αξία και η τιμή αποκοπής της που συνδέεται με την θνησιμότητα είναι 18 ng/L (AUC 0,72, ευαισθησία 70%, ειδικότητα 64%) (Han et al., 2020).

### 7.3.5 Πρωτεΐνη δέσμευσης λιπαρών οξέων καρδιακού τύπου (H-FABP)

Ορίζεται ως πρωτεΐνη δέσμευσης λιπαρών οξέων καρδιακού τύπου, η οποία δεσμεύει λιπαρά που κωδικοποιούνται από το γονίδιο FABP3. Η H-FABP παράγεται κυρίως στα μυοκύτταρα της καρδιάς και σε μικρότερες τιμές στα κύτταρα των σκελετικών μυών και των νεφρικών σωληναρίων. Επίσης έχει τη μορφή διαλυτής πρωτεΐνης και βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα, όπου ανιχνεύει με μεγάλη ακρίβεια και ευαισθησία τις δυσλειτουργίες των μυοκυττάρων. Οι τιμές της H-FABP ορού αφορούν τη διάγνωση και τα επίπεδα κινδύνου της καρδιακής ανεπάρκειας. Συμπληρωματικά H-FABP ορού > 4,3 ng/ml και H-FABP ορού > 5,7 ng/ml

σχετίζονται με θνησιμότητα από καρδιαγγειακές αιτίες και ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα αντίστοιχα, προσδίδοντας του μια προγνωστική ιδιότητα για την καρδιακή ανεπάρκεια (Han et al., 2020).

### 7.3.6 Γαλεκτίνη

Ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών που συνδέονται με τις β-γαλακτοσίδες. Η έκφραση της αφορά όλους τους ιστούς του ανθρώπινου σώματος και των ζωικών οργανισμών, των ανοσοκυττάρων τους και δέχεται μεταβολές κατά τη δυσλειτουργία της ανθρώπινης καρδιάς (Varsha et al. 2015; Dong et al., 2018). Επίσης έχουν ανακαλυφθεί 15 γαλεκτίνες και διαχωρίζονται σε τρεις ομάδες αναλόγως την λειτουργία τους. Πιο συγκεκριμένα η γαλεκτίνη-3 αποτελεί μια πρωτεΐνη 35kDa, η οποία κωδικοποιείται από το μοναδικό γονίδιο LGALS3 του χρωμοσώματος 14. Παρατηρείται στο κυτταρόπλασμα και μετακινείται προς το πυρήνα. Ακόμα η έκκρισή της πραγματοποιείται στην επιφάνεια των κυττάρων και σε βιολογικά υγρά (Dong et al., 2018). Η γαλεκτίνη-3 ευθύνεται για την αύξηση των καρδιακών ινοβλαστών, που είναι η αιτία για την συγκέντρωση κολλαγόνου τύπου I, που με τη σειρά του προκαλεί ίνωση του μυοκαρδίου και αρνητική καρδιακή διάπλαση (Varsha et al. 2015). Μελέτες έχουν δείξει ότι η γαλεκτίνη-3 σχετίζεται με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα αποτελώντας έναν βιοδείκτη ίνωσης και φλεγμονής. Αναλυτικότερα φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τις καρδιακές παθήσεις, αφού εκδηλώνεται σε όλες και κυρίως στον εκτιμώμενο ρυθμό πειραματικής διήθησης (eGFR), του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) και του αμινοτελικού άκρου του πρόδρομου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP). Συμπερασματικά η γαλεκτίνη-3 αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό βιοδείκτη θνησιμότητας με παρόμοιες ιδιότητες σε ανθρώπους και ζώα (Dong et al., 2018).

### 7.3.7 Συντελεστής διαφοροποίησης ανάπτυξης-15 (GDF-15)

Ο συντελεστής διαφοροποίησης ανάπτυξης-15 ή ανασταλτικός παράγοντας μακροφάγων κυτοκίνη-1 ή μη στεροειδής αντιφλεγμονώδης ενεργοποίηση φαρμάκων γονίδιο-1 (NAG-1), ανήκει στον μετασηματιστικό αυξητικό παράγοντα β. Η φυσιολογική έκφρασή του αφορά κυρίως τον πλακούντα, τον προστάτη αδένα και σε μικρές τιμές τους ιστούς ολόκληρου του σώματος για τη διατήρηση της ομοιόστασης. Αντίθετα η παθολογική έκφραση του σχετίζεται με επιπτώσεις της ρύθμισης της φλεγμονής, την αναστολή της απόπτωσης και της πρόληψη της ίνωσης, δηλαδή σε καταστάσεις οξειδωτικού στρες, φλεγμονής, ισχαιμίας και μηχανικής καταπόνησης, όπου η δράση του ενισχύει την επιδιόρθωση του μυοκαρδίου και παρέχει

προστασία στην καρδιά. Επίσης το GDF-15 σχετίζεται θετικά με την ηλικία, την νεφρική δυσλειτουργία, τον καρκίνο, τον διαβήτη και τις καρδιαγγειακές παθήσεις, αφού η ποσότητα του μεγαλώνει προοδευτικά με την μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Η τελική του συσχέτιση με τη χρήση του ως έναν ικανό βιοδείκτη, αφορά τη πρόγνωση νόσων πριν εμφανίσουν κλινικά συμπτώματα και σε συνδυασμό με ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο αποδίδει ως ένας προβλεπτικός παράγοντας, αφού δραστηριοποιείται στην οδό μυϊκής ατροφίας και καχεξίας (Han et al., 2020).

#### 7.3.8.Λιποκαλίνη (NGAL)

Ορίζεται ως λιποπρωτεΐνη που συνδέεται με τη ζελατινάση στα ουδετερόφιλα (NGAL), αναφερόμενη και ως λιποκαλίνη-2 (Lcn2) και η δράση της αφορά τη φλεγμονή, τη μεταφορά μικρών μοριακών υδρόφοβων συνδέσμων, τη μεταφορά και διατήρηση του σιδήρου. Η NGAL έχει επίδραση στη νόσο της καρδιακής ανεπάρκειας με τη δράση της στην αγγειακή ανάπλαση προκαλώντας πιο ευάλωτη ρήξη αδυναμία των αθηρωματικών πλακών σε κατάσταση αθηροσκλήρωσης και εκδηλώνεται σε περιπτώσεις μυοκαρδιακού στρες, όπου επιδρούν τα ουδετερόφιλα. Συμπληρωματικά έχει ενεργό δράση στη φλεγμονώδη απόκριση της καρδιακής ανεπάρκειας, την ίνωση του μυοκαρδίου και την κοιλιακή ανάπλαση. Ακόμα χαρακτηρίζεται ως δείκτης πρόωμης σωληναριακής βλάβης, διότι η ποσότητα του στο αίμα και στα ούρα μεγαλώνει, όταν έπεται από οξεία νεφρική βλάβη. Αυτή η ιδιότητα του είναι πολύ αποτελεσματική σε ασθενείς με οξεία νεφρική νόσο που ανιχνεύονται και με καρδιακή ανεπάρκεια. Η αύξηση της λιποκαλίνης ορού προδίδει παλαιότερη εμφάνιση καρδιακής νόσου και είναι ανεξάρτητη φύλου, ηλικίας, σακχαρώδους διαβήτη και αιμοκάθαρσης. Τελικά, το NGAL αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό βιοδείκτη καρδιακών παθήσεων σε περιπτώσεις ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο και καρδιακής ανεπάρκειας (Han et al., 2020).

#### 7.3.9 Μόριο νεφρικής βλάβης-1 (KIM-1)

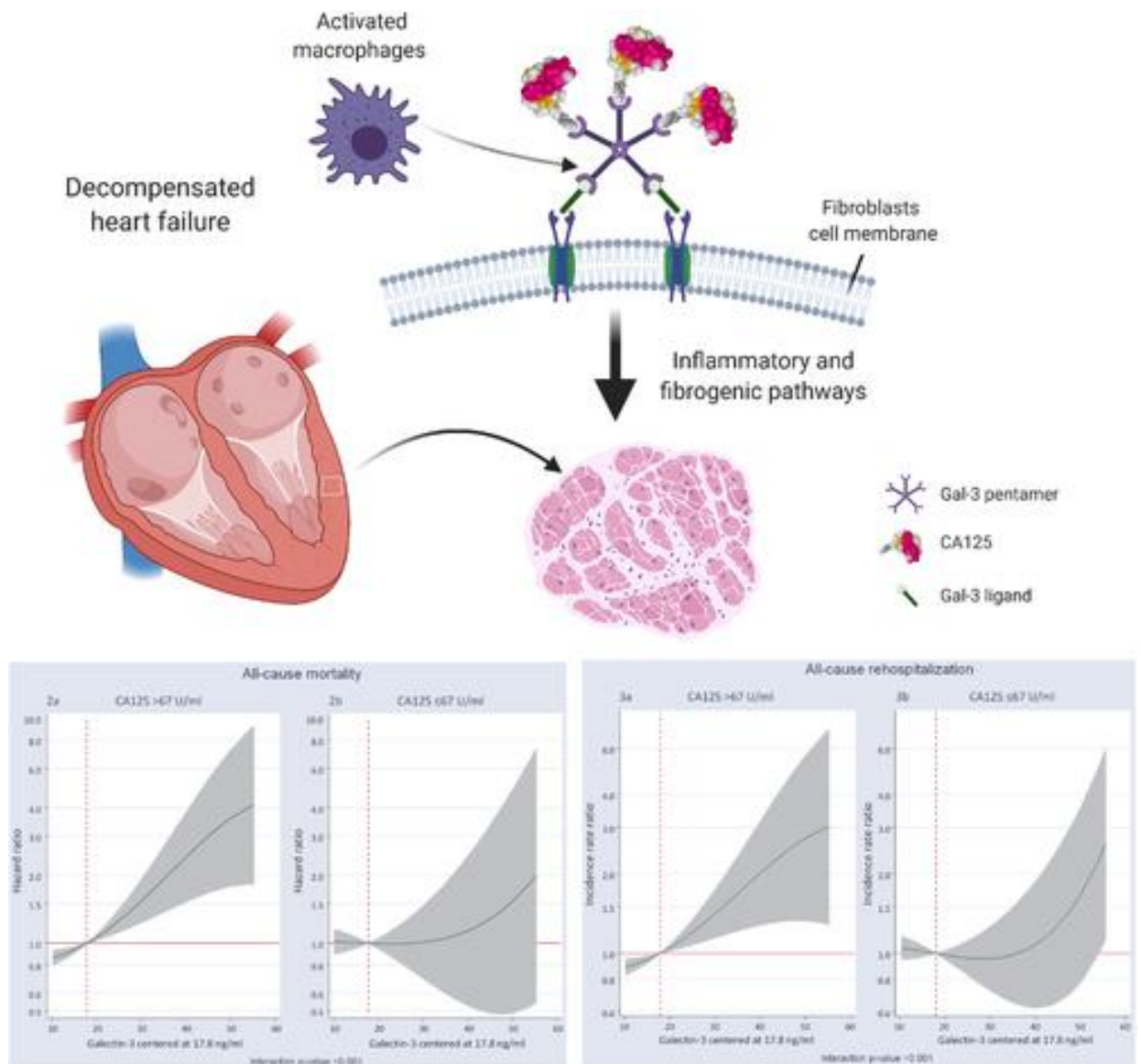
Είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη τύπου I, που εκφράζεται σε νεφρικά σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη και χαρακτηρίζεται ως μόριο νεφρικής βλάβης. Έχει παρόμοια λειτουργία με την λιποκαλίνη, διότι εκδηλώνεται ύστερα από νεφρική βλάβη για την αποκατάσταση του ισχαιμικού νεφρού. Η ύπαρξη αυξημένης ποσότητας της στον ορό και στα ούρα ασθενών με σωληναριακή βλάβη, αποδεικνύει την προγνωστική της αξία σε ασθενείς που πάσχουν από νεφρική νόσο με συνέπεια να εμφανίσουν καρδιακή ανεπάρκεια (Han et al., 2020).

### 7.3.10 Κυστατίνη-C (CysC)

Αποτελεί ένα μικρό μόριο ενδογενούς αναστολέα πρωτεάσης κυστεΐνης. Παράγεται από εμπύρηννα κύτταρα με σταθεροποιημένο ρυθμό και αφομοιώνεται από τα νεφρικά σπειράματα, όπου και εκφυλίζεται. Η κυστατίνη προκαλεί την ίνωση του μυοκαρδίου, λόγω της συγκέντρωσης οστεοποντίνης και TIMP-1 προκαλώντας κολπική επέκταση και κοιλιακή υπερτροφία, έχοντας ως αποτέλεσμα τη πάθηση της διαστολής. Χάρη στις ιδιότητες του αυτές χαρακτηρίζεται ως ένας ικανός βιοδείκτης πρόβλεψης καρδιακής ανεπάρκειας σε νοσούντες από χρόνια νεφρική νόσο (Han et al., 2020).

### 7.3.11 Αντιγόνο υδατανθράκων 125 (CA125)

Είναι το αντιγόνο υδατανθράκων 125 και αποτελεί μεγάλη διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη. Η έκφραση του πραγματοποιείται στην επιφάνεια των κυττάρων που συντίθενται από μεσοθηλιακές μεμβράνες, λόγω της δραστηριοποίησης τους σε περιπτώσεις αυξημένων υδροστατικών πιέσεων, μηχανικής καταπόνησης και δραστηριοποίησης κυτοκινών. Το CA125 λειτουργεί ως αντι-υποδοχέας λεκτίνης, έχοντας υψηλή συγγένεια με την γαλεκτίνη-1 και γαλεκτίνη-3 (Εικόνα 7.4). Με αυτή του τη λειτουργία, η δράση του αποσκοπεί στην καρδιακή αναδιαμόρφωση προσαρμόζοντας τη γαλεκτίνη, τη μάζα και την ακαμψία της μεσοκυττάριας μήτρας (Núñez et al., 2021).



**Εικόνα 7.4:** Η βιολογική δράση του CA125 στην καρδιακή ανεπάρκεια. Το CA125 συνδέεται με την γαλεκτίνη-3 που σχετίζεται με την αρνητική αναδιαμόρφωση της καρδιάς και με την γαλεκτίνη-1 μέσω των ολιγосακχαριτών. Η σχέση CA125 και γαλεκτίνης-3 είναι ικανή να συνδράμει στην προ-ινωτική κατάσταση και τη αρνητική ανασχηματισμό της καρδιάς (Núñez et al., 2021).

Για τη μελέτη του CA125, πραγματοποιήθηκε μελέτη με 2516 ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, όπου το CA125 συνδέθηκε με την θνησιμότητα σε ένα έτος και τον κίνδυνο θανάτου από καρδιακή ανεπάρκεια. Η σχέση κινδύνου και CA125 απέκτησε ένα μη γραμμικό μοτίβο με επιταχυμένη αύξηση και προγνωστική αξία. Η ίδια μελέτη προσαρμόστηκε σε μελέτη κούρτης και ανέδειξε 1630 ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια. Ακόμα το CA125 έχει τη δυνατότητα παρακολούθησης της κλινικής πορείας των ασθενών. Σε μια μελέτη κούρτης οξείας καρδιακής ανεπάρκειας με τιμή CA125 να ισούται με 72,6 U/mL κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, παρατηρήθηκε μείωση  $\leq 35$  U/ml στο 52,2%, μείωση με



ανεβασμένες τιμές >35 U/mL στο 24,6% και αύξηση στο 23,2% των ασθενών κατά την πρώτη εξέταση μετά το εξιτήριο. Με την παρακολούθηση των ασθενών επιβεβαιώθηκε ο αυξημένος κίνδυνος στα άτομα που δεν είχαν φυσιολογικές τιμές CA125. Σε τελική ανάλυση το CA125 έχει συσχετιστεί με μελέτη 946 ατόμων, από τα οποία όσοι είχαν αυξημένες τιμές CA125 κατέληξαν στο τέλος της έρευνας, με αποτέλεσμα το CA125 να σχετίζεται με αρνητική προγνωστική αξία (Núñez et al., 2021).

### 7.3.12 Νεοπτερίνη

Αποτελείται από τριφωσφορική γουανοσίνη. Η νεοπτερίνη 2-αμινο-4-υδροξυ-6-περιδίνη δημιουργείται στα μακροφάγα μετά την επαγωγή της GTP κυκλοϋδρολάσης I από την INF-γ, αποτέλεσμα αυτού είναι η αναλογική σχέση αύξησης INF-γ με την νεοπτερίνη. Σε έρευνα που συμμετείχαν 16 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και 11 υγιή άτομα, τα ποσοστά της νεοπτερίνης ήταν  $\geq 12$  nmol/L και  $< 12$  nmol/L αντίστοιχα, προσδίδοντας μια προγνωστική αξία για τη νόσο. Παρόμοιες έρευνες διεξάχθηκαν με 53 και 68 ασθενείς, αντίστοιχα. Οι πρώτοι εξετάστηκαν για τα ποσοστά νεοπτερίνης στα ούρα, που συσχετίστηκαν με τις δομικές και λειτουργικές δράσεις της καρδιάς, αλλά και με τα ποσοστά νεοπτερίνης στον ορό, όπου απέδειξαν υψηλότερο κίνδυνο στους 29 ασθενείς να καταλήγουν. Οι δεύτεροι εξετάστηκαν για τα αυξημένα επίπεδα νεοπτερίνης έχοντας υψηλή συσχέτιση για καρδιαγγειακά προβλήματα ακόμα και θνησιμότητα, αποδεικνύοντας ότι η νεοπτερίνη έχει αρνητική προγνωστική αξία και αποτελεί βιοδείκτη επικινδυνότητας της νόσου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Dogheim et al., 2022).

### 7.3.13 Καταστολέας ογκογένεσης 2 (ST2)

Είναι πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια υποδοχέων ιντερλευκίνης (ILR-1), το υπεύθυνο γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2 και παρατηρείται σε δύο ισομορφές τον διαμεμβρανικό υποδοχέα (ST2L) και τον διαλυτό υποδοχέα (sST2). Το sST2 παράγεται από κυψελιδικά, αγγειακά, καρδιακά κύτταρα και ινοβλάστες του μυοκαρδίου, έχει προγνωστική αξία λόγω της μεταβολής της συγκέντρωσης του σε διάφορες κλινικές καταστάσεις μίας νόσου και αναστέλει την απόπτωση των μυοκυττάρων της καρδιάς (Han et al., 2020). Σημαντικό χαρακτηριστικό του είναι ότι είναι ανεξάρτητος από συντελεστές, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η νεφρική δυσλειτουργία, η παχυσαρκία και η ηλικία (Lotierzo et al., 2020). Η αυξημένη έκφραση sST2 σχετίζεται με αυξημένη ίνωση, επηρεάζοντας αρνητικά τη διαστολή της αριστερής κοιλίας, τη συστολή της δεξιάς κοιλίας, την κινητική λειτουργία του κοιλιακού τοιχώματος και τελικά

επιφέρει καρδιακή ανεπάρκεια (Han et al., 2020). Διεξάχθηκε έρευνα με 107 ασθενείς που νοσούσαν από οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, με μέσες ηλικίες 72 ετών με όρια 13 χρόνια άνω και κάτω του μέσου όρου. Το 59% είχε ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, το 51% είχε κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας. Οι τιμές του sST2 ήταν >65 ng/ml και του NT-proBNP ήταν >2906 pg/ml αποδίδοντας μια υψηλή σύνδεση με τη θνησιμότητα. Όμοια αποτελέσματα απέδωσαν έρευνες που σχετίζονται με χρόνια, οξεία και με μειωμένο κλάσμα εξώθησης καρδιακή ανεπάρκεια. Το ST2 αποτελεί έναν βιοδείκτη με προγνωστική αξία και ικανότητα για παρακολούθηση και αξιολόγηση ανταπόκρισης των ασθενών στη νόσο (Crnko et al., 2020; Savarimuthu et al., 2022).

## 7.4 Κυτταρικοί βιοδείκτες

### 7.4.1 Παραθορμόνη (PTH)

Οι ορμόνες συμμετέχουν στη διαδικασία μεταβίβασης σήματος από το ένα κύτταρο στο άλλο. Η παραθορμόνη αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή ομοιόστασης ασβεστίου. Για τη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου στο σώμα χρησιμοποιούνται υποδοχείς ανίχνευσης ασβεστίου στους παραθυροειδείς αδένες, οι οποίοι εντοπίζουν τη μείωση του ιονισμένου ασβεστίου και διεγείρουν την παραγωγή και την έκκριση παραθορμόνης. Για την καλύτερη απόδοση του ασβεστίου η βιταμίνη D δραστηριοποιείται μαζί με την παραθορμόνη. Ωστόσο η εξασφάλιση σταθεροποιημένων ποσοστών ιονισμένου ασβεστίου οδηγεί σε ενδοκυτταρική υπερφόρτωση ασβεστίου, οξειδωτικού στρες και φλεγμονής με ανάπλαση του μυοκαρδίου. Η καρδιακή ανεπάρκεια συνδέεται με μια πολυσύνθετη αμοιβαία επίδραση γενετικών, νευροορμονικών, φλεγμονωδών και βιοχημικών μεταβολών. Τα υψηλά ποσοστά παραθορμόνης σχετίζονται με υψηλή επικινδυνότητα καρδιακής ανεπάρκειας. Συμπληρωματικά η παραθορμόνη έχει την ικανότητα αρνητικής πρόγνωσης για μη επιθυμητές βλάβες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά η χρήση της αποδίδει καλύτερα σε ένα πάνελ βιοδεικτών (Gandhi & Myers, 2013).

## **7.5 Βιοδείκτες στα ούρα**

### 7.5.1 Νάτριο ούρων

Το νάτριο ούρων σχετίζεται με την ποσότητα νατρίου στον οργανισμό και σε περιπτώσεις μειωμένων επιπέδων νατρίου αποδίδουν ανεπάρκεια στη νεφρική αιμάτωση, νευροορμονική ενεργοποίηση και υψηλή ανθεκτικότητα στα διουρητικά. Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική ανεπάρκεια χρησιμοποιείται ως προγνωστικός βιοδείκτης. Πραγματοποιήθηκε μελέτη με ασθενείς που είχαν μειωμένες ποσότητες νατρίου ούρων πριν την εφαρμογή διουρητικών, με αυξημένος κίνδυνος οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, αποδίδοντας την αρνητική προγνωστική αξία των μειωμένων τιμών νατρίου στην καρδιακή ανεπάρκεια (Han et al., 2020).

### 7.5.2 Αλβουμίνη ούρων

Γνωστή και ως λευκωματουρία, αποτελεί προγνωστικό βιοδείκτη για ασθενείς με νεφρική νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια. Οι φυσιολογικές τιμές της λευκωματίνης στα ούρα είναι <20 mg/L και η αύξηση αυτών ισοδυναμεί με καταστροφή και βλάβη της σπειραματικής μεμβράνης στα νεφρά και δυσλειτουργία των αιμοφόρων αγγείων και του ενδοθηλίου στην καρδιά με τελικό αποτέλεσμα την κακή λειτουργία πήξης του αίματος και την καρδιακή ανεπάρκεια (Han et al., 2020).

## **7.6 Βιοδείκτες καρδιακού ρυθμού (HR)**

### 7.6.1 Καρδιακός Ρυθμός (HR)

Η εκτίμηση του καρδιακού ρυθμού είναι μια εύκολη και μη επεμβατική μέθοδος για τον έλεγχο της καρδιακής λειτουργίας και των μεταβολικών αναγκών της. Ο καρδιακός ρυθμός προσαρμόζεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και αποτελεί συντελεστή για τις ποσότητες οξυγόνου του μυοκαρδίου, της στεφανιαίας ροής αίματος και της απόδοσης του μυοκαρδίου. Ο αυξημένος καρδιακός ρυθμός συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο και η νευροορμονική ενεργοποίηση που προκαλεί τις μεταβολές του μπορεί να συσχετιστεί με τη θνησιμότητα. Όταν ο καρδιακός ρυθμός βρίσκεται σε κατάσταση υψηλής ηρεμίας αποτελεί δείκτη για καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως υπέρταση, αθηροσκλήρωση, έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια. Η τελευταία χαρακτηρίζεται από την αδυναμία της καρδιάς να συμμετέχει στη διαδικασία παροχής αίματος σε ολόκληρο τον οργανισμό, με αποτέλεσμα οι μύες της να

αποδυναμώνονται, να βλάπτονται και να δυσχεραίνει η κατάσταση της. Για να ισορροπήσει η καρδιακή λειτουργία ο καρδιακός ρυθμός αυξάνεται, όμως αυτό ισοδυναμεί με μεγαλύτερη υπερφόρτωση της καρδιάς γιατί οι μύες χρειάζονται περισσότερη ενέργεια και θρεπτικά συστατικά για να δραστηριοποιηθούν. Οι φυσιολογικές τιμές του καρδιακού ρυθμού είναι  $\geq 70$  έως 100 παλμοί ανά λεπτό, αν αυτοί οι παλμοί δεχτούν μεταβολές, αναφέρεται υψηλός κίνδυνος νοσηλείας ακόμα και θνησιμότητας. Η ικανότητα αυτή του καρδιακού ρυθμού τον ορίζει ως έναν διαγνωστικό και προγνωστικό βιοδείκτη, και η μείωση του αποσκοπεί σε μείωση του κινδύνου και ως έναν πιθανό θεραπευτικό παράγοντα (Ghazwan et al., 2017).

## 8. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΚΑΙ ΖΩΑ

Ο μηχανισμός της νεφρικής νόσου είναι σύνθετος απαιτώντας ιδιαίτερη εξειδίκευση για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της. Οι βιοψίες νεφρών απαιτούν χρόνο, κατάρτιση και έχουν μεγάλο βαθμό δυσκολίας για την αναγνώρισή και θεραπεία της νόσου. Ωστόσο οι βιοδείκτες ως μετρήσιμες ουσίες είναι ικανοί να αναδείξουν σημεία και συμπτώματα σε ανθρώπους και ζώα ή ζωικά μοντέλα μέσω μορίων, πρωτεϊνών, συστατικών των ούρων αλλά και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης που αποκαλύπτουν τη νόσο και αναγνωρίζουν την κλινική πορεία της (Zhang & Parikh, 2019). Οι περισσότεροι από τους βιοδείκτες οι οποίοι αναλύονται παρακάτω έχουν βρεθεί και χρησιμοποιούνται για περιστατικά νεφρικής νόσου σε ανθρώπους. Λίγοι εξ αυτών έχουν βρει εφαρμογή στα ζώα σε ερευνητικό επίπεδο ή σε ρουτίνα στην κλινική πράξη. Κατά την περιγραφή τους θα γίνεται αναφορά αν χρησιμοποιούνται ή έχουν βρεθεί σε ζώα με νεφρική νόσο.

### 8.1 DNA βιοδείκτες

#### 8.1.1 Γονίδιο ουρομοντουλίνης (UMOD)

Η μελέτη του γονιδιώματος επιτρέπει την εύρεση γονιδιωματικών περιοχών ως συντελεστές συσχέτισης με την χρόνια νεφρική νόσο. Η υπεύθυνη για το UMOD περιοχή υπάρχει στο χρωμόσωμα 16, χαρακτηρίζεται με τις ιδιότητες και τους πολυμορφισμούς ενός μονονουκλεοτιδίου και ορίζεται ως το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη ουρομοντουλίνη στο νεφρό και σχετίζεται με τα ποσοστά της στο αίμα και τα ούρα. Ακόμα συνδέεται με καρδιαγγειακά νοσήματα υπέρταση, νεφρολιθίαση, ουρική αρθρίτιδα και ουρικό οξύ. Συμπληρωματικά μεταλλάξεις στο UMOD προκαλούν σπάνιες διαταραχές, όπως η αυτοσωμική επικρατούσα σωληναριακή νεφρική νόσος και η νεφρική διαταραχή που καταλήγει σε νεφρική ανεπάρκεια. Οι διαταραχές αυτές προκαλούν αύξηση της ουρομοντουλίνης, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο για χρόνια νεφρική νόσο, αποδίδοντας μια αρνητική προγνωστική συσχέτιση της με το UMOD (Devuyst et al., 2022).

## 8.2 RNA βιοδείκτες

### 8.2.1 CircRNA

Το κυκλικό RNA αποτελεί ένα μακρύ μη κωδικοποιητικό RNA με ομοιοπολικούς κλειστούς βρόχους, το οποίο παρατηρείται στο κυτταρόπλασμα με ανθεκτικότητα στην εξωριβονουκλεάση. Επίσης ομαδοποιείται σε τρεις κατηγορίες το ecircRNA, το ciRNA και το ElciRNA. Το circRNA χαρακτηρίζεται ως ένα ικανός βιοδείκτης για την ανίχνευση παθολογίας στους νεφρούς, όπως το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, η οξεία νεφρική βλάβη, η διαβητική νεφροπάθεια και η νεφρίτιδα που προκαλείται από το συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο, αφού έχει παρατηρηθεί στις εκκρίσεις εξωσωμάτων των νεφρών. Ακόμα μπορεί να προσαρμόσει την κυτταρική απόπτωση, την διήθηση και τον μετασχηματισμό αποδίδοντας έναν διαγνωστικό και θεραπευτικό βιοδείκτη για τη νεφρική νόσο (Jin et al., 2020).

## 8.3 Πρωτεϊνικοί βιοδείκτες και πεπτίδια

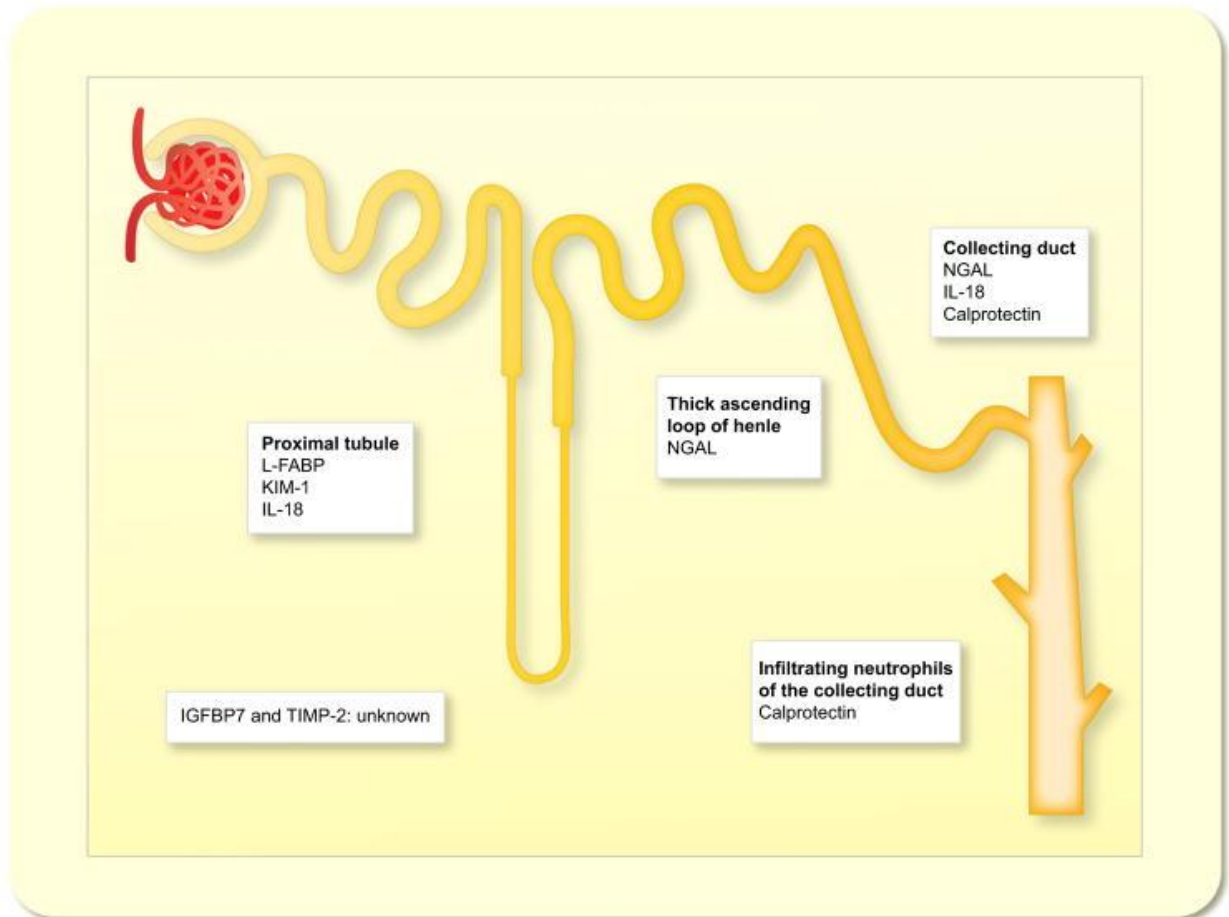
### 8.3.1 Αμινο-τελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου III (PIIINP)

Το προπεπτίδιο N-τερματικού προπεπτιδίου ορίζεται ως το τελευταίο πεπτίδιο του αμινοξέος 42kDa του προκολλαγόνου τύπου III. Η έκκριση του αφορά την παραγωγή και τη δημιουργία του κολλαγόνου τύπου III. Οι νεφροί σε καταστάσεις φυσιολογικής λειτουργίας κατέχουν μικρά ποσοστά κολλαγόνου, ενώ σε περιπτώσεις τραυματισμού ή δυσλειτουργίας οι ποσότητες αυτές αυξάνονται. Αποτέλεσμα αυτού είναι η αύξηση των PIIINP, τα οποία συνιστούν έναν διαγνωστικό βιοδείκτη για την νεφρική νόσο (Zhang & Parikh, 2019).

### 8.3.2 Λιποκαλίνη (NGAL)

Ορίζεται ως γλυκοπρωτεΐνη 25kDa, η οποία έχει άμεση σύνδεση με τη ζελατινάση στα ουδετερόφιλα (NGAL) και τη μεταλλοπρωτεϊνάση μήτρας-9 σε ανθρώπινα ουδετερόφιλα, ονομαζόμενη αλλιώς και λιποκαλίνη 2 (LCN2). Ανήκει στην οικογένεια λιποκαλίνης και συμμετέχει στη μετακίνηση υδρόφιλων ουσιών για τη διαφύλαξη της κυτταρικής ομοιόστασης. Η NGAL δεσμεύει και απομονώνει το σίδηρο διακόπτοντας την ανάπτυξη των βακτηρίων που τρέφονται από σίδηρο, προστατεύοντας τον οργανισμό από ξενιστές. Η έκφραση της σχετίζεται με τους πνεύμονες, τον γαστρεντερικό σωλήνα, το ήπαρ, τους νεφρούς και σε περιπτώσεις τραυματισμού σχηματίζεται στα επιθηλιακά κύτταρα ως αποτέλεσμα βλάβης, φλεγμονής και

νεοπλασματικής μετατροπής, αποτελώντας έναν ικανό διαγνωστικό βιοδείκτη για τη νεφρική νόσο (Εικόνα 8.1) (Zhang & Parikh, 2019).



**Εικόνα 8.1** Περιοχές προέλευσης βιοδεικτών νεφρικής νόσου (Schrezenmeier et al., 2017).

### 8.3.3 Μόριο νεφρικής βλάβης (KIM-1)

Είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη τύπου 1, ονομάζεται μόριο νεφρικής βλάβης 1 ή αλλιώς ανοσοσφαιρίνη T, έχοντας τμήματα ανοσοσφαιρίνης και βλεννίνης, αποτελείται από την πρωτεΐνη-1 (TIM-1) και τον κυτταρικό υποδοχέα 1 του ιού της ηπατίτιδας. Η έκφραση της σε φυσιολογικές συνθήκες πραγματοποιείται στα νεφρά, όμως σε περιπτώσεις ισχαιμικών τραυματισμών παρατηρείται στα εγγύς σωληνοειδή κύτταρα. Οι τιμές της KIM-1 αυξάνονται σε περιπτώσεις βλάβης και την καθιστούν έναν διαγνωστικό και προγνωστικό βιοδείκτη, αφού έχει συσχετιστεί και με την νεφρική αποκατάσταση. Η χρήση του πραγματοποιείται και σε ζώα ή ζωικά μοντέλα με παρόμοιες ιδιότητες και υψηλή εξειδίκευση (Εικόνα 8.1) (Zhang & Parikh, 2019).

#### 8.3.4 Πρωτεΐνη δέσμησης ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα 7 (IGFBP-7), Ιστικός αναστολέας των μεταλλοπρωτεϊνών-2 (TIMP-2)

Η ινσουλινοειδής πρωτεΐνη δέσμησης αυξητικού παράγοντα 7 και ο αναστολέας ιστού των μεταλλοπρωτεϊνών-2 αποτελούν αναστολείς του κυτταρικού κύκλου. Σε περιπτώσεις σωληναριακής βλάβης, η οποία αφορά την έκκριση πρωτεϊνών στην κυκλοφορία, το IGFBP-7 και το TIMP-2 αποτρέπουν τα πρωτεϊνικά σύμπλοκα κινάσης να δράσουν με τη βοήθεια της κυκλίνης, η οποία αποτελεί μια ρυθμιστική πρωτεΐνη, προκαλώντας παύση του κυτταρικού κύκλου στην περίοδο G1, καθορίζοντας τους ως βιοδείκτες για την κλινική πορεία της νεφρικής νόσου (Εικόνα 8.1) (Zhang & Parikh, 2019).

#### 8.3.5 Μικροσφαιρίνη

Η μικροσφαιρίνη α1Μ αποτελεί μια μικρού μοριακού βάρους γλυκοπρωτεΐνη 27-30kDa και ανήκει στην οικογένεια της λιποκαλίνης. Η σύνθεση της πραγματοποιείται στο ήπαρ και παρατηρείται σε δύο μορφές, την φυσική της μορφή ή ένα σύμπλοκο με την ανοσοσφαιρίνη Α. Η μικροσφαιρίνη χρησιμοποιείται και αφομοιώνεται στο εγγύς σωληνάριο, αποτέλεσμα αυτού είναι σε καταστάσεις τραυματισμού ή μη φυσιολογικής λειτουργίας τα ποσοστά της στα ούρα να αυξάνονται. Οι καθορισμένες τιμές pH που λαμβάνει η μικροσφαιρίνη την καθιστούν έναν βιοδείκτη με σταθερότητα για την νεφρική νόσο και τις βλάβες των σωληναρίων (Zhang & Parikh, 2019).

#### 8.3.6 Ιντερλευκίνη-18

Είναι μια κυτοκίνη 24kDa και ανήκει στην οικογένεια ιντερλευκίνης-1. Η ιντερλευκίνη-18 διασπάται από την κασπάση-1 των νεφρικών σωληναρίων και μακροφάγων, όπου και εκκρίνεται στον οργανισμό. Έρευνες έχουν δείξει την ικανότητα της ιντερλευκίνης στη βελτίωση της νεφρικής νόσου (Εικόνα 8.1) (Schrezenmeier et al., 2017; Zhang & Parikh, 2019).

#### 8.3.7 Παράγοντας νέκρωσης όγκων TNFα

Οι διαλυτοί υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων TNFα αποτελούν ενδείξεις μειωμένου βαθμού φλεγμονής. Ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων TNF και είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες τύπου 1. Η δράση των υποδοχέων, αφορά τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις και τα



αυξημένα επίπεδα τους συνδέονται με την αρνητική κλινική πορεία της νόσου (Zhang & Parikh, 2019).

#### 8.3.8 Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF)

Ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας αποτελεί μια σφαιρική πρωτεΐνη, η οποία παράγεται στους νεφρούς, ωστόσο έχει παρατηρηθεί σε ιστούς και σωματικά υγρά, όπως στα ούρα, στο σάλιο, στις παρωτίδες, στο γάλα, στα δάκρυα και σε μικρή ποσότητα στο πλάσμα. Η βασική πηγή του EGF αίματος είναι τα αιμοπετάλια, όπου οι τιμές τους αυξάνονται σταδιακά κατά τη πήξη του αίματος. Η δραστηριοποίηση του EGF στους νεφρούς σχετίζεται με την προσαρμογή του κυτταρικού μεταβολισμού και της σπειραματικής αιμοδυναμικής, τη μορφοποίηση της κυτταρικής ανάπτυξης και τη νεφρική επαναφορά σε περιπτώσεις βλάβης. Πιο συγκεκριμένα οι αυξημένες τιμές EGF συνδέονται με θετική προγνωστική αξία για την αποκατάσταση της δυσλειτουργίας, ενώ οι μειωμένες τιμές συνδέονται με αρνητική πρόγνωση ως αποτέλεσμα ίνωσης, σωληναριακής βλάβης και νεφρικής νόσου. Η εφαρμογή του EGF πραγματοποιείται με παρόμοιους μηχανισμούς σε ζώα ή ζωικά μοντέλα (Cortvrindt et al., 2022).

#### 8.3.9 Αυτοφθορισμός δέρματος (SAF), Τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGEs)

Τα τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) είναι ενεργητικά διασταυρούμενα μέλη που ενισχύουν την παθογένεση. Χαρακτηριστικό μερικών AGEs αποτελεί η δυνατότητα φθορισμού τους, επομένως για τον υπολογισμό του πληθυσμού τους έγινε χρήση της μη επεμβατικής μεθόδου αυτοφθορισμού του δέρματος (SAF). Η απέκκριση των AGEs πραγματοποιείται και στους νεφρούς, με αποτέλεσμα όταν υπάρχει μείωση της λειτουργικότητας των νεφρών η συσσώρευση των AGEs να αυξάνεται. Πραγματοποιήθηκε έρευνα όπου συμμετείχαν 109 ασθενείς και μάρτυρες για τις τιμές του φθορισμού δέρματος μετά από αιμοκάθαρση. Τα ποσοστά του SAF ήταν 2,4 φορές μεγαλύτερα στους ασθενείς από ότι στους μάρτυρες και τελικά μετά από 3 χρόνια το 39% των συμμετεχόντων είχαν καταλήξει με αποτέλεσμα το SAF να οριστεί ως ένας ανεξάρτητος βιοδείκτης για τη θνησιμότητα για όλες τις αιτίες (Viramontes & Taal, 2019).

#### 8.3.10 Πρωτεΐνη δέσμησης λιπαρών οξέων ηπατικού τύπου (L-FABP)

Η πρωτεΐνη δέσμησης λιπαρών οξέων 14kDa τύπου ανθρώπινου ήπατος παρατηρείται στο φυσιολογικό αλλά και παθολογικό νεφρικό σύστημα. Η έκφραση της πραγματοποιείται στο

ήπαρ, στο έντερο, στο στομάχι, στους πνεύμονες και στους νεφρούς. Η L-FABP δεσμεύει τα λιπαρά οξέα και τα μετακινεί στα μιτοχόνδρια για τον μεταβολισμό τους και την απελευθέρωση ενέργειας στα σωληνοειδή επιθηλιακά κύτταρα. Ωστόσο η σχέση της L-FABP με τα παράγωγα υπεροξειδωσής επιφέρει την έκκριση των λιπαρών οξέων στα ούρα. Η συσσώρευση λιπαρών οξέων προκαλεί αύξηση του φορτίου στο εγγύς σωληνάριο και τελικά πρωτεϊνουρία, η οποία αποτελεί καθοριστικό παράγοντα νεφροπάθειας. Η L-FABP ορίζεται ως ένας προγνωστικός βιοδείκτης στη νεφρική νόσο (Εικόνα 8.1) (Xu et al., 2015; David et al., 2017).

### 8.3.11 Καλπροτεκτίνη

Αποτελεί ένα ετεροδιμερές 24kDa, το οποίο διαχωρίζεται σε δύο μονομερή το S100A8 και το S100A9. χαρακτηρίζεται ως αντιμικροβιακή πρωτεΐνη που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων. Η βασική δραστηριότητα της σχετίζεται με την παράλληλη επίδραση με τον κυτταροσκελετό και η έκκριση της όταν πραγματοποιείται από ανοσοκύτταρα αφορά την επικινδυνότητα. Η σχέση της καλπροτεκτίνης με τη νεφροπάθεια σχετίζεται με την παραγωγή των μονομερών της από τα κύτταρα του νεφρικού πόρου και την προσέλκυση μονοκυττάρων φλεγμονής. Διεξάχθηκε έρευνα για τις ποσότητες καλπροτεκτίνης στα ούρα ατόμων με νεφρική νόσο και απέδωσε 36 φορές διαφοροποιημένη αύξηση, εκδηλώνοντας τον χαρακτηρισμό της ως έναν βιοδείκτη με αρνητική προγνωστική αξία (Εικόνα 8.1) (Schrezenmeier et al., 2017).

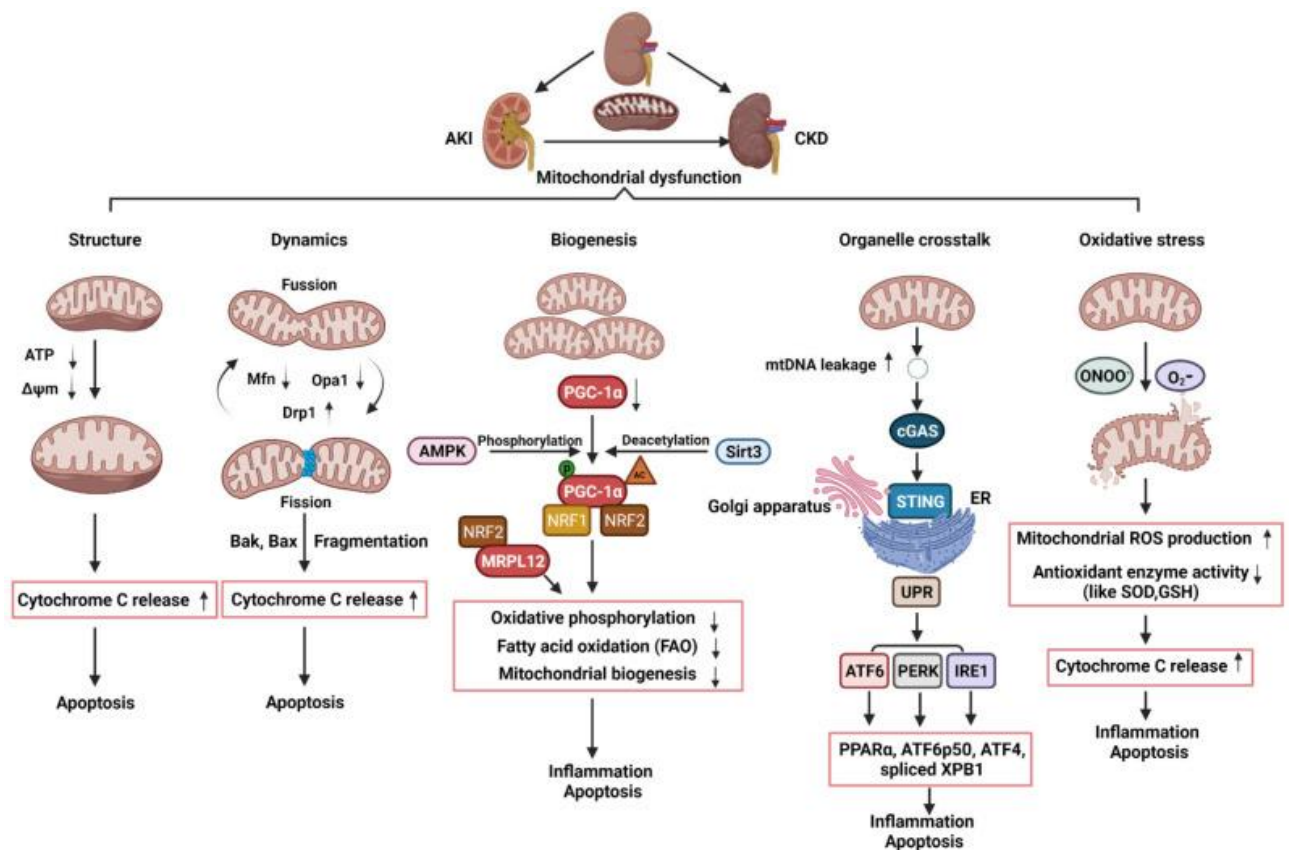
## 8.4 Κυτταρικοί βιοδείκτες

### 8.4.1 Ποδοκύτταρα

Μορφολογικά αποτελούν σπειραματικό αγγειακό βρόχο και λειτουργικά προσαρμόζουν τη σπειραματική διήθηση και επιδρούν στην ανοσολογική και φλεγμονώδη απόκριση. Η κύρια δράση τους αφορά τη διατήρηση της λειτουργίας των νεφρών σε φυσιολογικές συνθήκες και η βλάβη τους σχετίζεται με τις νεφροπάθειες. Η αποβολή κυτταρικών θραυσμάτων λόγω τραυματισμού των ποδοκυττάρων και οι μεταλλάξεις γονιδίων που συνδέονται με αυτά προκαλούν παθογένεση, η συσχέτιση όμως αυτή τα καθιστά ως ικανούς βιοδείκτες για την νεφρική νόσο. Ακόμα τα συστατικά των ποδοκυττάρων, όπως η νεφρίνη, η ποδοκίνη και η ποδοπλανίνη αποτελούν και εκείνα αυτόνομους βιοδείκτες της νεφροπάθειας. Σε τελική ανάλυση τα θραύσματα των ποδοκυττάρων, τα συστατικά τους και οι μεταλλάξεις που σχετίζονται με αυτά συνιστούν βιοδείκτες για την διάγνωση και την παρακολούθηση της πορείας της νεφρικής νόσου (Zeng & Szeto, 2021).

### 8.4.2 Μιτοχόνδρια

Ορίζονται ως ετερογενή και ενεργητικά οργανίδια και συμμετέχουν στη δημιουργία τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), η οποία αποδίδει ενέργεια για τις λειτουργίες των νεφρών, στη μεταβολική προσαρμογή, στη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), στη θερμογένεση, στην ομοιόσταση ασβεστίου και στην κυτταρική διαφοροποίηση και απόπτωση. Οι τραυματισμοί και οι βλάβες των μιτοχονδρίων σχετίζονται με διάφορες νόσους (Εικόνα 8.2). Οι νεφροί ως όργανα με αυξημένες ανάγκες για ενέργεια περιέχουν μεγάλο αριθμό μιτοχονδρίων, γι' αυτό βλάβες των μιτοχονδρίων προκαλούν σωληναριακό τραυματισμό, κυστική νεφρική νόσο, ποδοκυτταροπάθεια και νεφρικά σύνδρομα. Τα δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια εκκρίνουν βλαβερά μόρια, όπως το ROS, το mtDNA και η καρδιολιπίνη, τα οποία ενεργοποιούν υποδοχείς τύπου NOD (NLRs) και αυξάνουν τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και τις χημειοκίνες, προκαλώντας επικίνδυνους νεφρικούς τραυματισμούς, οξειδωτικό στρες και δυσκολία στην επιδιόρθωση των τραυματισμένων ιστών με αποτέλεσμα την απόπτωση των κυττάρων. Σε τελική ανάλυση οι λειτουργίες των μιτοχονδρίων διακρίνονται ως ικανοί βιοδείκτες για την εξέλιξη της πορείας της νεφρικής νόσου με αρνητική προγνωστική αξία (Zhang et al., 2021).



Εικόνα 8.2. Παθογένεση των λειτουργικών μηχανισμών λόγω μιτοχονδριακής βλάβης (Zhang et al., 2021).

## 8.5 Βιοδείκτες στα ούρα

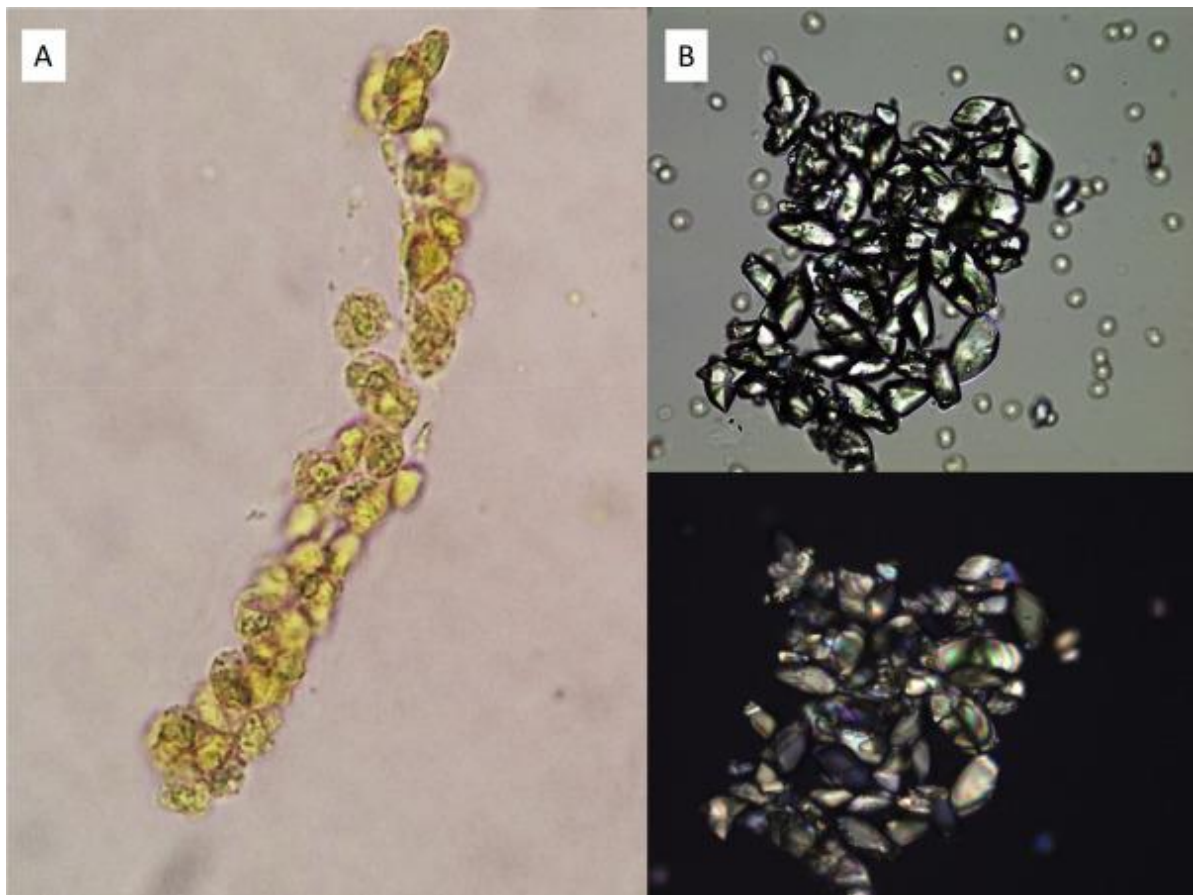
### 8.5.1 Ίζημα ούρων

Η ανάλυση και η παρακολούθηση του ιζήματος των ούρων αποδίδει πληροφορίες για την πορεία της νόσου. Το ίζημα διαχωρίζεται σε κατηγορίες ανάλογα την μορφολογία του (Εικόνα 8.3). Τις κύριες κατηγορίες του αποτελούν τα κύτταρα, τα εκμαγεία και οι κρύσταλλοι.

- ❖ **Κύτταρα:** Στην κατηγορία των κυττάρων υπάρχουν τα ερυθροκύτταρα, τα οποία είναι μικρά και δεν έχουν πυρήνα. Τα λευκοκύτταρα, τα οποία παρατηρούνται στα ούρα. Τα ουδετερόφιλα, που είναι στρογγυλά, κοκκώδη και έχουν πυρήνα με λοβούς. Τα ηωσινόφιλα, τα οποία έχουν δίλοβο πυρήνα και κόκκους που διαχέονται στο κυτταρόπλασμα. Τέλος τα λεμφοκύτταρα που είναι από τα μικρότερα κύτταρα και γίνονται εμφανή μόνο με χρώση.
- ❖ **RTECs και εκμαγεία:** Τα RTECs έχουν στρογγυλή προς ωοειδή μορφή και μεγάλο κεντρικό πυρήνα. Τα εκμαγεία είναι δομές που έχουν κυλινδρική μορφολογία, αποτελούνται από βλεννοπρωτεΐνη και παρατηρούνται στα απομονωμένα σωληνοειδή τμήματα αποδίδοντας μια τοξική ή ισχαιμική βλάβη. Ακόμα τα εκμαγεία διαχωρίζονται στα ακυτταρικά, στα

κοκκώδη ή κηρώδη ανάλογα με την σύνθεση τους και σε εκείνα που συμπεριλαμβάνουν διαφορετικά ήδη κυττάρων.

- ❖ Κρύσταλλοι: Η δημιουργία των κρυστάλλων σχετίζεται με το pH, το οποίο αποδίδει τις απαραίτητες πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά τους. Οι κρύσταλλοι εμφανίζουν πολλαπλά χρώματα, αμφίδρομη υπό πόλωση, αποτελούν ένδειξη υπερκορεσμού των ούρων και η παραγωγή τους αφορά την κληρονομικότητα ή την έκθεση σε φάρμακα (Cavanaugh & Perazella, 2019).



**Εικόνα 8.3** Ίζημα ούρων: Α-Λευκά αιμοσφαίρια, Β-Κρύσταλλοι (μαύρο πλαίσιο εμφάνιση πολλαπλών χρωμάτων και υπό πόλωση) (Cavanaugh & Perazella, 2019).

### 8.5.2 Ουρικό οξύ

Αποτελεί το τελικό προϊόν της οξείδωσης του μεταβολισμού των πουρινών με απέκκριση στους νεφρούς και συνδέεται με μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Πραγματοποιήθηκε έρευνα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, όπου αποδόθηκε μια αναλογική σχέση μεταξύ ουρικού οξέος και συστολικής πίεσης και αντιστρόφως ανάλογη με τη διαστολική πίεση. Λόγω της συσχέτισης αυτής το ουρικό οξύ για τους ανθρώπους, αλλά και για τα ζώα συνδέθηκε

αντιστρόφως ανάλογα με την ενδοθηλιακή λειτουργία με αποτέλεσμα την αρτηριακή πάχυνση και τη μείωση της αγγειοδιαστολής, αιτίες που σχετίζονται με την παθολογία των νεφρών. Συμπληρωματικά το ουρικό οξύ συνδέεται με τη νεφρική νόσο και μέσω της φρουκτόζης. Η έκφραση της φρουκτοκινάσης πραγματοποιείται στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο και στο ήπαρ. Ο μεταβολισμός της φρουκτόζης και η παραγωγή φρουκτοκινάσης, έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή οξειδωτικών και ουρικού οξέος, το οποίο είναι υπεύθυνο για τον τραυματισμό των σωληναρίων. Συμπερασματικά το ουρικό οξύ για ανθρώπους και ζώα ή ζωικά μοντέλα ορίζεται ως ένας αρνητικός προγνωστικός δείκτης για την ενδοθηλιακή λειτουργία, την υπέρταση και την νεφρική νόσο (Giordano et al., 2015).

## **8.6 Βιοδείκτες ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR)**

Η κύρια μέθοδος αξιολόγησης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης υπολογίζει τον τρόπο φιλτραρίσματος της κρεατινίνης του ορού από τους νεφρούς και αυτό αποτελεί την βέλτιστη και αποτελεσματικότερη μέτρηση του. Ωστόσο ως μία εξίσου αποδοτική μέτρηση αποτελεί και η κυστατίνη C ορού, η οποία ορίζεται ως εναλλακτικός τρόπος υπολογισμού του GFR. Ο τύπος υπολογισμού του ρυθμού σπειραματικής διήθησης φιλτραρίσματος κρεατινίνης υπολογίζεται ως  $CCr = UCr \times V / PCr$ , όπου  $CCr$ -κάθαρση κρεατινίνης,  $UCr$ -συγκέντρωση κρεατινίνης στο δείγμα ούρων,  $V$ -ρυθμός ροής ούρων,  $PCr$ - συγκέντρωση κρεατινίνης στο πλάσμα.

### 8.6.1 Κρεατινίνη

Ορίζεται ως ένα μη ενζυμικό μεταβολικό παράγωγο της κρεατίνης και της φωσφοκρεατίνης, που παράγεται από τον σκελετικό μυϊκό ιστό. Μορφολογικά είναι ένα μικρό μόριο, το οποίο κινείται και φιλτράρεται χωρίς περιορισμούς από το σπείραμα. Η έκκριση του πραγματοποιείται από το εγγύς σωληνάριο και είναι δείκτης αρνητικής προόδου που σχετίζεται αναλογικά με τη νεφρική ανεπάρκεια (Huidobro et al., 2018).

### 8.6.2 Κυστατίνη C

Αποτελεί μια πρωτεΐνη αναστολέα της κυστεϊνικής πρωτεϊνάσης 13-kDa. Η παραγωγή της πραγματοποιείται από όλα τα κύτταρα με πυρήνα, ακόμα η ελεύθερη μορφή της φιλτράρεται από τους νεφρούς και καταβολίζεται από το εγγύς σωληνάριο με μικρή απέκκριση στα ούρα. Η

δραστηριοποίηση της στους νεφρούς την συνιστά ως έναν προγνωστικό βιοδείκτη με αρνητική αξία (Benoit et al., 2020).

<b><u>Καρδιακοί Βιοδείκτες</u></b>	<b><u>Νεφρικοί Βιοδείκτες</u></b>
DNA χωρίς κύτταρα (cfDNA)	Γονίδιο ουρομοντουλίνης (UMOD)
MicroRNAs (miRNAs)	CircRNA
NT-proBNP	PIIINP
BNP	NGAL
MR-proANP	KIM-1
Τροπονίνη	IGFBP-7 & TIMP-2
H-FABP	Μικροσφαιρίνη
Γαλεκτίνη	Ιντερλευκίνη-18
GDF-15	TNF $\alpha$
NGAL	EGF
KIM-1	AGEs
CysC	L-FABP
CA125	Καλπροτεκτίνη
Νεοπτερίνη	Ποδοκύτταρα
ST2	Μιτοχόνδρια
Παραθορμόνη (PTH)	Ίζημα ούρων
Νάτριο ούρων	Ουρικό οξύ
Αλβουμίνη ούρων	Κρεατινίνη
Καρδιακός Ρυθμός (HR)	Κυστατίνη C

**Πίνακας 8.4** Βιοδείκτες καρδιακής ανεπάρκειας και νεφρικής νόσου. Με ανοιχτό μπλε απεικονίζονται οι κοινοί βιοδείκτες για ανθρώπους και ζώα και με σκούρο μπλε οι κοινοί βιοδείκτες και για τα δύο νοσήματα.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά η καρδιακή ανεπάρκεια και η νεφρική νόσος αποτελούν νοσήματα με αυξημένο ενδιαφέρον για τη δημόσια υγεία, γιατί επηρεάζει τους ανθρώπους και τα ζώα με αυξημένα ποσοστά σε παγκόσμιο επίπεδο. Η παθοφυσιολογία τους αφορά πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς ή δυσλειτουργίες που επηρεάζουν τις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού. Σύμφωνα με τους μηχανισμούς που αναλύθηκαν στα επιμέρους κεφάλαια αποτυπώνονται οι ομοιότητες στη γένεση και εξέλιξη των νοσημάτων σε ανθρώπους και ζώα στο πλαίσιο της ενιαίας υγείας. Οι συνεχώς αναπτυσσόμενοι βιοδείκτες συνιστούν καινοτόμες, ευέλικτες, ευαίσθητες και άμεσες μεθόδους με υψηλή εξειδίκευση για την έγκυρη διάγνωση και πρόγνωση των νοσημάτων. Η εύρεση και η χρήση τους συνιστούν βασικό εργαλείο της δημόσιας και ενιαίας υγείας, για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας και της νεφρικής νόσου σε ανθρώπους και ζώα. Τελικά οι βιοδείκτες μας επιτρέπουν τη διάγνωση και την παρακολούθηση των βιολογικών συστημάτων και την έγκυρη και μη επεμβατική κλινική διαχείριση τους.



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adams, K., Felker, M., Fraij, G., Patterson, H., O'Connor, C., 2010, Biomarker guided therapy for heart failure: focus on natriuretic peptides. *Heart Failure Reviews*, 15, 351–370.
- Bacmeister, L., Schwarzl, M., Warnke, S., Stoffers, B., Blankenberg, S., Westermann, D., Lindner, D., 2019, Inflammation, and fibrosis in murine models of heart failure. *Basic Research Cardiology*, 114, 19.
- Baman, J., Ahmad, F., 2020, Heart Failure. *Journal of the American Medical Association*, 324, 1015.
- Benoit, S., Ciccia, E., Devarajan, P., 2020, Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert review of molecular diagnostics*, 20,1019-1026.
- Blawas, AM., Ware, KE., Schmaltz, E., Zheng, L., Spruance, J., Allen, AS., West, N., Devos, N., Corcoran, DL., Nowacek, DP., Eward, WC., Fahlman, A., Somarelli, JA., 2021, An integrated comparative physiology and molecular approach pinpoints mediators of breath-hold capacity in dolphins. *Evolution Medicine & Public Health*, 9, 420-430.
- Bonagura, JD., Visser, LC., 2022, Echocardiographic assessment of dilated cardiomyopathy in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 40,15-50.
- Bongartz, L., Braam, B., Gaillard, C., Cramer, M. & Goldschmeding, R., Verhaar, M., Doevendans, P., Joles, J., 2012, Target organ cross talk in cardiorenal syndrome: animal models. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 303, 9.
- Brown, C., Elliott, J., Schmiedt, C., Brown, S., 2016, Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogeneses. *Veterinary Pathology*, 53, 309-326.
- Cacaci, M., Lelli, RC., 2017, Veterinary Public Health in Italy: From Healthy Animals to Healthy Food, Contribution to Improve Economy in Developing Countries. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1057, 63-72
- Califf, R. 2018, Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine*, 243, 213–221.
- Castiglione, V., Aimo, A., Vergaro, G., Saccaro, L., Passino, C., Emdin, M., 2022, Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Failure Reviews*, 27, 625-643.

- Cavanaugh, C., Perazella, M., 2019, Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*, 73, 258-272.
- Chen, H., Dunaevich, A., Apfelbaum, N., Kuzi, S., Mazaki-Tovi, M., Aroch, I., Segev, G., 2020, Acute on chronic kidney disease in cats: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *Journal of veterinary internal medicine*, 34, 1496-1506.
- Conway, S., Wong, H., 2020, Biomarker Panels in Critical Care. *Crit Care Clin*, 36, 89-104.
- Cortvrindt, C., Speeckaert, R., Delanghe, J.R., Speeckaert, M., 2022, Urinary Epidermal Growth Factor: A Promising “Next Generation” Biomarker in Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*, 53, 372-387.
- Crnko, S., Printezi, M., Jansen, T., Leiteris, L., Meer, M., Schutte, H., Faassen, M., Pré, B., Jonge, N., Asselbergs, F., Gaillard, C., Kemperman, H., Doevendans, P., Sluijter, J., Laake, L., 2020, Prognostic biomarker soluble ST2 exhibits diurnal variation in chronic heart failure patients. *ESC Heart Failure*, 7, 1224-1233.
- Cummings, J., Ward, T., Greystoke, A., Ranson, M., Dive, C., 2009, Biomarker method validation in anticancer drug development. *British Journal of Pharmacology*, 153, 646-656.
- David, Y., Gaitonde, MD., David, L., Cook, MD., Rivera, MD., 2017, Chronic Kidney Disease: Detection and Evaluation. *American Family Physician*, 96, 776-783.
- Devaux, Y., 2020, Cardiomyocyte-Specific Cell-Free DNA as a Heart Failure Biomarker?. *Canadian Journal of Cardiology*, 36, 807-808.
- Devuyst, O., Bochud, M., Olinger, E., 2022, UMOD and the architecture of kidney disease. *Pflügers Archiv : European journal of physiology*, 474, 771-781.
- Dogheim, GM., Amralla, MT., Werida, RH., 2022, Role of neopterin as an inflammatory biomarker in congestive heart failure with insights on effect of drug therapies on its level. *Inflammopharmacology*, 30, 1617-1622.
- Dong, R., Zhang, M., Hu, Q., Zheng, S., Soh, A., Zheng, Y., Yuan, H., 2018, Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *International journal of molecular medicine*, 41, 599-614.

- Duann, P., Lin, PH., 2017, Mitochondria Damage and Kidney Disease. *Advances in experimental medicine and biology*, 982, 529-551.
- Endo, K., Naito, Y., Ji, X., Nakanishi, M., Noguchi, T., Goto, Y., Nonogi, H., Ma, X., Weng, HC., Hirokawa, G., Asada, T., Kakinoki, S., Yamaoka, T., Fukushima, Y., Iwai, N., 2013, MicroRNA 210 as a Biomarker for Congestive Heart Failure. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 36, 48-54.
- Ferasin, L., DeFrancesco, T., 2015, Management of acute heart failure in cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, 173-189.
- Gaggin, H., Januzzi, J., 2013, Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1832, 2442-2450.
- Gandhi, S., Myers, R.B.H., 2013, Can parathyroid hormone be used as a biomarker for heart failure?. *Heart Failure Reviews*, 18, 465–473.
- Ghazwan, S., Al-Khazaali, A., Rohit, A., 2017, Heart Rate As a Biomarker in Heart Failure: Role of Heart Rate Lowering Agents. *American Journal of Therapeutics*, 24, 532-539.
- Giordano, C., Karasik, O., King-Morris, K., Asmar, A., 2015, Uric Acid as a Marker of Kidney Disease: Review of the Current Literature. *Disease Markers*, 382918.
- Goossens, N., Nakagawa, S., Sun, X., Hoshida, S., 2015, Cancer biomarker discovery and validation. *Translational cancer research*, 4, 256-269.
- Han, X., Zhang, S., Chen, Z., Adhikari, BK., Zhang, Y., Zhang, J., Sun, J., Wang, Y., 2020, Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. *Clinica Chimica Acta*, 510, 298-310.
- Hezzell, M., Foster, J., Oyama, M., Buch, J., Farace, G., Quinn, J., Yerramilli, M., 2020, Measurements of echocardiographic indices and biomarkers of kidney injury in dogs with chronic kidney disease. *The Veterinary Journal*, 255, 105420.
- Huber, C., Friede, T., Stingl, J., 2022, Classification of Companion Diagnostics: A New Framework for Biomarker-Driven Patient Selection. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 56, 244-254.
- Huidobro, J., Tagle, R., Guzmán, A., 2018, Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. *Revista médica de Chile*, 146, 3.

- Jin, J., Sun, H., Shi, C., Yang, H., Wu, Y., Li, W., Dong, YH., Cai, L., Meng, XM., 2020, Circular RNA in renal diseases. *Journal of cellular and molecular medicine*, 24, 6523-6533.
- Johnson, JG., Watson, MK., 2020, Diseases of the Reptile Renal System. *The Veterinary Clinics of North America Exotic Animal Practice*, 23, 115-129.
- Kim, J., Kim, WT., Kim, WJ., 2020, Advances in urinary biomarker discovery in urological research. *Investigative and clinical urology*, 61, 8-22.
- Kongtasai, T., Paepe, D., Meyer, E., Mortier, F., Marynissen, S., Stammeleer, L., Defauw, P., Daminet, S., 2022, Renal biomarkers in cats: A review of the current status in chronic kidney disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 36, 379-396.
- Levey, A., Coresh, J., 2012, Chronic kidney disease. *The Lancet*, 379, 165-180.
- Levey, A., Eckardt, KU., Dorman, N., Christiansen, S., Hoorn, E., Ingelfinger, J., Inker, L., Levin, A., Mehrotra, R., Palevsky, P., Perazella, M., Tong, A., Allison, S., Bockenhauer, D., Briggs, J. & Bromberg, J., Davenport, A., Feldman, H., Fouque, D., Gansevoort, R., Gill, J., Greene, E., Hemmelgarn, B., Kretzler, M., Lambie, M., Lane, P., Laycock, J., Leventhal, S., Mittelman, M., Morrissey, P., Ostermann, M., Rees, L., Ronco, P., Schaefer, F., Russell, J., Vinck, C., Walsh, S., Weiner, D., Cheung, M., Jadoul, M., Winkelmayr, W., 2020, Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International*, 97, 1117-1129.
- Lotierzo, M., Dupuy, A., Kalmanovich, E., Roubille, F., Cristol, J., 2020, sST2 as a value-added biomarker in heart failure. *Clinica Chimica Acta*, 501, 120-130.
- Luis Fuentes, V., Abbott, J., Chetboul, V., Côté, E., Fox, P., Häggström, J., Kittleson, M., Schober, K., Stern, J., 2020, ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34, 1062-1077.
- Marwick, T., Amann, K., Bangalore, S., Cavalcante, J., Charytan, D., Craig, J., Gill, J., Hlatky, M., Jardine, A., Landmesser, U., Newby, K., Herzog, C., Cheung, M., Wheeler, D., Winkelmayr, W., Sarnak, M., Banerjee, D., Briguori, C., Chang, T., Chen, CL., deFilippi, C., Ding, X., Ferro, C., Gill, J., Gössl, M., Isbel, N., Ishii, H., Jardine, M., Kalra, P., Laufer, G., Lentine, K., Lobdell, K., Lok, C., London, G., Małyszko, J., Mark, P., Marwan, M., Nie, Y., Parfrey, P., Pecoits-Filho, R., Pilmore, H., Qunibi, W., Raggi, P.,

- Rattazzi, M., Rossignol, P., Ruturi, J., Sabanayagam, C., Shanahan, C., Shroff, G., Shroff, R., Webster, A., Weiner, D., Winther, S., Wiseman, A., Yip, A., Zarbock, A., 2019, Chronic kidney disease and valvular heart disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, 96, 836-849.
- Mosterd, A., Hoes, A., 2007, Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93, 1137-1146.
- Núñez, J., Espriella, R., Miñana, G., Santas, E., Llácer, P., Núñez, E., Palau, P., Bodí, V., Chorro, F., Sanchis, J., Lupón, J., Bayés-Genís, A., 2021, Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *European Journal of Heart Failure*, 23, 1445-1457.
- Parker, V., 2021, Nutritional Management for Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 51, 685-710.
- Parker-Graham, C., Clayton, LA., Mangus, LM., 2020, Amphibian Renal Disease. *The Veterinary Clinics of North America Exotic Animal Practice*, 23, 215-230.
- Savarese, G., Lund, LH., 2017, Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review*, 3, 7-11.
- Savarimuthu, S., Goel, P., Harky, A., 2022, Soluble ST2: a valuable prognostic marker in heart failure. *Heart Failure Reviews*, 27, 2155–2164.
- Sazgar, M., 2021, Kidney Disease and Epilepsy. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 30, 105651.
- Schrezenmeier, EV., Barasch, J., Budde, K., Westhoff, T., Schmidt-Ott, KM., 2017, Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. *Acta physiologica*, 219, 554-572.
- Schwinger, R., 2021, Pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 11, 263-276.
- Snipelisky, D., Chaudhry, SP., Stewart GC., 2019, The Many Faces of Heart Failure. *Cardiac electrophysiology clinics*, 11, 11-20.
- Stel, V., Brück, K., Fraser, S., Zoccali, C., Massy, K., Jager, K., 2017, International differences in chronic kidney disease prevalence: a key public health and epidemiologic research issue. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32, 129–135.

- Takashima, GK., Day, MJ., 2014, Setting the One Health Agenda and the Human–Companion Animal Bond. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11, 11110-11120.
- Tanai, E., Frantz, S., 2015, Pathophysiology of Heart Failure. *Comprehensive Physiology*, 6, 187-214.
- Varsha, S., Melvin, G., Elangovan, S., 2015, Utility of galectin-3 as a prognostic biomarker in heart failure: where do we stand?. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22, 1096–1110.
- Vegter, E., Meer, P., Windt, L., Pinto, Y., Voors, A., 2016, MicroRNAs in heart failure: from biomarker to target for therapy. *European Journal of Heart Failure*, 18, 457-468.
- Viramontes, D., Taal, M., 2019, Skin autofluorescence an emerging biomarker in persons with kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 28, 507-512.
- Walker, AL., DeFrancesco, TC., Bonagura, JD., Keene, BW., Meurs, KM., Tou, SP., Kurtz, K., Aona, B., Barron, L., McManamey, A., Robertson, J., Adin, DB., 2022, Association of diet with clinical outcomes in dogs with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure. *Journal of Veterinary Cardiology*, 40, 99-109.
- Wishart, D., Bartok, B., Oler, E., Liang, K., Budinski, Z., Berjanskii, M., Guo, A., Cao, X., Wilson, M., 2021, MarkerDB: an online database of molecular Biomarkers. *Nucleic Acids Research*, 49, D1259–D1267.
- Xu, Y., Xie, Y., Shao, X., Ni, Z., Mou, S., 2015, L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clinica Chimica Acta*, 445, 85-90.
- Yang, C., Wang, H., Zhao, X., Matsushita, K., Coresh, J., Zhang, L., Zhao, MH., 2020, CKD in China: Evolving Spectrum and Public Health Implications. *American Journal of Kidney Diseases*, 76, 258-264.
- Zeng, L., Szeto, C., 2021, Urinary podocyte markers in kidney diseases. *Clinica Chimica Acta*, 523, 315-324.
- Zhang, WR., Parikh, CR., 2019, Biomarkers of Acute and Chronic Kidney Disease. *Annual review of physiology*, 81, 309-333.
- Zhang, X., Agborbesong, E., Li, X., 2021, The Role of Mitochondria in Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease and Its Therapeutic Potential. *International journal of molecular sciences*, 22, 11253.

- Zhang, Y., Bauersachs, J., Langer, H., 2017, Immune mechanisms in heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 19, 1379-1389.
- Ziaecian, B., Fonarow, GC., 2016, Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, 13, 78-368.