

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ»**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΘΕΜΑ**

**Μελέτη της σχέσης των επιπέδων της Galectin-3  
με τη νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα της  
Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin  
σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ  
ΣΩΤΗΡΙΟΣ Θ. ΤΣΑΛΑΜΑΝΔΡΗΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2017**

## ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

### ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Σωτήριου Θ. Τσαλαμανδρή

#### Εξεταστική Επιτροπή

- **Κος Δημήτρης Τούσουλης, Καθηγητής, Επιβλέπων**
- **Κος Εμμανουήλ Βαβουρανάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής**
- **Κα. Ευαγγελία Κουσκούνη, Καθηγήτρια**

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της ...../...../.....για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ. Σωτήριου Θ. Τσαλαμανδρή, συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του κ. Σωτήριου Θ. Τσαλαμανδρή με τίτλο «**Μελέτη της σχέσης των επιπέδων της *Galectin-3* με τη νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα της *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια**» είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους ..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους ....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους ....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους ..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- **Δημήτριος Τούσουλης, Επιβλέπων** (Υπογραφή) \_\_\_\_\_
- **Εμμανουήλ Βαβουρανάκης,** (Υπογραφή) \_\_\_\_\_
- **Ευαγγελία Κουσκούνη,** (Υπογραφή) \_\_\_\_\_

Αφιερωμένο στους γονείς μου για την αμέριστη στήριξη,  
με περίσσεια πάντα πνευματικών αποθεμάτων...

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

*Η παρούσα εργασία αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ» του τμήματος της Ιατρικής Σχολής του ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ. Πριν την παρουσίαση των αποτελεσμάτων αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω ορισμένους από τους ανθρώπους που γνώρισα, συνεργάστηκα μαζί τους και έπαιξαν καθοριστικό ρόλο στην πραγματοποίησή της.*

*Θα ήθελα πρωτίστως να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Δημήτρη Τούσουλη για την πολύτιμη καθοδήγηση του, την εμπιστοσύνη και εκτίμηση που επί σειρά ετών μου έχει δείξει, τιμώντας με ως μέλος της ερευνητικής του ομάδας. Τις ευχαριστίες μου εκφράζω και στον Αναπληρωτή Καθηγητή Εμμανουήλ Βαβουρανάκη που δέχτηκε να είναι μέλος της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της μεταπτυχιακής εργασίας μου και που καθημερινά με συμβουλεύει και με καθοδηγεί στο κλινικό έργο που επιτελείται στην Α Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών, καθώς και στην υπεύθυνη του Μεταπτυχιακού προγράμματος, Καθηγήτρια Ευαγγελία Κουσκούνη που αποτελεί επίσης μέλος της τριμελούς επιτροπής της εργασίας μου, η συμβολή της οποίας για την ολοκλήρωσή της ήταν καθοριστική.*

*Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω τον διδάκτορα, καρδιολόγο και φίλο Ευάγγελο Οικονόμου ο οποίος με τα πλούσια πνευματικά προσόντα, την επιστημονική κατάρτιση και το ήθος του συνέβαλε ουσιαστικά στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας, όπως επίσης και τους καθηγητές του Μεταπτυχιακού προγράμματος που με υπομονή και επιστημονική συνέπεια μας καθοδήγησαν, λύνοντας κάθε μας απορία. Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στα στελέχη της ερευνητικής ομάδας του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών, για την ευγενική βοήθεια που μου προσέφεραν κατά την διαδικασία συγκέντρωσης και επεξεργασίας του μεγάλου όγκου των δεδομένων της εργασίας, χωρίς την ουσιαστική συνδρομή των οποίων η εργασία θα είχε παραμείνει απλώς μία ιδέα.*

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος.....	8 -
Εισαγωγή.....	9 -
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>12 -</b>
<b>1. Καρδιακή Ανεπάρκεια.....</b>	<b>13 -</b>
1.1 Ορισμός.....	13 -
1.2 Επιδημιολογία.....	14 -
1.3 Αιτιολογία.....	16 -
1.4 Λειτουργική ταξινόμηση και εξέλιξη της νόσου.....	18 -
1.5 Συμπτώματα και σημεία.....	20 -
1.6 Παθοφυσιολογία.....	21 -
1.6.2 Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.....	22 -
1.6.3 Δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας.....	24 -
1.7 Αντιρροπιστικοί μηχανισμοί.....	25 -
1.7.1 Μηχανισμός Frank-Starling.....	25 -
1.7.2 Νευροορμονική ενεργοποίηση.....	26 -
1.7.3 Αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας.....	28 -
1.7.4 Βιοδείκτες.....	29 -
1.7.5 Σύνοψη των αντιρροπιστικών μηχανισμών στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	30 -
1.8 Εκτίμηση του ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια.....	31 -
1.9 Θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.....	32 -
<b>2. Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος και Καρδιακή Ανεπάρκεια.....</b>	<b>34 -</b>
2.1 Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος.....	34 -
2.2 Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος και καρδιακή νόσος.....	35 -
2.3 Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	37 -
<b>3. Καρδιακή ανεπάρκεια και νεφρική δυσλειτουργία.....</b>	<b>39 -</b>
3.1 Εισαγωγή.....	39 -
3.2 Καρδιονεφρικό σύνδρομο.....	40 -
3.3 Επιδημιολογία του καρδιονεφρικού συνδρόμου.....	41 -
3.4 Κατάταξη του καρδιονεφρικού συνδρόμου.....	42 -
3.4.1 Οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο (Τύπος I).....	42 -
3.4.2 Χρόνιο καρδιονεφρικό σύνδρομο (Τύπος II).....	43 -
3.4.3 Οξύ νεφροκαρδιακό σύνδρομο (Τύπος III).....	43 -
3.4.4 Χρόνιο νεφροκαρδιακό σύνδρομο (Τύπος IV).....	44 -

3.4.5 Δευτεροπαθές καρδιονεφρικό σύνδρομο .....	- 44 -
3.5 Παθοφυσιολογία του καρδιονεφρικού συνδρόμου .....	- 45 -
3.5.1 Νευροορμονικό σύστημα .....	- 45 -
3.5.2 Αυξημένη φλεβική πίεση .....	- 46 -
3.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση .....	- 47 -
<b>4. Βιοδείκτες στην καρδιακή ανεπάρκεια .....</b>	<b>- 49 -</b>
4.1 Βιοδείκτες.....	- 49 -
4.2 Ιδανικά χαρακτηριστικά βιοδεικτών στην καρδιακή ανεπάρκεια .....	- 53 -
<b>5. Γκαλεκτίνη-3 .....</b>	<b>- 55 -</b>
5.1 Γενικά στοιχεία .....	- 55 -
5.2 Γκαλεκτίνη-3 και καρδιακή αναδιαμόρφωση.....	- 56 -
5.3 Γκαλεκτίνη-3 ως βιοδείκτης καρδιακής ανεπάρκειας .....	- 57 -
5.3.1 Προγνωστική αξία στο γενικό πληθυσμό .....	- 57 -
5.3.2 Προγνωστική αξία στην οξεία και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια .....	- 59 -
5.3.3 Διαγνωστική αξία της Γκαλεκτίνης-3 στην οξεία και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.....	- 60 -
5.3.4 Γκαλεκτίνη-3 - Καθοδηγώντας τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.....	- 60 -
5.3.5 Η Γκαλεκτίνη-3 ως θεραπευτικός στόχος στην καρδιακή ανεπάρκεια .....	- 62 -
<b>6. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocaline (NGAL) .....</b>	<b>- 64 -</b>
6.1 Γενικά στοιχεία .....	- 64 -
6.2 Το NGAL ως βιοδείκτης νεφρικής βλάβης .....	- 66 -
6.3 NGAL και καρδιαγγειακές παθήσεις.....	- 67 -
6.4 NGAL και καρδιακή ανεπάρκεια.....	- 68 -
6.4.1 Προγνωστική αξία του NGAL στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	- 69 -
6.4.2 Διαγνωστική αξία του NGAL στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	- 69 -
6.4.3 NGAL - Καθοδηγώντας τη θεραπεία στην καρδιακή ανεπάρκεια .....	- 69 -
6.4.4 Το NGAL ως θεραπευτικός στόχος στην καρδιακή ανεπάρκεια .....	- 70 -
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>- 71 -</b>
<b>Εισαγωγή .....</b>	<b>- 72 -</b>
<b>Σκοπός.....</b>	<b>- 73 -</b>
<b>Υλικό και Μέθοδος .....</b>	<b>- 73 -</b>
Πληθυσμός της μελέτης .....	- 73 -
Βιοχημικές μετρήσεις .....	- 75 -
Βιοθική .....	- 76 -
Στατιστική ανάλυση.....	- 77 -
<b>Αποτελέσματα .....</b>	<b>- 78 -</b>

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.....	- 78 -
Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα του NGAL .....	- 78 -
Συσχέτιση του NGAL με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά .....	- 78 -
Συσχέτιση του NGAL με τα κλινικά χαρακτηριστικά.....	- 79 -
Συσχέτιση του NGAL με τη νεφρική λειτουργία, τους δείκτες φλεγμονής, την υπερφόρτωση όγκου και τη νεφρική βλάβη. ....	- 79 -
Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3 .....	- 81 -
Συσχέτιση της Γκαλεκτίνης-3 με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά .....	- 81 -
Συσχέτιση της Γκαλεκτίνης-3 με τα κλινικά χαρακτηριστικά.....	- 81 -
Συσχέτιση της Γκαλεκτίνης-3 με τη νεφρική λειτουργία, τους δείκτες φλεγμονής, την υπερφόρτωση όγκου και τη νεφρική βλάβη. ....	- 82 -
<b>Συζήτηση</b> .....	- 84 -
Νεφρική λειτουργία και Γκαλεκτίνη-3.....	- 84 -
Το NGAL στην καρδιακή ανεπάρκεια .....	- 86 -
Γκαλεκτίνη-3 και κλινικό στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας .....	- 86 -
Γκαλεκτίνη-3 και άλλοι κλινικοί δείκτες στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	- 87 -
<b>Συμπεράσματα</b> .....	- 88 -
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	- 89 -
<b>ABSTRACT</b> .....	- 91 -
<b>Βιβλιογραφικές αναφορές</b> .....	- 92 -

# Πρόλογος

*Οι καρδιαγγειακές παθήσεις για πολλές δεκαετίες συνιστούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Η εξέλιξη της φαρμακευτικής και επεμβατικής θεραπείας στο τομέα αυτό έχει αυξήσει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών, με κόστος όμως την αύξηση της νοσηρότητας και των υποτροπών της νόσου. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι το καταληκτικό κλινικό σύνδρομο στο οποίο συνήθως οδηγείται η πλειοψηφία των καρδιαγγειακών παθήσεων, ενώ ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος αποτελεί συχνά το τελικό γεγονός σε αυτή τη κατηγορία ασθενών.*

*Πλήθος παρεμβάσεων και ερευνητικών μελετών στοχεύει στην πρόιμη διάγνωση και αποφυγή της περαιτέρω εξέλιξης της καρδιακής ανεπάρκειας σε μη αντιρροπούμενο, τελικό στάδιο. Μεταξύ αυτών, η αξία των βιοδεικτών έχει ήδη καταστεί αναμφισβήτητα χρήσιμη στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Ωστόσο, νεότεροι και ολοένα πιο ευαίσθητοι βιοδείκτες εμφανίζονται διαρκώς στο προσκήνιο, που η συνδυασμένη χρήση τους ίσως διαμορφώσει καλύτερα μοντέλα για την έγκαιρη διάγνωση, πρόγνωση αλλά και θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.*

*Σε αυτό το πλαίσιο, η παρούσα ερευνητική μελέτη στοχεύει να προσθέσει ένα ακόμα στοιχείο στην ερευνητική προσπάθεια που διεξάγεται στο τομέα αυτό, με τελικό στόχο την ενίσχυση της διαγνωστικής και θεραπευτικής φαρέτρας του κλινικού καρδιολόγου για αντιμετώπιση του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας.*



# Εισαγωγή

Το κλινικό σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας χαρακτηρίζεται από συμπτώματα και σημεία που οφείλονται σε δομικές ή λειτουργικές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου, που προοδευτικά οδηγούν σε μειωμένη καρδιακή παροχή ή/και σε αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις είτε στην ηρεμία είτε στην κόπωση. Ωστόσο, οι δομικές ή λειτουργικές αυτές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου μπορεί να εμφανίζονται πολύ πριν την εκδήλωση των συμπτωμάτων και των σημείων της καρδιακής ανεπάρκειας και η αναγνώρισή τους είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη και την σωστή αντιμετώπιση της νόσου [1, 2].

Η επίπτωση της νόσου κυμαίνεται σε 1-2% του ενήλικου πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ αυξάνεται σε >10% στις ηλικίες >70ετών [3, 4]. Μεταξύ των ατόμων ηλικίας >65ετών που καταφεύγουν σε νοσηλευτικά ιδρύματα με δύσπνοια στην άσκηση, το ένα έκτο περίπου αυτών πάσχουν από αδιάγνωστη καρδιακή ανεπάρκεια. Στατιστικά, ο κίνδυνος εκδήλωσης καρδιακής ανεπάρκειας στη διάρκεια της ζωής ενός ανθρώπου ηλικίας 55 ετών είναι 33% για τους άνδρες και 28% για τις γυναίκες [5-7].

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος είναι μια από τις κυριότερες αιτίες θανάτου στην Ευρώπη αλλά και παγκοσμίως. Μεγάλο μέρος των αιφνίδιων θανάτων οφείλεται σε καρδιαγγειακά αίτια, μεταξύ των οποίων από τις κυριότερες αιτίες αποτελεί η καρδιακή ανεπάρκεια, τόσο μέσω των αρρυθμιολογικών επιπλοκών της όσο και μέσω της εξέλιξης αυτής σε τελικού σταδίου, μη αντιρροπούμενη πλέον καρδιακή ανεπάρκεια. Συνεπώς γίνεται σαφής η αξία της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στην καρδιακή ανεπάρκεια, τόσο με φαρμακευτικές μεθόδους όσο και με εμφυτεύσιμες συσκευές πρόληψης.

Η δυνατότητα πρόγνωσης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια συνεισφέρει σημαντικά στους ίδιους, στις οικογένειές τους, αλλά και στους ιατρούς για την λήψη των καταλληλότερων θεραπευτικών αποφάσεων. Τα τελευταία χρόνια κάτι τέτοιο έχει καταστεί πιο εύκολο με την ανεύρεση πολυάριθμων προγνωστικών βιοδεικτών εξέλιξης της νόσου, που αν και η ακριβής κλινική τους χρησιμότητα παραμένει ασαφής, συνεισφέρουν σημαντικά στη διαμόρφωση προγνωστικών μοντέλων στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Είναι επίσης αναγνωρισμένο πως η καρδιακή νόσος πολλές φορές συνυπάρχει με νεφρική νόσο και πως οι ασθενείς με αυτές τις συννοσηρότητες έχουν υψηλότερο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας συνολικά, αλλά και πτωχότερη πρόγνωση. Η συνύπαρξη των δύο αυτών κλινικών καταστάσεων έχει πολλές φορές αμφίδρομη αιτιολογική σχέση που περιγράφεται με τον όρο καρδιονεφρικό σύνδρομο, που περιλαμβάνει πέντε διαφορετικούς τύπους. Ειδικότερα, με τον όρο αυτό περιγράφεται η κατάσταση κατά την οποία η δυσλειτουργία του ενός οργάνου οδηγεί σε δυσλειτουργία του άλλου οργάνου ή και αντίστροφα.

Οι βιοδείκτες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπεία, όχι μόνο της καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και της νεφρικής δυσλειτουργίας. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναγνωριστεί νεότεροι βιοδείκτες τόσο για την πρόωμη διάγνωση της νεφρικής βλάβης όσο και για την χρόνια παρακολούθηση αυτής.

Εκτός των καθιερωμένων καρδιακών και νεφρικών βιοδεικτών στο αίμα αλλά και στα ούρα, όπως η τροπονίνη, το BNP, η αλβουμίνη των ούρων και η κρεατινίνη, έχουν αναγνωριστεί και βρίσκονται υπό διαρκή μελέτη νεότεροι βιοδείκτες καρδιακής και νεφρικής δυσλειτουργίας. Μεταξύ αυτών ανήκουν η Γκαλεκτίνη-3 (Galectin-3) και η λιποκαλίνη της ζελατινάσης των ουδετεροφίλων (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin ή NGAL), δείκτες καρδιακής και νεφρικής δυσλειτουργίας αντίστοιχα. Αξία

των βιοδεικτών αυτών στην καρδιακή ανεπάρκεια έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης μελέτης τα τελευταία χρόνια, με στόχο την ανάδειξη της χρησιμότητάς τους στη διάγνωση, τη πρόγνωση και την παρακολούθηση της νόσου, αλλά και τη πιθανή αξία τους ως θεραπευτικό στόχο. Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί η μελέτη της συνδυασμένης χρησιμότητά τους σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με στόχο την πρωιμότερη αναγνώριση σημείων δυσμενέστερης εξέλιξης ή και της πρόγνωσης αυτών των ασθενών.

# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# 1. Καρδιακή Ανεπάρκεια

## 1.1 Ορισμός

Ο όρος καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) περιγράφει το σύνθετο εκείνο κλινικό σύνδρομο κατά το οποίο η καρδιά αδυνατεί να διατηρήσει την καρδιακή παροχή σε επίπεδα τέτοια ώστε να ικανοποιούνται οι μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού καθώς και να επιτυγχάνεται η φλεβική επιστροφή αίματος προς αυτήν από τους περιφερικούς ιστούς [8]. Η κατάσταση αυτή οφείλεται σε δομικές ή/και λειτουργικές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου που έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση χαρακτηριστικών συμπτωμάτων (δύσπνοια, κόπωση κ.α.) και σημείων (περιφερικά οιδήματα, αυξημένες φλεβικές πιέσεις κ.α.) που με την εξέλιξη της νόσου, προοδευτικά επιδεινώνονται.

Ωστόσο, πολύ πριν την εμφάνιση των κλινικών χαρακτηριστικών την νόσου οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν ευρήματα καρδιακής δυσλειτουργίας, όπως συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, που αποτελούν πρώιμες ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας. Η αναγνώριση των πρώιμων αυτών στοιχείων καρδιακής ανεπάρκειας είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθότι η έγκαιρη έναρξη θεραπείας φαίνεται ότι μπορεί να μειώσει τη θνητότητα σε ασθενείς με ασυμπτωματική συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας [1, 2].

Η ορολογία που έχει επικρατήσει για την περιγραφή της καρδιακής ανεπάρκειας στηρίζεται στον υπολογισμό του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ). Η περιγραφή αυτή περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ασθενών. Αυτούς που έχουν φυσιολογικό ΚΕΑΚ (συνήθως >50%), κατάσταση που παλαιότερα χαρακτηριζόταν παθοφυσιολογικά με τον όρο διαστολική δυσλειτουργία, ενώ πλέον περιγράφονται ως ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ. Οι ασθενείς με μειωμένο ΚΕΑΚ (συνήθως <40%), χαρακτηρίζονται ως ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο ΚΕΑΚ, ορολογία που

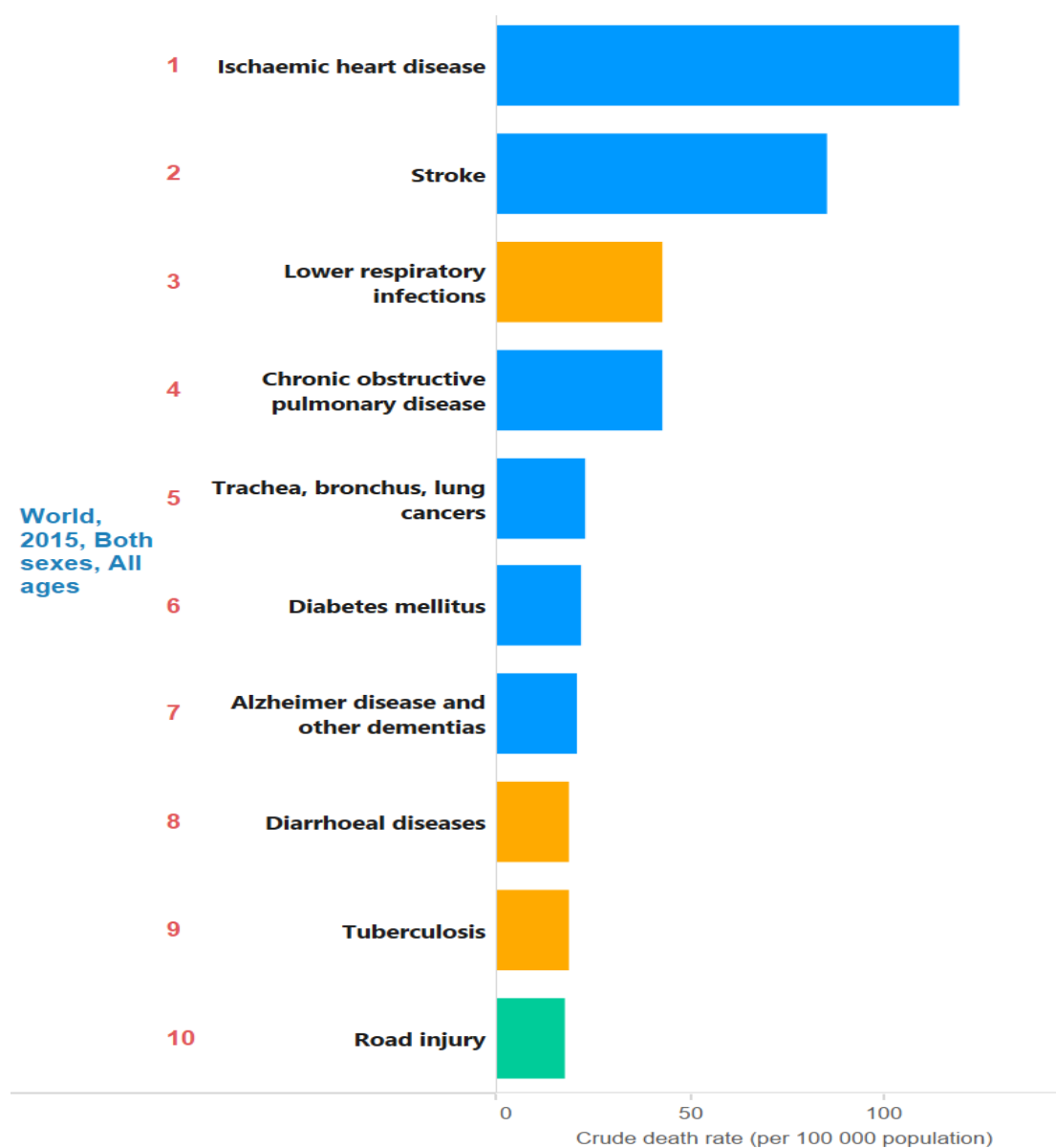
αντικατέστησε τον παθοφυσιολογικό ορισμό της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Τέλος, έχει αναγνωρισθεί, μια «γκρίζα ζώνη» του ΚΕΑΚ μεταξύ 40-49%, που πλέον χαρακτηρίζει του ασθενείς με ΚΑ και μετρίου βαθμού έκπτωση του ΚΕΑΚ, που παθοφυσιολογικά φαίνεται να έχουν στοιχεία τόσο συστολικής όσο και διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

## 1.2 Επιδημιολογία

Η επίπτωση της ΚΑ κυμαίνεται από 1 έως 2% του ενήλικου πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ αυξάνεται σε >10% στις ηλικίες >70 ετών [3, 4]. Μεταξύ των ατόμων ηλικίας >65ετών που καταφεύγουν σε νοσηλευτικά ιδρύματα με δύσπνοια στην άσκηση, το ένα έκτο περίπου αυτών πάσχουν από αδιάγνωστη καρδιακή ανεπάρκεια. Στατιστικά, ο κίνδυνος εκδήλωσης καρδιακής ανεπάρκειας στη διάρκεια της ζωής ενός ανθρώπου ηλικίας 55 ετών είναι 33% για τους άνδρες και 28% για τις γυναίκες [5-7].

Τα τελευταία 30 χρόνια, η εξέλιξη των θεραπευτικών παρεμβάσεων έχει βελτιώσει σημαντικά την επιβίωση, ενώ έχει μειώσει τις νοσηλείες των ασθενών με ΚΑ και μειωμένο ΚΕΑΚ. Τα πιο πρόσφατα στατιστικά Ευρωπαϊκά δεδομένα δείχνουν πως η ετήσια θνητότητα από κάθε αιτία σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΚΑ και σε σταθερούς/περιπατητικούς ασθενείς με ΚΑ βρίσκεται στο 17% και στο 7% αντίστοιχα, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά νοσηλείας/επανεισαγωγών είναι 44% και 32% [9]. Στους ασθενείς με ΚΑ, οι περισσότεροι θάνατοι οφείλονται σε καρδιαγγειακά αίτια, κυρίως σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και σε επιδείνωση του λειτουργικού τους σταδίου, ενώ η θνητότητα είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με μειωμένο συγκριτικά με το αυξημένο ΚΕΑΚ [9, 10] (**Εικόνα 1**).

Παρόμοια είναι τα δεδομένα που προέρχονται και από την άλλη πλευρά του Ατλαντικού. Ειδικότερα, τα στοιχεία δείχνουν πως η πενταετής θνητότητα των ασθενών με ΚΑ κυμαίνεται στο ~50%, ενώ ευθύνεται για πάνω από το ένα τρίτο όλων των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής [11]. Κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες διαγιγνώσκονται 500,000 νέες περιπτώσεις ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό παγκοσμίως αγγίζει τα 2 εκατομμύρια, με επίπτωση πάνω από 5 εκατομμύρια για τις Ηνωμένες Πολιτείες και 22 εκατομμύρια παγκοσμίως [11].



Εικόνα 1. Τα 10 συχνότερα αίτια θανάτου παγκοσμίως. Στοιχεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, έως την ηλικία των 40 ετών, η πιθανότητα να αναπτύξει κάποιος καρδιακή ανεπάρκεια είναι 1 στις 5 περίπου, ενώ αφορά 10 στα 1000 άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω [11]. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι πιο συχνή στους άντρες έως την ηλικία των 65 ετών, ενώ από την ηλικία αυτή και πάνω τα ποσοστά είναι τα ίδια για τα δύο φύλα [11]. Οι αφροαμερικανοί έχουν την υψηλότερη επίπτωση της νόσου (περίπου 4,6 ανά 1000 άτομα/έτος), ενώ ακολουθούν οι ισπανόφωνοι, οι καυκάσιοι και οι ασιατικοί πληθυσμοί (με ποσοστά 3.5, 2.4 και 1.0 ανά 1000 άτομα/έτος αντίστοιχα) [12]. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λαμβάνουν κατά μέσο όρο 6 διαφορετικά φαρμακευτικά σκευάσματα, ενώ το 78% αυτών περίπου έχουν τουλάχιστον δύο νοσηλείες κάθε έτος, επιβαρύνοντας με τεράστια κόστη τους κρατικούς προϋπολογισμούς [11, 13, 14].

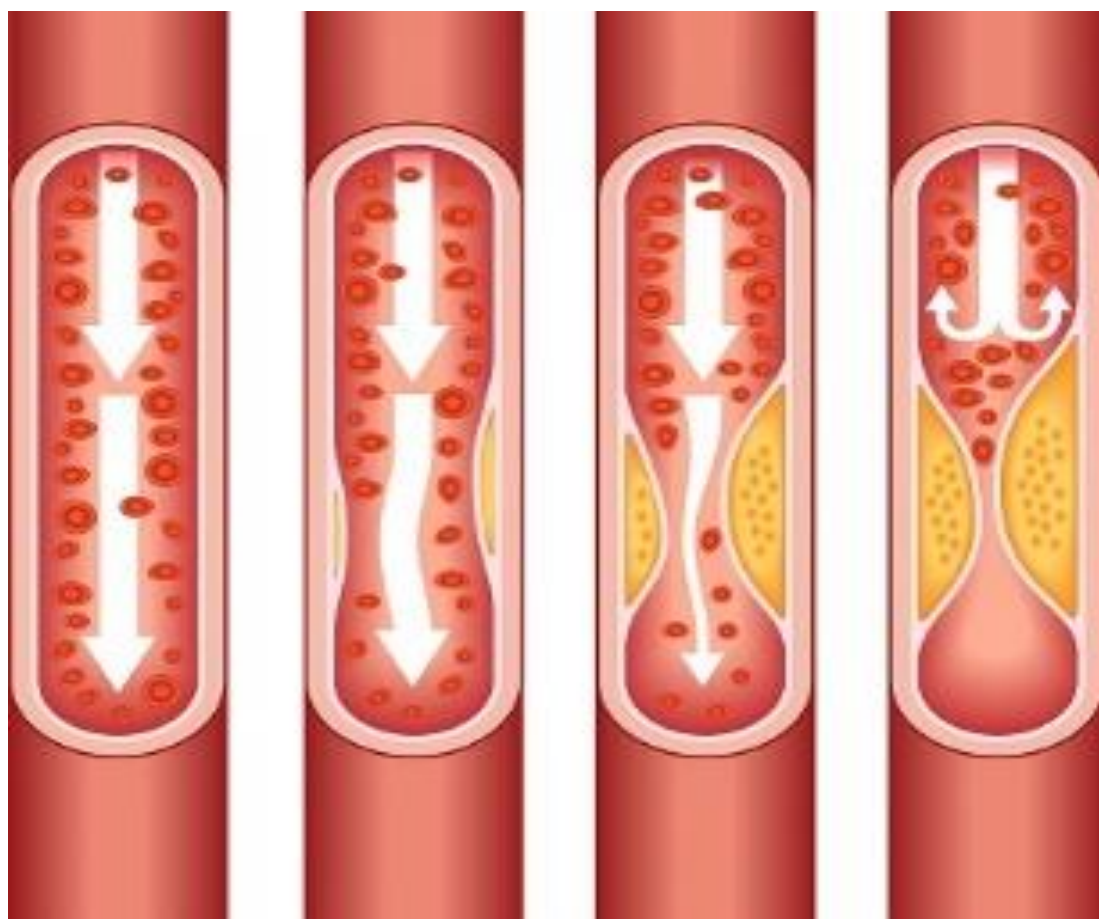
### 1.3 Αιτιολογία

Η καρδιακή ανεπάρκεια οφείλεται στην απώλεια μιας κρίσιμης μάζας λειτουργικών μυοκαρδιακών κυττάρων που συμβαίνει ύστερα από τραυματισμό της καρδιάς από πολλά και διαφορετικά αίτια. Σε πολλούς ασθενείς μάλιστα, συνυπάρχουν διαφορετικά παθοφυσιολογικά αίτια, τόσο καρδιαγγειακά όσο και μη καρδιαγγειακά, που προδιαθέτουν στην εμφάνιση ΚΑ. Η αναγνώριση της εκάστοτε αιτίας είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθότι θα καθορίσει σε μεγάλο βαθμό και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.

Από τις πιο συχνές αιτίες ΚΑ αποτελούν η ισχαιμική καρδιακή νόσος, η υπέρταση και ο διαβήτης [11, 15]. Πολλοί ασθενείς με ΚΑ και ισχαιμική καρδιακή νόσο έχουν ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και επαναγγείωσης (**Εικόνα 2**). Ωστόσο, μια φυσιολογική στεφανιογραφική μελέτη δεν αποκλείει την ύπαρξη μυοκαρδιακής ουλής



ή την παρουσία επηρεασμένης μικροκυκλοφορίας, ως στοιχεία ισχαιμικής καρδιακής νόσου.



**Εικόνα 2.** Καθώς ο αυλός των στεφανιαίων αγγείων στενεύει από την ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας, η ροή του αίματος περιορίζεται όλο και περισσότερο. Η πλήρης απόφραξη του αγγείου οδηγεί στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και τη νέκρωση του αντίστοιχου τμήματος της καρδιάς που αιματώνεται από αυτό.

Τα τρία τέταρτα των ασθενών με ΚΑ ανεπάρκεια έχουν προϋπάρχουσα υπέρταση, ενώ η υπέρταση από μόνη της διπλασιάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας συγκριτικά με τους νορμοτασικούς ασθενείς [16]. Λιγότερα συχνά αλλά εξίσου σημαντικά αίτια καρδιακής ανεπάρκειας αποτελούν οι καρδιομυοπάθειες, οι λοιμώξεις (π.χ. ιογενής μυοκαρδίτιδα, νόσος Chagas), μεταβολικά αίτια (π.χ. αλκοόλ, κυτταροτοξικά φάρμακα), βαλβιδοπάθειες και εμμένουσες ταχυαρρυθμίες. Στην κλινική πράξη η διάκριση μεταξύ επίκτητων και ιδιοπαθών καρδιομυοπαθειών αποτελεί κλινική πρόκληση, ωστόσο ο γενετικός έλεγχος δεν έχει καθιερωθεί

συστηματικά με εξαίρεση τις περιπτώσεις υπερτροφικής καρδιομυοπάθειας, ιδιοπαθούς καρδιομυοπάθειας και αρρυθμιογόνου δυσπλασίας της δεξιάς κοιλίας που η ορθή διάγνωση θα τροποποιήσει ενδεχομένως και την θεραπευτική προσέγγιση αυτών των ασθενών.

#### 1.4 Λειτουργική ταξινόμηση και εξέλιξη της νόσου

Η καρδιακή ανεπάρκεια ταξινομείται βάση του συστήματος ταξινόμησης της New York Heart Association (NYHA), που κατατάσσει τους ασθενείς σε 4 κατηγορίες σύμφωνα με την λειτουργική τους ικανότητα [17] (Πίνακας 1).

<b>Πίνακας 1. Ταξινόμηση κατά NYHA της καρδιακής ανεπάρκειας</b>	
<b>Κλάση</b>	<b>Συμπτωματολογία του ασθενούς</b>
<b>I</b>	<i>Χωρίς περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα δεν προκαλεί κόπωση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια.</i>
<b>II</b>	<i>Ήπιο περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα. Χωρίς συμπτώματα στην ηρεμία. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα προκαλεί κόπωση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια.</i>
<b>III</b>	<i>Εκσεσημασμένο περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα. Χωρίς συμπτώματα στην ηρεμία. Μικρότερη από τη συνήθη φυσική δραστηριότητα προκαλεί κόπωση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια.</i>
<b>IV</b>	<i>Αδυναμία να επιτελέσουν οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα χωρίς την εμφάνιση συμπτωμάτων. Συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας ακόμα και στην ηρεμία. Οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα επιδεινώνει περαιτέρω τα συμπτώματα.</i>

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και λειτουργική ταξινόμηση κλάσης I κατά NYHA, δεν εμφανίζουν συμπτώματα ή περιορισμό στην συνήθη φυσική δραστηριότητα. Οι κλάσης II κατά NYHA ασθενείς παρουσιάζουν ήπιο περιορισμό στη φυσική τους δραστηριότητα: είναι ασυμπτωματικοί στην ηρεμία, αλλά η συνήθης φυσική δραστηριότητα οδηγεί σε συμπτώματα όπως εύκολη κόπωση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια ή στηθάγχη. Οι ασθενείς κλάσης III κατά NYHA είναι επίσης ασυμπτωματικοί στην ηρεμία, αλλά παρουσιάζουν εκσεσημασμένο περιορισμό στην άσκηση, με τα συμπτώματα να εμφανίζονται με μικρότερη από τη συνήθη φυσική

δραστηριότητα. Τέλος, οι ασθενείς κλάσης IV κατά NYHA, μπορεί να εμφανίζουν συμπτώματα ακόμα και στην ηρεμία, ενώ αδυνατούν να επιτελέσουν οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα χωρίς την παρουσία συμπτωμάτων. Μάλιστα, η θνητότητα μεταξύ των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται να αυξάνεται καθώς η νόσος εξελίσσεται βάση της ταξινόμησης κατά NYHA [18].

Όσον αφορά την εξέλιξη της νόσου, ένας ασθενής με ΚΑ και μειωμένο ΚΕΑΚ μπορεί να διάγει πλήρως ασυμπτωματικός, κατάσταση που χαρακτηρίζεται ως ασυμπτωματική συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Ασθενείς που πάσχουν χρονίως από ΚΑ, χαρακτηρίζονται ότι πάσχουν από «χρόνια ΚΑ», ενώ «σταθερός» θεωρείται ένας ασθενής που υπό φαρμακευτική αγωγή δεν έχει εμφανίσει συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας για τουλάχιστον 1 μήνα. Εάν ένας ασθενής με χρόνια σταθερή ΚΑ επιδεινωθεί, χαρακτηρίζεται ως «μη αντιρροπούμενη ΚΑ» που συνήθως χρήζει νοσηλείας για την αντιμετώπισή της. Ο όρος «συμφορητική ΚΑ» χρησιμοποιείται επίσης συχνά για να περιγράψει τόσο την οξεία όσο και τη χρόνια ΚΑ με στοιχεία υπερφόρτωσης όγκου. Η πρωτο-εμφανιζόμενη ΚΑ μπορεί επίσης να εμφανιστεί οξέως, στα πλαίσια για παράδειγμα ενός οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή με υποξύ τρόπο, όπως κατά την εξέλιξη μιας αδιάγνωστης διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας.

Κάποιες φορές όμως, ένας ασθενής μπορεί να αναπτύξει ΚΑ στα πλαίσια μιας πλήρως αναστρέψιμης αιτίας (π.χ. οξεία ιογενής μυοκαρδίτιδα, ταχυμυοκαρδιοπάθεια κ.α.), ενώ κάποιοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν προοδευτική έως και πλήρη αποκατάσταση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας με τη σύγχρονη φαρμακευτική θεραπευτική αγωγή.

## 1.5 Συμπτώματα και σημεία

Τα συμπτώματα και σημεία της καρδιακής ανεπάρκειας είναι το αποτέλεσμα της κλινικής αλληλουχίας των γεγονότων της μειωμένης καρδιακής παροχής και της ανεπαρκούς φλεβικής επιστροφής αίματος προς το μυοκάρδιο. Τις περισσότερες φορές είναι μη ειδικά και ως εκ τούτου δεν βοηθούν στη διάγνωση της νόσου από άλλες κλινικές καταστάσεις [19-21]. Το λεπτομερές ιστορικό είναι πάντα απαραίτητο και θα βοηθήσει την κλινική διάγνωση. Έκτοτε, σε κάθε επίσκεψη θα πρέπει να αξιολογούνται τα συμπτώματα και σημεία του ασθενούς για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της εφαρμοζόμενης θεραπείας και την πρόληψη πιθανών υποτροπών ή οξείας απορρυθμίας, ενώ η επιμονή των συμπτωμάτων αποτελεί ένδειξη για κλιμάκωση της θεραπείας.

Η δύσπνοια, ο βήχας και ο συριγμός οφείλονται στις αυξημένες πιέσεις στο πνευμονικό τριχοειδικό δίκτυο λόγω αναποτελεσματικής προώθησης του αίματος από την αριστερή κοιλία προς το περιφερικό αγγειακό δίκτυο. Οίδημα των κάτω άκρων και ασκитική συλλογή επέρχονται όταν η δεξιά κοιλία αδυνατεί να διαχειριστεί τον όγκο του αίματος από την φλεβική συστηματική επιστροφή. Η κόπωση είναι συχνό σύμπτωμα καθώς η ανεπαρκούσα καρδιά αδυνατεί να προσφέρει την απαιτούμενη καρδιακή παροχή για τις απαραίτητες μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού και να διατηρήσει ικανοποιητική παροχή σε όργανα όπως η καρδιά και ο εγκέφαλος. Ναυτία και μειωμένη όρεξη μπορούν επίσης να εμφανιστούν και οφείλονται στην ανακατανομή του αίματος από το πεπτικό σύστημα προς τα περισσότερο «ευγενή» όργανα. Τέλος, το αίσθημα παλμών μπορεί να είναι παρών ως αποτέλεσμα της αυξημένης καρδιακής συχνότητας στην προσπάθεια του μυοκαρδίου να αντιρροπήσει την μειωμένη καρδιακή παροχή.

## 1.6 Παθοφυσιολογία

### 1.6.1 Φυσιολογία της καρδιακής λειτουργίας

Η ποσότητα του αίματος που προωθείται από την καρδιά σε κάθε καρδιακό κύκλο σε μια ορισμένη χρονική περίοδο χαρακτηρίζεται ως καρδιακή παροχή, η οποία είναι το αποτέλεσμα της καρδιακής συχνότητας και του όγκου παλμού και συνήθως κυμαίνεται από 4-8L/min [22, 23]. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την καρδιακή παροχή αποτελούν η οργανωμένη κοιλιακή συστολή του μυοκαρδίου, η ακεραιότητα του μυοκαρδιακού κοιλιακού τοιχώματος καθώς και των καρδιακών βαλβίδων (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Παράγοντες που επηρεάζουν την καρδιακή παροχή του μυοκαρδίου

Ο όγκος παλμού ορίζεται ως η ποσότητα του αίματος που αντλείται από την αριστερή κοιλία της καρδιάς σε κάθε καρδιακό κύκλο και συνήθως είναι 1cc/kg ή περίπου 60-100cc [22, 23]. Ο όγκος παλμού καθορίζεται από τρεις κυρίως παράγοντες: Το προφόρτιο, που αποτελεί το ποσό της τάσης των μυοκαρδιακών ινών στο τέλος της

διαστολής. Το μεταφόρτιο, που είναι η αντίσταση που πρέπει να υπερνικηθεί ώστε η αριστερή κοιλία της καρδιάς να προωθήσει το αίμα προς την περιφέρεια. Η συσπαστικότητα του μυοκαρδίου, που είναι η ινότροπη ικανότητα του μυοκαρδίου ανεξάρτητα από το προφόρτιο και το μεταφόρτιο.

### 1.6.2 Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας του μυοκαρδίου διακρίνεται σε δύο κατηγορίες: την συστολική δυσλειτουργία (επηρεασμένη κοιλιακή συστολή και εξώθηση) και την διαστολική δυσλειτουργία αυτής (επηρεασμένη χάλαση και μειωμένη πλήρωση). Παρότι υπάρχουν πολλά αίτια καρδιακής ανεπάρκειας, κάποια από αυτά τείνουν να επηρεάζουν περισσότερο την συστολική ή διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου. Το 70% περίπου των περιπτώσεων πάσχουν από συστολική καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ το υπόλοιπο 30% αφορά περιπτώσεις διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας, αν και τα ποσοστά αυτά τείνουν να διαφοροποιηθούν με τη χρήση της νεότερης ορολογίας χαρακτηρισμού της ΚΑ και τις νέες μελέτες που διεξάγονται βάση αυτής. Ωστόσο, σημαντικό ποσοστό των ασθενών με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια έχουν μια συνιστώσα διαστολικής δυσλειτουργίας, με αποτέλεσμα οι δύο αυτές παθοφυσιολογικές οντότητες να αλληλεπικαλύπτονται σε σημαντικό βαθμό. Κατά πόσο ένας ασθενής πάσχει από συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία καθορίζεται από το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ), που ορίζεται ως η ποσότητα του αίματος που αντλείται από την αριστερή κοιλία της καρδιάς σε κάθε καρδιακό κύκλο. Ως φυσιολογικό θεωρείται το  $ΚΕΑΚ \geq 60\%$ . Έτσι,  $ΚΕΑΚ < 40\%$  χαρακτηρίζεται ως συστολική δυσλειτουργία, ενώ  $ΚΕΑΚ > 40\%$  ως διαστολική δυσλειτουργία.

Το κύριο αίτιο συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας είναι η απώλεια λειτουργικών μυοκαρδιακών κυττάρων λόγω ισχαιμικής νόσου και οξέος εμφράγματος

του μυοκαρδίου. Η αρρυθμιστή υπέρταση συνιστά ένα ακόμα αίτιο συστολικής δυσλειτουργίας λόγω υπερφόρτωσης πίεσης. Η υπερφόρτωση όγκου λόγω βαλβιδοπαθειών ή επηρεασμένης συσπαστικότητας από καρδιοτοξικά φάρμακα είναι ένα ακόμα σύνηθες αίτιο συστολικής δυσλειτουργίας. Το αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας είναι η μειωμένη καρδιακή παροχή που οδηγεί σταδιακά σε συστηματική υποάρδρευση. Επιπρόσθετα, η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας οδηγεί σε αύξηση της ποσότητας του αίματος στην αριστερή κοιλία και έτσι σε περαιτέρω αύξηση του τελοσυστολικού και τελοδιαστολικού όγκου αυτής. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας που συνακόλουθα προκαλεί αύξηση των πιέσεων στον αριστερό κόλπο, καθώς και στα πνευμονικά τριχοειδή. Η αυξημένη πίεση των πνευμονικών τριχοειδών καταλήγει στην εξώθηση υγρού προς τις πνευμονικές κυψελίδες οδηγώντας σε πνευμονική συμφόρηση και στο κύριο κλινικό σύμπτωμα που είναι η δύσπνοια.

Τα κλινικά συμπτώματα τόσο στη διαστολική όσο και στη συστολική καρδιακή ανεπάρκεια είναι κοινά και η διάκριση των δύο αυτών κλινικών οντοτήτων στηρίζεται αποκλειστικά στο ΚΕΑΚ. Τα συμπτώματα αυτά θα πρέπει πάντα να συσχετίζονται με τα κλινικά σημεία της καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και με τα απεικονιστικά δεδομένα προκειμένου να τεθεί η διάγνωση αυτής (**Πίνακας 2**). Τα ευρήματα αυτά είναι αποτέλεσμα της αυξημένης τριχοειδοκυψελιδικής πίεσης όπως προηγουμένως αναφέρθηκε.

<b>Πίνακας 2. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ</b>	
<b>Συμπτώματα</b>	<b>Σημεία</b>
Δύσπνοια – Εξάντληση	Πνευμονικό οίδημα
Ταχυκαρδία	Παρουσία 3 <sup>ου</sup> καρδιακού τόνου
Αιμόπτυση	Πλευριτική συλλογή
Παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια	Αναπνοή τύπου Cheyne-Stokes
Ορθόπνοια	Παρουσία πνευμονικών γραμμώσεων

Όπως αναφέρθηκε, τα τελευταία χρόνια το μοντέλο παθοφυσιολογικής ταξινόμησης της καρδιακής ανεπάρκειας έχει τροποποιηθεί σημαντικά βάσει της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης και οι όροι ΚΑ με διατηρημένο και επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης έχουν εισαχθεί στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Ειδικότερα, οι ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία έχουν διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και πλέον χαρακτηρίζονται ως ασθενείς με ΚΑ με φυσιολογικό ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (το μυοκάρδιο συστέλλεται φυσιολογικά αλλά οι κοιλίες δεν χαλαρώνουν ικανοποιητικά ως όφειλαν κατά τη διάρκεια της κοιλιακής πλήρωσης ή χάλασης). Αντιστοίχως, οι ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας έχουν μειωμένο ΚΕΑΚ και χαρακτηρίζονται ως ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (το μυοκάρδιο δεν συσπάται αποτελεσματικά και έτσι λιγότερο αίμα πλούσιο σε οξυγόνο προωθείται προς την περιφέρεια). Τέλος, έχει αναγνωριστεί μια «γκρίζα ζώνη» του ΚΕΑΚ μεταξύ 40-49%, που πλέον χαρακτηρίζει του ασθενείς με ΚΑ και μετρίου βαθμού έκπτωση του ΚΕΑΚ, που παθοφυσιολογικά φαίνεται να έχουν στοιχεία τόσο συστολικής όσο και διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας [8].

### *1.6.3 Δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας*

Το πιο συχνό αίτιο ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας είναι η αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια. Καθώς η δεξιά κοιλία ανεπαρκεί, όπως και στην αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια έτσι κι εδώ, υπάρχει μια σταδιακή αύξηση της ποσότητας του αίματος στην κοιλία, που οδηγεί με τη σειρά της σε περαιτέρω αύξηση των πιέσεων στον δεξιό κόλπο καθώς και στο σύστημα της άνω και κάτω κοίλης φλέβας δυσχεραίνοντας έτσι την απαγωγή αίματος από την περιφέρεια του σώματος. Αυτό προκαλεί αύξηση των πιέσεων στο ήπαρ, στο γαστρεντερικό σύστημα και στα κάτω άκρα οδηγώντας σε



συμπτώματα και σημεία όπως κοιλιακό άλγος, ηπατομεγαλία και περιφερικά οιδήματα (Πίνακας 3). Άλλα αίτια δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν την αρρυθμογόνο καρδιομυοπάθεια της δεξιάς κοιλίας ή/και η δυσπλασία αυτής.

**Πίνακας 3. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ**

<b>Συμπτώματα</b>	<b>Σημεία</b>
Κοιλιακό άλγος	Περιφερικά οιδήματα
Ανορεξία	Διάταση των σφαγιτιδών φλεβών
Ναυτία	Ηπατομεγαλία
Μετεωρισμός	Ηπατοσφαγιτιδικό σημείο

## 1.7 Αντιροπιστικοί μηχανισμοί

Η μέση αρτηριακή πίεση είναι το αποτέλεσμα της καρδιακής παροχής και των συνολικών περιφερικών αντιστάσεων. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν μειωμένη καρδιακή παροχή που οδηγεί σε μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης και ως εκ τούτου σε μειωμένη ιστική αιμάτωση. Ο ανθρώπινος οργανισμός προσπαθεί να διατηρήσει ικανοποιητική ιστική άρδευση επαναφέροντας την μέση αρτηριακή πίεση σε φυσιολογικά επίπεδα. Αυτό επιτυγχάνεται με αντιροπιστικούς μηχανισμούς όπως είναι ο μηχανισμός Frank-Starling, η νευροορμονική ενεργοποίηση και η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Και ενώ αρχικά αυτοί οι μηχανισμοί είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί, σε βάθος χρόνου οδηγούν σε ένα φαύλο κύκλο επιδεινώνοντας περαιτέρω την καρδιακή ανεπάρκεια.

### 1.7.1 Μηχανισμός Frank-Starling

Ο μηχανισμός Frank-Starling συνιστά έναν ιδιαίτερα αποτελεσματικό αντιροπιστικό μηχανισμό στα αρχικά στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας [24]. Σύμφωνα με αυτό το μηχανισμό, ο όγκος παλμού της καρδιάς αυξάνεται ως απάντηση στην αύξηση του όγκου πλήρωσης της κοιλίας με αίμα (τελοδιαστολικός όγκος

πλήρωσης), όταν όλοι οι άλλοι παράγοντες παραμένουν σταθεροί. Δηλαδή, με όσο μεγαλύτερη ποσότητα αίματος γεμίζει η αριστερή κοιλία της καρδιάς τόσο μεγαλύτερη τάση ασκείται στα τοιχώματα της κοιλίας προκαλώντας μεγαλύτερη διάταση αυτής κατά τη διαστολή. Αυτό με τη σειρά του αυξάνει τη δύναμη συστολής του μυοκαρδίου και συνακόλουθα την ποσότητα αίματος που ωθείται προς την αορτή κατά τη μυοκαρδιακή συστολή. Με παρόμοιο τρόπο αυξάνεται ο όγκος παλμού ως αποτέλεσμα της αυξημένης μυοκαρδιακής συστολής κατά την φυσική άσκηση του οργανισμού, ανεξάρτητα από τον τελοδιαστολικό όγκο πλήρωσης. Ο μηχανισμός αυτός βεβαίως έχει πεπερασμένο όριο δράσης, πέραν του οποίου οποιαδήποτε περαιτέρω αύξηση του όγκου πλήρωσης δεν έχει καμία επιπλέον επίδραση στον όγκο παλμού του μυοκαρδίου.

### *1.7.2 Νευροορμονική ενεργοποίηση*

Η νευροορμονική ενεργοποίηση είναι σημαντικός αντιρροπιστικός μηχανισμός στα αρχικά στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας με ιδιαίτερο ρόλο στη διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα [25]. Αυτό επιτυγχάνεται κυρίως μέσω της αύξησης των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, ενώ πολλοί ακόμα νευροορμονικοί μηχανισμοί προωθούν την κατακράτηση αλάτων και ύδατος, που μεγιστοποιεί την καρδιακή παροχή αυξάνοντας έτσι τον όγκο παλμού μέσω του μηχανισμού Frank-Starling όπως προαναφέρθηκε.

Η μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται στην καρδιακή ανεπάρκεια ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα αυξάνοντας την έκκριση ενδογενών κατεχολαμινών (επινεφρίνη - νορεπινεφρίνη) [26]. Αυτό έχει άμεσες επιπτώσεις τόσο στην καρδιά (αύξηση της καρδιακής συχνότητας και συσπαστικότητας), όσο και στο περιφερικό αγγειακό σύστημα (αγγειοσύσπαση),

γεγονός που αυξάνει τον όγκο παλμού και τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις αντίστοιχα, αυξάνοντας έτσι την μέση αρτηριακή πίεση.

Η δράσεις του συμπαθητικού νευρικού συστήματος διαμεσολαβούνται από τρεις υποδοχείς, τους  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  και  $\alpha_1$ . Στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, τόσο οι  $\beta_1$ , όσο και οι  $\beta_2$  υποδοχείς είναι διαρκώς ενεργοποιημένοι και το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση των  $\alpha_1$  υποδοχέων οδηγεί σε καρδιοτοξικότητα που εκδηλώνεται με μείωση του κλάσματος εξώθησης, αρρυθμίες και ταχυκαρδία λόγω της διαρκούς ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [26]. Στο περιφερικό αγγειακό σύστημα, η ενεργοποίηση των  $\beta_1$  και  $\alpha_1$  υποδοχέων οδηγεί στην ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης που έχει ως αποτέλεσμα την αγγειοσύσπαση, την κατακράτηση άλατος και την δίψα, στοιχεία που αυξάνουν περαιτέρω την μέση αρτηριακή πίεση [26].

Τα νεφρά εκκρίνουν ρενίνη ως απάντηση τόσο στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όσο και στη μειωμένη νεφρική αιμάτωση λόγω χαμηλής μέσης αρτηριακής πίεσης [16]. Η ρενίνη στη συνέχεια επιδρά στο αγγειοτενσινογόνο του ήπατος για την παραγωγή αγγειοτενσίνης I. Εν συνεχεία, η κυκλοφορούσα στο αίμα αγγειοτενσίνη I μετατρέπεται από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) των πνευμόνων, σε αγγειοτενσίνη II η οποία προκαλεί αγγειοσύσπαση με άμεσο τρόπο, ενώ προάγει την απελευθέρωση αλδοστερόνης. Το τελικό αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του νευροορμονικού αυτού συστήματος είναι η απελευθέρωση νορεπινεφρίνης, η προαγωγή της κατακράτησης νατρίου, της απελευθέρωσης βαζοπρεσίνης και η αύξηση της συσπαστικότητας του μυοκαρδίου.

Η βαζοπρεσίνη συντίθεται στο υποθάλαμο του εγκεφάλου και εκκρίνεται από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης. Η απελευθέρωσή της διαμεσολαβείται από την αγγειοτενσίνη II, ενώ ελέγχεται με ένα μηχανισμό αρνητικής ανατροφοδότησης από

αυτή. Όταν η μέση αρτηριακή πίεση ελαττωθεί, όπως συμβαίνει στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αυτό ανιχνεύεται από ειδικούς κεντρικούς τασεοϋποδοχείς, οι οποίοι ελαττώνουν με τη σειρά τους την ανασταλτική δράση τους προς τον υποθάλαμο, αυξάνοντας έτσι την απελευθέρωση βαζοπρεσίνης. Η αύξηση της βαζοπρεσίνης προκαλεί αγγειοσύσπαση καθώς και κατακράτηση ύδατος, που τελικά οδηγούν στην αύξηση της μέση αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [16].

Παρότι σημαντικός αντιρροπιστικός μηχανισμός στα αρχικά στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας, η μακροπρόθεσμη ενεργοποίηση του νευροορμονικού αυτού συστήματος καταλήγει στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, η οποία επιδεινώνει περαιτέρω την δυσλειτουργία του μυοκαρδίου.

### *1.7.3 Αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας*

Η μακροχρόνια αιμοδυναμική καταπόνηση (stress) του μυοκαρδίου οδηγεί σε αλλαγές στο μέγεθος, το σχήμα, τη δομή και τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, μια διαδικασία που χαρακτηρίζεται ως αναδιαμόρφωση αυτής [27]. Κατά τη διαδικασία της αναδιαμόρφωσης, επέρχονται αλλαγές στη μάζα της αριστερής κοιλίας, στη σύσταση και τον όγκο αυτής, ενώ ολόκληρη η γεωμετρία της αλλάζει λαμβάνοντας πιο σφαιροειδή και ελλειπτική μορφή. Οι γεωμετρικές αυτές αλλαγές αρχικά λειτουργούν αντιρροπιστικά καθώς η καρδιά διογκώνεται προκειμένου να αυξήσει τον όγκο της, που θα οδηγήσει σε μεγαλύτερη αύξηση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής, παρά τη συνολική μείωση του κλάσματος εξώθησης. Το πάχος του μυοκαρδίου καθώς και η συνολική μυοκαρδιακή μάζα επίσης αυξάνονται, γεγονός που οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση της συσπαστικότητας.

Η διαδικασία αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι προοδευτική και επιζήμια για το μυοκαρδίο. Καθώς η κοιλία

διογκώνεται και γίνεται πιο υπερτροφική, αυξάνεται σημαντικά η τοιχωματική τάση και η ίνωση του μυοκαρδίου που επηρεάζουν σταδιακά τη συσπαστικότητα του. Ταυτόχρονα, αυξάνεται σημαντικά η απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων, ενώ υπάρχει σημαντικός δυσυγχρονισμός της διατεταμένης και αναδιαμορφωμένης αριστερής κοιλίας που οδηγεί σε περαιτέρω μείωση του κλάσματος εξώθησης.

#### *1.7.4 Βιοδείκτες*

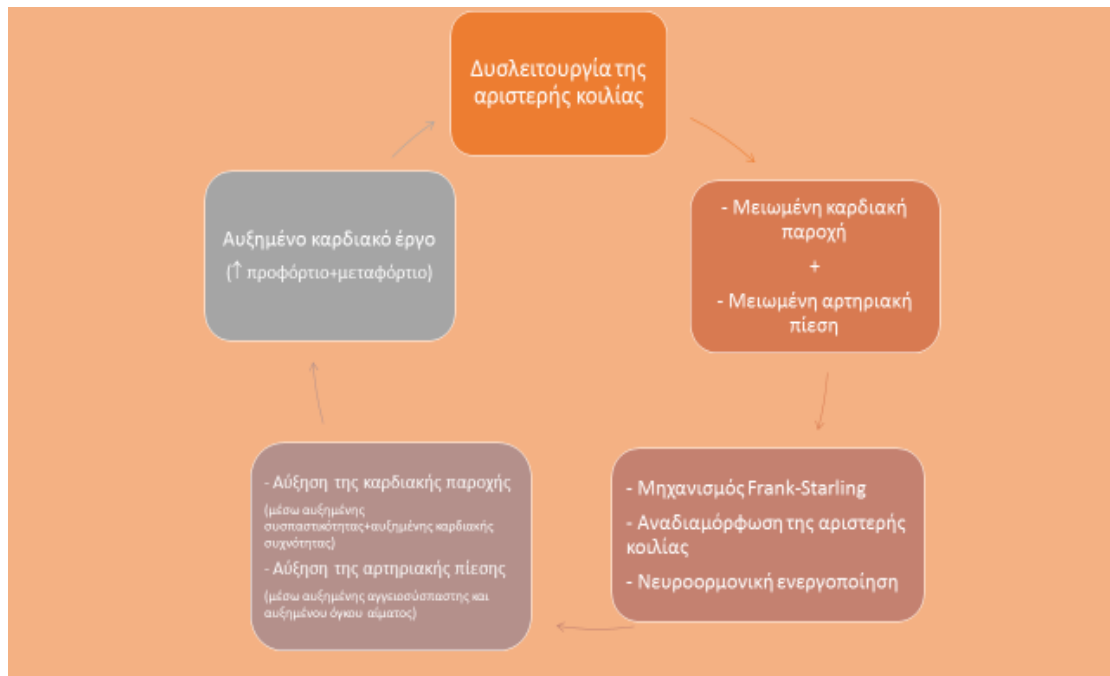
Στους βιοδείκτες καρδιακής ανεπάρκειας ανήκουν τα νατριουρητικά πεπτίδια BNP, CNP και ANP που συνεισφέρουν στις αγγειοσυσπαστικές δράσεις των προαναφερθέντων νευροορμονικών μηχανισμών [28]. Τα νατριουρητικά πεπτίδια ANP και BNP ανευρίσκονται στους κόλπους και τις κοιλίες της καρδιάς αντίστοιχα, και απελευθερώνονται ως απάντηση στο τοιχωματικό στρες του μυοκαρδίου. Το CNP ανευρίσκεται κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι ανωτέρω βιοδείκτες δρουν απευθείας στο αγγειακό σύστημα προκαλώντας αγγειοδιαστολή, απέκκριση άλατος και ύδατος, καθώς και αναστολή της έκκρισης ρενίνης, αλδοστερόνης και βαζοπρεσίνης. Ειδικότερα όσον αφορά το BNP, τα αυξημένα επίπεδά του θεωρούνται ένα από τα πρώτα σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ είναι ιδιαίτερα χρήσιμος βιοδείκτης για την παρακολούθηση και την εξέλιξη της νόσου.

Επιπρόσθετα, υπάρχουν αγγειοδραστικές ουσίες που εκκρίνονται από το ενδοθήλιο και δρουν τοπικά προάγοντας την αγγειοδιαστολή (οξειδίο του αζώτου, βραδυκινίνη, προστακυκλίνες κ.α.) και αγγειοσύσπαση (ενδοθηλίνη I) [29]. Η παραγωγή κυτοκινών επίσης αυξάνεται στην καρδιακή ανεπάρκεια, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων  $\alpha$ , η ιντερλευκίνη 1<sup>α</sup>, η ιντερλευκίνη 6 και η ιντερφερόνη  $\alpha$  [30]. Τα μικρά αυτά μόρια έχουν αρνητική ινότροπη δράση και μειώνουν τη συσπαστικότητα, ενώ τα αυξημένα επίπεδα αυτών σχετίζονται με

δυσμενέστερα κλινικά αποτελέσματα. Τα τελευταία χρόνια μια σειρά νεότερων βιοδεικτών βρίσκονται υπό μελέτη, με τη χρησιμότητά τους στην κλινική πράξη να παραμένει το μείζον ερευνητικό ερώτημα σε κάθε τέτοια προσπάθεια.

#### *1.7.5 Σύνοψη των αντιρροπιστικών μηχανισμών στην καρδιακή ανεπάρκεια*

Οι νευροορμονικοί μηχανισμοί που ενεργοποιούνται στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι παρόμοιοι με αυτούς που εκλύονται όταν απειλείται η ακεραιότητα της μέσης αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής παροχής σε καταστάσεις όπως η αιμορραγία ή η έντονη φυσική άσκηση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, οι νευροορμονικοί μηχανισμοί δρουν αναστρέφοντας τη δράση των προσωρινών αυτών αιμοδυναμικών ανωμαλιών, ενώ η δραστηριότητά τους σταδιακά υποχωρεί. Σε αντίθεση με τα προαναφερθέντα, η νευροορμονική αυτή δραστηριότητα ποτέ δεν υποχωρεί κατά την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας, με στόχο να αντιρροπήσει την μειωμένη ικανότητα της καρδιάς να διατηρήσει την καρδιαγγειακή ομοιόσταση. Ωστόσο, η χρόνια παρουσία και δραστηριότητα αυτών των ομοιοστατικών μηχανισμών, επιδεινώνει τις αιμοδυναμικές επιπτώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας, ενισχύοντας την περαιτέρω αναδιαμόρφωση και νευροορμονική ενεργοποίηση. Η εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας οδηγεί τελικά σε σημαντικά μειωμένη παροχή αίματος στα ζωτικά όργανα. Σε αυτό το τελικό στάδιο, ο οργανισμός επιστρατεύει όλους τους αγγειοσυσπαστικούς μηχανισμούς σε μια προσπάθεια να αναδιανείμει την καρδιακή παροχή προς τα ζωτικά συστήματα, επιβαρύνοντας αιμοδυναμικά περαιτέρω την κλινική εικόνα της καρδιακής ανεπάρκειας, επιδεινώνοντας τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και οδηγώντας έτσι σε τελικού σταδίου, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (**Εικόνα 4**).



**Εικόνα 4. Ο φαύλος κύκλος της καρδιακής ανεπάρκειας**

## 1.8 Εκτίμηση του ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια

Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ξεκινάει με τη λήψη του ιστορικού και την εκτίμηση των συμπτωμάτων, με την κλινική εξέταση και την αξιολόγηση των εργαστηριακών παραμέτρων, καθώς και την πιθανή χρήση άλλων ειδικών δοκιμασιών για την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου. Τα χαρακτηριστικά της νόσου (συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία, ΚΑΕΚ) οφείλουν πάντα να αναζητούνται, όπως και η αιτιολογία αυτής καθώς και εάν αυτή είναι αναστρέψιμη ή μη. Με αυτές τις πληροφορίες, οι ασθενείς μπορούν να ενημερωθούν κατάλληλα τόσο για την πρόγνωση της νόσου, όσο και για την ενδεδειγμένη φαρμακευτική αγωγή.

Αρχικά οφείλει να διενεργείται ηλεκτροκαρδιογράφημα για την πιθανή παρουσία ή όχι παλαιού εμφράκτου ή ενεργού ισχαιμίας, υπερτροφίας, αρρυθμιών ή διαταραχών αγωγής που είναι σύνηθες εύρημα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ακτινογραφία θώρακος είναι χρήσιμη για τον καθορισμό του μεγέθους της καρδιάς και της παρουσίας πνευμονικής συμφόρησης ή/και πλευριτικής συλλογής.

Τα εργαστηριακά αποτελέσματα είναι χρήσιμα για την αναγνώριση πιθανής δυσλειτουργίας των τελικών οργάνων-στόχων όπως του ήπατος και των νεφρών, καθώς και της ύπαρξης ηλεκτρολυτικών διαταραχών ή νευροορμονικής ενεργοποίησης. Το υπερηχοκαρδιογράφημα είναι ανεκτίμητης αξίας για την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας (ΚΕΑΚ), της γεωμετρίας (όγκος αριστερής κοιλίας, μέγεθος και σχήμα αυτής), πιθανών βαλβιδοπαθειών (στένωση ή ανεπάρκεια), καθώς και διαταραχές της κινητικότητας των τοιχωμάτων (υποκινησία, δυσκινησία ή ακινησία).

## **1.9 Θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας**

Στα γενικά μέτρα θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνεται τόσο η τροποποίηση του τρόπου ζωής, όσο και η φαρμακευτική θεραπεία. Οι ασθενείς θα πρέπει αρχικά να ενθαρρύνονται να χάσουν τα περιττά κιλά, να απέχουν από το αλκοόλ και το κάπνισμα και να βελτιώσουν την φυσική τους κατάσταση μέσω της άσκησης. Οι φαρμακευτικές θεραπείες περιλαμβάνουν την αντιμετώπιση της υπέρτασης, της υπερλιπιδαιμίας, του σακχαρώδους διαβήτη και των αρρυθμιών, καθώς και τον περιορισμό στη λήψη άλατος και ύδατος. Η επαναγγείωση των στεφανιαίων αρτηριών θα πρέπει επίσης να αντιμετωπίζεται κατάλληλα.

Η φαρμακευτική αγωγή της καρδιακής ανεπάρκειας στοχεύει στο να ελαχιστοποιήσει τις δυσμενείς επιπτώσεις που έχει η επί μακρόν ενεργοποίηση των αντιροπιστικών μηχανισμών στην καρδιακή ανεπάρκεια [31, 32]. Τα διουρητικά ανακουφίζουν τα συμπτώματα από την κατακράτηση υγρών (πνευμονική συμφόρηση, περιφερικά οίδημα) και βελτιώνουν σημαντικά την αντοχή στην κόπωση. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) αναστέλλουν τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης I σε αγγειοτενσίνη II, γεγονός που ελαττώνει την



ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ενδείκνυνται για τους ασθενείς που δεν ανέχονται τους ΑΜΕΑ και δρουν απευθείας στους υποδοχείς της αγγειοτενσίνης που αποτελούν τους τελικούς στόχους του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ενώ τελευταία οι αναστολείς της νεπριλυσίνης, που επιβραδύνουν την αποδόμηση των νατριουρητικών πεπτιδίων, σε συνδυασμό με βαλσαρτάνη, φαίνεται ότι επιτυγχάνουν αποτελεσματικότερη δράση στον άξονα αυτό. Οι β-αναστολείς είναι ουσίες που ελαττώνουν την καρδιακή συχνότητα προστατεύοντας έτσι το καρδιαγγειακό σύστημα από τις δυσμενείς επιδράσεις της ενεργοποίησης του νευροορμονικού συστήματος, βελτιώνοντας τη καρδιακή συσπαστικότητα. Οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης αναστέλλουν επίσης άμεσα τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ενώ ινότροποι παράγοντες όπως η μιλρινόνη έχουν άμεση δράση στο μυοκάρδιο ενισχύοντας τη συσπαστικότητά του.

Οι επεμβατικές θεραπείες της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν τις συσκευές καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT), την επαναιμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών, την χειρουργική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, τις εμφυτεύσιμες συσκευές υποβοήθησης των κοιλιών (VAD) και την μεταμόσχευση. Η αναστρέψιμη ισχαιμία του μυοκαρδίου μπορεί να παρέχει τα καλύτερα αποτελέσματα και να βελτιώσει τη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου. Οι συσκευές CRT στοχεύουν στην βελτίωση της αποτελεσματικότητας των κοιλιών μέσω της ταυτόχρονης βηματοδότησης αυτών, ενώ η χειρουργική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας βελτιώνει την γεωμετρία του μυοκαρδίου. Τέλος, οι συσκευές VAD αυξάνουν την καρδιακή παροχή στην καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ η μεταμόσχευση καρδιάς αντικαθιστά την ανεπαρκή καρδιά με ένα νέο, πλήρως λειτουργικό μυοκάρδιο.

## **2. Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος και Καρδιακή Ανεπάρκεια**

### **2.1 Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος**

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (ΑΚΘ) παραμένει ένα καίριο πρόβλημα δημόσιας υγείας, ενώ ο υπολογισμός της επίπτωσης του φαινομένου είναι δύσκολο να προσδιοριστεί [33-36]. Σύμφωνα με τις οδηγίες αμερικάνικων αλλά και ευρωπαϊκών καρδιολογικών εταιριών, ως αιφνίδιος καρδιακός θάνατος ορίζεται ο αιφνίδιος θάνατος από κάθε απροσδόκητη διακοπή της κυκλοφορίας της καρδιάς, συνήθως λόγω καρδιακών αρρυθμιών που επισυμβαίνουν μέσα σε μια ώρα από την έναρξη των συμπτωμάτων [37]. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) αντίστοιχα, ως ΑΚΘ χαρακτηρίζει κάθε αιφνίδιο, απροσδόκητο θάνατο είτε εντός 1 ώρας από την έναρξη των συμπτωμάτων (παρουσία μαρτύρων), είτε εντός διαστήματος 24 ωρών από τη στιγμή που το θύμα είχε επιβεβαιωμένα διαπιστωθεί ζωντανό και χωρίς την παρουσία συμπτωμάτων (χωρίς την παρουσία μαρτύρων) [38]. Η ακριβής εκτίμηση της επίπτωσης του ΑΚΘ είναι εξαιρετικά δύσκολη και για αυτό το λόγο τα αναφερόμενα ποσοστά παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση [33-36]. Στην Ευρώπη, αναλόγως με το πως ορίζεται ο ΑΚΘ, η επίπτωση κυμαίνεται από 55-113/100.000 άτομα ετησίως, ή 350.000-700.000 άτομα ανά έτος [39-41].

Τα έως τώρα διαθέσιμα στοιχεία οφείλονται σε στατιστικά δεδομένα αναφορών αιφνίδιων καρδιακών θανάτων από παλαιότερες μελέτες και μπορεί είτε να υποεκτιμούν είτε να υπερεκτιμούν την πραγματική επίπτωση του ΑΚΘ [42]. Επίσης, διαπιστώνεται μεγάλη ασυμφωνία μεταξύ των πιστοποιητικών θανάτων που δίδονται και της διάγνωσης από την αυτοψία των περιστατικών αυτών [43-45]. Ωστόσο, χρησιμοποιώντας και αξιοποιώντας προοπτικές μελέτες καθώς και αξιόπιστους

τρόπους επιβεβαίωσης των αιτιών θανάτου, μπορεί να βελτιωθεί σημαντικά η εκτίμηση του πραγματικού μεγέθους των ΑΚΘ [46] (Εικόνα 5).

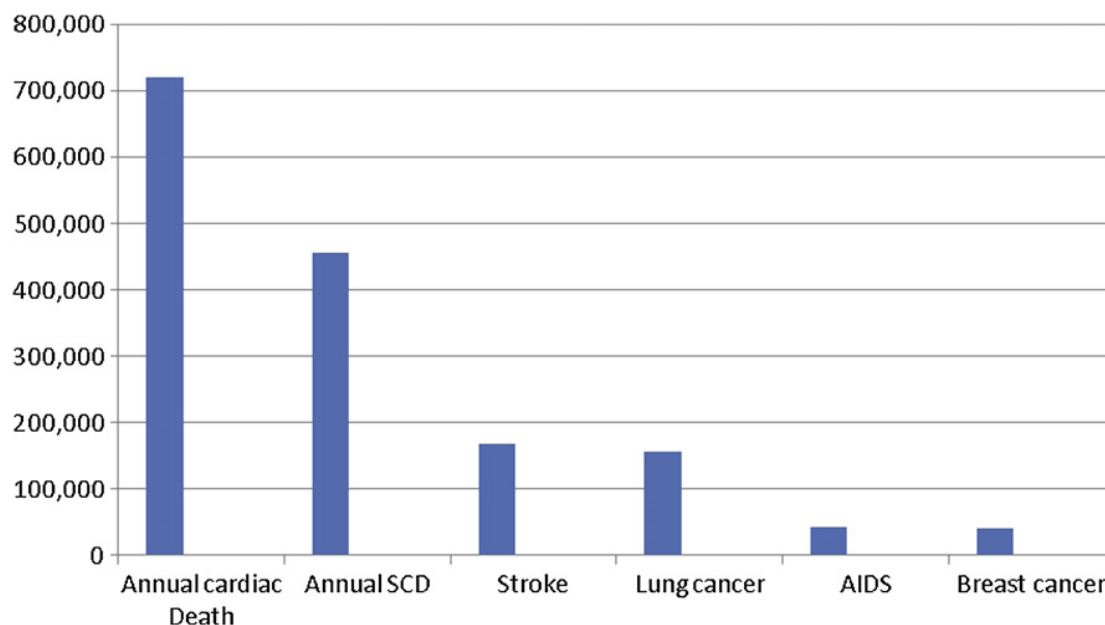


Εικόνα 5. Διάγραμμα που απεικονίζει την αλληλεπίδραση μεταξύ διαφορετικών παθοφυσιολογικών υποστρωμάτων και εκλυτικών παραγόντων, που τροποποιούν τους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, που οδηγούν σε κοιλιακή αρρυθμία ή κοιλιακή μαρμαρυγή και που οδηγούν τελικά σε ΑΚΘ.

## 2.2 Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος και καρδιακή νόσος

Πρόσφατες μελέτες χρησιμοποιώντας αξιόπιστες πηγές επιβεβαίωσης για τα αληθή αίτια θανάτου, διαπίστωσαν πως το 50% των αιφνίδιων θανάτων ασθενών ηλικίας >35ετών που υπεβλήθησαν σε νεκροτομική μελέτη έπασχαν από στεφανιαία νόσο. Είναι επίσης γνωστό πως ασθενείς που παρουσιάζονται με κοιλιακή ταχυκαρδία/κοιλιακή μαρμαρυγή (VT/VF) είναι πιο πιθανό να επιβιώσουν σε σχέση με αυτούς που η πρώτη διάγνωση είναι ασυστολία ή άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα [35].

Παρότι οι ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι υψηλού κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο, στατιστικά οι περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με ΑΚΘ έχουν διατηρημένο ή φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) >50%. Ωστόσο, ακόμα και η μέτρηση του ΚΕΑΚ έχει τις δικές της τεχνικές δυσκολίες και δεν είναι αποτελεσματική για τον προσδιορισμό του κινδύνου [47, 48]. Συνεπώς, η εκτίμηση του ΚΕΑΚ δεν είναι αποτελεσματικός τρόπος για την διαχείριση των πολιτικών της υγείας, καθώς η πλειοψηφία των περιπτώσεων ΑΚΘ συνιστά τις περισσότερες φορές την πρώτη εκδήλωση αρρυθμίας των ασθενών με πρωτοεμφανιζόμενη στεφανιαία νόσο [49]. Η εκτίμηση της μάζας της αριστερής κοιλίας και η παρουσία υπερτροφίας αυτής μπορούν να προβλέψουν τον ΑΚΘ και να συνεισφέρουν στη διαστρωμάτωση του κινδύνου, ακόμα και ασθενών με χαμηλό ΚΕΑΚ [50, 51]. Ειδικότερα, ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που βρίσκονται σε κλάση III και IV κατά NYHA, παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο ΑΚΘ [52, 53]. Η ανοχή στην άσκηση είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση των ασθενών με προχωρημένη συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ανεξάρτητα μάλιστα από το ΚΕ αυτής [54]. Από τους βιοδείκτες της καρδιακής ανεπάρκειας, μόνο το BNP φαίνεται ότι έχει προγνωστική αξία για ΑΚΘ, ειδικά σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας [55] (**Εικόνα 6**).



**Εικόνα 6. ΑΚΘ συγκριτικά με τη συνολική θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια και άλλες νόσους. Στοιχεία από ασθενείς >35ετών. Από Houmsse M et al., *Epidemiology of sudden cardiac death in patients with heart failure. Heart Fail Clin. 2011.***

### **2.3 Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στην καρδιακή ανεπάρκεια**

Η θνητότητα στην συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συνήθως οφείλεται είτε σε προοδευτική ανεπάρκεια της καρδιακής αντλίας, είτε σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (ΑΚΘ). Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που παρεμβαίνουν στον νευροορμονικό μηχανισμό της καρδιακής ανεπάρκειας επιβραδύνουν την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας και προλαμβάνουν τον ΑΚΘ [56]. Τα πλεονεκτήματα της φαρμακευτικής θεραπείας στην πρόληψη του ΑΚΘ κατά την εξέλιξη της ΚΑ ποικίλουν και εξαρτώνται από το είδος της θεραπείας. Ειδικότερα:

α) Οι β-αναστολείς που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε αυτούς με καρδιακή ανεπάρκεια μειώνουν κατά 44% [57] και κατά 41% [18] αντίστοιχα τον ΑΚΘ.

β) Οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης που χορηγούνται νωρίς μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου καθώς και στην προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, μειώνουν τον ΑΚΘ και τη συνολική θνησιμότητα στην καρδιακή ανεπάρκεια [58].

γ) Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης μειώνουν σημαντικά την συνολική θνησιμότητα και τις νοσηλείες από καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ το αποτέλεσμα αυτό βελτιώνεται σημαντικά από τη συγχορήγηση β-αναστολέων [59-61].

Ωστόσο, παρά την πρόοδο στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, ο ΑΚΘ παραμένει ο κύριος μηχανισμός θανάτου (~60%) ως αίτιο καρδιακής θνησιμότητας [18]. Αυτό θα μπορούσε να ερμηνευθεί ως αποτέλεσμα της μειωμένης θνητότητας από την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας σε τελική, μη αντιρροπούμενη νόσο, λόγω των αποτελεσματικότερων φαρμακευτικών παρεμβάσεων [62].

Ειδικότερα, μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει μελετηθεί εκτενώς η χρήση των εμφυτεύσιμων απινιδωτικών συσκευών (ICD) που φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικές στην πρόληψη του ΑΚΘ [63]. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ICDs προλαμβάνουν τον αιφνίδιο θάνατο ενώ μειώνουν και τη θνητότητα των ασθενών με μειωμένο ΚΕΑΚ που οφείλεται σε ισχαιμική καρδιακή νόσο, χωρίς πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου [64-66].

Αλλά και στη δευτερογενή πρόληψη, τόσο η φαρμακευτική αγωγή με τις προαναφερόμενες κατηγορίες φαρμάκων καθώς και με αντιαρρυθμικά όπως η αμιωδαρόνη φάρμακα, όσο και η χρήση των ICDs φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ΑΚΘ, και θα πρέπει επομένως να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που έχουν επιβιώσει από καρδιακή ανακοπή ή εμμένουσα συμπτωματική κοιλιακή αρρυθμία [8].

### 3. Καρδιακή ανεπάρκεια και νεφρική δυσλειτουργία

#### 3.1 Εισαγωγή

Η αλληλεπίδραση των διαφόρων οργάνων μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό ελέγχεται ενδελεχώς. Η καρδιά είναι υπεύθυνη για την παροχή αίματος στους διάφορους ιστούς, μεταξύ των οποίων και τα νεφρά, ενώ τα νεφρά είναι υπεύθυνα για το «φιλτράρισμα» του αίματος και την ομοιοστάση των ηλεκτρολυτών. Και τα δύο αυτά όργανα αναμφίβολα είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση, ενώ συνδέονται και αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους. Ως εκ τούτου, η διατήρηση της καρδιαγγειακής ομοιοστάσης εξαρτάται από την στενή αλληλεπίδραση μεταξύ των νεφρών και της καρδιάς. Αναπόφευκτα λοιπόν, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι η δυσλειτουργία του ενός οργάνου θα επηρεάσει και τη λειτουργία του άλλου.

Πράγματι, οι καρδιακές και νεφρικές νόσοι μοιράζονται κοινούς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, κ.α.). Τόσο η νεφρική νόσος όσο και η καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζονται ανεξάρτητα, με φτωχή πρόγνωση των ασθενών [67, 68]. Γενικά, ως χρόνια νεφρική νόσος ορίζονται τιμές  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  ή/και η παρουσία αλβουμινουρίας. Το  $eGFR$  (estimated Glomerular Filtration Rate) αποτελεί εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας ενός ατόμου και συνήθως υπολογίζεται με τη χρήση μαθηματικών τύπων που λαμβάνουν υπόψιν παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, το σωματικό βάρος και τα επίπεδα της κρεατινίνης του πλάσματος. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) έχουν διαχρονικά αποκλειστεί από τις μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και ως εκ τούτου δεν υπάρχουν σημαντικά θεραπευτικά δεδομένα για αυτή την κατηγορία ασθενών.

Ως επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας χαρακτηρίζεται κάθε αύξηση της κρεατινίνης του πλάσματος, συνήθως κατά 0.3mg/dL ή/και αύξηση κατά 25% ή η μείωση του eGFR κατά 20%. Η αξία των μικρών αυτών αλλαγών στις τιμές των παραπάνω εργαστηριακών δεικτών συνίσταται στο γεγονός πως πολύ συχνά σχετίζονται με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου των ασθενών [69] και κατ'έκταση της καρδιακής ανεπάρκειας. Η μεγάλη αύξηση της κρεατινίνης του πλάσματος, χαρακτηρίζεται ως οξεία νεφρική βλάβη και στην ΚΑ σχετίζεται κυρίως με το συνδυασμό της θεραπείας με διουρητικά και άλλους δυνητικά νεφροτοξικούς παράγοντες (όπως αντιβιοτικά, ενδοφλέβια σκιαγραφικά, ACEIs, ARBs, NSAID κ.α.).

Στην καρδιακή ανεπάρκεια η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας είναι αρκετά συχνό φαινόμενο, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας με αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Ωστόσο, μικρές μειώσεις του eGFR είναι αναμενόμενες και η θεραπεία δε θα πρέπει να διακόπτεται χωρίς σοβαρό λόγο. Τα διουρητικά είναι επίσης λιγότερο αποτελεσματικά στους ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και θα πρέπει να προσαρμόζεται η δοσολογία τους αναλόγως, ενώ ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στους ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια σκιαγραφικά σκευάσματα για την πιθανότητα οξείας νεφρικής βλάβης.

### **3.2 Καρδιονεφρικό σύνδρομο**

Εύκολα γίνεται αντιληπτό πως η συνύπαρξη νεφρικής δυσλειτουργίας και καρδιακής ανεπάρκειας δεδομένης της στενής αλληλεξάρτησης των δύο οργάνων, σχετίζονται με ακόμα χειρότερη πρόγνωση των ασθενών [70]. Η συνύπαρξη της δυσλειτουργίας αυτών των δύο οργάνων έχει προσφάτως χαρακτηριστεί ως «καρδιονεφρικό σύνδρομο».



Ο ορισμός του καρδιονεφρικού συνδρόμου είναι δύσκολο να καθοριστεί επακριβώς λόγω των πολυπαραγοντικών παθοφυσιολογικών, βιοχημικών και ορμονικών μηχανισμών που συμμετέχουν. Σύμφωνα με ομοφωνία ειδικών ωστόσο, ως καρδιονεφρικό σύνδρομο ορίζεται «κάθε διαταραχή της καρδιάς και των νεφρών, όπου η οξεία ή χρόνια δυσλειτουργία του ενός οργάνου μπορεί να οδηγήσει σε οξεία ή χρόνια δυσλειτουργία του άλλου οργάνου» [71].

### **3.3 Επιδημιολογία του καρδιονεφρικού συνδρόμου**

Η νεφρική δυσλειτουργία συχνά συνυπάρχει με καρδιακή ανεπάρκεια. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες το 30% των ασθενών που εισήχθησαν με οξεία απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας έπασχαν από χρόνια νεφρική νόσο, ενώ το 21% είχαν επίπεδα κρεατινίνης πλάσματος >2mg/dL [72]. Σε μελέτη από τους Forman et al., ασθενείς που εισήχθησαν στο Νοσοκομείο και είχαν αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ή επιδείνωσαν τη νεφρική τους λειτουργία μετά την εισαγωγή τους, ανεξάρτητα από το αν έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, παρουσίαζαν παρατεταμένη νοσηλεία και αυξημένη θνητότητα [73].

Τα αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης κατά την εισαγωγή των ασθενών συνιστούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα [74]. Ωστόσο υπάρχουν μελέτες που δεν δείχνουν αντίστοιχα αποτελέσματα για τα μειωμένα επίπεδα του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR). Ειδικότερα, από μελέτη φάνηκε πως η μείωση κατά 25% του GFR σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δεν σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα [75]. Αυτό αντανακλά πιθανότατα το γεγονός πως η μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω κατάλληλης

διούρησης ή αναστολής του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ίσως σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα.

### 3.4 Κατάταξη του καρδιονεφρικού συνδρόμου

Αναγνωρίζοντας την αμφίδρομη σχέση μεταξύ καρδιάς και νεφρών, η τελευταία κατάταξη του καρδιονεφρικού συνδρόμου περιλαμβάνει πέντε κατηγορίες και αναγνωρίζει πως οι ασθενείς μπορούν να αλλάξουν κατάταξη κατά την εξέλιξη της νόσου τους [71] (Πίνακας 4).

<b>Πίνακας 4. ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΒΑΣΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΤΩΝ Ronco and McCullough [71].</b>	
<b>Τύπος καρδιονεφρικού συνδρόμου</b>	<b>Χαρακτηριστικά</b>
Τύπος I (οξύ καρδιο-νεφρικό)	Η οξεία καρδιακή επιδείνωση οδηγεί σε οξεία νεφρική βλάβη
Τύπος II (χρόνιο καρδιο-νεφρικό)	Η χρόνια επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας οδηγεί σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας
Τύπος III (οξύ νεφρο-καρδιακό)	Η οξεία νεφρική βλάβη οδηγεί σε επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας
Τύπος IV (χρόνιο νεφρο-καρδιακό)	Η χρόνια νεφρική νόσος οδηγεί σε επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας
Τύπος V (δευτεροπαθές καρδιονεφρικό)	Συστηματική νόσος που οδηγεί σε επιδείνωση τόσο της νεφρικής όσο και της καρδιακής λειτουργίας

#### 3.4.1 Οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο (Τύπος I)

Ο τύπος I του καρδιονεφρικού συνδρόμου χαρακτηρίζεται από οξεία επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας (πνευμονικό οίδημα, καρδιογενής καταπληξία, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια) που οδηγεί σε οξεία νεφρική βλάβη. Περίπου το 27% των ασθενών που εισάγονται με οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια αναπτύσσουν οξεία νεφρική βλάβη [73]. Η κλινική πρόκληση σε αυτό το τύπο καρδιονεφρικού συνδρόμου είναι να αναγνωριστεί εγκαίρως η οξεία νεφρική βλάβη,

καθώς τα επίπεδα της κρεατινίνης του πλάσματος αυξάνονται μετά την εγκατάσταση της βλάβης. Για το λόγο αυτό μελετώνται βιοδείκτες νεφρικής βλάβης όπως είναι η Neutrophil gelatinase-associate lipocalin (NGAL), ως πρώιμοι δείκτες της οξείας νεφρικής επιδείνωσης [76].

#### *3.4.2 Χρόνιο καρδιονεφρικό σύνδρομο (Τύπος II)*

Ο τύπος II του καρδιονεφρικού συνδρόμου χαρακτηρίζεται από χρόνια επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας που οδηγεί σε νεφρική δυσλειτουργία, όπως στην περίπτωση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας που οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια. Ο τύπος αυτός του συνδρόμου είναι ο πιο συχνός και συναντάται στο 63% των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια [71, 77]. Ο υποκείμενος μηχανισμός αυτής της διαδικασίας σχετίζεται πιθανόν με τη χρόνια υποάρδρευση των νεφρών, παρόλο που υπάρχουν λίγα δεδομένα έως τώρα που να συσχετίζουν τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας με τα επίπεδα του GFR [76].

#### *3.4.3 Οξύ νεφροκαρδιακό σύνδρομο (Τύπος III)*

Ο τύπος III του καρδιονεφρικού συνδρόμου χαρακτηρίζεται από οξεία καρδιακή δυσλειτουργία (ουραιμική καρδιομυοπάθεια, αρρυθμίες λόγω υπερκαλιαμίας), ως αποτέλεσμα της οξείας νεφρικής βλάβης. Η επιδημιολογία αυτού του τύπου καρδιονεφρικού συνδρόμου είναι δύσκολο να προσδιοριστεί καθότι υπάρχουν διαφορετικοί μέθοδοι καθορισμού της οξείας νεφρικής βλάβης, διαφορετικοί παράγοντες κινδύνου σε κάθε ασθενή για την ανάπτυξη οξείας καρδιακής βλάβης, καθώς και πολύ λίγα στατιστικά δεδομένα για την επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας στην οξεία νεφρική βλάβη [71].

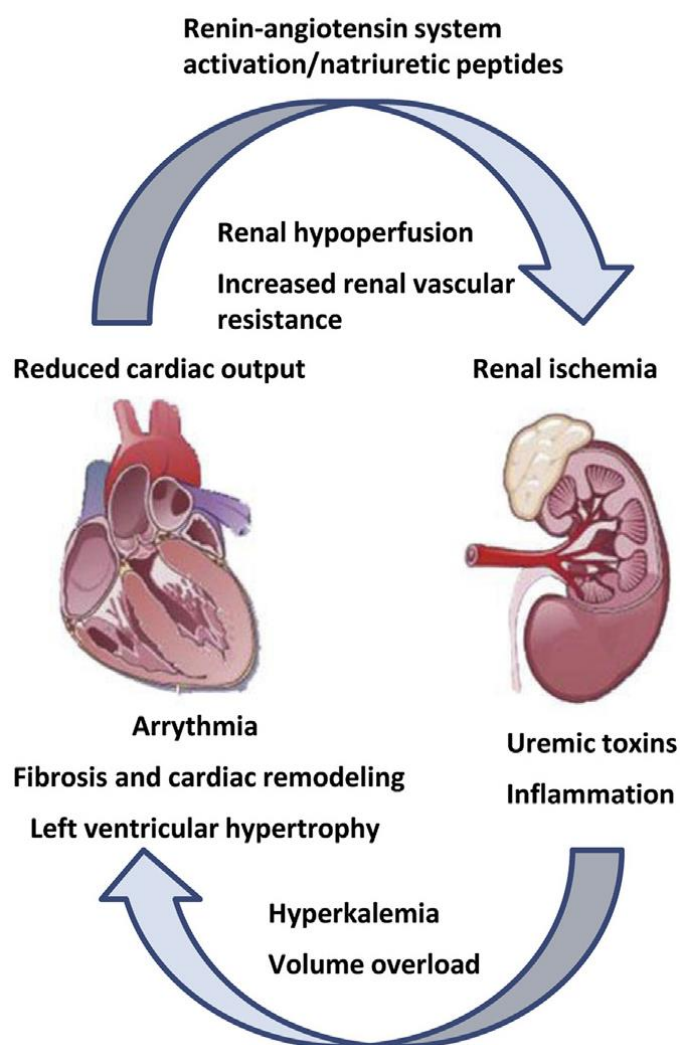
#### *3.4.4 Χρόνιο νεφροκαρδιακό σύνδρομο (Τύπος IV)*

Στον τύπο IV του καρδιονεφρικού συνδρόμου, η χρόνια νεφρική βλάβη οδηγεί σε καρδιακή δυσλειτουργία (διαστολική ΚΑ, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας). Η καρδιακή νόσος στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι αρκετά κοινή, ενώ τα δυσμενή καρδιαγγειακά αποτελέσματα σχετίζονται στενά με τη βαρύτητα της νεφρικής νόσου [71].

#### *3.4.5 Δευτεροπαθές καρδιονεφρικό σύνδρομο*

Ο τύπος αυτός του συνδρόμου χαρακτηρίζεται από ταυτόχρονη νεφρική και καρδιακή δυσλειτουργία ως αποτέλεσμα μια συστηματικής νόσου, είτε αυτή είναι χρόνια είτε οξεία. Τέτοιες περιπτώσεις είναι η σήψη, η αμυλοείδωση, η αγγειίτιδες κ.α.

### 3.5 Παθοφυσιολογία του καρδιονεφρικού συνδρόμου



**Εικόνα 5. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στο καρδιονεφρικό σύνδρομο**

χρόνια υπερενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος καθώς και η αυξημένη φλεβική πίεση (Εικόνα 7).

#### 3.5.1 Νευροορμονικό σύστημα

Η ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος όπως αυτό της ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, του συστήματος αργινίνης-βαζοπρεσsίνης και του ενδοθηλιακού συστήματος θεωρείται προστατευτική και ως στόχο έχει τη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού. Η

Έχει αναγνωριστεί μια σειρά από μηχανισμούς που φαίνεται πως συμμετέχουν στην ανάπτυξη του καρδιονεφρικού συνδρόμου. Η παθογένεση του συνδρόμου είναι αρκετά σύνθετη και περιλαμβάνει πολλαπλά παθοφυσιολογικά μονοπάτια τα οποία δεν έχουν ακόμα πλήρως αναγνωριστεί και περιγραφεί. Ωστόσο, έχει προταθεί ένας αριθμός παθοφυσιολογικών μηχανισμών, εκ των οποίων σημαντικοί θεωρούνται η

χρόνια ενεργοποίηση ωστόσο αυτού του συστήματος, μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις τόσο στο καρδιακό όσο και στο νεφρικό σύστημα.

Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης οδηγεί σε κατακράτηση νατρίου και νερού στον οργανισμό, συστηματική αγγειοσύσπαση και περαιτέρω μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης στα νεφρά. Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης αυξάνει το οξειδωτικό στρες και ενισχύει την προϋνωτική νευροορμονική δραστηριότητα με αποτέλεσμα την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας [78]. Η χρόνια υπερενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος οδηγεί σε μειωμένη πυκνότητα και δραστικότητα των β-αδρενεργικών υποδοχέων της καρδιάς [79], σε υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων [80] και μέσω της ενίσχυσης του νευροπεπτιδίου Υ στην νεοαγγείωση του μέσου χιτώνα των αγγείων [81]. Έτσι, η επηρεασμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς οδηγεί σε περαιτέρω μείωση της καρδιακής παροχής.

### *3.5.2 Αυξημένη φλεβική πίεση*

Η καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση που οδηγεί σε μείωση της κλίσης πίεσης αιμάτωσης των νεφρών κατά μήκος του νεφρικού αγγειακού σπειράματος, οδηγώντας έτσι σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Ο παθοφυσιολογικός αυτός μηχανισμός έχει ήδη μελετηθεί εδώ και έναν αιώνα περίπου, ενώ πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η σπειραματική διήθηση μειώνεται καθώς αυξάνονται οι φλεβικές πιέσεις [82]. Η διάταση της δεξιάς κοιλίας και η δυσλειτουργία της από την αυξημένη φλεβική πίεση, επιδεινώνει περαιτέρω την πλήρωση της αριστερής κοιλίας οδηγώντας έτσι σε μείωση της καρδιακής παροχής.

### 3.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση του καρδιονεφρικού συνδρόμου είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Η αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΑ μπορεί να επιδεινώσει τη νεφρική λειτουργία και πολλές φορές αυτοί οι ασθενείς υποθεραπεύονται για την αποφυγή νεφρικών επιπλοκών, τακτική που επιδεινώνει την πρόγνωσή τους. Η πρωτογενής πρόληψη της καρδιάς και των νεφρών είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η άσκηση και το κάπνισμα. Ωστόσο δεν υπάρχει ακόμα ομοφωνία για την αντιμετώπιση κάθε τύπου καρδιονεφρικού συνδρόμου ξεχωριστά. Αντιθέτως, η εκάστοτε στρατηγική αντιμετώπισης των ασθενών εστιάζει κυρίως στη θεραπεία του υποκείμενου νοσήματος είτε αυτό είναι καρδιακής είτε νεφρικής φύσεως.

Η κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ανάπτυξης κάθε τύπου του καρδιονεφρικού συνδρόμου, οδηγούν σε γενικές γραμμές και τις κοινές θεραπευτικές επιλογές που υιοθετούνται σε κάθε περίπτωση, καθώς η θεραπεία ενός τύπου μπορεί να αποβεί ευεργετική για κάποιον άλλο τύπο του συνδρόμου. Για παράδειγμα, η αναστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης έχει θετική επίδραση στον τύπο 2 και 4 του συνδρόμου. Σε γενικές γραμμές, η θεραπεία στους τύπους 1 και 2 του συνδρόμου στοχεύει κυρίως στη διαχείριση της οξείας και χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Για τον τύπο 3 του συνδρόμου, η αντιμετώπιση της αιτίας της οξείας νεφρικής βλάβης είναι η καταλληλότερη θεραπεία, ενώ στον τύπο 4 του συνδρόμου, η αντιμετώπιση είναι ιδιαίτερα δύσκολη λόγω της πολυπαραγοντικής φύσης της καρδιακής βλάβης σε έδαφος χρόνιας νεφρικής βλάβης. Τέλος, η θεραπεία του τύπου 5 του συνδρόμου, στοχεύει κυρίως στην υποκείμενη παθοφυσιολογική βλάβη, όπως η σήψη, η αμυλοείδωση και η αγγειίτιδα.

Οι θεραπευτική αντιμετώπιση θα μπορούσε να χωριστεί γενικά σε 3 κατηγορίες:

α) Στις θεραπείες που βελτιώνουν την καρδιακή λειτουργία, όπως τα ινότροπα φάρμακα, τα αγγειοδιασταλτικά, οι β-αναστολείς, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αδενοσίνης και η θεραπεία επανασυγχρονισμού των κοιλιών (CRT) [83-89].

β) Στις θεραπείες που μειώνουν τον αγγειακό όγκο όπως τα διουρητικά, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αλδοστερόνης και η υπερδιήθηση του πλάσματος [90-95].

γ) Στις θεραπείες που βελτιώνουν το κλάσμα εξώθησης και τη χρόνια νεφρική βλάβη, όπως οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης [96-98].



## 4. Βιοδείκτες στην καρδιακή ανεπάρκεια

### 4.1 Βιοδείκτες

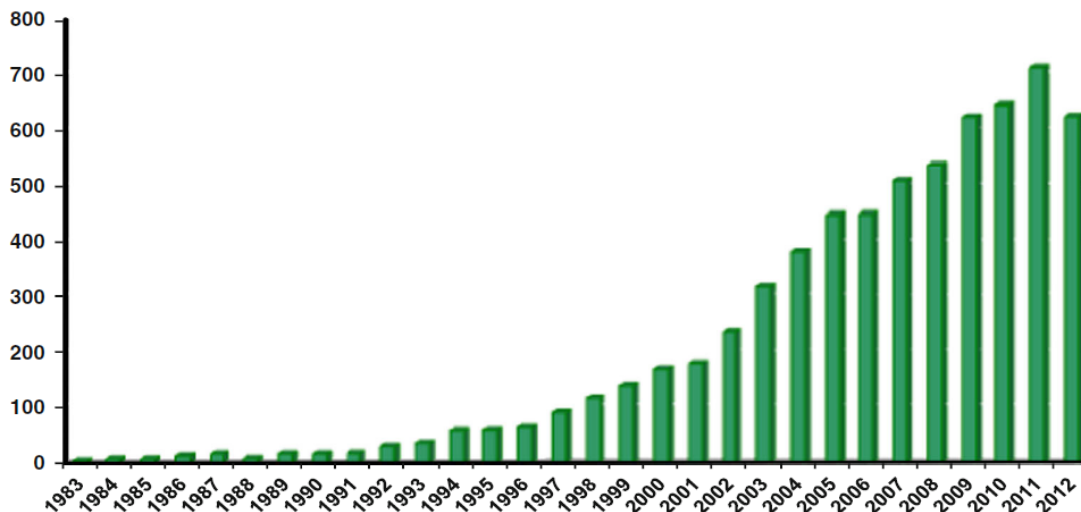
Το σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας έχει ήδη περιγραφεί από τους πολιτισμούς της αρχαιότητας [99]. Ωστόσο, έως και τον εικοστό αιώνα, η επίδρασή του στην ανθρωπότητα ήταν ελάχιστη λόγω της υψηλής θνητότητας των λοιμώξεων και των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Με την εξέλιξη και την επιτυχία των αντιβιοτικών καθώς και των μεθόδων επαναιμάτωσης, η καρδιακή ανεπάρκεια έχει καταστεί η επιδημία της εποχής μας. Μόνο στις ΗΠΑ, πάνω από 5 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από το σύνδρομο αυτό, ενώ ο αριθμός αυτός αυξάνεται διαρκώς εκθετικά [100]. Αντιμέτωποι με αυτό το διαρκώς αυξανόμενο πρόβλημα υγείας παγκοσμίως, η κλινική περιγραφή της καρδιακής ανεπάρκειας καθίσταται πλέον παρωχημένη. Ακόμα και στις πρόσφατες περιγραφές των αμερικάνικων καρδιολογικών οργανισμών (ACC/AHA), το σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας χαρακτηρίζεται ως κάθε λειτουργική επιδείνωση της πλήρωσης της κοιλίας ή της εξώθησης αυτής, η οποία δεν δύναται να διαγνωσθεί από μία και μόνο βιοχημική διαγνωστική δοκιμασία, αλλά αποτελεί κλινική διάγνωση κατόπιν προσεκτικής λήψης του ιστορικού και φυσικής εξέτασης του ασθενούς [95].

Πέρα από τις παραδοσιακές μεθόδους αξιολόγησης των ασθενών οι οποίες στηρίζονται στην κλινική πρακτική, αρχίζει πλέον να γίνεται κατανοητό ότι η καρδιακή ανεπάρκεια δεν συνιστά απλά ένα σύνδρομο αιμοδυναμικής αποδιοργάνωσης που μπορεί να περιγραφεί με ακρίβεια από την κλινική εξέταση, τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, την λειτουργική κατάσταση των ασθενών ή το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Φαίνεται ότι συνίσταται από ένα σύνολο παθήσεων, κάθε μια από

τις οποίες έχει διαφορετικό μοριακό υπόστρωμα και υπακούει σε συγκεκριμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Σε μια προσπάθεια να γεφυρωθεί το χάσμα μεταξύ της κλινικής πράξης και της κατανόησης του μοριακού παθοφυσιολογικού υποστρώματος της καρδιακής ανεπάρκειας, οι βιολογικοί μηχανισμοί στην καρδιακή ανεπάρκεια εκφράζονται και μετρώνται πλέον από μια σειρά βιοδεικτών στο περιφερικό αίμα των ασθενών. Παίρνοντας τη σκυτάλη από άλλες παθολογικές καταστάσεις όπου οι βιοδείκτες είναι οι μόνιμες σταθερές για την διάγνωση και περιγραφή των ασθενειών, η ελπίδα είναι πως οι βιοδείκτες ίσως οδηγήσουν σε μια πιο αντικειμενική ταξινόμηση και πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, καθοδηγώντας ακόμα και τη θεραπεία αυτής. Η σημασία τους αντικατοπτρίζεται στον συνεχώς αυξανόμενο αριθμό επιστημονικών δημοσιεύσεων τα τελευταία τουλάχιστον 20 χρόνια (**Εικόνα 8**). Η πλειοψηφία των επιστημονικών αυτών άρθρων εστιάζει στην προγνωστική αξία των βιοδεικτών, χρησιμοποιώντας συνήθως αναδρομικά μοντέλα ανάλυσης των υφιστάμενων δεδομένων. Ιδανικά, η προστιθέμενη αξία των βιοδεικτών στην καρδιακή ανεπάρκεια, θα έπρεπε να συνεισφέρει στην υπάρχουσα προγνωστική αξία παραγόντων όπως η ηλικία, η αρτηριακή πίεση, η λειτουργική κλάση κατά NYHA, οι προηγούμενες νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια και η καρδιακή συχνότητα.

Επιπρόσθετα, ένας σημαντικός αριθμός μελετών έχει διεξαχθεί υπό άρτιες στατιστικές συνθήκες, ενώ έχει αξιολογηθεί σε αρκετούς πληθυσμούς ασθενών. Ωστόσο, δεν έχει ακόμη καταστεί σαφές, με ποιο τρόπο η προγνωστική αξία ενός βιοδείκτη στην καρδιακή ανεπάρκεια, θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη στην κλινική πράξη και κατά πόσο κάτι τέτοιο θα μπορούσε να αλλάξει τις κλινικές αποφάσεις.



**Εικόνα 8.** Το αυξανόμενο ενδιαφέρον για τους βιοδείκτες στην καρδιακή ανεπάρκεια, όπως αυτό απεικονίζεται από την αναζήτηση στο PubMed. Αναπαραγωγή από Schmitter D et al., *Clinical use of novel biomarkers in heart failure: towards personalized medicine. Heart Fail Rev.* 2014 May; 19(3):369-81.

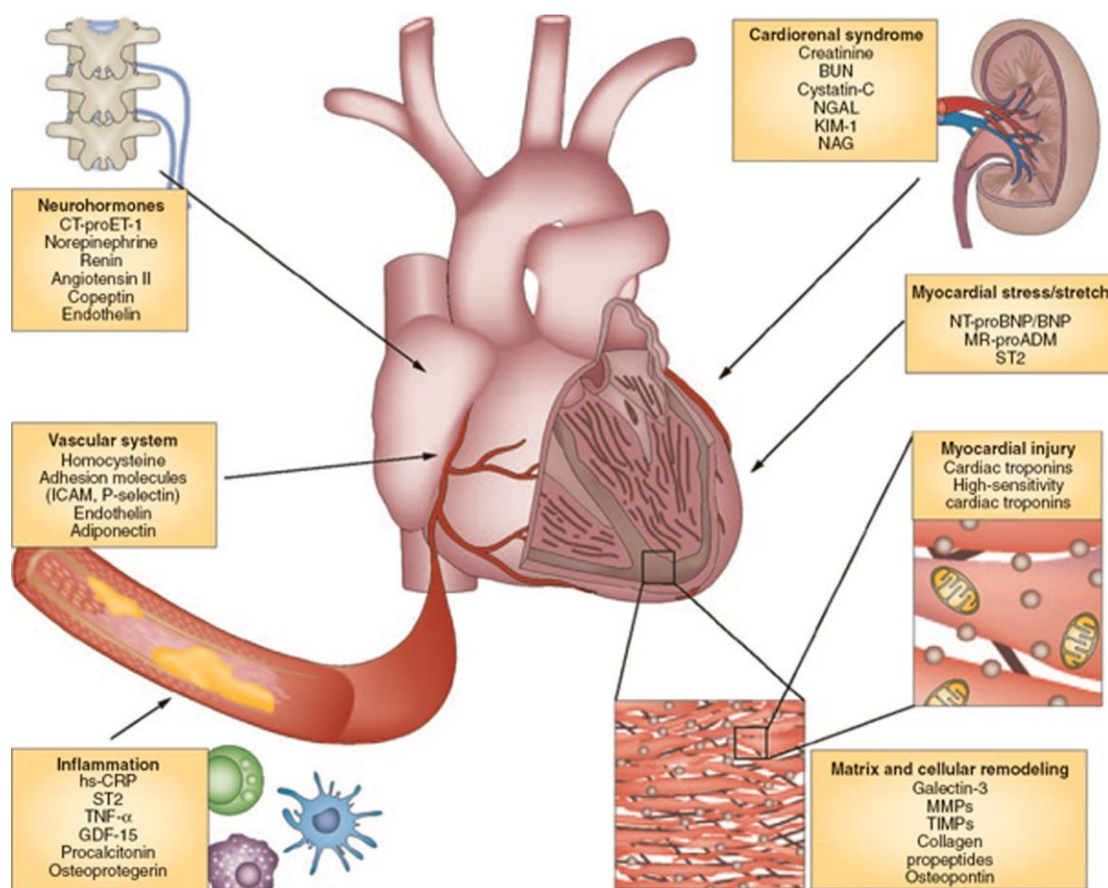
Για το σκοπό αυτό φαίνεται πως χρειάζονται περισσότερες προοπτικές κλινικές μελέτες που θα εκτιμήσουν την κλινική αξία των βιοδεικτών στην καθοδήγηση της θεραπείας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Τέτοιες μελέτες έχουν διεξαχθεί για τους καλύτερα μελετημένους βιοδείκτες στην καρδιακή ανεπάρκεια, όπως είναι τα νατριουρητικά πεπτιδία, (BNP) και το N-τελικό άκρο της προορμόνης αυτού (NT-proBNP). Ωστόσο, πολλά από τα αποτελέσματα αυτών των μελετών ήταν αντιφατικά, παρά την εντατικοποίηση της θεραπείας [101]. Για το λόγο αυτό, οι τρέχουσες οδηγίες της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας για την καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρουν ότι: «τα υψηλά επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων στο αίμα σχετίζονται με κακή πρόγνωση των ασθενών, ενώ η πτώση των επιπέδων τους σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Ωστόσο, αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες είχαν αντιφατικά αποτελέσματα. Δεν έχει καταστεί σαφές επομένως κατά πόσο είναι ενδεδειγμένη η χρήση αυτών των βιοδεικτών για την παρακολούθηση των ασθενών συγκριτικά με την βελτιστοποίηση της θεραπείας» [102]. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι υφίσταται σημαντικό κενό μεταξύ της καθιερωμένης προγνωστικής αξίας των βιοδεικτών και της κλινικής

χρησιμότητάς τους ως δείκτες παρακολούθησης της θεραπείας στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Ωστόσο, τα προαναφερθέντα δεν σημαίνουν ότι οι βιοδείκτες δεν έχουν θέση στην κλινική πράξη. Υπάρχουν πολλές ακόμα δυναμικές χρήσεις των καρδιακών βιοδεικτών στην καρδιακή ανεπάρκεια που μπορούν να οδηγήσουν σε καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα. Ειδικότερα, οι βιοδείκτες μας παρέχουν καλύτερη εικόνα των παθοφυσιολογικών μηχανισμών στην παθογένεση της καρδιακής ανεπάρκειας. Για παράδειγμα, η μελέτη των βιοδεικτών μας έχει δείξει πως η καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης καθώς και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Αυτό οδήγησε στην διαδεδομένη πλέον θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, τους β-αναστολείς και του αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Περαιτέρω, οι βιοδείκτες βοηθούν σημαντικά στην διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, με κυριότερο παράδειγμα τα νατριουρητικά πεπτιδία. Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η χρήση των νατριουρητικών πεπτιδίων στο τμήμα επειγόντων περιστατικών συνεισφέρουν στην καλύτερη και ταχύτερη διάγνωση, μειώνοντας σημαντικά τη διάρκεια και το κόστος νοσηλείας των ασθενών [103, 104]. Σημαντική επίσης συνεισφορά των βιοδεικτών είναι η στοχευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια [105]. Ειδικότερα, μελέτες έχουν δείξει πως η Γκαλεκτίνη-3 έχει προγνωστική αξία στην ανταπόκριση των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια στη λήψη στατινών [106]. Τέτοιες μελέτες, ίσως οδηγήσουν σε μια πιο εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Τέλος, οι βιοδείκτες καθ' αυτοί μπορούν να αποτελέσουν θεραπευτικό στόχο. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η νεσιριτίδη, ένας ανθρώπινος ανασυνδυασμένος παράγοντας των νατριουρητικών πεπτιδίων [85]. Για όλους αυτούς

τους λόγους, οι βιοδείκτες μπορούν να φανούν ιδιαίτερα χρήσιμοι πέρα από την ήδη γνωστή προγνωστική αξία τους στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Ένα παράδειγμα των εφαρμογών των βιοδεικτών στην καρδιακή ανεπάρκεια που αντιπροσωπεύουν ένα μόνο μέρος των παθοφυσιολογικών μηχανισμών φαίνεται στην **εικόνα 9**, με την κλινική χρησιμότητα κάθε ενός από αυτούς στην κλινική πράξη να παραμένει αντικείμενο συνεχιζόμενης μελέτης.



**Εικόνα 9.** Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στην καρδιακή ανεπάρκεια και βιοδείκτες που συμμετέχουν σε αυτούς.

## 4.2 Ιδανικά χαρακτηριστικά βιοδεικτών στην καρδιακή ανεπάρκεια

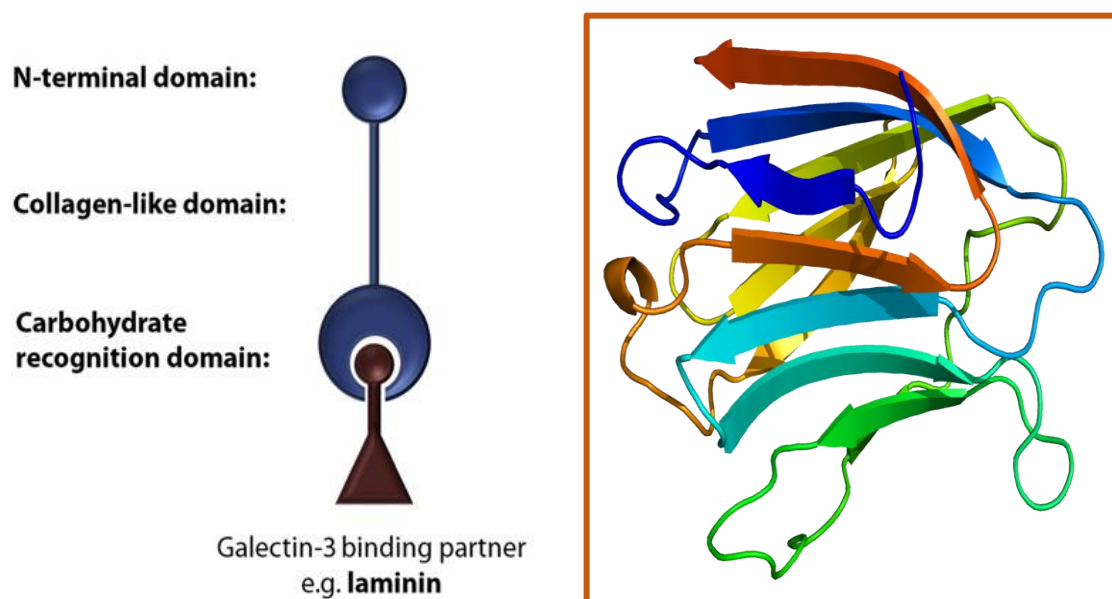
Παραδοσιακά ως βιοδείκτης ορίζεται κάθε ουσία που μπορεί να μετρηθεί σε ένα βιολογικό σύστημα. Στην πράξη, στην καρδιακή ανεπάρκεια, βιοδείκτης είναι κάθε ουσία που μπορεί να μετρηθεί στο περιφερικό αίμα, πέρα από τις συνήθεις

εργαστηριακές εξετάσεις και απεικονιστικές μεθόδους [107]. Προκειμένου να τεθεί ποιοτικός έλεγχος στην αξιολόγηση των βιοδεικτών, έχουν προταθεί διάφορα κριτήρια για το τι συνιστά βιοδείκτη στην καρδιαγγειακή ιατρική. Ειδικότερα, κάθε βιοδείκτης οφείλει να παρέχει ακριβείς και με επαναληψιμότητα μετρήσεις, με ταχεία μέθοδο και λογικό κόστος. Θα πρέπει επίσης να παρέχει επιπρόσθετη πληροφορία πέρα από αυτή που εξάγεται από την απλή κλινική εξέταση του ασθενούς, ενώ τέλος, τα αποτελέσματα οφείλουν να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την λήψη κλινικών αποφάσεων [108]. Έχουν επίσης προταθεί και αναφέρονται περισσότερο ειδικά κριτήρια για τους βιοδείκτες που αφορούν την καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτά είναι: 1) να έχουν αξιολογηθεί σε ένα ευρύ φάσμα για τη διάγνωση ασθενών με αυστηρές και ακριβείς στατιστικές μεθόδους 2) να είναι εύκολα μετρήσιμοι, με ταχεία και ακριβή μέθοδο με προκαθορισμένη βιολογική διακύμανση και χαμηλή ανακρίβεια της μεθόδου 3) να καταδεικνύει ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της παθοφυσιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ η εκτίμηση και αξιολόγηση εξωκαρδιακών βιοδεικτών οφείλει να παρέχει ανεξάρτητες πληροφορίες για την διάγνωση, τη πρόγνωση, την εξέλιξη της νόσου και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας της 4) να παρέχει χρήσιμες κλινικές πληροφορίες στους ασθενείς και το περιβάλλον τους για την διάγνωση, τη διαστρωμάτωση κινδύνου και τη διαχείριση των ασθενών, πέρα από τα ήδη γνωστά και εφαρμοζόμενα από την συνήθη κλινική και εργαστηριακή πρακτική [109]. Προς το παρόν, μόνο τα νατριουρητικά πεπτίδια πληρούν όλα τα προαναφερθέντα κριτήρια, ενώ η πλειοψηφία των νεότερων βιοδεικτών στερούνται σαφήνειας σχετικά με την κλινική τους χρησιμότητα, εν μέρει τουλάχιστον, λόγω πλημμελώς σχεδιασμένων και μειωμένης ισχύος μελετών [107]. Δυστυχώς, κάποιοι βιοδείκτες που σχεδόν πληρούν τα προαναφερθέντα κριτήρια και κάποιοι νεότεροι που βρίσκονται υπό μελέτη έχουν αντιφατικές παθοφυσιολογικές ερμηνείες που χρήζουν περαιτέρω μελέτης.

## 5. Γκαλεκτίνη-3

### 5.1 Γενικά στοιχεία

Η Γκαλεκτίνη-3 περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1984 και κλωνοποιήθηκε το 1991 [110, 111]. Κωδικοποιείται από ένα μόνο γονίδιο στη θέση LGALS3 του χρωμοσώματος 14, που αποτελείται από 6 εξόνια και 5 εσόνια [112]. Πρόκειται για ένα μόριο που ανήκει στην οικογένεια των λεκτινών που συνδέουν την γαλακτοσιδάση και αποτελείται από δύο υπομονάδες, το αζωτο-τελικό και το καρβοξυ-τελικό άκρο [113] (**Εικόνα 10**). Φυσιολογικά εκκρίνεται από αρκετούς ιστούς όπως το πεπτικό σύστημα, ο σπλήνας, τα νεφρά και τα φλεγμονώδη κύτταρα του αίματος (μαστικά κύτταρα, ουδετερόφιλα, μακροφάγα). Συμμετέχει σε μια σειρά παθοφυσιολογικών διαδικασιών, όπως η φλεγμονή και η ίνωση, που συνιστούν βασικούς μηχανισμούς στην αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου κατά την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας [114]. Για τους λόγους αυτούς συνιστά ένα βιοδείκτη που αντανακλά την ιστική βλάβη, ανεξάρτητα από τις συνθήκες φόρτισης του μυοκαρδίου [115].



**Εικόνα 10.** Γκαλεκτίνη 3. Το μονομερές της Γκαλεκτίνης-3 και η τρισδιάσταση δομή του.

Η Γκαλεκτίνη-3 φαίνεται να διαδραματίζει επίσης ρόλο και σε εξωκαρδιακές νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το άσθμα, ο διαβήτης και συγκεκριμένες κακοήθειες [116-118].

## **5.2 Γκαλεκτίνη-3 και καρδιακή αναδιαμόρφωση**

Ο κυρίαρχος ρόλος της Γκαλεκτίνης-3 στην έναρξη και εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας έχει προταθεί εδώ και μια δεκαετία περίπου [119, 120]. Για πρώτη φορά από πειραματικά δεδομένα σε αρουραίους, η Γκαλεκτίνη-3 προτάθηκε ως η πιο σημαντική πρωτεΐνη της οποίας η έκφραση του γονιδίου αυξάνεται σημαντικά κατά την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας από αντιροπούμενο σε μη αντιροπούμενο στάδιο. Στη μελέτη αυτή φάνηκε πως εκφράζεται από ενεργοποιημένα μακροφάγα τα οποία μεταναστεύουν σε περιοχές τραυματισμού των μυοκαρδιακών κυττάρων [121]. Το μοντέλο αυτό φάνηκε να αντιστοιχεί και είναι συγκρίσιμο με τη διαδικασία της μυοκαρδιακής αναδιαμόρφωσης στον άνθρωπο. Κατά αντιστοιχία, η συνεχής τοιχωματική καταπόνηση του μυοκαρδιακού κυττάρου όπως στην υπέρταση ή τη βαλβιδική νόσο αντιροπείται από τη διαδικασία της καρδιακής αναδιαμόρφωσης, κατά τη διάρκεια της οποίας τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3 αυξάνονται σημαντικά, γεγονός που αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης επιστημονικής έρευνας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Με παρόμοιο τρόπο, η έγχυση ανασυνδυασμένης Γκαλεκτίνης-3 στον περικαρδιακό σάκο αρουραίων οδήγησε σε ίνωση του μυοκαρδίου και περαιτέρω δυσλειτουργία αυτού [121, 122].

Οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης της Γκαλεκτίνης-3 έχουν μερικώς περιγραφεί. Σε πειραματικά μοντέλα καρδιακής αναδιαμόρφωσης, η Γκαλεκτίνη-3 παράγεται από τα μακροφάγα και τους ινοβλάστες, ενώ τα ίδια τα μυοκαρδιακά κύτταρα δεν εκκρίνουν Γκαλεκτίνη-3. Σε καλλιέργειες κυττάρων, η χορήγηση Γκαλεκτίνης-3



προάγει την εξέλιξη των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες που παράγουν και εκκρίνουν πρωτεΐνες του στρώματος, όπως κολλαγόνο, ινωδεκτίνη και TGF-β [122, 123]. Φαίνεται επίσης ότι δρα και σε άλλα στάδια της ίνωσης του μυοκαρδίου, όπως στην ωρίμανση του κολλαγόνου, στην εξωτερίκευση και διασύνδεσή του. Η ακριβής βλαπτική της επίδραση πιστεύεται ότι διαμεσολαβείται από την ικανότητά της να συνδέει τις πρωτεΐνες του στρώματος μεταξύ τους, όπως τη λαμινίνη, τη φιμπρονεκτίνη και το κολλαγόνο, οδηγώντας έτσι στον διμερισμό της με άλλα κλάσματα Γκαλεκτίνης-3 και στην κατασκευή ενός συμπαγούς σχηματισμού που συμβάλει στη μάζα και στη μη ευενδοτότητα του ενδοκυττάριου στρώματος του μυοκαρδίου [124, 125].

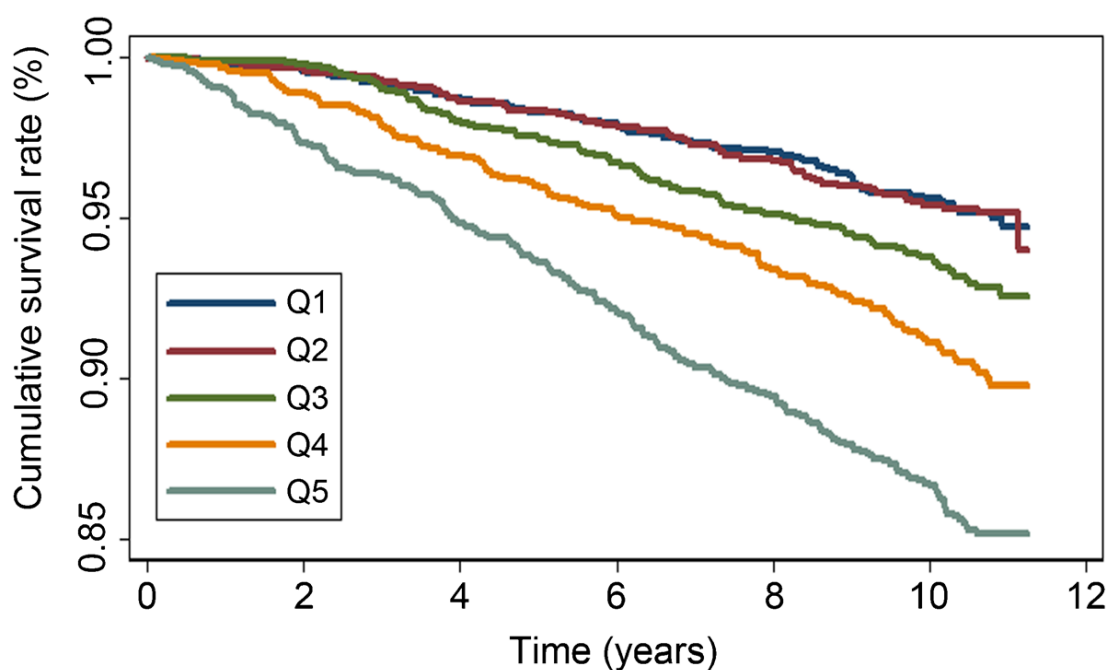
Παρόμοιες δράσεις της Γκαλεκτίνης-3 έχουν περιγραφεί και σε άλλους ιστούς [126, 127]. Η ίνωση είναι μια σιωπηλή διαδικασία, που δύσκολα μπορεί να εκτιμηθεί, ενώ φαίνεται ότι ξεκινάει αρκετό καιρό πριν την κλινική εκδήλωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Παρότι, τόσο οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης όσο και οι ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδών έχουν αντι-ινωτικές δράσεις, οι καθιερωμένη αγωγή της καρδιακής ανεπάρκειας δεν στοχεύει στην ινωτική διαδικασία.

### **5.3 Γκαλεκτίνη-3 ως βιοδείκτης καρδιακής ανεπάρκειας**

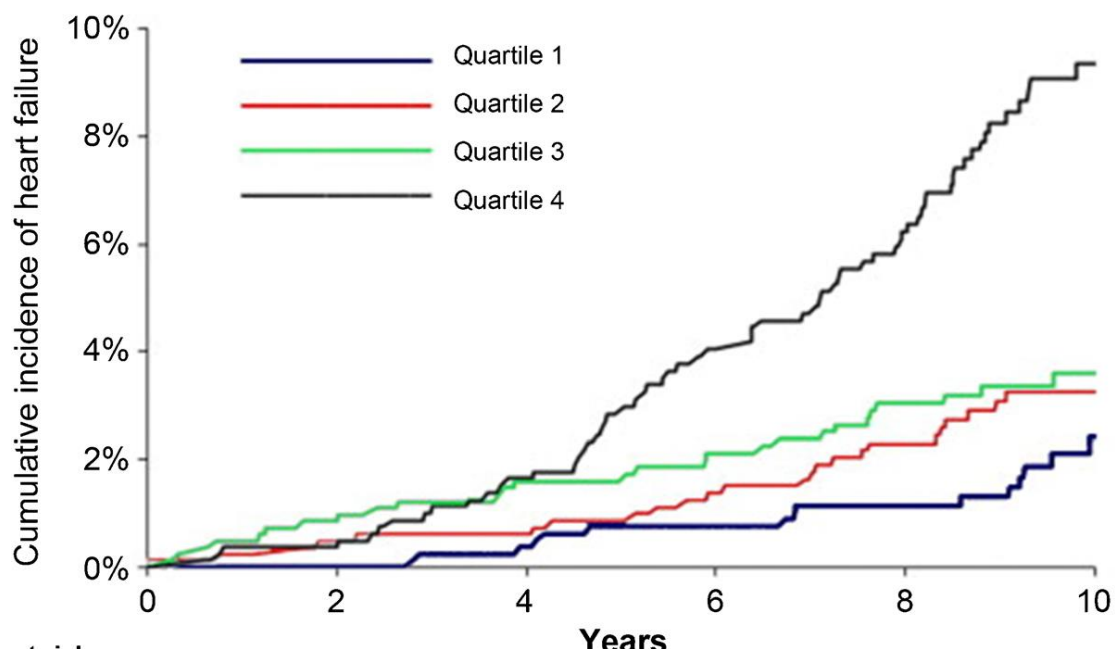
#### *5.3.1 Προγνωστική αξία στο γενικό πληθυσμό*

Αρχικά, η διασύνδεση της Γκαλεκτίνης-3 με την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας έγινε από επιδημιολογικά δεδομένα. Η παραγωγή της γίνεται στο μυοκαρδιακό ιστό και στη συνέχεια εκκρίνεται στην κυκλοφορία του αίματος. Έτσι τα αυξημένα επίπεδα Γκαλεκτίνης-3 σχετίζονται ισχυρά με τον κίνδυνο ανάπτυξης

καρδιακής ανεπάρκειας το γενικό πληθυσμό. Οι φυσιολογικές τιμές Γκαλεκτίνης-3 στο πλάσμα είναι 10-14ng/dl [128]. Οι αρχικές μελέτες έδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα Γκαλεκτίνης-3 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από κάθε αιτία καθώς και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [129] (**Εικόνα 11**), ενώ παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν και από τη μελέτη Framingham [130] όπου τα αυξημένα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3 στο γενικό πληθυσμό σχετίστηκαν με πρωτοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια και αυξημένη θνητότητα (**Εικόνα 12**).



**Εικόνα 11.** Επίπεδα της Γκαλεκτίνης 3 ως παράγοντα κινδύνου στην καρδιακή ανεπάρκεια. Kaplan-Meier καμπύλη που δείχνει το θάνατο από κάθε αιτία στο γενικό πληθυσμό ανάλογα με τα τεταρτημόρια της Γκαλεκτίνης 3. Αναπαραγωγή από de Boer RA et al., 2012, J Int Med 2012, 272: 55–64).



**Εικόνα 12.** Επίπεδα της Γκαλεκτίνης 3 ως παράγοντα κινδύνου στην καρδιακή ανεπάρκεια. Τα υψηλότερα επίπεδα γκαλεκτίνης 3 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας στον γενικό πληθυσμό. Αναπαραγωγή από Ho JE et al., 2012 (JACC 2012, 60: 1249–56).

### 5.3.2 Προγνωστική αξία στην οξεία και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Η προγνωστική αξία της Γκαλεκτίνης-3 τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια έχει φανεί από πολυάριθμες μελέτες [131-134], ενώ άλλες έχουν δώσει αντιφατικά δεδομένα ως προς την προγνωστική της αξία, όπως στην περίπτωση που συνυπολογιστούν τα επίπεδα του NT-proBNP [106, 135], καθώς και εφόσον ληφθεί υπόψη η νεφρική λειτουργία [136]. Αντιθέτως, ενώ η προγνωστική αξία της Γκαλεκτίνης-3 αμφισβητείται στην περίπτωση της μέτριας και σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας, η μελέτη Framingham σχετίζει ισχυρά τα επίπεδά της στο γενικό πληθυσμό με την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας ακόμα και μετά την προσαρμογή για τα επίπεδα του NT-proBNP καθώς και άλλων κλασικών παραγόντων κινδύνου.

Τα επί μακρόν αυξημένα επίπεδα Γκαλεκτίνης-3, όπως προκύπτει από τις προαναφερόμενες μελέτες, ίσως να μην σχετίζονται μόνο με υψηλό κίνδυνο για τη

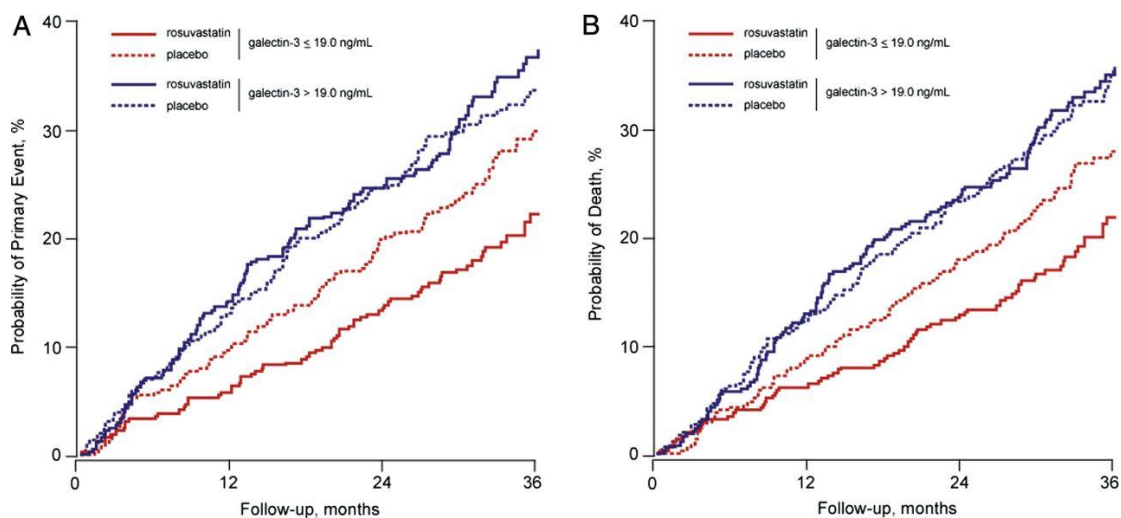
νόσο, αλλά είναι πιθανόν να αντικατοπτρίζουν έναν φαινότυπο υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας ή άλλης καρδιαγγειακής νόσου. Γι' αυτό τα χρονίως αυξημένα επίπεδα Γκαλεκτίνης-3 προάγουν την ίνωση και φαίνεται ότι οδηγούν ίσως σε ένα παθολογικό μοντέλο καρδιακής αναδιαμόρφωσης, ιδίως σε περιπτώσεις όπου συνυπάρχει υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, έμφραγμα του μυοκαρδίου μαζί με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια.

### *5.3.3 Διαγνωστική αξία της Γκαλεκτίνης-3 στην οξεία και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια*

Η διαγνωστική αξία της Γκαλεκτίνης-3 δεν έχει μελετηθεί εκτενώς. Ωστόσο, από μελέτη φάνηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα Γκαλεκτίνης-3 σε ασθενείς με οξεία δύσπνοια που έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια είχαν μικρότερη διαγνωστική αξία από τα επίπεδα του NT-proBNP στον ίδιο πληθυσμό [137].

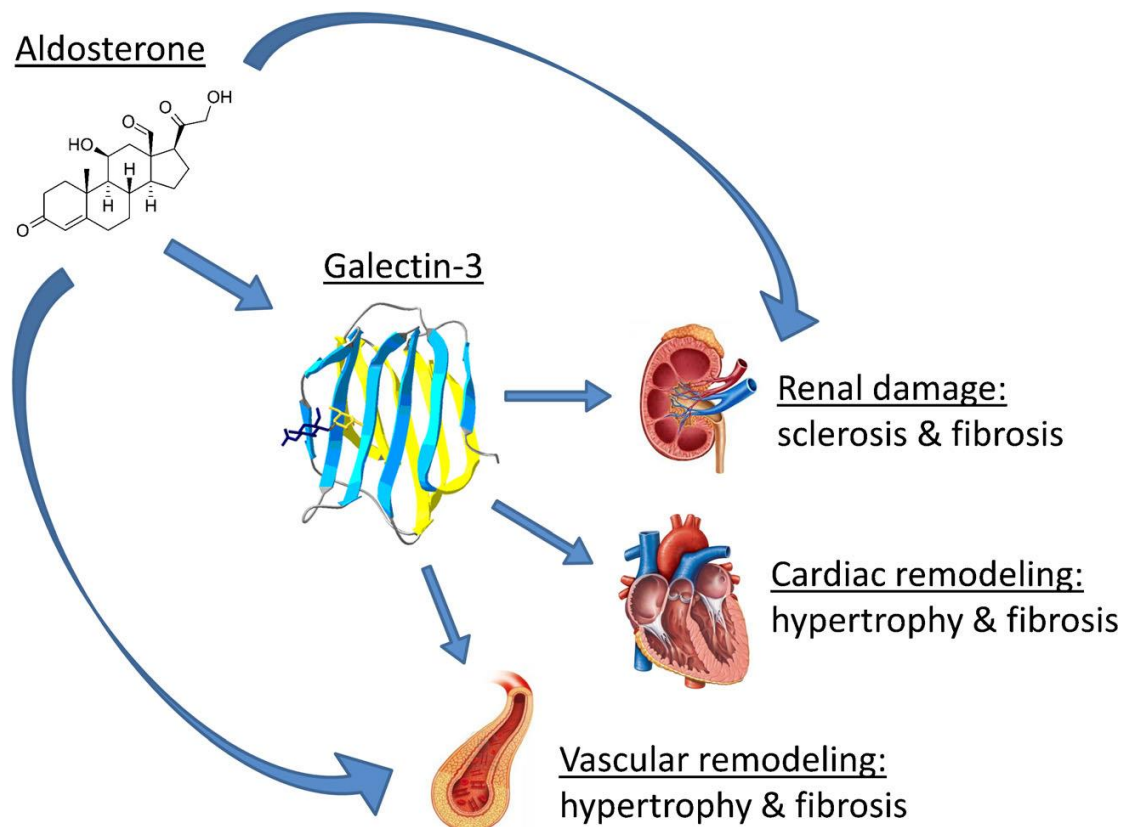
### *5.3.4 Γκαλεκτίνη-3 - Καθοδηγώντας τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας*

Από μελέτη σε πληθυσμό 1492 ασθενών με ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της Γκαλεκτίνης-3 και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με στατίνη όσον αφορά τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικού [106] (**Εικόνα 13**).



**Εικόνα 13.** Καμπύλη Kaplan-Mayer για τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία (A) και για τον κίνδυνο θανάτου (B), ανάλογα με τα επίπεδα Γκαλεκτίνης-3, σε ασθενείς που χορηγήθηκε ροσουβαστατίνη. Αναπαράγωγή από Gullestad L, et al., CORONA Study Group. *Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA)*. *Eur Heart J*. 2012 Sep; 33(18):2290-6.

Αντιστοίχως, εφόσον η Γκαλεκτίνη-3 είναι δείκτης ίνωσης, έχει προταθεί πως οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και αυξημένα επίπεδα Γκαλεκτίνης-3 θα ωφεληθούν περισσότερο από τη θεραπεία με ανταγωνιστές της αλδοστερόνης σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα [120]. Παρότι αυτή η υπόθεση χρήζει περαιτέρω έρευνας, υπάρχουν ήδη πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν την άποψη πως η Γκαλεκτίνη-3 διαμεσολαβεί την αγγειακή ίνωση που επάγεται από την αλδοστερόνη [138] (Εικόνα 14). Ως εκ τούτου, η Γκαλεκτίνη-3 θα μπορούσε να είναι χρήσιμη για την ανάδειξη των ασθενών που θα ωφελούνταν από τη χορήγηση θεραπειάς για την καρδιακή ανεπάρκεια, εισάγοντας ένα πλαίσιο εξατομικευμένης πλέον ιατρικής θεραπείας.



*Εικόνα 4. Προτεινόμενο σχήμα αλληλεπίδρασης μεταξύ αλδοστερόνης και Γκαλεκτίνης-3. Πειραματικά δεδομένα ενισχύουν την άποψη ότι η δράση της αλδοστερόνης διαμεσολαβείται από τη Γκαλεκτίνη-3.*

### 5.3.5 Η Γκαλεκτίνη-3 ως θεραπευτικός στόχος στην καρδιακή ανεπάρκεια

Υπάρχουν διαρκώς αυξανόμενες ενδείξεις ότι η Γκαλεκτίνη-3 διαμεσολαβεί την ανάπτυξη και την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας. Από πειραματικά δεδομένα φαίνεται ότι η αναστολή του γονιδίου της Γκαλεκτίνης-3 αναστέλλει την ενεργοποίηση των μυοϊνοβλαστών και την έκφραση κολλαγόνου, ενώ αντιθέτως η χορήγηση εξωγενώς ανασυνδυασμένης Γκαλεκτίνης-3 ανέστρεψε την παραπάνω δράση [126]. Από άλλες μελέτες, η προτεινόμενη αιτιολογική σχέση της Γκαλεκτίνης-3 στην ανάπτυξη και εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας, ενισχύεται από το γεγονός ότι τα αυξημένα επίπεδα Γκαλεκτίνης-3 στο γενικό πληθυσμό σχετίζονται με πρωτοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια [130]. Έχει προταθεί επομένως, ενώ ήδη βρίσκονται μελέτες σε πειραματικό στάδιο, ότι η θεραπεία αναστολής έκφρασης της

Γκαλεκτίνης-3 θα μπορούσε να αναστείλει και την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας  
[120].

## 6. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocaline (NGAL)

Η νεφρική δυσλειτουργία είναι συνήθης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σχετίζεται με προχωρημένη νόσο καθώς και με χειρότερη πρόγνωση των ασθενών. Οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποιούν τα επίπεδα κρεατινίνης του πλάσματος ή την εκτιμώμενη νεφρική λειτουργία για να προβλέψουν την πρόγνωση των ασθενών με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία [139-141]. Ωστόσο, οι πρόσφατες μελέτες εστιάζουν κυρίως σε ενδογενείς δείκτες νεφρικής βλάβης. Ένας τέτοιος δείκτης νεφρικής δυσλειτουργίας είναι ο Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocaline (NGAL).

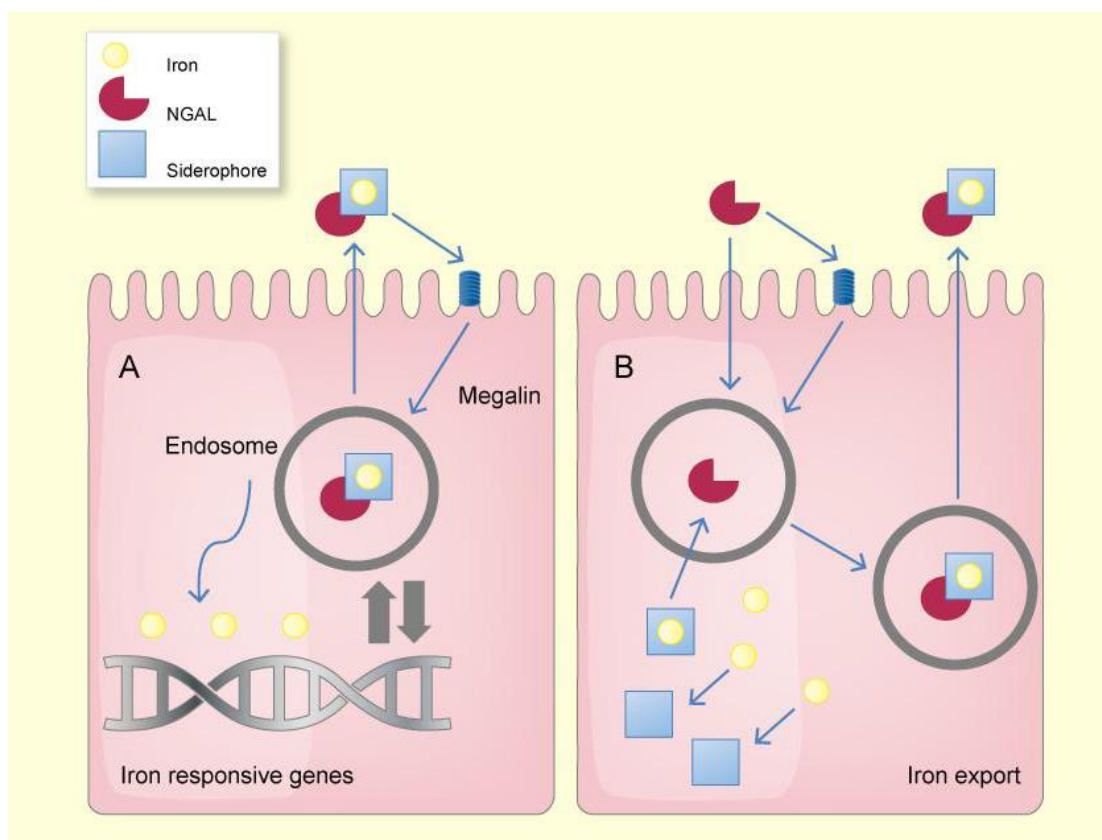
### 6.1 Γενικά στοιχεία

Το NGAL ή λιποκαλίνη 2 είναι ένα μόριο που ανήκει στην οικογένεια των λιποκαλινών, μια οικογένεια μικρών εξωκυττάρων πρωτεϊνών με μια ποικιλία λειτουργιών. Είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης που απομονώθηκε για πρώτη φορά από κοκκία ουδετερόφιλων [142], ενώ στη πορεία διαπιστώθηκε ότι είναι σταθερά συνδεδεμένη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων, ένα ένζυμο της ομάδας των μεταλλοπρωτεϊνών του στρώματος των ουδετεροφίλων (κολλαγενάση IV) [143]. Εκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα, καθώς επίσης και σε μικρές ποσότητες από τα επιθηλιακά κύτταρα, τα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, τα λιποκύτταρα και τα ηπατοκύτταρα σε περίπτωση τραυματισμού ή φλεγμονής αυτών [144, 145].

Αποτελεί συστατικό της φυσικής ανοσίας του οργανισμού εμποδίζοντας την πρόσληψη σιδήρου από τους μικροοργανισμούς, ενώ κατά την ανάπτυξη των νεφρών συμμετέχει στην επιθηλιακή διαφοροποίηση των μεσεγγυματικών κυττάρων σε

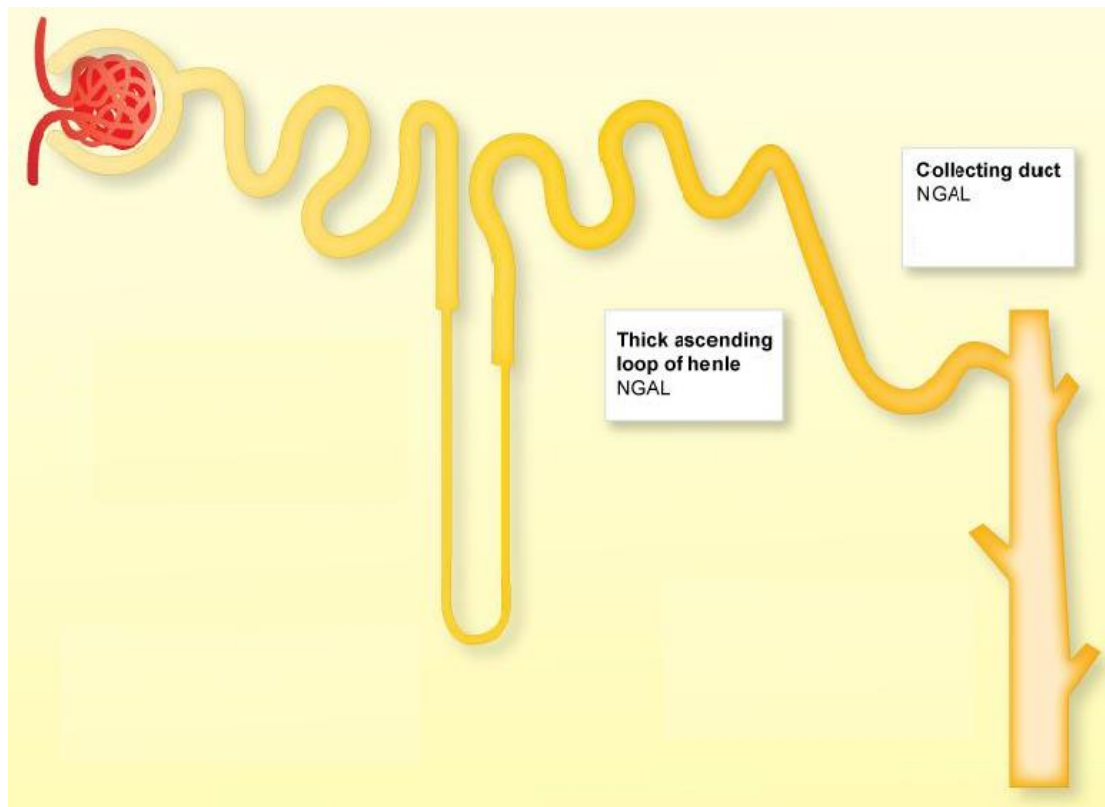


κύτταρα του σπειράματος, του εγγύς σωληναρίου, της αγκύλης του Henle και του άπω σωληναρίου [146, 147] (Εικόνα 14, 15).



Εικόνα 14. Μηχανισμός δράσης του NGAL στη φυσική ανοσία του οργανισμού έναντι των μικροοργανισμών.

Η έκκριση του NGAL αυξάνεται σημαντικά σε περίπτωση καταστροφής ή βλάβης των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρών, του ήπατος, του πεπτικού σωλήνα και των πνευμόνων [148]. Η δράση του διαμεσολαβείται από τη σύνδεσή του με τη μεταλλοπερωτεΐνη 9 (MMP-9) του στρώματος, οδηγώντας σε παράταση την πρωτεολυτική δράση της MMP-9 και ως εκ τούτου στην αποδόμηση του κολλαγόνου [149]. Η έκκρισή του έχει συσχετιστεί επίσης με διάφορες μορφές καρκίνου, ως δείκτης φτωχής πρόγνωσης [150, 151].



*Εικόνα 15. Κύρια σημεία παραγωγής του NGAL στο νεφρό.*

## **6.2 Το NGAL ως βιοδείκτης νεφρικής βλάβης**

Το NGAL του πλάσματος διηθείται ελεύθερα από το νεφρικό σπείραμα και επαναρροφάται σχεδόν πλήρως από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Συνεπώς, η ανίχνευση NGAL στα ούρα μπορεί να γίνει μόνο σε περίπτωση καταστροφής του εγγύς νεφρικού σωληναρίου ή στην περίπτωση αυξημένης ενδογενούς παραγωγής του από το άπω εσπειραμένο σωληνάριο, την αγκύλη του Henle και τους αθροιστικούς πόρους, σε περίπτωση οξείας νεφρικής βλάβης.

Τα επίπεδα NGAL του πλάσματος ωστόσο, δεν οφείλονται στην παραγωγή του από τα νεφρά, όπως έχει φανεί από μελέτες [152]. Ειδικότερα, η οξεία νεφρική βλάβη φαίνεται ότι προκαλεί αυξημένη έκφραση και απελευθέρωση του NGAL από το ήπαρ και τους πνεύμονες, που αποτελεί και την κυρίως ποσότητα αυτού που ανιχνεύεται στο

αίμα. Επίσης, σημαντική ποσότητα του NGAL απελευθερώνεται στην κυκλοφορία από τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα, ως αντίδραση οξείας φάσης στα πλαίσια μίας ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού [153]. Περαιτέρω αύξηση των επιπέδων του στο αίμα οφείλεται στη καθ' εαυτή νεφρική βλάβη και στη μειωμένη επαναρρόφησή του, χωρίς ωστόσο να έχει καταστεί σαφές σε τι ποσοστό συμμετέχει ο κάθε ένας από τους προαναφερθέντες μηχανισμούς, στην αύξηση των επιπέδων του στο αίμα.

Η αύξηση του NGAL τόσο στο αίμα όσο και στα ούρα διαπιστώνεται περίπου δύο ώρες μετά τη νεφρική βλάβη, ισχαιμικής, τοξικής ή σηπτικής αιτιολογίας, ενώ η αύξησή του στο αίμα έχει βρεθεί ότι προηγείται της αύξησης της κρεατινίνης κατά 12 έως 24 ώρες [154]. Αρκετές μελέτες μάλιστα έχουν καταδείξει την συσχέτιση μεταξύ του NGAL και της πτωχής πρόγνωσης σε περίπτωση οξείας νεφρικής βλάβης [155-157].

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, τα επίπεδα του NGAL στο αίμα σχετίζονται με τη βαρύτητα της νεφρικής νόσου, με τα επίπεδα της κρεατινίνης του πλάσματος, το GFR και την πρωτεϊνουρία, ενώ η σχετική αύξηση των επιπέδων του στο πλάσμα είναι γενικά πιο χαμηλή συγκριτικά με αυτή στην περίπτωση οξείας νεφρική βλάβης [158].

Τα ανωτέρω καθιστούν το NGAL ως ιδανικό δείκτη νεφρικής βλάβης με εξαίρεση τις περιπτώσεις ασθενών με συννοσηρότητες όπως υπέρταση, κακοήθεια, σήψη, χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, αναιμία κ.α. [159, 160].

### **6.3 NGAL και καρδιαγγειακές παθήσεις**

Τα επίπεδα του NGAL στις καρδιαγγειακές παθήσεις φαίνεται ότι αυξάνονται ως αποτέλεσμα διαφόρων μηχανισμών. Οι υπερτασικοί ασθενείς φαίνεται για

παράδειγμα ότι έχουν αυξημένα επίπεδα NGAL συγκριτικά με τους νορμοτασικούς [159, 161], ενώ κάτι αντίστοιχο έχει διαπιστωθεί και κατά τον πρώτο χρόνο σε ασθενείς μετά από εγκεφαλικό σύμβαμα [162].

Στην περίπτωση της αθηρωσκλήρυνσης, το NGAL φαίνεται ότι συμμετέχει στην αγγειακή αναδιαμόρφωση και την αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας [163-166], ενώ αυξημένα επίπεδα το αίμα έχουν βρεθεί και σε ασθενείς με αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο συγκριτικά με υγιή άτομα [167, 168].

Όσον αφορά τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, τα αυξημένα επίπεδα του NGAL στο αίμα έχουν χαρακτηριστεί ως μεσολαβητές της μετατραυματικής φλεγμονής και αναδιαμόρφωσης. Ειδικότερα, αυξημένα επίπεδα μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύμβαμα έχουν συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση των ασθενών αυτών [169].

#### **6.4 NGAL και καρδιακή ανεπάρκεια**

Το NGAL υπάρχουν ενδείξεις ότι διαδραματίζει ρόλο στην παθογένεση και την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας. Η ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και η συνακόλουθη απελευθέρωση NGAL κατά την εξέλιξη της φλεγμονώδους διεργασίας στην καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται ότι είναι ο κύριος μηχανισμός δράσης. Η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας κατά την πρόοδο της καρδιακής ανεπάρκειας είναι μια σύνθετη διαδικασία που περιλαμβάνει όχι μόνο τα μυοκαρδιακά κύτταρα αλλά και το εξωκυττάριο στρώμα, μέρος του οποίου αποτελούν οι μεταλλοπρωτεΐνες ως μεσολαβητές της ανωτέρω διαδικασίας.

#### *6.4.1 Προγνωστική αξία του NGAL στην καρδιακή ανεπάρκεια*

Η προγνωστική αξία του NGAL στην καρδιακή ανεπάρκεια έχει μελετηθεί εκτενώς από πλήθος μελετών σε ασθενείς με οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια [170-173]. Μάλιστα, η προγνωστική αυτή σημασία διατηρείται ακόμα και μετά τη προσαρμογή για παραμέτρους όπως η κρεατινίνη πλάσματος, το GFR και η πρωτεϊνουρία, καταδεικνύοντας την ιδιαίτερη σημασία των βιοδεικτών σωληναριακής νέκρωσης στη νεφρική βλάβη σε σχέση με τους σπειραματικούς δείκτες.

Επίσης, σε μια μελέτη φάνηκε ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς και ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια κάθε αιτιολογίας, είχαν αυξημένα επίπεδα NGAL στο πλάσμα, που συσχετιζόνταν σημαντικά με χειρότερη κλινική έκβαση και νευροορμονική επιδείνωση [174].

#### *6.4.2 Διαγνωστική αξία του NGAL στην καρδιακή ανεπάρκεια*

Οι αυξημένες τιμές νεφρικών σωληναριακών δεικτών, όπως το NGAL στην καρδιακή ανεπάρκεια, ακόμα και σε ασθενείς με φυσιολογικές τιμές GFR (>60ml/min), καταδεικνύουν νεφρική βλάβη. Ωστόσο, ακόμα δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν τη χρησιμότητά του ως διαγνωστικό δείκτη στην καρδιακή ανεπάρκεια.

#### *6.4.3 NGAL - Καθοδηγώντας τη θεραπεία στην καρδιακή ανεπάρκεια*

Οι δείκτες νεφρικής σωληναριακής νέκρωσης είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις αλλαγές της αιμοδυναμικής κατάστασης του οργανισμού. Στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, οι μικρές αλλαγές του όγκου του πλάσματος δεν έχουν συσχετιστεί με

αλλαγές στα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού, ωστόσο έχουν συσχετιστεί σαφώς με αλλαγές των δεικτών νεφρικής σωληναριακής νέκρωσης [175] και ίσως παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για τη λήψη κλινικών αποφάσεων σε ασθενείς με απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Ειδικότερα, τα αυξημένα επίπεδα NGAL κατά την εισαγωγή στο Νοσοκομείο ασθενών με οξεία απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας φαίνεται ότι προβλέπουν την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας τους [176]. Αυτό οφείλεται όπως προαναφέρθηκε, στην ταχύτερη απελευθέρωση στην κυκλοφορία του NGAL, κατά 12 έως 24 ώρες συγκριτικά με την αύξηση της κρεατινίνης του ορού μετά από νεφρική βλάβη, γεγονός που θα μπορούσε να καθοδηγήσει προϋμότερα τη θεραπευτική προσέγγιση αυτών των ασθενών, για την αποφυγή επιδείνωσης της νεφρικής τους λειτουργίας, μείωσης της διάρκειας νοσηλείας και ενδεχομένως σε καλύτερη έκβαση.

#### *6.4.4 Το NGAL ως θεραπευτικός στόχος στην καρδιακή ανεπάρκεια*

Παρότι η νεφρική ανεπάρκεια φαίνεται να σχετίζεται αιτιολογικά με την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας, όπως περιγράφεται στους τύπους 3 και 4 του καρδιονεφρικού συνδρόμου, έως τώρα δεν έχει διεξαχθεί κάποια μελέτη που να στοιχειοθετεί πειστικά τη θεωρία πως η βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας θα μπορούσε να ωφελήσει άμεσα και να οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [177].

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## Εισαγωγή

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια συστηματική, προοδευτικά εξελισσόμενη νόσος που χαρακτηρίζεται από σημαντική κατακράτηση υγρών και που σχετίζεται πολύ συχνά με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών αυτών [178]. Στην εξέλιξη της ισχαιμικής καρδιακής νόσου, μετά την αρχική μυοκαρδιακή βλάβη, και στη συνακόλουθη εκσεσημασμένη κατακράτηση υγρών σε αυτούς τους ασθενείς συμμετέχει πλήθος παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Φαίνεται, πως αυτό είναι το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών, νευροορμονικών, φλεγμονωδών, αλλά και ινωδογενετικών μηχανισμών.

Η Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) αντιπροσωπεύει ένα πρώιμο δείκτη ισχαιμικής και νεφροτοξικής νεφρικής βλάβης. Το NGAL ανευρίσκεται αυξημένο σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια [171], ενώ η σύνθεσή του αυξάνεται στα μυοκαρδιακά κύτταρα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια [174], γεγονός που μπορεί να επηρεάσει τη θνητότητα κάθε αιτιολογίας καθώς και τον αριθμό των υποτροπών και νοσηλείας των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια [170].

Σε πολλές περιπτώσεις τα νατριουρητικά πεπτίδια έχουν αποτύχει να προβλέψουν την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας. Η Γκαλεκτίνη-3, ένα μέλος της οικογένειας της β-γαλακτοσιδάσης που συνδέεται με τις λεκτίνες και που εκφράζεται σε πλήθος ιστών από τα φλεγμονώδη κύτταρα (μαστικά κύτταρα, ουδετερόφιλα και μακροφάγα), θα μπορούσε ίσως να χρησιμοποιηθεί ως επιπρόσθετος βιοδείκτης τόσο για τη διάγνωση όσο και για την πρόγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια [114, 179]. Αξιοσημείωτο είναι, πως προκύπτουν ολοένα και περισσότερα ερευνητικά δεδομένα για την πιθανή χρήση της Γκαλεκτίνης-3 ως θεραπευτικό στόχο, αλλά και ως



χρήσιμο βιοδείκτη για την καθοδήγηση της φαρμακευτικής θεραπείας στην καρδιακή ανεπάρκεια [121, 138].

## **Σκοπός**

Τόσο η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης όσο και η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας φαίνεται να σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση, παθολογική αναδιαμόρφωση και περαιτέρω μυοκαρδιακή ίνωση στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Στη παρούσα μελέτη διερευνήσαμε την στενή αλληλεπίδραση μεταξύ των μηχανισμών νεφρικής βλάβης, όπως αυτή εκφράζεται από τα επίπεδα του NGAL στο πλάσμα, και της μυοκαρδιακής ίνωσης βάσει των επιπέδων της Γκαλεκτίνης-3 του πλάσματος ασθενών με ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια.

## **Υλικό και Μέθοδος**

### **Πληθυσμός της μελέτης**

Από τα εξωτερικά ιατρεία του «**Ιπποκρατείου**» Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών, ενσωματώθηκαν στη μελέτη 115 ασθενείς που έπασχαν από σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας.

Τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών συνελέγησαν βάσει προσχεδιασμένων ερωτηματολογίων και διαδικασιών.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, όπως αυτό εκτιμήθηκε από τον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο (KEAK<40%), καθώς και από το ιστορικό συμπτωμάτων ή/και σημείων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη διενεργήθηκε από τον ίδιο ερευνητή, σε χώρο με κατάλληλο φωτισμό και με τη χρήση της ίδιας συσκευής υπερήχων Vivid e cardiovascular ultrasound system (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA), εξοπλισμένη με κεφαλή υπερήχων 2.0–3.6MHz (harmonics), ενώ το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας υπολογίστηκε με τη τροποποιημένη μέθοδο κατά Simpson [180]. Η διάγνωση της στεφανιαίας νόσου τεκμηριώθηκε από το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου του ασθενούς ή από την ύπαρξη στένωσης >75% του αυλού των στεφανιαίων αγγείων, όπως αυτή ανιχνεύθηκε από τον στεφανιογραφικό έλεγχο που είχε διενεργηθεί. Οι ασθενείς που τελικά εντάχθηκαν στη μελέτη βρίσκονταν υπό την κατάλληλη, μέγιστη ανεκτή φαρμακευτική αγωγή (β-αποκλειστή, αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αναστολέα του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης, αναστολέα του υποδοχέα αλδοστερόνης, διουρητικά κ.α.), καθώς και σε σταθερό κλινικό στάδιο – λειτουργικό στάδιο κατά NYHA II ή III, για τουλάχιστον 3 μήνες πριν από την ένταξή τους στη μελέτη.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς: ηλικίας >80 ετών, με πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (τελευταίο 6μηνο), με ιστορικό κακοήθειας και ανοσολογικών νοσημάτων, καθώς και ασθενείς με λοιμώδεις ή αναπνευστικές παθήσεις. Επίσης, στη μελέτη δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη πλάσματος  $\geq 3.0$ mg/dl, σε αιμοκάθαρση ή σε

επικείμενη ανάγκη για αιμοκάθαρση), με θυρεοειδικές παθήσεις, με επηρεασμένη ηπατική βιοχημεία (υπερχολερυθριναιμία, τρανσαμιναιμία > κατά 2 φορές των ανώτερων φυσιολογικών τιμών), καθώς και σοβαρή υπερλιπιδαιμία (χοληστερόλη >300 mg/dl ή τριγλυκερίδια >600 mg/dl). Τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών παρατίθενται στον **Πίνακα 5**.

<b>Πίνακας 5:</b> Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών	
Ανδρικό φύλο (%)	87
Ηλικία (σε έτη)	67±13
Δείκτης μάζας σώματος (Kgr/m <sup>2</sup> )	28.01±4.64
Σακχαρώδης διαβήτης (%)	53
Υπέρταση (%)	77
Δυσλιπιδαιμία (%)	61%
NYHAclass II	68%
ACEi or ARB (%)	75
MRA (%)	53
b-blockers (%)	84
CrCl (mL/min)	82±37
Ουρία πλάσματος (mg/dl)	50 (35-67)
Κρεατινίνη πλάσματος (mg/dl)	1.1 (0.9-1.4)
ΚΕΑΚ (%)	35 (25-40)
NGAL (ng/ml)	159 (107-207)
TNFα (ng/ml)	1.30 (0.95-1.75)
BNP (pg/ml)	179 (95-452)
Galectin-3 (ng/ml)	14.6 (11.2-19.9)
ACEi: Angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: Angiotensin receptor blocker; Mineralocorticoid receptors antagonists; NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin; BNP: b type natriuretic peptide; TNFα: Tumor necrosis factor alpha; CrCl: Estimate creatinine clearance; NYHA: New York Heart Association functional classification. Categorical variables are presented as valid percentages. Continuous variables with normal distribution are presented as means ± Standard deviation, otherwise as median with first and third quartile.	

## Βιοχημικές μετρήσεις

Από κάθε ασθενή ελήφθη μέσω φλεβοκέντησης, δείγμα φλεβικού αίματος νηστείας μεταξύ 8.00-10.00 π.μ., σε κατάλληλο για τις μετρήσεις φιαλίδιο. Τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν στις 3000rpm και ο ορός/πλάσμα συλλέχθηκε και αποθηκεύτηκε

στους -80 °C, έως την πραγματοποίηση των μετρήσεων. Η Γκαλεκτίνη-3 του πλάσματος μετρήθηκε με τη μέθοδο ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay) technique by VIDAS - (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France). Το εύρος μετρήσεων της μεθόδου κυμαινόταν μεταξύ 3.3 και 100ng/MI (intra-assay coefficient of variation of 1.3% and inter-assay coefficient of variation of 5.5%) [181]. Τα επίπεδα του β-νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) στο πλάσμα ποσοτικοποιήθηκαν με τη μέθοδο ανοσοφθορισμού με τη συσκευή μονής χρήσης (Triage BNP Test; Biosite Inc., San Diego, CA). Κατάλληλα εμπορικά διαθέσιμα αντιδραστήρια ELISA χρησιμοποιήθηκαν για την μέτρηση του NGAL, των επιπέδων του TNFα, ενώ ο τύπος των Cockcroft-Gault χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της κάθαρσης κρεατινίνης (CrCl).

## **Βιοηθική**

Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τους ερευνητικούς σκοπούς της μελέτης και έδωσαν τη γραπτή συγκατάθεσή τους. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσηλευτικού ιδρύματος και διενεργήθηκε σύμφωνα με τους ερευνητικούς όρους της διακήρυξης του Ελσίνκι (1989).

## Στατιστική ανάλυση

Όλα τα δεδομένα ελέγχθηκαν για την κανονικότητα της κατανομής των μεταβλητών τους. Οι μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση, ενώ οι μεταβλητές που δεν πληρούσαν τα κριτήρια κανονικότητας, ως διάμεσες τιμές με τις ενδοτεταρτομοριακές τους αποστάσεις. Τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3 και του NGAL δεν πληρούσαν τα κριτήρια κανονικής κατανομής και λογαριθμοποιήθηκαν για να βελτιωθεί η κανονικότητα της κατανομής όπου ήταν απαραίτητο. Οι διαφορές μεταξύ των διαφορετικών ομάδων των κατηγορικών μεταβλητών και της Γκαλεκτίνης-3 ή του NGAL συγκρίθηκαν με τη χρήση του Mann-Whitney U test και οι συσχετίσεις μεταξύ του NGAL ή της Γκαλεκτίνης-3 και των συνεχών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση του Spearman's correlation coefficient. Ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ της Γκαλεκτίνης-3 και του NGAL ανεξάρτητα από άλλους συγχυτικούς παράγοντες όπως αυτοί αναδείχθηκαν από τη μονοπαραγοντική ανάλυση. Όλες οι αναφερόμενες τιμές στατιστικής σημαντικότητας (p-values) βασίζονται σε αμφίδρομες στατιστικές δοκιμασίες. Τιμές στατιστικής σημαντικότητας (p-values)  $<0.005$  θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με το λειτουργικό σύστημα SPSS, έκδοση 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

## **Αποτελέσματα**

### **Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης**

Όπως φαίνεται στον **πίνακα 5** η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν  $67\pm 13$  έτη, το 53% αυτών έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη και οι περισσότεροι εξ' αυτών βρίσκονταν σε λειτουργικό στάδιο II κατά NYHA, με σχετικά χαμηλές τιμές BNP πλάσματος  $179 (95-452)$  ng/ml και σχεδόν φυσιολογική νεφρική λειτουργία eCrCl  $82\pm 37$  ml/min. Ενδιαφέρον είναι, πως οι διάμεσες τιμές του NGAL  $159 (107-207)$  ng/ml και της Γκαλεκτίνης-3  $14.6 (11.2-19.9)$  ng/ml, ήταν σχετικά χαμηλές.

### **Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα του NGAL**

Για να εκτιμήσουμε κατά πόσο τα επίπεδα του NGAL επηρεάζονται από ποικίλους δημογραφικούς, κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες, διερευνήσαμε με μονοπαραγοντικό τρόπο τη συσχέτιση των επιπέδων του NGAL με διάφορους παράγοντες.

#### *Συσχέτιση του NGAL με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά*

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του NGAL και της ηλικίας των συμμετεχόντων στη μελέτη ( $\rho=0.23$ ,  $p=0.08$ ), ούτε με το δείκτη μάζας σώματος αυτών ( $\rho=-0.054$ ,  $p=0.61$ ). Επίσης, τα επίπεδα του NGAL δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων [ $143 (114-253)$ ng/ml vs.  $160 (106-201)$ ng/ml,  $p=0.67$ ], μεταξύ υπερτασικών και μη υπερτασικών ατόμων [ $136 (109-$

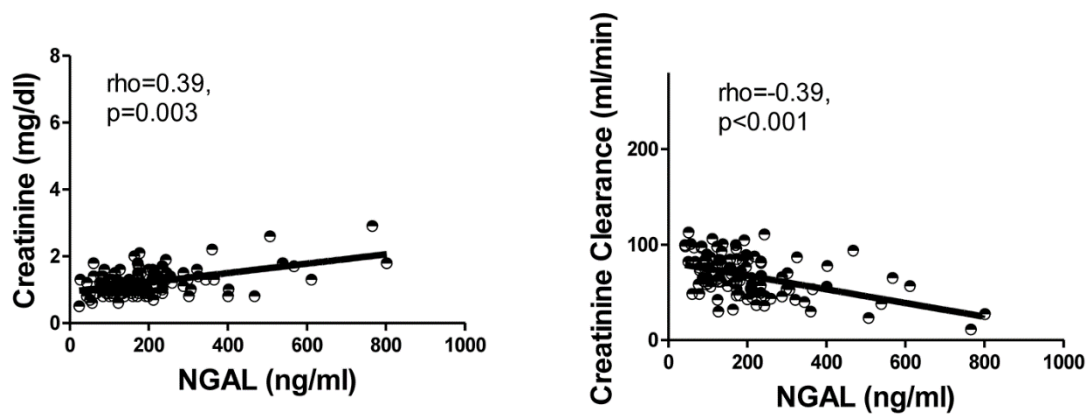
190)ng/ml vs. 172 (106-234)ng/ml,  $p=0.34$ ], καθώς και μεταξύ διαβητικών και νορμογλυκαιμικών ασθενών [145 (103-205)ng/ml vs. 170 (110-234)ng/ml,  $p=0.24$ ].

### *Συσχέτιση του NGAL με τα κλινικά χαρακτηριστικά*

Τα επίπεδα του NGAL συσχετίστηκαν αντιστρόφως με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ( $\rho=-0.31$ ,  $p=0.02$ ), ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων του NGAL με τη λειτουργική κλάση κατά NYHA των ασθενών [NYHA II: 143(106-224) ng/ml vs. NYHA III: 167(112-241) ng/ml,  $p=0.13$ ]. Επίσης, τα επίπεδα του NGAL δεν φάνηκε να επηρεάζονται από τη φαρμακευτική θεραπεία ή μη, με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή τους αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης [136(101-222)ng/ml vs. 147(108-226)ng/ml,  $p=0.34$ ], από τη λήψη ή όχι ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών [151 (121-247)ng/ml vs. 138(103-234)ng/ml,  $p=0.43$ ], καθώς και από τη λήψη ή όχι  $\beta$ -αποκλειστών [160(123-267)ng/ml vs. 134(104-236)ng/ml,  $p=0.21$ ].

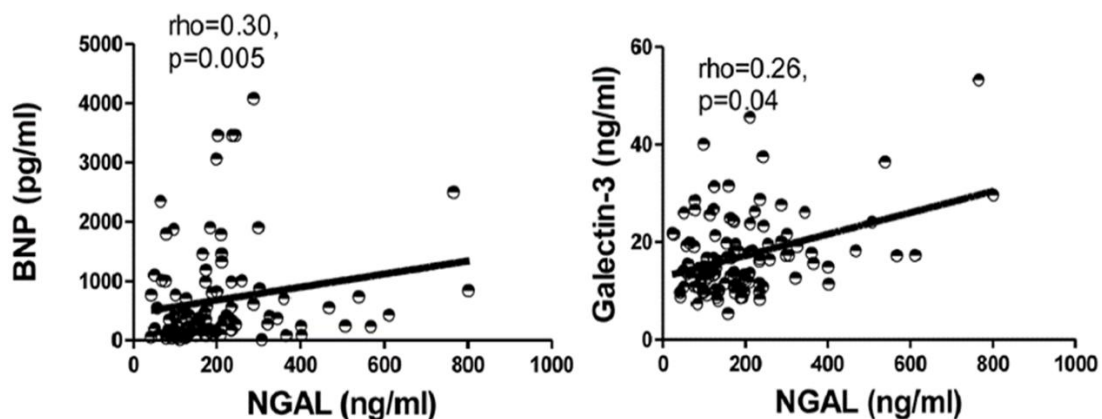
### *Συσχέτιση του NGAL με τη νεφρική λειτουργία, τους δείκτες φλεγμονής, την υπερφόρτωση όγκου και τη νεφρική βλάβη.*

Τα επίπεδα του NGAL συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά και θετικά με τη κρεατινίνη του πλάσματος ( $\rho=0.39$ ,  $p=0.003$ ) και αρνητικά με τα επίπεδα της CrCl ( $\rho=-0.39$ ,  $p<0.001$ ) (**Εικόνα 16**).



Εικόνα 16. Συσχέτιση των επιπέδων του NGAL με την κρεατινίνη πλάσματος (αριστερά) και την κάθαρση κρεατινίνης (δεξιά).

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός πως τα επίπεδα το NGAL συσχετίστηκαν σημαντικά με τη μυοκαρδιακή ίνωση, όπως αυτή εκφράζεται από τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3 ( $\rho=0.26$ ,  $p=0.04$ ). Σημαντικό επίσης είναι πως το NGAL συσχετίστηκε με τα επίπεδα του BNP στο πλάσμα ( $\rho=0.30$ ,  $p=0.005$ ), καθώς και με τα επίπεδα του TNF- $\alpha$  ( $\rho=0.24$ ,  $p=0.01$ ) (Εικόνα 17).



Εικόνα 17. Συσχέτιση των επιπέδων του NGAL με τα επίπεδα του BNP (αριστερά) και της Γκαλεκτίνης-3 (δεξιά).



## Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3

Για να εκτιμήσουμε κατά πόσο τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3 επηρεάζονται από ποικίλους δημογραφικούς, κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες, διερευνήσαμε με μονοπαραγοντικό τρόπο τη συσχέτιση των επιπέδων της Γκαλεκτίνης-3 με διάφορους παράγοντες.

### *Συσχέτιση της Γκαλεκτίνης-3 με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά*

Τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3 συσχετίστηκαν με την ηλικία των συμμετεχόντων στη μελέτη ( $r_{ho}=0.39$ ,  $p<0.001$ ), ενώ δεν φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της Γκαλεκτίνης-3 και του σωματικού βάρους ( $r_{ho}=0.19$ ,  $p=0.11$ ), αλλά ούτε και με το δείκτη μάζας σώματος ( $r_{ho}=0.12$ ,  $p=0.31$ ). Ενδιαφέρον είναι πως τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3 ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη συγκριτικά με τους μη διαβητικούς [18.05 (15.42-24.85)ng/ml vs. 14.50(12.40-19.60)ng/ml,  $p=0.002$ ], στους υπερτασικούς συγκριτικά με τους νορμοτασικούς ασθενείς [17.30 (14.20-21.60)ng/ml vs. 13.50(11.20-18.85) ng/ml,  $p=0.002$ ], καθώς και στις γυναικείο συγκριτικά με τον αντρικό πληθυσμό [19.60 (14.60-26.20)ng/ml vs. 13.90(10.80-19.15)ng/ml,  $p=0.004$ ].

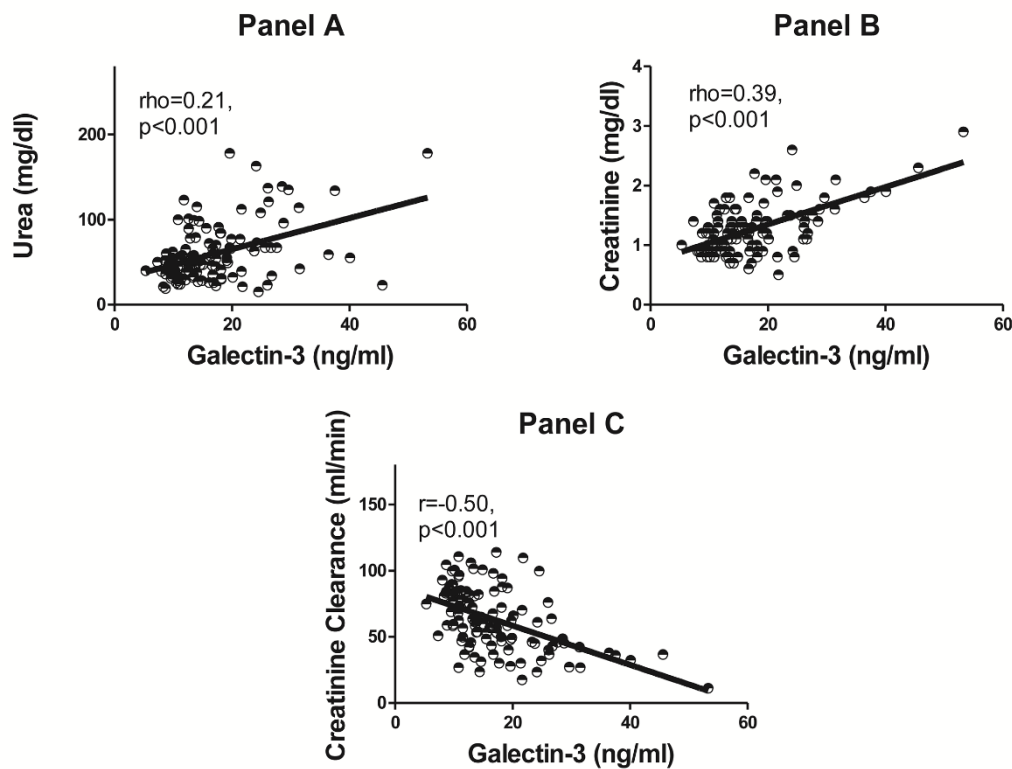
### *Συσχέτιση της Γκαλεκτίνης-3 με τα κλινικά χαρακτηριστικά*

Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της Γκαλεκτίνης-3 και του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας ( $r_{ho}=-0.47$ ,  $p=0.63$ ) ή τη λειτουργική κλάση κατά NYHA [NYHA II: 13.45 (12.20-22.60)ng/ml vs. NYHA III: 14.20 (11.20-23.85) ng/ml,  $p=0.22$ ]. Επίσης, τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3

δεν φάνηκε να επηρεάζονται από τη φαρμακευτική θεραπεία ή όχι, με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης ή τους αποκλειστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης [14.10 (10.80-19.65)ng/ml vs. 17.30 (13.35-20.85)ng/ml,  $p=0.12$ ], από τη λήψη ή όχι ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών [14.00 (10.80-19.60)ng/ml vs. 16.60 (13.35-21.60)ng/ml,  $p=0.17$ ], καθώς και από τη λήψη ή όχι  $\beta$ -αποκλειστών [13.25 (11.20-21.65)ng/ml vs. 15.25 (10.35-23.85)ng/ml,  $p=0.23$ ].

*Συσχέτιση της Γκαλεκτίνης-3 με τη νεφρική λειτουργία, τους δείκτες φλεγμονής, την υπερφόρτωση όγκου και τη νεφρική βλάβη.*

Τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3 συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά και θετικά με τη κρεατινίνη του πλάσματος ( $\rho=0.39$ ,  $p<0.001$ ) και αρνητικά με τα επίπεδα της CrCl ( $\rho=-0.50$ ,  $p<0.001$ ) (**Εικόνα 18**). Ενδιαφέρον είναι πως τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3 συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με τα επίπεδα του BNP ( $\rho=0.40$ ,  $p=0.001$ ). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση των επιπέδων της Γκαλεκτίνης-3 με τη φλεγμονή, όπως αυτή εκφράζεται από τα επίπεδα του TNF- $\alpha$  ( $\rho=0.18$ ,  $p=0.19$ ).



**Εικόνα 18.** Συσχέτιση των επιπέδων της Γκαλεκτίνης-3 με τα επίπεδα: ουρίας (Panel A), της κρεατινίνης (Panel B) και της κάθαρσης κρεατινίνης (Panel C) του πλάσματος.

Για να διερευνήσουμε τη συσχέτιση των επιπέδων της Γκαλεκτίνης-3 με τη νεφρική λειτουργία και τους βιοδείκτες νεφρικής βλάβης ανεξάρτητα από άλλους συγχυτικούς παράγοντες, εφαρμόσαμε ένα μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, όπως φαίνεται στον **πίνακα 6**. Σύμφωνα με αυτό το στατιστικό μοντέλο, τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3 συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά και ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τα επίπεδα του BNP στο πλάσμα, την CrCl, την ύπαρξη ή όχι σακχαρώδους διαβήτη, την παρουσία ή όχι υπέρτασης, με τα επίπεδα του NGAL στο πλάσμα.

**Πίνακας 6:** Ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τη συσχέτιση της λογαριθμικής τιμής τη Γκαλεκτίνης-3 (εξαρτημένη μεταβλητή) με πολλαπλές μεταβλητές

Μεταβλητές	B coefficient	95% confidence intervals	p-value
Ηλικία (σε έτη)	0.03	-0.07, 0.13	0.55
Φύλο	-0.28	-0.63, 0.48	0.09
Σακχαρώδης διαβήτης	-0.04	-0.24, 0.16	0.69
Υπέρταση	-0.17	-0.34, -0.004	0.05
logBNP (pg/ml)	0.03	-0.06, 0.11	0.55
eGFR (ml/min)	-0.004	-0.008, 0.00	0.05
logNGAL (ng/ml)	0.05	0.001, 0.36	0.05

logBNP: B-type natriuretic peptide in logarithmic scale; e GFR: estimated Glomerular filtration rate; logNGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin in logarithmic scale.  
Για τις κατηγορικές μεταβλητές ως κατηγορία αναφοράς ορίστηκε η απουσία σακχαρώδους διαβήτη και υπέρτασης και το γυναικείο φύλο.

## Συζήτηση

Στη παρούσα μελέτη εξετάσαμε τη συσχέτιση των επιπέδων της Γκαλεκτίνης-3 σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια, με τους βιοδείκτες νεφρικής δυσλειτουργίας και βλάβης. Διαπιστώσαμε πως η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και ιδίως η νεφρική βλάβη όπως αυτή εκφράζεται από τα επίπεδα του NGAL, σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τη μυοκαρδιακή ίνωση, όπως εκφράζεται από τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3 στο πλάσμα. Αντιθέτως, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση των επιπέδων της Γκαλεκτίνης-3 με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, αλλά και με δείκτες φλεγμονής όπως ο TNF-α.

## Νεφρική λειτουργία και Γκαλεκτίνη-3

Η αλληλοσυσχέτιση της νεφρικής λειτουργίας με την καρδιακή ανεπάρκεια είναι πλέον καλά τεκμηριωμένη. Ακόμα και μικρή αύξηση των επιπέδων της

κρεατινίνης του πλάσματος έχει συσχετιστεί με δυσμενέστερη πρόγνωση των ασθενών με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια [182]. Στη μελέτη μας διαπιστώσαμε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας, όπως εκφράζεται από την κάθαρση κρεατινίνης και τα επίπεδα της κρεατινίνης του πλάσματος, με τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με προηγούμενες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και επηρεασμένο ΚΕΑΚ [135].

Ωστόσο, η κρεατινίνη του πλάσματος ίσως να μην αντανακλά ακριβώς την κάθαρση κρεατινίνης, καθώς αυτή εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες όπως είναι η ηλικία, το φύλο, η μυϊκή μάζα, η κατάσταση ενυδάτωσης του οργανισμού και η νεφρική αιμάτωση. Ειδικότερα, η νεφρική σπειραματική και σωληναριακή βλάβη, φαίνεται ότι αντανακλάται καλύτερα από τα επίπεδα του NGAL στο πλάσμα, καθότι αυτό παράγεται από τα ουδετερόφιλα, πιθανώς ως απάντηση σε φλεγμονώδη ερεθίσματα [183]. Αξιοσημείωτο είναι, όπως προκύπτει από μελέτες, πως τα αυξημένα επίπεδα του NGAL ίσως μπορούν να προβλέψουν τη δυσμενέστερη πρόγνωση σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας [184], ενώ έχουν επίσης συσχετιστεί με το κλινικό στάδιο των ασθενών με ΚΑ [185].

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η διαπίστωση πως τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3 στο πλάσμα, που μπορούν επίσης να αποτελούν απάντηση σε φλεγμονώδη κατάσταση του οργανισμού [186], σχετίστηκαν σημαντικά με αυτά του NGAL, ενός δείκτη νεφρικής βλάβης. Η συσχέτιση αυτή μάλιστα φάνηκε να είναι ανεξάρτητη από άλλους γνωστούς συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η κάθαρση κρεατινίνης και τα επίπεδα του BNP. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν το γεγονός πως ακόμα και πολύ μικρή νεφρική βλάβη, που πολλές φορές δεν καθίσταται ανιχνεύσιμη από τους συμβατικούς βιοδείκτες, ίσως επηρεάζει δραστικά τη

μυοκαρδιακή λειτουργία υπογραμμίζοντας έτσι τη σημασία για την προσπάθεια αποφυγής οποιασδήποτε πιθανής περαιτέρω νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με ΚΑ.

### **Το NGAL στην καρδιακή ανεπάρκεια**

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν αυξημένα επίπεδα NGAL σε καρδιαγγειακές παθήσεις. Ειδικότερα, στην καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας, τα αυξημένα επίπεδα του NGAL στο πλάσμα έχουν συσχετιστεί σημαντικά με την κλινική κατάσταση των ασθενών αυτών [174], καθώς και με το λειτουργικό τους στάδιο κατά NYHA [187]. Τα επίπεδα του NGAL φαίνεται ότι μπορούν να προβλέψουν την θνητότητα των ασθενών με ΚΑ, ανεξάρτητα μάλιστα από την παρουσία ή όχι νεφρικής ανεπάρκειας [188]. Επίσης, σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας, τα αυξημένα επίπεδα του NGAL μπορούν ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου, να προβλέψουν μια χειρότερη βραχυπρόθεσμη πρόγνωση [172]. Τέλος, το NGAL φαίνεται ότι προβλέπει την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και την περαιτέρω εξέλιξη του καρδιονεφρικού συνδρόμου νωρίτερα από την κρεατινίνη του πλάσματος, σε ασθενείς που νοσηλεύονται λόγω καρδιακής ανεπάρκειας [189].

### **Γκαλεκτίνη-3 και κλινικό στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας**

Η συσχέτιση των επιπέδων της Γκαλεκτίνης-3 με το κλινικό στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας έχει ήδη περιγραφεί από κλινικές μελέτες [135]. Ωστόσο, στη μελέτη μας δεν φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της Γκαλεκτίνης-3 με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ενώ αντίθετα διαπιστώσαμε την ισχυρή συσχέτισή της με τα επίπεδα του BNP, που εκφράζει το αυξημένο φορτίο της

αριστερής κοιλίας. Τα ευρήματα αυτά έρχονται να επιβεβαιώσουν άλλες μελέτες στις οποίες διαπιστώνεται ότι η Γκαλεκτίνη-3 ανευρίσκεται αυξημένη σε ασθενείς με ΚΑ και με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας [190, 191]. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει την αξία της Γκαλεκτίνης-3 ως βιοδείκτη για την πρόιμη διάγνωση, τη διαστρωμάτωση κινδύνου και την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, από μελέτη έχει προταθεί πως τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3 συνιστούν ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη για τους ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης συγκριτικά με αυτούς που έχουν μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας [134].

### **Γκαλεκτίνη-3 και άλλοι κλινικοί δείκτες στην καρδιακή ανεπάρκεια**

Από τη μελέτη μας φάνηκε πως τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3 στο πλάσμα, είναι αυξημένα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Είναι γνωστό, πως με την πρόοδο της ηλικίας η συσσώρευση ποικίλων δυσμενών αλλαγών στα κύτταρα και τους ιστούς καταλήγει σε μειωμένη αντίσταση του οργανισμού στις διάφορες μορφές καταπόνησης, όπως και σε προοδευτική ίνωση σε διάφορα όργανα του σώματος [192, 193], μεταξύ των οποίων και το μυοκάρδιο [194, 195]. Το οξειδωτικό στρες φαίνεται να έχει κεντρικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία [196] και η αδυναμία των ηλικιωμένων να διαχειριστούν το οξειδωτικό αυτό φορτίο ίσως προδιαθέτει σε περαιτέρω ίνωση στο μυοκάρδιο.

Διαπιστώσαμε επίσης, πως οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είχαν αυξημένα επίπεδα Γκαλεκτίνης-3 στο πλάσμα. Αυτό συνάδει με τα αποτελέσματα άλλων μελετών τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια [130]. Είναι ενδιαφέρον πως πρόσφατες μελέτες επισημαίνουν

το σημαντικό ρόλο της Γκαλεκτίνης-3 σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και σε παρόμοια μεταβολικά σύνδρομα, υποδεικνύοντας πως η αυξημένη έκφραση Γκαλεκτίνης-3 σε αυτούς τους πληθυσμούς, ίσως αποτελεί ένα προσαρμοστικό μηχανισμό έναντι της ιστικής βλάβης, διαμεσολαβώντας στην απομάκρυνση των προϊόντων Advanced Glycation End-products (AGEs) καθώς και των Advanced Lipoxidation End-products (ALEs) [197].

## **Συμπεράσματα**

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώσαμε πως υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του NGAL και των επιπέδων της Γκαλεκτίνης-3, του BNP και του TNF-α του πλάσματος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας. Αντιθέτως, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση των επιπέδων της Γκαλεκτίνης-3 με δείκτες φλεγμονής, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και το κλινικό στάδιο των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν, πως ανεξάρτητα από άλλους κλινικούς παράγοντες κινδύνου, η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ίσως προδιαθέτει σε περαιτέρω μυοκαρδιακή ίνωση, καθώς η Γκαλεκτίνη-3 σχετίζεται με την μυοκαρδιακή ίνωση. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες που θα σκιαγραφήσουν αποτελεσματικότερα του μηχανισμούς που εμπλέκονται στην αλληλεπίδραση των νεφρών με το μυοκάρδιο, με πιθανές σημαντικές επιπτώσεις στην κλινική πρακτική.



# ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η νεφρική λειτουργία μπορεί να επηρεαστεί σημαντικά στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ). Η Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) είναι ένας βιοδείκτης νεφρικής βλάβης που σχετίζεται με την εξέλιξη της νεφρικής δυσλειτουργίας.

**Σκοπός:** Να διερευνήσουμε την πιθανή ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των δεικτών νεφρικής βλάβης και των επιπέδων της Γκαλεκτίνης-3 του πλάσματος, ενός διαμεσολαβητή της μυοκαρδιακής ίνωσης και αναδιαμόρφωσης, σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

**Υλικό και μέθοδος:** Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 115 άτομα με σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Μετρήθηκαν τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3 του πλάσματος, του β-νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP), του NGAL και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α). Η κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) υπολογίστηκε με τη χρήση του τύπου των Cockcroft-Gault.

**Αποτελέσματα:** Τα επίπεδα του NGAL στο πλάσμα συσχετίστηκαν θετικά με τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3 ( $\rho=0.26$ ,  $p=0.04$ ), του BNP ( $\rho=0.30$ ,  $p=0.005$ ) και του TNF-α ( $\rho=0.24$ ,  $p=0.01$ ), ενώ συσχετίστηκαν αρνητικά με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ( $\rho=-0.31$ ,  $p=0.02$ ). Το NGAL συσχετίστηκε επίσης θετικά με την κρεατινίνη του πλάσματος, ενώ συσχετίστηκε αντιστρόφως με την κάθαρση κρεατινίνης (CrCl). Μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο διαβήτης, η υπέρταση, η κάθαρση κρεατινίνης και το BNP, το NGAL συσχετίστηκε ανεξάρτητα και ισχυρά μόνο με τα επίπεδα της Γκαλεκτίνης-3 του πλάσματος.

**Συμπεράσματα:** Στην παρούσα μελέτη διαπιστώσαμε πως υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του NGAL και της Γκαλεκτίνης-3 του πλάσματος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της νεφρικής βλάβης, την μυοκαρδιακής ίνωσης και αναδιαμόρφωσης του μυοκαρδίου στην καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ καταδεικνύουν την αξία της παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

# ABSTRACT

**Background:** Renal function may be impaired in heart failure (HF) patients. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is a biomarker of renal injury associated with the progression of the disease.

**Objectives:** To examine the association of renal injury with Galectin-3, a mediator of myocardial fibrosis and remodeling, in patients with chronic HF.

**Methods:** We consecutive enrolled 115 subjects with stable ischemic HF with reduce ejection fraction. Serum levels of Galectin-3, b-type natriuretic peptide (BNP), NGAL and tumor necrosis factor alpha (TNFa) were measured. Creatinine clearance (CrCl) was estimated using Cockcroft-Gault formula.

**Results:** NGAL levels were positive correlated with Galectin-3 levels ( $\rho=0.26$ ,  $p=0.04$ ), with BNP levels ( $\rho=0.30$ ,  $p=0.005$ ), with TNF-a levels ( $\rho=0.24$ ,  $p=0.01$ ) and inversely correlated with left ventricle ejection fraction ( $\rho=-0.31$ ,  $p=0.02$ ). NGAL levels were also positively correlated with Creatinine levels and inversely associated with CrCl. After adjustment for many confounders including age, gender, diabetes mellitus, hypertension, CrCl and BNP; NGAL was independently associated with Galectin-3 levels.

**Conclusions:** In the present study we found a positive correlation between NGAL and Galectin-3 in patients with heart failure. These findings reveal the potential association between renal injury and myocardial fibrosis and remodeling in heart failure and highlight the importance of renal function monitoring in patients with HF.

## Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Wang, T.J., et al., *Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community*. Circulation, 2003. **108**(8): p. 977-82.
2. *Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators*. N Engl J Med, 1992. **327**(10): p. 685-91.
3. Mosterd, A. and A.W. Hoes, *Clinical epidemiology of heart failure*. Heart, 2007. **93**(9): p. 1137-46.
4. Redfield, M.M., et al., *Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic*. Jama, 2003. **289**(2): p. 194-202.
5. Bleumink, G.S., et al., *Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study*. Eur Heart J, 2004. **25**(18): p. 1614-9.
6. Ceia, F., et al., *Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study*. Eur J Heart Fail, 2002. **4**(4): p. 531-9.
7. van Riet, E.E., et al., *Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion*. Eur J Heart Fail, 2014. **16**(7): p. 772-7.
8. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur J Heart Fail, 2016. **18**(8): p. 891-975.
9. Maggioni, A.P., et al., *EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot)*. Eur J Heart Fail, 2013. **15**(7): p. 808-17.
10. Pocock, S.J., et al., *Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies*. Eur Heart J, 2013. **34**(19): p. 1404-13.
11. Roger, V.L., et al., *Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2011. **123**(4): p. e18-e209.

12. Bahrami, H., et al., *Differences in the incidence of congestive heart failure by ethnicity: the multi-ethnic study of atherosclerosis*. Arch Intern Med, 2008. **168**(19): p. 2138-45.
13. English, M.A. and M.B. Mastrean, *Congestive heart failure: public and private burden*. Crit Care Nurs Q, 1995. **18**(1): p. 1-6.
14. Russo, M.J., et al., *The cost of medical management in advanced heart failure during the final two years of life*. J Card Fail, 2008. **14**(8): p. 651-8.
15. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2002. **106**(24): p. 3068-72.
16. Rea, M.E. and M.E. Dunlap, *Renal hemodynamics in heart failure: implications for treatment*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2008. **17**(1): p. 87-92.
17. Klabunde RE. *Cardiovascular physiology concepts*. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
18. *Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)*. Lancet, 1999. **353**(9169): p. 2001-7.
19. Davie, A.P., et al., *Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use?* Qjm, 1997. **90**(5): p. 335-9.
20. Mant, J., et al., *Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care*. Health Technol Assess, 2009. **13**(32): p. 1-207, iii.
21. Oudejans, I., et al., *Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests*. Eur J Heart Fail, 2011. **13**(5): p. 518-27.
22. Klabunde RE. *Cardiovascular physiology concepts*. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
23. Mohrman DE, Heller LJ. *Cardiovascular physiology*. New York: McGraw-Hill, 2010.
24. Westerhof, N. and M.F. O'Rourke, *Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy*. J Hypertens, 1995. **13**(9): p. 943-52.

25. Lee, C.S. and N.C. Tkacs, *Current concepts of neurohormonal activation in heart failure: mediators and mechanisms*. AACN Adv Crit Care, 2008. **19**(4): p. 364-85; quiz 386-7.
26. Chaggar, P.S., et al., *Neuroendocrine effects on the heart and targets for therapeutic manipulation in heart failure*. Cardiovasc Ther, 2009. **27**(3): p. 187-93.
27. Curry, C.W., et al., *Mechanical dyssynchrony in dilated cardiomyopathy with intraventricular conduction delay as depicted by 3D tagged magnetic resonance imaging*. Circulation, 2000. **101**(1): p. E2.
28. Kim, H.N. and J.L. Januzzi, Jr., *Natriuretic peptide testing in heart failure*. Circulation, 2011. **123**(18): p. 2015-9.
29. Boulanger, C.M., *Secondary endothelial dysfunction: hypertension and heart failure*. J Mol Cell Cardiol, 1999. **31**(1): p. 39-49.
30. Chen, D., et al., *Cytokines and acute heart failure*. Crit Care Med, 2008. **36**(1 Suppl): p. S9-16.
31. *Henein MY. Heart failure in clinical practice*. London: Springer-Verlag London Limited, 2010.
32. *Young JB. Clinical management of heart failure. 3rd ed*. West Islip: Professional Communications, Inc., 2009.
33. Escobedo, L.G. and M.M. Zack, *Comparison of sudden and nonsudden coronary deaths in the United States*. Circulation, 1996. **93**(11): p. 2033-6.
34. Zheng, Z.J., et al., *Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998*. Circulation, 2001. **104**(18): p. 2158-63.
35. Chugh, S.S., et al., *Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(6): p. 1268-75.
36. Cobb, L.A., et al., *Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000*. Jama, 2002. **288**(23): p. 3008-13.
37. Zipes, D.P., et al., *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of*

- Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death*). J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(5): p. e247-346.
38. Kong, M.H., et al., *Systematic review of the incidence of sudden cardiac death in the United States*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(7): p. 794-801.
  39. Berdowski, J., et al., *Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies*. Resuscitation, 2010. **81**(11): p. 1479-87.
  40. Grasner, J.T., et al., *Quality management in resuscitation--towards a European cardiac arrest registry (EuReCa)*. Resuscitation, 2011. **82**(8): p. 989-94.
  41. Grasner, J.T. and L. Bossaert, *Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries are revealing*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2013. **27**(3): p. 293-306.
  42. Every, N.R., et al., *Use and accuracy of state death certificates for classification of sudden cardiac deaths in high-risk populations*. Am Heart J, 1997. **134**(6): p. 1129-32.
  43. Engel, L.W., et al., *Accuracy of death certification in an autopsied population with specific attention to malignant neoplasms and vascular diseases*. Am J Epidemiol, 1980. **111**(1): p. 99-112.
  44. Modelmog, D., S. Rahlenbeck, and D. Trichopoulos, *Accuracy of death certificates: a population-based, complete-coverage, one-year autopsy study in East Germany*. Cancer Causes Control, 1992. **3**(6): p. 541-6.
  45. Roulson, J., E.W. Benbow, and P.S. Hasleton, *Discrepancies between clinical and autopsy diagnosis and the value of post mortem histology; a meta-analysis and review*. Histopathology, 2005. **47**(6): p. 551-9.
  46. Nichol, G., et al., *Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome*. Jama, 2008. **300**(12): p. 1423-31.
  47. Buxton, A.E., et al., *Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(12): p. 1150-7.
  48. Stecker, E.C., et al., *Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(6): p. 1161-6.

49. Cabassi, A., et al., *Regional sympathetic activity in pre-hypertensive phase of spontaneously hypertensive rats*. *Life Sci*, 1998. **62**(12): p. 1111-8.
50. Quinones, M.A., et al., *Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy*. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **35**(5): p. 1237-44.
51. Turakhia, M.P., N.B. Schiller, and M.A. Whooley, *Prognostic significance of increased left ventricular mass index to mortality and sudden death in patients with stable coronary heart disease (from the Heart and Soul Study)*. *Am J Cardiol*, 2008. **102**(9): p. 1131-5.
52. Packer, M., et al., *Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study*. *Circulation*, 2002. **106**(17): p. 2194-9.
53. Lindenfeld, J., et al., *Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure*. *Circulation*, 2007. **115**(2): p. 204-12.
54. Rouleau, J., et al., *Predictors of survival and sudden death in patients with stable severe congestive heart failure due to ischemic and nonischemic causes: a prospective long term study of 200 patients*. *Can J Cardiol*, 1990. **6**(10): p. 453-60.
55. Berger, R., et al., *B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure*. *Circulation*, 2002. **105**(20): p. 2392-7.
56. Jessup, M., et al., *2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation*. *Circulation*, 2009. **119**(14): p. 1977-2016.
57. *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial*. *Lancet*, 1999. **353**(9146): p. 9-13.
58. Pitt, B., et al., *The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction*. *Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study*. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2001. **15**(1): p. 79-87.



59. Garg, R. and S. Yusuf, *Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials.* Jama, 1995. **273**(18): p. 1450-6.
60. *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators.* N Engl J Med, 1991. **325**(5): p. 293-302.
61. Pfeffer, M.A., et al., *Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators.* N Engl J Med, 1992. **327**(10): p. 669-77.
62. Goldstein, S., *The changing epidemiology of sudden death in heart failure.* Curr Heart Fail Rep, 2004. **1**(3): p. 93-7.
63. Goldberger, J.J., et al., *American Heart Association/american College of Cardiology Foundation/heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention.* Heart Rhythm, 2008. **5**(10): p. e1-21.
64. Buxton, A.E., et al., *A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators.* N Engl J Med, 1999. **341**(25): p. 1882-90.
65. Moss, A.J., et al., *Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators.* N Engl J Med, 1996. **335**(26): p. 1933-40.
66. Moss, A.J., et al., *Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction.* N Engl J Med, 2002. **346**(12): p. 877-83.
67. Damman, K., et al., *Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis.* Eur Heart J, 2014. **35**(7): p. 455-69.
68. Filippatos, G., D. Farmakis, and J. Parissis, *Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem.* Eur Heart J, 2014. **35**(7): p. 416-8.
69. Chawla, L.S., et al., *Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes.* N Engl J Med, 2014. **371**(1): p. 58-66.

70. Schrier, R.W., *Cardiorenal versus renocardiac syndrome: is there a difference?* Nat Clin Pract Nephrol, 2007. **3**(12): p. 637.
71. Ronco, C., et al., *Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative.* Eur Heart J, 2010. **31**(6): p. 703-11.
72. Adams, K.F., Jr., et al., *Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE).* Am Heart J, 2005. **149**(2): p. 209-16.
73. Forman, D.E., et al., *Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure.* J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(1): p. 61-7.
74. Tonelli, M., et al., *Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review.* J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(7): p. 2034-47.
75. Nohria, A., et al., *Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial.* J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(13): p. 1268-74.
76. Ronco, C., et al., *Cardiorenal syndrome.* J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(19): p. 1527-39.
77. Heywood, J.T., et al., *High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database.* J Card Fail, 2007. **13**(6): p. 422-30.
78. Bock, J.S. and S.S. Gottlieb, *Cardiorenal syndrome: new perspectives.* Circulation, 2010. **121**(23): p. 2592-600.
79. Bristow, M.R., et al., *Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts.* N Engl J Med, 1982. **307**(4): p. 205-11.
80. Amin, J.K., et al., *Reactive oxygen species mediate alpha-adrenergic receptor-stimulated hypertrophy in adult rat ventricular myocytes.* J Mol Cell Cardiol, 2001. **33**(1): p. 131-9.
81. Li, L., et al., *Neuropeptide Y-induced acceleration of postangioplasty occlusion of rat carotid artery.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(7): p. 1204-10.
82. Winton, F.R., *The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney.* J Physiol, 1931. **72**(1): p. 49-61.

83. Cuffe, M.S., et al., *Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2002. **287**(12): p. 1541-7.
84. Kellum, J.A. and M.D. J, *Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis*. *Crit Care Med*, 2001. **29**(8): p. 1526-31.
85. O'Connor, C.M., et al., *Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(1): p. 32-43.
86. Van Bommel, R.J., et al., *Impaired renal function is associated with echocardiographic nonresponse and poor prognosis after cardiac resynchronization therapy*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **57**(5): p. 549-55.
87. Garg, N., et al., *Cardiac resynchronization therapy in CKD: a systematic review*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013. **8**(8): p. 1293-303.
88. Badve, S.V., et al., *Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **58**(11): p. 1152-61.
89. Massie, B.M., et al., *Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(15): p. 1419-28.
90. Testani, J.M., et al., *Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival*. *Circulation*, 2010. **122**(3): p. 265-72.
91. Konstam, M.A., et al., *Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial*. *Jama*, 2007. **297**(12): p. 1319-31.
92. Bart, B.A., et al., *Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(11): p. 2043-6.
93. Costanzo, M.R., et al., *Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **49**(6): p. 675-83.
94. Bart, B.A., et al., *Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(24): p. 2296-304.
95. Yancy, C.W., et al., *2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology*

Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 2013. **128**(16): p. 1810-52.

96. Anand, I.S., et al., *Proteinuria, chronic kidney disease, and the effect of an angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with moderate to severe heart failure*. *Circulation*, 2009. **120**(16): p. 1577-84.
97. Rossignol, P., et al., *Determinants and consequences of renal function variations with aldosterone blocker therapy in heart failure patients after myocardial infarction: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*. *Circulation*, 2012. **125**(2): p. 271-9.
98. Testani, J.M., et al., *Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction*. *Circ Heart Fail*, 2011. **4**(6): p. 685-91.
99. Katz, A.M., *The "modern" view of heart failure: how did we get here?* *Circ Heart Fail*, 2008. **1**(1): p. 63-71.
100. Mozaffarian, D., et al., *Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association*. *Circulation*, 2015. **131**(4): p. e29-322.
101. Felker, G.M., et al., *Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Am Heart J*, 2009. **158**(3): p. 422-30.
102. McMurray, J.J., et al., *[ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012]*. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2012. **40 Suppl 3**: p. 77-137.
103. McCullough, P.A., et al., *B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study*. *Circulation*, 2002. **106**(4): p. 416-22.
104. Mueller, C., et al., *Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(7): p. 647-54.
105. Bohm, M., et al., *Biomarkers: optimizing treatment guidance in heart failure*. *Clin Res Cardiol*, 2011. **100**(11): p. 973-81.
106. Gullestad, L., et al., *Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA)*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(18): p. 2290-6.

107. Ahmad, T., et al., *Charting a roadmap for heart failure biomarker studies*. JACC Heart Fail, 2014. **2**(5): p. 477-88.
108. Morrow, D.A. and J.A. de Lemos, *Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers*. Circulation, 2007. **115**(8): p. 949-52.
109. van Kimmenade, R.R. and J.L. Januzzi, Jr., *Emerging biomarkers in heart failure*. Clin Chem, 2012. **58**(1): p. 127-38.
110. Ho, M.K. and T.A. Springer, *Mac-2, a novel 32,000 Mr mouse macrophage subpopulation-specific antigen defined by monoclonal antibodies*. J Immunol, 1982. **128**(3): p. 1221-8.
111. Raz, A., et al., *Molecular cloning and chromosomal mapping of a human galactoside-binding protein*. Cancer Res, 1991. **51**(8): p. 2173-8.
112. Raimond, J., et al., *Mapping of the galectin-3 gene (LGALS3) to human chromosome 14 at region 14q21-22*. Mamm Genome, 1997. **8**(9): p. 706-7.
113. Domic, J., S. Dabelic, and M. Flogel, *Galectin-3: an open-ended story*. Biochim Biophys Acta, 2006. **1760**(4): p. 616-35.
114. de Boer, R.A., et al., *Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression*. Eur J Heart Fail, 2009. **11**(9): p. 811-7.
115. Carrasco-Sanchez, F.J., et al., *Predictive value of serum galectin-3 levels in patients with acute heart failure with preserved ejection fraction*. Int J Cardiol, 2013. **169**(3): p. 177-82.
116. Henderson, N.C. and T. Sethi, *The regulation of inflammation by galectin-3*. Immunol Rev, 2009. **230**(1): p. 160-71.
117. Dhirapong, A., et al., *The immunological potential of galectin-1 and -3*. Autoimmun Rev, 2009. **8**(5): p. 360-3.
118. Newlaczyl, A.U. and L.G. Yu, *Galectin-3--a jack-of-all-trades in cancer*. Cancer Lett, 2011. **313**(2): p. 123-8.
119. de Boer, R.A., L. Yu, and D.J. van Veldhuisen, *Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure*. Curr Heart Fail Rep, 2010. **7**(1): p. 1-8.
120. Sherwi, N., S. Merali, and K. Wong, *Personalizing biomarker strategies in heart failure with galectin-3*. Future Cardiol, 2012. **8**(6): p. 885-94.

121. Sharma, U.C., et al., *Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction*. *Circulation*, 2004. **110**(19): p. 3121-8.
122. Liu, Y.H., et al., *N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009. **296**(2): p. H404-12.
123. Yu, L., et al., *Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis*. *Circ Heart Fail*, 2013. **6**(1): p. 107-17.
124. Rabinovich, G.A., et al., *Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response?* *Trends Immunol*, 2002. **23**(6): p. 313-20.
125. Ahmad, N., et al., *Galectin-3 precipitates as a pentamer with synthetic multivalent carbohydrates and forms heterogeneous cross-linked complexes*. *J Biol Chem*, 2004. **279**(12): p. 10841-7.
126. Henderson, N.C., et al., *Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. **103**(13): p. 5060-5.
127. Henderson, N.C., et al., *Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis*. *Am J Pathol*, 2008. **172**(2): p. 288-98.
128. Meijers, W.C., A.R. van der Velde, and R.A. de Boer, *The ARCHITECT galectin-3 assay: comparison with other automated and manual assays for the measurement of circulating galectin-3 levels in heart failure*. *Expert Rev Mol Diagn*, 2014. **14**(3): p. 257-66.
129. de Boer, R.A., et al., *The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population*. *J Intern Med*, 2012. **272**(1): p. 55-64.
130. Ho, J.E., et al., *Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(14): p. 1249-56.
131. Lok, D.J., et al., *Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study*. *Clin Res Cardiol*, 2010. **99**(5): p. 323-8.
132. Tang, W.H., et al., *Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival*. *Am J Cardiol*, 2011. **108**(3): p. 385-90.

133. Ueland, T., et al., *Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with all-cause mortality*. Int J Cardiol, 2011. **150**(3): p. 361-4.
134. de Boer, R.A., et al., *Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction*. Ann Med, 2011. **43**(1): p. 60-8.
135. Felker, G.M., et al., *Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study*. Circ Heart Fail, 2012. **5**(1): p. 72-8.
136. Baig, M.K., et al., *The pathophysiology of advanced heart failure*. Am Heart J, 1998. **135**(6 Pt 2 Su): p. S216-30.
137. van Kimmenade, R.R., et al., *Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(6): p. 1217-24.
138. Calvier, L., et al., *Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013. **33**(1): p. 67-75.
139. Lainscak, M., S. von Haehling, and S.D. Anker, *Natriuretic peptides and other biomarkers in chronic heart failure: from BNP, NT-proBNP, and MR-proANP to routine biochemical markers*. Int J Cardiol, 2009. **132**(3): p. 303-11.
140. Smilde, T.D., et al., *Differential associations between renal function and "modifiable" risk factors in patients with chronic heart failure*. Clin Res Cardiol, 2009. **98**(2): p. 121-9.
141. Lin, H.J., et al., *Elevated blood urea nitrogen-to-creatinine ratio increased the risk of hospitalization and all-cause death in patients with chronic heart failure*. Clin Res Cardiol, 2009. **98**(8): p. 487-92.
142. Xu, S.Y., et al., *Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils*. Scand J Clin Lab Invest, 1994. **54**(5): p. 365-76.
143. Kjeldsen, L., et al., *Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase*. J Biol Chem, 1993. **268**(14): p. 10425-32.
144. Flo, T.H., et al., *Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron*. Nature, 2004. **432**(7019): p. 917-21.
145. Yan, Q.W., et al., *The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance*. Diabetes, 2007. **56**(10): p. 2533-40.

146. Yang, J., et al., *An epithelial precursor is regulated by the ureteric bud and by the renal stroma*. Dev Biol, 2002. **246**(2): p. 296-310.
147. Yang, J., et al., *An iron delivery pathway mediated by a lipocalin*. Mol Cell, 2002. **10**(5): p. 1045-56.
148. Meldrum, K.K., et al., *Simulated ischemia induces renal tubular cell apoptosis through a nuclear factor-kappaB dependent mechanism*. J Urol, 2002. **168**(1): p. 248-52.
149. Yan, L., et al., *The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL*. J Biol Chem, 2001. **276**(40): p. 37258-65.
150. Devarajan, P., *The promise of biomarkers for personalized renal cancer care*. Kidney Int, 2010. **77**(9): p. 755-7.
151. Bauer, M., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a predictor of poor prognosis in human primary breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2008. **108**(3): p. 389-97.
152. Schmidt-Ott, K.M., et al., *Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(2): p. 407-13.
153. Grigoryev, D.N., et al., *The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury*. J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(3): p. 547-58.
154. Mishra, J., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery*. Lancet, 2005. **365**(9466): p. 1231-8.
155. Nickolas, T.L., et al., *Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(3): p. 246-55.
156. Singer, E., et al., *Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes*. Kidney Int, 2011. **80**(4): p. 405-14.
157. Hall, I.E., et al., *Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical AKI diagnosis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(12): p. 2740-9.
158. Bolignano, D., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease*. Kidney Blood Press Res, 2008. **31**(4): p. 255-8.



159. Malyszko, J., et al., *Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease*. Nephrology (Carlton), 2008. **13**(2): p. 153-6.
160. Bagshaw, S.M., et al., *Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness*. Intensive Care Med, 2010. **36**(3): p. 452-61.
161. Elneihoum, A.M., et al., *Leukocyte activation in atherosclerosis: correlation with risk factors*. Atherosclerosis, 1997. **131**(1): p. 79-84.
162. Elneihoum, A.M., et al., *Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases*. Stroke, 1996. **27**(10): p. 1734-8.
163. Leclercq, A., et al., *Involvement of intraplaque hemorrhage in atherothrombosis evolution via neutrophil protease enrichment*. J Leukoc Biol, 2007. **82**(6): p. 1420-9.
164. Hemdahl, A.L., et al., *Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006. **26**(1): p. 136-42.
165. te Boekhorst, B.C., et al., *Molecular MRI of murine atherosclerotic plaque targeting NGAL: a protein associated with unstable human plaque characteristics*. Cardiovasc Res, 2011. **89**(3): p. 680-8.
166. Kalousek, I., P. Roselova, and P. Otevrelva, *[NGAL--neutrophil gelatinase associated lipocalin in biochemistry, physiology and clinical praxis]*. Cas Lek Cesk, 2006. **145**(5): p. 373-6.
167. Choi, K.M., et al., *Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease*. Eur J Endocrinol, 2008. **158**(2): p. 203-7.
168. Zografos, T., et al., *Association of neutrophil gelatinase-associated lipocalin with the severity of coronary artery disease*. Am J Cardiol, 2009. **104**(7): p. 917-20.
169. Lindberg, S., et al., *Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(4): p. 339-45.
170. Damman, K., et al., *Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure*. Eur Heart J, 2011. **32**(21): p. 2705-12.

171. Damman, K., et al., *Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate.* Heart, 2010. **96**(16): p. 1297-302.
172. Alvelos, M., et al., *Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute heart failure.* Int J Cardiol, 2013. **165**(1): p. 51-5.
173. Maisel, A.S., et al., *Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial.* Eur J Heart Fail, 2011. **13**(8): p. 846-51.
174. Yndestad, A., et al., *Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure.* Eur Heart J, 2009. **30**(10): p. 1229-36.
175. Damman, K., et al., *Volume status and diuretic therapy in systolic heart failure and the detection of early abnormalities in renal and tubular function.* J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(22): p. 2233-41.
176. Aghel, A., et al., *Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure.* J Card Fail, 2010. **16**(1): p. 49-54.
177. Dobre, D., et al., *Can we prevent or treat renal dysfunction in chronic heart failure?* Heart Fail Rev, 2012. **17**(2): p. 283-90.
178. Jonsson, S., et al., *Renal neurohormonal regulation in heart failure decompensation.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2014. **307**(5): p. R493-7.
179. Lopez-Andres, N., et al., *Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial.* Eur J Heart Fail, 2012. **14**(1): p. 74-81.
180. Lusis, A.J., *Atherosclerosis.* Nature, 2000. **407**(6801): p. 233-41.
181. Gruson, D., et al., *Galectin-3 testing: validity of a novel automated assay in heart failure patients with reduced ejection fraction.* Clin Chim Acta, 2014. **429**: p. 189-93.
182. van Kimmenade, R.R., et al., *Amino-terminal pro-brain natriuretic Peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction?* J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(8): p. 1621-7.

183. Siasos, G., et al., *Novel biomarkers assessing renal function in heart failure: relation to inflammatory status and cardiac remodelling*. *Curr Med Chem*, 2014. **21**(34): p. 3976-83.
184. Chang, W., et al., *Discovery of PSI-353661, a Novel Purine Nucleotide Prodrug for the Treatment of HCV Infection*. *ACS Med Chem Lett*, 2011. **2**(2): p. 130-5.
185. Signorelli, S.S., et al., *Patients with unrecognized peripheral arterial disease (PAD) assessed by ankle-brachial index (ABI) present a defined profile of proinflammatory markers compared to healthy subjects*. *Cytokine*, 2012. **59**(2): p. 294-8.
186. Medvedeva, E.A., et al., *Galectin-3 in patients with chronic heart failure: association with oxidative stress, inflammation, renal dysfunction and prognosis*. *Minerva Cardioangiol*, 2016. **64**(6): p. 595-602.
187. Vlachopoulos, C., et al., *The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society*. *Atherosclerosis*, 2015. **241**(2): p. 507-32.
188. van Deursen, V.M., et al., *Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for mortality in patients with heart failure*. *Circ Heart Fail*, 2014. **7**(1): p. 35-42.
189. Haghjooyjavanmard, S., et al., *von Willebrand factor, C-reactive protein, nitric oxide, and vascular endothelial growth factor in a dietary reversal model of hypercholesterolemia in rabbit*. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2008. **152**(1): p. 91-5.
190. de Boer, R.A., et al., *Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction*. *Eur J Heart Fail*, 2013. **15**(10): p. 1095-101.
191. Edelmann, F., et al., *Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial*. *Eur J Heart Fail*, 2015. **17**(2): p. 214-23.
192. Buffenstein, R., et al., *The oxidative stress theory of aging: embattled or invincible? Insights from non-traditional model organisms*. *Age (Dordr)*, 2008. **30**(2-3): p. 99-109.
193. Harman, D., *Aging: overview*. *Ann N Y Acad Sci*, 2001. **928**: p. 1-21.
194. Ago, T., et al., *The NADPH oxidase Nox4 and aging in the heart*. *Aging (Albany NY)*, 2010. **2**(12): p. 1012-6.

195. Kuroda, J., et al., *NADPH oxidase 4 (Nox4) is a major source of oxidative stress in the failing heart*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**(35): p. 15565-70.
196. Kinnula, V.L., et al., *Oxidative stress in pulmonary fibrosis: a possible role for redox modulatory therapy*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(4): p. 417-22.
197. Weigert, J., et al., *Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(3): p. 1404-11.