



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Β' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Διευθυντής: Καθηγητής ΙΩΑΝΝΗΣ ΛΕΚΑΚΗΣ**

***Βιοχημικοί δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας και η αξία  
τους στην παρακολούθηση και πρόγνωση των  
ενηλίκων με συγγενή καρδιοπάθεια***

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΑΤΡΟΥ**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ ΑΝΔΡΕΟΥ**

**ΑΘΗΝΑ 2015**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η σημαντική βελτίωση στην επιβίωση των ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες οδήγησε στην αύξηση του πληθυσμού τους, ειδικότερα των ενήλικων ασθενών με σύμπλοκες συγγενείς καρδιοπάθειες. Η έγκαιρη διάγνωση, η πρόοδος στην χειρουργική αντιμετώπιση και η σωστή παρακολούθηση από εξειδικευμένα κέντρα οδήγησε αναπόφευκτα στη αύξηση της επιβίωσης τους και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Η πρόοδος στις απεικονιστικές μεθόδους όπως το υπερηχοκαρδιογράφημα, η μαγνητική και η αξονική τομογραφία καρδιάς και η εκτίμηση της ικανότητας προς άσκηση των ασθενών με καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως συνέβαλαν σημαντικά στην καλύτερη εκτίμηση και παρακολούθηση της ιδιαίτερης αυτής ομάδας ασθενών.

Οι ενήλικες ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες ενηλίκων εκδηλώνουν συχνά κλινική εικόνα καρδιακής ανεπάρκειας. Βιοδείκτες που αναφέρονται σε συγκεκριμένα μονοπάτια παθοφυσιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως η νευροορμονική ενεργοποίηση, η φλεγμονή και η νέκρωση θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την καλύτερη εκτίμηση των ασθενών αυτών. Στόχος αυτής της διδακτορικής διατριβής είναι να μελετήσει τον ρόλο που μπορεί να έχουν κλασικοί δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας όπως τα νατριοουρητικά πεπτίδια, αλλά και νεότεροι όπως η Συσχετιζόμενη με την Γελατινάση των Ουδετεροφίλων Λιποκαλίνη (NGAL) στην καλύτερη παρακολούθηση και

πρόγνωση των ενήλικων ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες. Παράλληλα γίνεται εκτενής αναφορά στους βιοδείκτες καρδιακής ανεπάρκειας και αναλύεται η αξία τους στην ειδική κατηγορία των συγγενών καρδιοπαθειών σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία.

Η παρούσα μελέτη αποτελεί ένα δείγμα της ενεργούς ερευνητικής δραστηριότητας της Β' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, που υπό την επίβλεψη του καθηγητή καρδιολογίας Ιωάννη Λεκάκη πρωτοπορεί διεθνώς. Θα πρέπει ιδιαίτερος να αναφερθώ στην συνεισφορά της καρδιολόγου και υπεύθυνης του Ιατρείου Συγγενών Καρδιοπαθειών της Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, Αλεξάνδρας Φρογουδάκη για την ολοκλήρωση της μελέτης, τη σωστή καθοδήγηση αλλά και τη βοήθειά της για τη καλύτερη κατανόηση των συγγενών καρδιοπαθειών ενηλίκων. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αναπληρωτή καθηγητή Ιωάννη Ρίζο και τους καθηγητές Γεράσιμο Φιλιππάτο και Χρήστο Πίτσαβο για την επίβλεψη και καθοδήγηση τους. Επιπλέον θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλο το προσωπικό της Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό για την βοήθειά τους κατά την διεξαγωγή της ερευνητικής αυτής προσπάθειας.

## ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ  
 ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥ-  
 ΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ  
 ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ  
 ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-  
 ΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΣ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΣ ΊΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ  
 ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ. ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝ-  
 ΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ  
 ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-  
 ΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ  
 ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ  
 ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ'  
 ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ  
 ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΕΕΙΝ. ΟΥ ΔΟΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ  
 ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ  
 ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΟΣΩ.  
 ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ  
 ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ  
 ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΣΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ  
 ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ  
 ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟ-  
 ΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ,  
 ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η  
 ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ  
 ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ  
 ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ  
 ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΓΛΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧ-  
 ΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟ-  
 ΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

## ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

A. Ημερομηνία αιτήσεως υποψηφίου: 28/04/2010

B. Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 30/06/2010

Γ. Μέλη τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής

1. *Ιωάννης-Αντώνιος Ρίζος, Αναπληρωτής Καθηγητής*

2. *Γεράσιμος Φιλιππάτος, Καθηγητής*

3. *Χρήστος Πίτσαβος, Καθηγητής*

Δ. Ημερομηνία έγκρισης του θέματος: 17/09/2010

E. Ημερομηνία ορισμού επταμελούς επιτροπής: 04/06/2015

Μέλη 7μελούς εξεταστικής επιτροπής:

1. *Ιωάννης- Αντώνιος Ρίζος, Αναπληρωτής Καθηγητής*

2. *Γεράσιμος Φιλιππάτος, Καθηγητής*

3. *Χρήστος Πίτσαβος, Καθηγητής*

4. *Ευστάθιος Ηλιοδρομίτης, Καθηγητής*

5. *Ιωάννης Παρίσης, Επίκουρος Καθηγητής*

6. *Λουκιανός Ραλλίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής*

7. *Ιωάννης Λεκάκης, Καθηγητής*

ΣΤ. Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών : *Πέτρος Π.*

*Σφηκάκης, Καθηγητής*

«Η έγκριση Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει ότι αποδεχεται τις γνώμες του συγγραφέα»

Οργανισμός Πανεπιστημίου Αθηνών Άρθο 202 Παράγραφος 2 του νόμου 5343/32

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

### **A. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΤΟΥ SCI:**

1. Clinical and prognostic implications of plasma NGAL and NT-proBNP in adult patients with congenital heart disease. Int J Cardiol. 2014 Dec 20;177(3):1026-30. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.134. Frogoudaki A, **Andreou C**, Parissis J, Maniotis C, Nikolaou M, Rizos I, Filippatos G, Lekakis J. Epub 2014 Oct 2. PMID:25449518

Impact Factor: 6.175

### **B. ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ:**

1. Long-term prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in adult patients with congenital heart disease, Heart Failure Congress, Athens 2014. Frogoudaki A, **Andreou C**, Parissis J, Maniotis C, Vamvakou G, Nikolaou M, Rizos I, Filippatos G, Anastasiou-Nana M

2. Prognostic implication of physical activity and health status related questionnaires in adult patients with congenital heart disease, ESC Congress, Amsterdam 2013. Frogoudaki A, **Andreou C**, Parissis I, Maniotis C, Koutsotheodorou E, Nikolaou M, Rizos I, Filippatos G, Anastasiou-Nana M.
3. Clinical, biochemical and echocardiographic correlates of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in adult patients with congenital heart disease, ESC Heart Failure Congress 2013. Alexandra Frogoudaki, **Constantinos Andreou**, John Parissis, Maria Nikolaou, Eleni Koutsotheodorou, Ioannis Rizos, Ioannis Paraskevaïdis, Gerasimos Filippatos, Maria Anastasiou Nana
4. Clinical and neurohormonal predictors of adverse prognosis in adult patients with congenital heart disease, ESC Heart Failure Congress 2012 Alexandra Frogoudaki, **Constantinos Andreou**, John Parissis, Maria Nikolaou, Ioannis Paraskevaïdis, Ioannis Rizos, Gerasimos Filippatos, Maria Anastasiou-Nana
5. Duke Activity Status Index is correlated with subpulmonary ventricular function in patients with congenital heart, Heart Failure Congress 2011, Gothenburg, Sweden. Alexandra Frogoudaki, **Constantinos Andreou**, John Parissis, Maria Nikolaou, Vasiliki Bistola, Helen Triantafyllidi, Ioannis Paraskevaïdis, Ioannis Rizos, Gerasimos Filippatos, Maria Anastasiou-Nana

6. NGAL is associated with dilation of systemic cardiac chambers in patients with congenital heart disease and normal indices of kidney function EUROECHO 2010, Copenhagen – Denmark. Frogoudaki A, **Andreou C**, Parissis I, Triantafyllidi H, Bistola V, Paraskevaïdis I, Anastasiou-Nana M

#### Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Προγνωστική αξία της παθολογικής ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες. ΕΜΕΚΑ 2014. Φρογουδάκη Α, **Ανδρέου Κ**, Παρίσης Ι, Μανιώτης Χ, Νικολάου Μ, Βαμβάκου Γ, Ρίζος Ι, Φιλιππάτος Γ, Αναστασίου-Νανά Μ
2. Προγνωστική αξία της γκαλεκτίνης-3 του πλάσματος σε ενήλικες ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες. 35<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2014. Φρογουδάκη Α, **Ανδρέου Κ**, Παρίσης Ι, Μανιώτης Χ, Βαμβάκου Γ, Φιλιππάτος Γ, Ζέρβα Α, Λεκάκης Ι
3. Τα επίπεδα του NT pro BNP στο πλάσμα συσχετίζονται με τη λειτουργική ικανότητα προς άσκηση και με το δείκτη δραστηριότητας Duke σε ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2010. Φρογουδάκη Α, **Ανδρέου Κ**, Παρίσης Ι, Τριανταφυλλίδη Ε, Μπιστόλα Β, Γαϊτάνη Σ, Στασινός Β, Παρασκευαΐδης Ι, Φιλιππάτος Γ, Αναστασίου-Νανά Μ



**ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ****Κωνσταντίνος Ανδρέου MD****Προσωπικά στοιχεία:**

Ημερομηνία γεννήσεως: 21/05/1979

Διεύθυνση : Φολεγάνδρου 10, 15344 Γέρακας, Αττική, Ελλάδα

Τηλέφωνο οικίας/κινητό: 2106005868 / 6942985445

Ηλεκτρονικό ταχυδρομίο: [andconst1@yahoo.gr](mailto:andconst1@yahoo.gr)

**Γενική εκπαίδευση:**

Πτυχίο Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης.

Βαθμός 7.60

Ξένες Γλώσσες: Αγγλικά, Σουηδικά

**Ιατρικά Πιστοποιητικά:**

1. Δίπλωμα υπερηχοκαρδιογραφίας στο διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα ενηλίκων, από την Ευρωπαϊκή Εταιρία Καρδιαγγειακής Απεικόνισης (Μάρτιος 2015)
2. Δίπλωμα ALS από το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης
3. Ionizing Radiation (Medical Exposure) Regulations- IR(ME)R course  
(εξετάσεις για τους κανόνες έκθεσης στην ιονίζουσα ακτινοβολία)

**Παρούσα Θέση:** Ειδικευόμενος Καρδιολογίας στη Β' Καρδιολογική Κλινική του «Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός – Κοργιαλένιο Μπενάκειο»

**Προϋπηρεσία:**

1. Clinical Fellow in Cardiology στον Καρδιολογικό Τομέα του “Harefield Hospital”, στο Ηνωμένο Βασίλειο από 01/09/2014 μέχρι 01/12/2014
2. Ειδικευόμενος Παθολογίας στην Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών στο «ΑΤΤΙΚΟΝ» νοσοκομείο από 04/09/2008 μέχρι 14/06/2010
3. Αγροτικός Ιατρός στο Ιατρικό Κέντρο Αρίσβης και συμμετοχή στο πρόγραμμα εφημεριών της Καρδιολογικής κλινικής στο «Σισμανόγλειο» Νοσοκομείο Κομοτηνής, από 03/10/2006 μέχρι 02/10/2007
4. Honorary Observer στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του “New UCLH” στο Λονδίνο, από 01/10/ 2005 μέχρι τον Ιανουάριο 01/01/2006
5. Pre-Registration House Officer στο Γενικό Νοσοκομείο Πάφου από 04/08/2004 μέχρι 03/08/2005

**Δημοσιεύσεις:**

1. Transradial approach for cardiac catheterization in patients with negative Allen's test, Accepted for publication on November 14, 2014 by Journal of Invasive Cardiology. Maniotis C, Koutouzis M, **Andreou C**, Lazaris E, Tsiafoutis I, Zografos T, Chantziara K, Nikolidakis S, Kyriakides ZS
2. Clinical and prognostical implications of plasma NGAI and NT-proBNP in adult patients with congenital heart disease, Int J Cardiol. 2014 Dec 20;177(3):1026-30. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.134. Frogoudaki A, **Andreou C**, Parissis J, Maniotis C, Nikolaou M, Rizos I, Filippatos G, Lekakis J.Epub 2014 Oct 2.PMID:25449518
3. The AGT and the GNB3 polymorphisms and insulin resistance in prehypertension. Hormones (Athens). 2014 Jan;13(1):79-86. Maniotis C, Chantziara K, Kokkoris P, Papadogiannis D, **Andreou C**, Tsioufis C, Vaiopoulos G, Stefanadis C.
4. Myocardial Protection Provided by Chronic Skeletal Muscle Ischemia Is Not Further Enhanced by Ischemic Pre- or Postconditioning: Comparative Effects on Intracellular Signaling, J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2013 Oct 31. Bibli SI, Andreadou I, Lazaris E, Zoga A, Varnavas V, **Andreou C**, Dages N, Iliodromitis EK, Kyriakides ZS.

**Περιλήψεις ανακοινώσεων σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια:**

1. Long-term prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in adult patients with congenital heart disease, Heart Failure Congress, Athens 2014. Alexandra Frogoudaki, **Constantinos Andreou**, John Parissis, Christos Maniotis, Georgia Vamvakou, Maria Nikolaou, Ioannis Rizos, Gerasimos Filippatos, Maria Anastasiou-Nana
2. Προγνωστική αξία της παθολογικής ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες. ΕΜΕΚΑ 2014. Φρογουδάκη Α, **Ανδρέου Κ**, Παρίσης Ι, Μανιώτης Χ, Νικολάου Μ, Βαμβάκου Γ, Ρίζος Ι, Φιλιππάτος Γ, Αναστασίου-Νανά Μ
3. Προγνωστική αξία της γκαλεκτίνης-3 του πλάσματος σε ενήλικες ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες. 35<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2014. Α. Φρογουδάκη, **Κ. Ανδρέου**, Ι. Παρίσης, Χ. Μανιώτης, Γ. Βαμβάκου, Γ. Φιλιππάτος, Λ. Ζέρβα, Ι. Λεκάκης
4. Can parameters of systolic LV function be improved by AV node junction ablation in patients with AF and CRT, Heart Failure Congress 2014, Athens, Greece. C. Maniotis, **C. Andreou**, P. Dimitriou, E. Lazaris, K. Chantziara, C. Papadopoulos, M. Koutouzis, S. Nikolidakis, AG Manolis, ZS Kyriakides
5. Prognostic implication of physical activity and health status related questionnaires in adult patients with congenital heart disease, ESC Congress, Amsterdam 2013. Alexandra Frogoudaki, **Constantinos**

**Andreou**, John Parissis, Maria Nikolaou, Eleni Koutsotheodorou, Ioannis Rizos, Ioannis Paraskevoidis, Gerasimos Filippatos, Maria Anastasiou Nana

6. Clinical, biochemical and echocardiographic correlates of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in adult patients with congenital heart disease, ESC Heart Failure Congress 2013 Alexandra Frogoudaki, **Constantinos Andreou**, John Parissis, Maria Nikolaou, Eleni Koutsotheodorou, Ioannis Rizos, Ioannis Paraskevoidis, Gerasimos Filippatos, Maria Anastasiou Nana
7. Although CRT-Ds do not improve quality of life in patients with AF as those with SR, AV Node Junction ablation could lead to a better outcome : A meta- analysis of randomized and observational trials, EUROECHO 2013, Lisbon Portugal. Christos Maniotis, **Constantinos Andreou**, Panagiotis Dimitriou, Costas Papadopoulos, Athanasios G. Manolis, Zenon S. Kyriakides
8. Clinical and neurohormonal predictors of adverse prognosis in adult patients with congenital heart disease, ESC Heart Failure Congress 2012. Alexandra Frogoudaki, Constantinos Andreou, John Parissis, Maria Nikolaou, Ioannis Paraskevoidis, Ioannis Rizos, Gerasimos Filippatos, Maria Anastasiou-Nana
9. Duke Activity Status Index is correlated with subpulmonary ventricular function in patients with congenital heart disease, Heart Failure Congress

2011, Gothenburg, Sweden. Frogoudaki A, **Andreou C**, Parissis J, Nikolaou M, Bistola V, Triantafyllidi H, Paraskevaïdis I, Rizos I, Filippatos G, Anastasiou-Nana M

10. NGAL is associated with dilation of systemic cardiac chambers in patients with congenital heart disease and normal indices of kidney function. EUROECHO 2010, Copenhagen – Denmark. Alexandra Frogoudaki, **Constantinos Andreou**, Ioannis Parissis, Helen Triadafyllidi, Vasiliki Bistola, , Ioannis Paraskevaïdis, Anastasiou-Nana M.

11. Τα επίπεδα του NT-proBNP στο πλάσμα συσχετίζονται με τη λειτουργική ικανότητα προς άσκηση, τις παραμέτρους της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης και με το δείκτη δραστηριότητας Duke σε ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες, 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2010. Φρογουδάκη Α, **Ανδρέου Κ**, Παρίσης Ι, Τριανταφυλλίδη Ε, Μπιστόλα Β, Παρασκευαΐδης Ι, Φιλιππάτος Γ, Αναστασίου-Νανά Μ

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ.....	1
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	2
ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	5
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ.....	6
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	9
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	15
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	17
1.Συγγενείς καρδιοπάθειες ενηλίκων, μια σύγχρονη πρόκληση.....	18
2.Συγγενείς καρδιοπάθειες ενηλίκων ως πραγματικό σύνδρομο καρδιακής ανεπάρκειας.....	19
3. Βιοχημικοί δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας.....	28
3.1 Νευροορμονική ενεργοποίηση.....	30
3.2 Φλεγμονή.....	50
3.3 Οξειδωτικό stress.....	65
3.4 Ισχαιμία-Μυοκαρδιακή νέκρωση.....	71
3.5 Κλασικοί βιοχημικοί δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας.....	77
3.5.1 Αιμοσφαιρίνη – Αναιμία.....	77
3.5.2 Νάτριο ορού – Υπονατριαιμία.....	84
3.5.3 Κρεατινίνη ορού, Κάθαρση κρεατινίνης - Νεφρική ανεπάρκεια....	90
3.6 Νεότεροι δείκτες τραυματισμού του νεφρού.....	96
3.6.1 Η Συσχετιζόμενη με την Γελατινάση των Ουδετεροφίλων Λιποκαλίνη (NGAL).....	96
3.6.2CystatinC.....	106
3.7 Άλλοι βιοχημικοί δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας.....	112

3.7.1 Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων και ολικός αριθμός λεμφοκυττάρων.....	112
4. Βιοχημικοί δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας στις συγγενείς καρδιοπάθειες ενηλίκων.....	114
4.1 Νευροορμονική ενεργοποίηση.....	114
4.2 Φλεγμονή.....	115
4.3 Ισχαιμία – Μυοκαρδιακή νέκρωση.....	116
4.4 Κρεατινίνη ορού , Κάθαρση κρεατινίνης – Νεφρική ανεπάρκεια – Νεότεροι δείκτες νεφρικής δυσλειτουργίας.....	118
4.5 Αιμοσφαιρίνη – Αναιμία.....	120
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	123
1. Περίληψη.....	124
2. Εισαγωγή.....	125
3. Μέθοδοι.....	127
3.1 Στατιστική ανάλυση.....	130
4. Αποτελέσματα.....	132
4.1 Κλινικές συσχετίσεις.....	133
4.2 Προγνωστικές επιπτώσεις.....	135
5. Συζήτηση.....	139
5.1 Κλινική και Προγνωστική αξία της NGAL.....	140
5.2 Τα επίπεδα της NGAL στις διαφορετικές ομάδες ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες.....	147
5.3 Κλινική και Προγνωστική αξία του NT-proBNP.....	148
5.4 Περιορισμοί.....	160
5.5 Συμπέρασμα.....	161
6. Βιβλιογραφία.....	162



# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **1. Συγγενείς καρδιοπάθειες ενηλίκων, μια σύγχρονη πρόκληση.**

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες αποτελούν την πιο συχνή συγγενή διαταραχή. Η επίπτωσή τους στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου 6 στους 1000 στο γενικό πληθυσμό, 12 στα 1000 παιδιά και 4 στους 1000 ενήλικες. Οι σοβαρές συγγενείς καρδιοπάθειες αποτελούν το 12% όλων των συγγενών καρδιοπαθειών στα παιδιά και το 9% όλων των συγγενών καρδιοπαθειών στους ενήλικες [1]. Τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην επίπτωση των συγγενών καρδιοπαθειών τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες. Το γεγονός αυτό φαίνεται ότι οφείλεται σε πολλούς παράγοντες. Η αύξηση της μέσης ηλικίας της εγκυμονούσας γυναίκας στο δυτικό κόσμο και η λήψη φαρμάκων κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ίσως να παίζουν κάποιο ρόλο[2, 3]. Η μεγάλη εξέλιξη στην υπερηχοκαρδιογραφία αύξησε την πιθανότητα διάγνωσής τους, ιδιαίτερα των ελαφρότερων μορφών τους, αυξάνοντας παράλληλα και την επίπτωσή τους στο γενικό πληθυσμό [1].

Παλαιότερα, ιδιαίτερα οι σοβαρές μορφές τους, αποτελούσαν δυσεπίλυτο πρόβλημα και μεγάλη πρόκληση για την ιατρική. Το 1985 η μέση ηλικία όλων των ασθενών με σοβαρή συγγενή καρδιοπάθεια ήταν τα 11 έτη, ενώ το 2000 αυξήθηκε στα 17 έτη. Αξιοσημείωτη είναι και η αύξηση κατά 85% της επίπτωσης των σοβαρών συγγενών καρδιοπαθειών στους ενήλικες, γεγονός που δικαιολογείται από την βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών για την διόρθωση των συγγενών ανωμαλιών. Πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν

περαιτέρω μείωση της θνησιμότητας και αύξηση του μέσου όρου ζωής στους ασθενείς αυτούς. Υπολογίζεται ότι από το 1999 μέχρι το 2005 η μέση ηλικία των ενηλίκων με συγγενή καρδιοπάθεια αυξήθηκε κατά 23 έτη [4].

Αποτελεί λοιπόν, αναμφίβολο γεγονός πως ο αριθμός των ενηλίκων με συγγενή καρδιοπάθεια αυξάνεται με γοργούς ρυθμούς [5]. Μεγάλη αύξηση παρατηρείται και στον αριθμό των νοσηλειών τους. Ο αριθμός νοσηλειών των ατόμων αυτών στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει διπλασιαστεί τα τελευταία πέντε χρόνια [6]. Ανάλογη εικόνα παρουσιάζεται και στην Ευρώπη. Παρ' όλη τη βελτίωση στην επιβίωση των ασθενών αυτών, η παρακολούθηση και η εξειδικευμένη αντιμετώπισή τους δεν είναι η ιδανική. Απαιτούνται περισσότερα εξειδικευμένα κέντρα, περισσότεροι καρδιολόγοι εξειδικευμένοι στις συγγενείς καρδιοπάθειες και περισσότεροι πόροι από τους αρμόδιους φορείς [5].

## **2.Συγγενείς καρδιοπάθειες ενηλίκων ως πραγματικό σύνδρομο καρδιακής ανεπάρκειας.**

Το σύνδρομο καρδιακής ανεπάρκειας αποτελεί ένα από τα πιο συχνά αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας στο δυτικό κόσμο. Στην Αμερική 5.500.000 νέες περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας συμβαίνουν κάθε χρόνο τη στιγμή που το σύνολο των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια υπολογίζεται στα 5 εκατομύρια [7]. Τα πιο συχνά αίτια καρδιακής ανεπάρκειας στον ανεπτυγμένο

κόσμο είναι η στεφανιαία νόσος, οι μυοκαρδιοπάθειες και η υπέρταση[8] . Αποτελούν οι συγγενείς καρδιοπάθειες ενηλίκων ακόμη μια μορφή του συνδρόμου καρδιακής ανεπάρκειας;

Οι ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια που επιβιώνουν μέχρι την ενηλικίωση συχνά έχουν περισσότερα από ένα υποστρώματα για να αναπτύξουν το κλινικό σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας. Τυπικά υποστρώματα για εμφάνιση όψιμης καρδιακής ανεπάρκειας είναι:

- Σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας, ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας και παραλλαγών, υποβαλβιδική και υπερβαλβιδική στένωση, στένωση ισθμού αορτής.
- Σοβαρή συγγενής στένωση ή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας
- Ανεγχείρητη μεσοκοιλιακή επικοινωνία ή μερικό έλλειμμα του κολποκοιλιακού διαφράγματος (AVSD).
- Μετάθεση μεγάλων αγγείων (TGA) και εγχείρηση Mustard ή Senning (όπου η μορφολογικά δεξιά κοιλία έχει ρόλο συστηματικής κοιλίας).
- Τετραλογία Fallot με μεγάλης διάρκειας shunt, σοβαρή ανεπάρκεια πνευμονικής βαλβίδας ή χειρουργείο πριν τη δεκαετία του 1980.
- Φυσιολογία μονήρους κοιλίας
- Εγχείρηση Fontan.[9]

Οι κύριοι μηχανισμοί-αιτίες ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας στους ενήλικες ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια είναι η μειωμένη συσπαστικότητα της

συστηματικής και υποπνευμονικής κοιλίας, η δυσλειτουργία λόγω αυξημένου μεταφορτίου, η δυσλειτουργία λόγω παθολογικού προφορτίου και οι αρρυθμίες. Η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η υπερφόρτωση πίεσης, η ισχαιμία, οι φλεγμονώδεις διαδικασίες και τέλος η υποθερμική κυκλοφορία κατά την καρδιοαναπνευστική παράκαμψη οδηγούν στην ίνωση του μυοκαρδίου, στην μείωση της συσπαστικότητας και στην επηρεασμένη χάλαση [10].

Παθολογική συσπαστικότητα παρατηρείται κατ' εξοχήν στις περιπτώσεις συστηματικής δεξιάς κοιλίας ή μονήρους κοιλίας. Η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας είναι ένα πρόβλημα για τους ασθενείς με μετάθεση των μεγάλων αγγείων που υποβλήθηκαν σε επέμβαση Mustard ή Senning. Η δυσλειτουργία συμβαίνει γιατί η μορφολογικά δεξιά κοιλία υποστηρίζει την συστηματική κυκλοφορία. Η επακόλουθη υπερτροφία της, η ίνωσή της λόγω υπερφόρτωσης πίεσεως, αλλά και η επηρεασμένη αιμάτωσή της θα οδηγήσουν σε μείωση της συστολικής λειτουργίας. Μετά από 15 με 18 χρόνια παρακολούθησης των ασθενών που υποβλήθηκαν σε κολπική αντιμετάθεση, το 32-48% των ασθενών παρουσίασαν μείωση του κλάσματος εξωθήσεως της δεξιάς κοιλίας σύμφωνα με τις υπερηχογραφικές μελέτες που υποβλήθηκαν [10, 11], ενώ 10-22% αυτών ανέπτυξαν καρδιακή ανεπάρκεια [12]. Η ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας είναι καλά τεκμηριωμένη και στους ενήλικες ασθενείς με συγγενώς διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων (CCTGA) [13]. Η επιδείνωση της συστολικής λειτουργίας στην CCTGA είναι πιο συχνή όταν συνυπάρχει μεσοκοιλιακή

επικοινωνία . Η κλινική εκδήλωση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι πιο συχνή στη σύμπλοκη παρά στην απλή CCTGA (51% έναντι 34%) [14]. Μια άλλη αιτία για επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας στην ομάδα αυτή των ασθενών είναι η ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας. Είναι γνωστό πως η παρουσία σημαντικής ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας, ειδικά όταν είναι η συστηματική κολποκοιλιακή βαλβίδα, συσχετίζεται ισχυρά με τη δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας , η οποία μπορεί να είναι εξελικτική [15]. Οι ασθενείς με μονήρη κοιλία και εγχείρηση Fontan αποτελούν ξεχωριστή ομάδα. Η εξέταση με μαγνητική τομογραφία επιβεβαίωσε πως το κλάσμα εξώθησεως σε αυτούς τους ασθενείς είναι σημαντικά επηρεασμένο 10,5 χρόνια μετά την εγχείρηση [16]. Η λειτουργία της αριστερής κοιλίας επιδεινώνεται προοδευτικά όταν η εγχείρηση Fontan γίνεται μετά την ενηλικίωση. Δεκαέξι χρόνια μετά την εγχείρηση το 40% των ασθενών με εγχείρηση Fontan παρουσιάζει συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας [12]. Η ανεπαρκής αιμάτωση από τα στεφανιαία αγγεία και η μειωμένη β-αδρενεργική εφεδρεία μπορεί να επηρεάζουν λειτουργικά την μονήρη κοιλία [17]. Παθολογική συσπαστικότητα της αριστερής κοιλίας παρουσιάζουν και οι ασθενείς με τετραλογία Fallot. Όλες οι επιμέρους ομάδες ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες είναι δυνατό να παρουσιάσουν δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας.

Η δυσλειτουργία λόγω αυξημένου μεταφορτίου παρατηρείται κυρίως σε στένωση της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας, όπως σε στένωση αορτικής

βαλβίδας και στένωση ισθμού αορτής. Η υπερφόρτιση πίεσης διεγείρει νευροορμονικούς υποδοχείς όπως η αγγειοτενσίνη και η αλδοστερόνη που επιτείνουν την υπερτροφία και την ίνωση με αποτέλεσμα την χειροτέρευση τόσο της διαστολικής όσο και της συστολικής λειτουργίας της καρδιάς [18].

Η δυσλειτουργία λόγω προφορτίου αφορά δύο κατηγορίες ασθενών, αυτών που έχουν μειωμένο προφορτίο και αυτών που έχουν αυξημένο. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν οι ασθενείς με μετάθεση μεγάλων αγγείων μετά από επέμβαση Musturd ή Senning. Η δυσλειτουργία των baffles επηρεάζει την ροή στους κόλπους, με αποτέλεσμα κατά την άσκηση να μην μπορούν οι ασθενείς να αυξήσουν τον όγκο παλμού. Έτσι η μειωμένη πλήρωση των κοιλιών περιορίζει την αποδοτικότητα τους. Αυξημένο προφορτίο παρουσιάζουν όλοι οι ασθενείς που έχουν μεσοκοιλιακή επικοινωνία ή ανοικτό βοτάλλειο πόρο και οι ασθενείς με σημαντική ανεπάρκεια βαλβίδων. Η υπερφόρτιση όγκου προκαλεί διάταση των κοιλιών και επιδείνωση της λειτουργίας τους [10].

Ένας άλλος παράγοντας που μπορεί να επισπεύσει την εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας είναι οι αρρυθμίες που αποτελούν βασική αιτία θνητότητας και νοσηρότητας στους ενήλικες ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια. Παρόλο που οι ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού συμβαίνουν συχνά στους ενήλικες με μη χειρουργημένες συγγενείς ανωμαλίες, οι περισσότερο περίπλοκες αρρυθμίες καταγράφονται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργείο καρδιάς, ειδικότερα όταν γίνεται σε μεγαλύτερη ηλικία [19, 20].

Τα ενδοκαρδιακά εμβλώματα και ραφές, η κυάνωση και η διαταραχή στη σχέση πίεσης-όγκου για μεγάλο διάστημα είναι οι συχνότεροι μηχανισμοί γένεσης αρρυθμιών [9]. Οι κολπικές αρρυθμίες που παρουσιάζονται στους ασθενείς μετά από επεμβάσεις Fontan, Mustard ή Senning μπορεί να είναι δύσκολο να διαγνωστούν λόγω των αργών κολπικών ρυθμών. Παρ' όλα αυτά η διάγνωση και η θεραπεία είναι απαραίτητη. Εμμένουσες αρρυθμίες οδηγούν σε καρδιακή ανεπάρκεια και στο θάνατο [10].

Τονίζεται πως στους κυανωτικούς ασθενείς ο μηχανισμός της δύσπνοιας είναι εντελώς διαφορετικός από την καρδιακή ανεπάρκεια. Είναι γνωστό πως στην κυανωτική καρδιοπάθεια η δύσπνοια μπορεί να συμβεί στα πρώτα 30 δευτερόλεπτα μετά την έναρξη της άσκησης εξαιτίας της άφιξης οξειδωτικού αίματος στους κεντρικούς υποδοχείς. Έτσι η δύσπνοια δεν οφείλεται στην «πνευμονική» συμφόρηση όπως στην καρδιακή ανεπάρκεια [21] . Οι κυανωτικοί ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια λοιπόν, μπορεί να έχουν δύσπνοια χωρίς να έχουν καρδιακή ανεπάρκεια. Γι' αυτούς τους ασθενείς η ταξινόμηση κατα New York Heart Association είναι ακατάλληλη. Είναι καλύτερα να χρησιμοποιούμε την λειτουργική ικανότητα ή τον δείκτη δραστηριότητας για να αξιολογήσουμε την κλινική κατάσταση των ασθενών .

Άλλοι παράγοντες που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη όψιμης καρδιακής ανεπάρκειας στους ενήλικες ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια είναι τα επακόλουθα της χειρουργικής επέμβασης και η ισχαιμία . Η καταστροφή



μυοκαρδιακού ιστού κατά την διάρκεια του χειρουργείου και η εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας είναι πιο συχνές σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση σε παλαιότερες δεκαετίες, αλλά και σε ασθενείς που είχαν μεγάλο χρόνο καρδιοαναπνευστικής παράκαμψης, που χρειάστηκαν μεγάλα εμβλώματα ή είχαν μεγάλες χειρουργικές ουλές [9]. Ο τραυματισμός των στεφανιαίων αγγείων κατά το χειρουργείο ίσως οδηγήσει σε ισχαιμία και τελικά σε καρδιακή ανεπάρκεια. Ισχαιμία παρατηρείται επίσης και στις περιπτώσεις υπερτροφίας των κοιλιών, οπότε παρατηρείται διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ παροχής οξυγόνου στο μυοκάρδιο και αναγκών σε οξυγόνο του μυοκαρδίου [10].

Υπάρχει επίσης αλληλεπίδραση μεταξύ των κοιλιών, με αποτέλεσμα η δυσλειτουργία της μίας κοιλίας να επηρεάζει την λειτουργία της άλλης. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αλληλεπιδράσεως των κοιλιών αποτελεί η υπερφόρτιση όγκου της δεξιάς κοιλίας στην μεσοκοιλιακή επικοινωνία, η οποία επιδρά στην αριστερή κοιλία μεταβάλλοντας το σχήμα της, τον τελοδιαστολικό της όγκο και το κλάσμα εξώθησής της. Η αλληλεπίδραση αυτή μαζί με τις αλλαγές που επιφέρει αναστέλλονται με το κλείσιμο της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας [22].

Συνοπτικά οι παθογόνοι παράγοντες που επηρεάζουν την λειτουργία των κοιλιών αλλά και τον τρόπο που τα στρώματα του μυοκαρδίου αλληλεπιδρούν

μεταξύ τους και αναδιοργανώνονται στις συγγενείς καρδιοπάθειες ενηλίκων φαίνονται πιο κάτω:

- Παρατεταμένη κυάνωση
- Παρατεταμένη υπερφόρτωση πίεσης (πχ στένωση αορτικής βαλβίδας και υποαρτική στένωση της)
- Παρατεταμένη φόρτιση όγκου (πχ αορτοπνευμονική επικοινωνία και ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας)
- Πτωχή οξυγόνωση του μυοκαρδίου κατά την καρδιοπνευμονική παράκαμψη
- Μεγάλο διαφραγματικό εμβάλλωμα στις κοιλίες
- Μεγάλες τομές και ουλές στις κοιλίες
- Εμμένουσες αποφράξεις στο χώρο εξόδου των κοιλιών ( πχ στένωση πνευμονικής ή ανεπάρκεια πνευμονικής) ή εμμένουσες επικοινωνίες (πχ υπολλειμματική επικοινωνία από το εμβάλλωμα της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας)
- Αρρυθμίες
- Παχυσαρκία

Επιπλέον πολλές καταστάσεις που δεν σχετίζονται με τις συγγενείς καρδιοπάθειες και είναι συχνές με την ενηλικίωση μπορούν να επιταχύνουν την

ανάπτυξη της καρδιακής ανεπάρκειας. Τέτοιες καταστάσεις είναι η επίκτητη βαλβιδοπάθεια, η στεφανιαία νόσος, η συστηματική αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η εγκυμοσύνη, η ενδοκαρδίτιδα, η χρόνια αναπνευστική νόσος, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου, η χρήση ναρκωτικών ουσιών, η επίκτητη νεφρική ή ηπατική νόσος, η αποφρακτική υπνική άπνοια, ο υπερθυρεοειδισμός και ο υποθυροειδισμός .

Μία έννοια που αξίζει μεγαλύτερης προσοχής στο πεδίο της καρδιακής ανεπάρκειας λόγω συγγενών καρδιοπαθειών είναι η «κοιλιοαρτηριακή σύζευξη». Είναι γνωστό πως σε πολλούς ενήλικες με την αύξηση της ηλικίας, αυξάνεται η αρτηριακή πίεση. Αυτό προκαλεί αλλαγές στη διάμετρο της αορτής, την κάνει πιο σκληρή με αποτέλεσμα να αυξάνεται το μεταφορτίο, να επηρεάζεται η τελοσυστολή και η διαστολική χάλαση. Αυτές οι αλλαγές που συμβαίνουν με την αύξηση της ηλικίας ίσως είναι επιβλαβείς σε μια συστηματική δεξιά κοιλία ή μια μονήρη κοιλία, που είναι κακώς προετοιμασμένες για επιπλέον αύξηση του μεταφορτίου. Ο συνδιασμός της υπερτροφίας των κοιλιών και της δυσκαμψίας της αορτής ίσως οδηγήσει σε διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημέ κλάσμα εξωθήσεως (3).

Στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και θεραπεία χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας στους ενήλικες επισημαίνεται η ανάγκη για σφαιρική εκτίμηση της λειτουργίας των κοιλιών [23]. Είναι επιθυμητό η εκτίμηση αυτή να περιλαμβάνει ποσοτικές μετρήσεις, όπως η κατανάλωση οξυγόνου στην

καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως και υπερηχογραφικές μετρήσεις της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας. Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς για την εκτίμηση της ανατομίας και λειτουργίας των κοιλιών, για τον υπολογισμό των διαστάσεων και για την εκτίμηση της ύπαρξης ουλής είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στους ενήλικες με συγγενή καρδιοπάθεια. Η μαγνητική τομογραφία της δεξιάς κοιλίας και της μονήρους κοιλίας μπορούν να αναδείξουν παθολογική συστροφή, παραμόρφωση και ακτινική κίνηση τους. Όσο αφορά τη θεραπευτική στρατηγική που πρέπει να ακολουθήσουμε στις συγγενείς καρδιοπάθειες ενηλίκων, πολλές μικρές μελέτες εξέτασαν τον ρόλο των κλασικών θεραπειών της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, τους αναστολείς των β αδρενεργικών υποδοχέων και τους αναστολείς της αγγειοτενσίνης. Χρειάζονται όμως μεγαλύτερες μελέτες για να αποσαφηνιστεί ο ρόλος και η χρησιμότητα τους στην κατηγορία αυτή των ασθενών [9].

### **3.ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ**

Είναι γνωστό πως στο σύνδρομο καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρείται μεταβολή των βιοδεικτών ως αποτέλεσμα της νευροορμονικής ενεργοποίησης, του οξειδωτικού stress, της χρόνιας φλεγμονής, της αναδιαμόρφωσης (remodelling) της εξωκυττάριας ουσίας, του μυοκυτταρικού φορτίου (stress) και της βλάβης του μυοκυττάρου λόγω ισχαιμίας [24].

Πίνακας 1. Βιοχημικοί δείκτες που είναι διαθέσιμοι ή που βρίσκονται υπό μελέτη για τη κλινική διάγνωση, θεραπεία και διαστρωμάτωση κινδύνου στην καρδιακή ανεπάρκεια [25]

**A. Κλασικοί βιοχημικοί δείκτες:**

Νάτριο

Ουρία

Κρεατινίνη πλάσματος

Αιμοσφαιρίνη

Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων

Ολικός αριθμός λεμφοκυττάρων

Αλβουμίνη πλάσματος

Ουρικό οξύ

Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων

**B. Νευροορμόνες:**

Κατεχολαμίνες (νορεπινεφρίνη, επινεφρίνη)

Ρενίνη, αγγειοτενσίνη, αλδοστερόνη, Δραστηριότητα ACE

Νατριοουρητικά πεπτίδια (ANP, BNP, C-type, N-terminal proBNP, N-terminal proBNP, mid regional proANP)

Ενδοθελίνη-1

Βασοπρεσίνη, κοπεπτίνη

Καρδιοτροφίνη

Νέοι αγγειοδιαστολείς (αδρενομεδουλίνη, ουροτενσίνη-II, ουροκορτίνη)

**Δείκτες φλεγμονής:**

Υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη

Μυελοϋπεροξειδάση

Γκαλεκτίνη-3

Ιντερλευκίνη-6

Ο παράγοντας α νέκρωσης των όγκων (TNFα)

Ο παράγοντας διαφοροποίησης της ανάπτυξης (GDF-15)

Οστεοπντίνη

**Μεταβολικοί δείκτες:**

Λεπτίνη

Αδιπονεκτίνη

Απελίνη

IGF-1

### 3.1.Νευροορμονική ενεργοποίηση

Η νευροορμονική ενεργοποίηση περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος με αύξηση των επιπέδων της νορεπινεφρίνης ως αντίδραση στην μειωμένη καρδιακή παροχή [26] . Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα νορεπινεφρίνης στο αίμα σε φάση ηρεμίας, δύο με τρεις φορές μεγαλύτερα απ' ό τι στους υγιείς ανθρώπους [27] .Ακόμη μελέτες έδειξαν πως τα επίπεδα νορεπινεφρίνης σε μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνονται κατά 50 φορές φτάνοντας τα επίπεδα της νορεπινεφρίνης σε υγιείς καρδιές στη μέγιστη άσκηση. Σε πρόσφατη μελέτη ακόμη και σε ασθενείς με υπέρταση μόνο, υπάρχει υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος που συνεισφέρει στην ανάπτυξη διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αντιθέτως με τα αυξημένα επίπεδα νορεπινεφρίνης στο πλάσμα, η συγκέντρωση της νορεπινεφρίνης στα καρδιακά κύτταρα των ασθενών με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια είναι μειωμένη. Αυτό ίσως να οφείλεται στη μειωμένη ικανότητα μεταφοράς νορεπινεφρίνης απο τους νευρώνες όπως δείχνουν πειραματικές μελέτες ή στην μειωμένη απελευθέρωση του αυξητικού παράγοντα των νεύρων η οποία τροποποιεί την έκφραση του μεταφορέα της νορεπινεφρίνης σε μοντέλα κυτταρικού περιβάλλοντος. Η καρδιοτοξικότητα των κατεχολαμινών είναι γνωστή. Η ενδοφλέβια χορήγηση νορεπινεφρίνης προκαλεί οξεία σύσπαση των καρδιακών κυττάρων και υποξεία αυξημένη

διαπερατότητα του σαρκειλλήματος, αύξηση των συγκεντρώσεων ασβεστίου και του c-AMP, ενεργοποίηση των Α και Β αδρενεργικών υποδοχέων και σχηματισμό οξειδωτικών κατεχολαμινικών μεταβολιτών. Η χρόνια χορήγηση κατεχολαμινών σε ποντίκια προκαλεί διάμεση ίνωση, μειώνει την ινóτροπη αντίδραση των Β αδρενεργικών υποδοχέων, επιτείνει την απόπτωση των μυοκυττάρων δια μέσω του TNF και μειώνει την συστολική λειτουργία της καρδιάς [26]. Επίσης η νορεπινεφρίνη συνεισφέρει στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Αυτό αποδεικνύεται με την αναστροφή της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας με την χορήγηση β-αναστολέων [28]. Η νορεπινεφρίνη αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [29]. Η νορεπινεφρίνη έχει ισχυρή προγνωστική αξία στην θνητότητα ακόμη και σε ασθενείς που δεν έχουν αναπτύξει κλινικά συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά έχουν ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Επίσης τα αυξημένα επίπεδα της στους ασθενείς αυτούς σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για νοσηλεία τους σαν ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια στο μέλλον [30]. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν πως η καρδιακή νορεπινεφρίνη είναι πιο χρήσιμη από την νορεπινεφρίνη του πλάσματος στην πρόγνωση της θνητότητας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτως των επιπέδων του νατριουδιουρητικού πεπτιδίου στο πλάσμα [31]. Τα επίπεδα της νορεπινεφρίνης και γενικότερα η νευροορμονική ενεργοποίηση που αυτά εκφράζουν, είναι ανάλογα της σοβαρότητας της καρδιακής ανεπάρκειας όπως

εκφράζεται με το κλινικό στάδιο κατά NYHA. Με την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνονται και τα επίπεδα της κυκλοφορούσας στο αίμα νορεπινεφρίνης [29]. Παρόλο που τα επίπεδα της είναι αυξημένα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αυτά δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για διαστρωμάτωση των ασθενών. Αυτό γιατί υπάρχει μεγάλη παραλλαγή των επιπέδων της νορεπινεφρίνης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πιθανότατα λόγω της διαφορετικής φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν [30].

Ένας άλλος χρήσιμος βιοδείκτης είναι η ενδοθηλίνη-1, μία από τις τρεις ενδοθηλίνες που παράγει το ενδοθήλιο [32]. Η ενδοθηλίνη-1 είναι μια προορμόνη 39 αμινοξέων που παράγεται από το ενδοθήλιο των αγγείων και μετατρέπεται στο αίμα στην ενεργό ενδοθηλίνη-1 του πλάσματος που αποτελείται από 21 αμινοξέα [24]. Η υποξία και η ισχαιμία διεγείρουν την μεταγραφή του RNA μηνύματος που προκαλεί τη σύνθεση και έκκριση της. Η ενδοθηλίνη-1 έχει μια πληθώρα δράσεων ανάλογα με τον υποδοχέα που διεγείρει. Υπάρχουν δύο υποδοχείς που ενώνονται με την ενδοθηλίνη-1, οι τύπου A και οι τύπου B. Οι τύπου A υποδοχείς εκφράζονται στα λεία μυϊκά κύτταρα και στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Η ενδοθηλίνη-1 μέσω των υποδοχέων A διεγείρουν την φωσφολιπάση-c που οδηγεί στο σχηματισμό της 1,4,5-τριφωσφορικής ινοσιτόλης και διακυγλυκερόλης που αυξάνουν το ενδοκυττάριο ασβέστιο και προκαλούν αγγειοσυσπαση. Οι τύπου B υποδοχείς



εκφράζονται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα και πολύ λιγότερο στα λεία μυϊκά κύτταρα [33]. Η ενεργοποίηση των Β υποδοχέων των λείων μυϊκών κυττάρων ρυθμίζουν την αγγειοσύσπαση, ενώ η διέγερση των β υποδοχέων των ενδοθηλιακών κυττάρων προκαλεί αγγειδιαστολή με την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) και προστακυκλίνης [34]. Στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1 είναι αυξημένα κατά δύο με τρεις φορές ανεξαρτήτως αιτιολογίας [35]. Συγχρόνως παρατηρείται μειωμένη δραστηριότητα του NO. Αυτό οφείλεται κατά κύριο λόγο στη μειωμένη δράση της συνθετάσης του NO, στην αποδυνάμωση του NO από οξειδωτικά μόρια και στη μειωμένη αντιδραστικότητα των λείων μυϊκών κυττάρων στο NO [33]. Η διαταραχή αυτή της ισορροπίας μεταξύ των αυξημένων επιπέδων της ενδοθηλίνης-1 που έχουν παρατεταμένη δράση και των ρυθμιστικών συστημάτων όπως του NO που έχουν βραχεία δράση, οδηγούν σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και γενικά των μυοκαρδιακών κυττάρων [34]. Τα αυξημένα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1 στο πλάσμα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια συσχετίζονται άμεσα με την πίεση στην πνευμονική αρτηρία, με την αντίσταση των πνευμονικών αγγείων, το λόγο των πνευμονικών προς των συστηματικών αντιστάσεων, την σοβαρότητα της νόσου και την θνησιμότητα [36-38]. Η Valsartan heart failure trial ανέδειξε την ενδοθηλίνη-1 ως τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας και νοσηλείας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μετά το νατριοδιουρητικό πεπτιδίο [24]. Παρ' όλη την αξία της ως προγνωστικός δείκτης η ενδοθηλίνη-1

δεν χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη. Ίσως το c τελικό τμήμα της , το οποίο είναι πιο σταθερό μόριο και μπορεί να μετρηθεί πιο εύκολα να χρησιμοποιηθεί περισσότερο στο μέλλον [39]. Η ενδοθηλίνη-1 αναμφισβήτητα παίζει σπουδαίο ρόλο στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας και ίσως η αναστολή της δράσης της να έχει ευεργετικά αποτελέσματα. Οι μέχρι τώρα μελέτες δεν έδειξαν όφελος στην κλινική πράξη από την χορήγηση αναστολέων της ενδοθηλίνης-1 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς πνευμονική υπέρταση [24]. Αντιθέτως οι αναστολείς της ενδοθηλίνης-1 βελτιώνουν την ικανότητα προς άσκηση όπως αυτή εκφράζεται με την εξάλεπτη δοκιμασία κοπώσεως και βοηθούν στην σταθεροποίηση της κλινικής κατάστασης των ασθενών με πνευμονική υπέρταση [40].

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και χαμηλή καρδιακή παροχή ενεργοποιείται επίσης το σύστημα ρενίνης-αγγειοτεσίνης-αλδοστερόνης, το οποίο σε συνεργασία με το συμπαθητικό σύστημα επιχειρεί να ρυθμίσει την αρτηριακή πίεση και να κατακρατήσει νάτριο και νερό. Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος διεγείρει τους β1 αδρενεργικούς υποδοχείς στην παρασπειραματική συσκευή των νεφρών διεγείροντας έτσι την απελευθέρωση της ρενίνης. Η απελευθέρωση της ρενίνης ενεργοποιείται επίσης από τους τασεοϋποδοχείς των νεφρικών αγγείων που αντιλαμβάνονται την μειωμένη ροή αίματος στους νεφρούς. Άλλα αίτια ενεργοποίησης της απελευθέρωσης της ρενίνης στους ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια είναι ο περιορισμός

της λήψης αλατιού και η θεραπεία με διουρητικά [41]. Η κλασική θεωρία υποστηρίζει πως η ρενίνη υδρολύει το αγγεοτενσινογόνο για να σχηματίσει το δεκαπεπτίδιο της αγγειοτενσίνης-1, η οποία με τη βοήθεια του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης μετατρέπεται στο βιολογικά ενεργό πεπτίδιο της αγγειοτενσίνης-2 [42]. Η αγγειοτενσίνη-2 είναι ένας ισχυρός περιφερικός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας και συνεισφέρει μαζί με την αυξημένη έκφραση του συμπαθητικού συστήματος στην αύξηση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων [43]. Μέσω του τύπου I υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-2 (AT1R) προκαλεί εκτός από αγγειοσύσπαση, υπερτροφία των καρδιακών κυττάρων, φλεγμονή, θρόμβωση και ανακατασκευή (remodelling) της εξωκυττάριας ουσίας. [44]. Η αγγειοτενσίνη-2 ακόμη διεγείρει την διαδικασία της ίνωσης, αυξάνοντας την ανάπτυξη των καρδιακών ινοβλαστών, ενισχύοντας την έκφραση πρωτογονιδίων και την δράση της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από το μιτογόνο, ενδυναμώνοντας την έκφραση των m-RNA που κωδικοποιούν τον TGFβ1 (Transforming growth factor β1), την ινοδεκτίνη και την λαμινίνη και προκαλώντας την προσκόλληση των καρδιακών ινοβλαστών στα καλλαγόνα I και III [45]. Η αγγεοτενσίνη-2 ενεργοποιεί την απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης από το συμπαθητικό σύστημα και της αλδοστερόνης από το φλοιό των επινεφριδίων. Η αλδοστερόνη με τη σειρά της προκαλεί κατακράτηση νατρίου και οίδημα ενώ αποτελεί και η ίδια ισχυρό παράγοντα που προκαλεί ίνωση και αναδιαμόρφωση της καρδιάς . Έτσι η διακοπή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης από τους

αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου μειώνει τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, ελαττώνει το μεταφορτίο και έτσι αυξάνει την καρδιακή παροχή [43].

Τα τελευταία χρόνια αποδεικνύεται πως ο άξονας ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης δεν είναι τόσο απλός όπως περιγράφεται στην κλασική θεωρία. Η αγγειοτενσίνη-2 διασπάται σε αγγειοτενσίνη 1-7 με την απομάκρυνση της φαινύλαλανίνης από το καρβοξυλικό άκρο της αγγειοτενσίνης-2. Η αποδόμηση αυτή της αγγειοτενσίνης-2 γίνεται με τη βοήθεια ενός ομολόγου του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) που ανακαλύφθηκε πρόσφατα, την ACE2 [44]. Η αγγειοτενσίνη 1-7 φαίνεται να μειώνει την υπερτροφία του μυοκαρδίου και να αναστέλει την αναδιαμόρφωση της καρδιάς. [46]. Επίσης σε μικρές δόσεις ίσως να ανταγωνίζεται την αγγειοσυσπαστική δράση της αγγειοτενσίνης-2 [44]. Σε πειραματικές μελέτες με ποντίκια τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτενσίνης-2 με απουσία του ACE2 έχει σαν αποτέλεσμα την μεγαλύτερη υπερτροφία των κοιλιών και την επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας της καρδιάς. Αντιθέτως η θεραπεία με ανασυνδιασμένο ανθρώπινο ACE2 προστατεύει από την υπερτροφία, την ίνωση και το παθολογική αναδιαμόρφωση που προκαλεί η αγγειοτενσίνη-2 και μειώνει την επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας λόγω υπερφόρτισης όγκου [46]. Τα επίπεδα του ACE2 είναι αυξημένα σε καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας, στην ιδιοπαθή διατατική μυοκαρδιοπάθεια και στην πρωτοπαθή

πνευμονική υπέρταση [44]. Σε πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια το υδατοδιαλυτό ACE2 συσχετίζεται ισχυρά με την σοβαρότητα της νόσου και τα επίπεδα του νατριουρητικού πεπτιδίου στο πλάσμα των ασθενών αυτών [47]. Η ανίχνευσή του στο πλάσμα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ίσως αποτελέσει στο μέλλον ένα νέο βιοδείκτη στην πρόγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που θα χρησιμοποιείται στην καθημερινή ιατρική πράξη.

Οι βιοδείκτες όμως που παρουσιάζουν μεγαλύτερο ενδιαφέρον και χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη για την πρόγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι τα νατριουρητικά πεπτίδια. Τα πιο γνωστά νατριουρητικά πεπτίδια είναι : το ANP, το BNP και το CNP. Το ANP παράγεται κυρίως στο δεξιό κόλπο ως αντίδραση στην αυξημένη τάση του κόλπου, προκαλεί νατριούρηση, αγγειοδιαστολή και ανταγωνίζεται την κατακράτηση νερού που προκαλεί το συμπαθητικό σύστημα και το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης [48]. Το ενεργό ANP προέρχεται από το μεγαλύτερο μόριο της προορμόνης του ANP. Από την ίδια προορμόνη δημιουργούνται ακόμη τρία λιγότερα γνωστά νατριουρητικά πεπτίδια: το μακρώς δρον νατριουρητικό πεπτίδιο (LANP), το καλλιοουρητικό πεπτίδιο και ο διαστολέας των αγγείων (Vessel Dilator). Αξίζει να σημειωθεί πως οι συγκεντρώσεις του LANP και του διαστολέα των αγγείων είναι 15-20 φορές μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις του ANP και 100 από τις

συγκεντρώσεις του BNP. Η προορμόνη του ANP στα νεφρά μετατρέπεται σε μια ξεχωριστή πρωτεΐνη την Urodilantin. Το BNP έχει παρόμοια δομή, διουρητική και νατριοουρητική δράση, αλλά και χρόνο ημίσειας ζωής με το ANP. Ονομάζεται νατριοουρητικό πεπτίδιο του εγκεφάλου γιατί πρώτα εντοπίστηκε στον εγκέφαλο χοίρων. Παράγεται κυρίως από τους κόλπους και πολύ λιγότερο από τις κοιλίες της καρδιάς. Το BNP προέρχεται από την ανενεργό προορμόνη του BNP που αποτελείται από 108 αμινοξέα. Από την ίδια προορμόνη προέρχεται και το NT-proBNP, το οποίο αποτελεί το NH<sub>2</sub> άκρο της προορμόνης ή διαφορετικά τα πρώτα 76 αμινοξέα αυτής. Τα υπόλοιπα 31 αμινοξέα της προορμόνης σχηματίζουν το ενεργό μόριο του BNP. Το CNP παράγεται κυρίως στο ενδοθήλιο των αγγείων και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Έχει παρόμοια δομή με το ANP, δεν προκαλεί νατριοούρηση και δεν επηρεάζει αιμοδυναμικά το νεφρό, τη συστηματική κυκλοφορία και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Νατριοουρητικό πεπτίδιο θεωρείται και η αδρενομεδουλίνη, η οποία παράγεται στο φλοιό των επινεφριδίων και στο νεφρό. Προκαλεί διούρηση, νατριοούρηση και μειώνει την αρτηριακή υπέρταση. Η έκκρισή της διεγείρεται από το ANP. Έτσι μερικές δράσεις του ANP μπορεί να συμβαίνουν μέσω της αδρενομεδουλίνης. Ένα νέο νατριοουρητικό πεπτίδιο είναι το DNP (Dendroaspis Natriuretic Peptide). Εντοπίζεται κυρίως στο πλάσμα σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις, στους κόλπους της καρδιάς, αλλά και σε ένα είδος φιδιού. Πολύ λίγα είναι γνωστά για τη

λειτουργία του. Στον πιο κάτω πίνακα φαίνονται συγκεντρωτικά τα νατριουρητικά πεπτίδια και οι λειτουργίες τους [49].

Πίνακας 2: Τόπος σύνθεσης, μοριακό βάρος αιμοδυναμικές και νατριουρητικές ιδιότητες των νατριουρητικών πεπτιδίων

Όνομασία	Μοριακό βάρος	Τόπος σύνθεσης	Μέση αρτηριακή ή πίεση	Διούρηση	Νατριοδιούρηση
LANP	3,508	Κόλποι,κοιλίες,γαστρντερικό σύστημα,πνεύμονες,νεφρός,εγκέφαλος, φλοιός επινεφριδίων	↓	↑	↑
Διαστολέας αγγείων	3,878	Κόλποι,κοιλίες,γαστρντερικό σύστημα,πνεύμονες,νεφρός,εγκέφαλος, φλοιός επινεφριδίων	↓	↑	↑
Καλλιοουρητικό πεπτίδιο	2,184	Κόλποι,κοιλίες,γαστρντερικό σύστημα,πνεύμονες,εγκέφαλος, φλοιός επινεφριδίων	↓	↑	-
ANP	3,078	Κόλποι,κοιλίες,γαστρντερικό σύστημα,πνεύμονες,νεφρός,εγκέφαλος, φλοιός επινεφριδίων	↓	↑	↑
Urodilantin	3,503	Νεφρός	↓	↑	↑
BNP	3,462	Κόλποι,κοιλίες,εγκέφαλος, φλοιός επινεφριδίων	↓	↑	↑
CNP	2198	Ενδοθήλιο, ΚΝΣ	↓	↑	-
DNP	4,191	Κόλποι,κοιλίες	↓	↑	↑
Αδρενομεδουλίνη	6,029	Φλοιός επινεφριδίων,νεφρός	↓	↑	↑

Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων στο αίμα συμπεριλαμβανομένου της ηλικίας, του φύλου [50, 51] , της νεφρικής λειτουργίας [49, 52] , της λειτουργίας του θυρεοειδούς [53, 54], της αναιμίας και του βάρους σώματος [55, 56]. Οι γυναίκες έχουν γενικά υψηλότερα επίπεδα ANP, BNP και NT-proBNP σε σχέση με τους άντρες. Επίσης η ηλικία

συσχετίζεται με τα νατριοουρητικά επίπεδα και η αύξηση της αντιστοιχεί σε παράλληλη αύξηση των επιπέδων του ANP, NT-proBNP [51] και BNP [50]. Άνθρωποι με μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) έχουν υψηλότερα επίπεδα BNP και NT-proBNP ανεξαρτήτως υπάρξεως ή όχι καρδιακής ανεπάρκειας [52]. Η αναιμία με τη σειρά της, αυξάνει την πιθανότητα να υπάρχουν αυξημένα επίπεδα BNP σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα θνητότητας [55]. Στον υπερθυροειδισμό έχουμε αύξηση των επιπέδων του BNP. Η θεραπεία του υπερθυροειδισμού και η επιστροφή σε ευθυροειδισμό συνοδεύεται με πτώση των τιμών του BNP. Έχει βρεθεί πως η πτώση της ελεύθερης τριϊδοθυρονίνης (FT3) και της θυροξίνης (FT4) συσχετίζονται με την μείωση του BNP [54]. Σε άλλη μελέτη οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και νόσο Graves χωρίς αγωγή έχουν πού υψηλότερα επίπεδα BNP συγκριτικά με τους ευθυροειδικούς ασθενείς [53]. Η παχυσαρκία επίσης έχει συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα BNP και NT-proBNP και αυτό πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη σε παχύσαρκους ασθενείς με δύσπνοια [57].

Στην καθημερινή κλινική πράξη χρησιμοποιούνται περισσότερο τα επίπεδα στο πλάσμα του BNP και του N τελικού του τμήμα, του (NT-proBNP), τόσο στη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας όσο και στη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα επίπεδα του NT-pro BNP μπορούν να μετρηθούν και στα ούρα. Σε μελέτες που έγινε σύγκριση του NT-



proBNP πλάσματος και ούρων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, το NT-proBNP ούρων έχει παρόμοια διαγνωστική και προγνωστική αξία με το NT-proBNP πλάσματος. Σημειώνεται πως σε ασθενείς με σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία προτιμάται η μέτρηση του NT-pro BNP στο πλάσμα γιατί η μέτρηση του στα ούρα έχει μειωμένη διαγνωστική αξία [58]. Γενικά οι ενδείξεις για χρησιμοποίηση των βιοδεικτών αυτών φαίνεται στον πιο κάτω πίνακα [25].

Πίνακας 3: Χρησιμότητα βιοδεικτών στη αρχική εκτίμηση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια

#### **A. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ**

Ενδείξεις για χρησιμοποίηση των βιοχημικών δεικτών για διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας:

Class I:

BNP και NT-proBNP για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό της διάγνωσης της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ασαφή σημεία και συμπτώματα. (level of evidence: A)

Class IIa:

Τα BNP και NT-proBNP ίσως να είναι βοηθητικά στον αποκλεισμό της διάγνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα ύποπτα για καρδιακή ανεπάρκεια στην χρόνια μορφή της. (level of evidence: C)

Class III:

1. Σε ασθενείς με διαγεγνωσμένη καρδιακή ανεπάρκεια η μέτρηση του BNP ή του NT-proBNP σαν εξέταση ρουτίνας δεν ενδείκνυται. (level of evidence: C)

2. Στη διάγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια η μέτρηση του BNP και του Nt-proBNP δεν πρέπει να αντικαθιστούν την κλινική εκτίμηση των ασθενών και τον υπολογισμό του βαθμού λειτουργικότητας και των δομικών ανωμαλιών της αριστερής κοιλίας με την βοήθεια της περηχοκαρδιολογίας και του αιμοδυναμικού εργαστηρίου.

#### **B. ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ.**

Ενδείξεις για χρήση βιοχημικών δεικτών για τον υπολογισμό κινδύνου της καρδιακής ανεπάρκειας.

Class IIa:

1. Τα επίπεδα του BNP και του NT-proBNP μπορούν να αποτελέσουν χρήσιμη επιπλέον εξέταση στην κλινική εκτίμηση συγκεκριμένων ασθενών για τους οποίους απαιτείται διαστρωμάτωση κινδύνου. (level of evidence: A)

2. Πολλαπλές μετρήσεις των επιπέδων του BNP ή του NT-proBNP στο πλάσμα μπορούν να αναδείξουν αλλαγές στην εκτίμηση κινδύνου αλλά και στην κλινική κατάσταση, ανάμεσα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε συγκεκριμένες περιπτώσεις που χρειάζεται περαιτέρω εκτίμηση κινδύνου. (level of evidence: B)

Class III:

Η μέτρηση των BNP και NT-proBNP σαν εξέταση ρουτίνας με μόνο σκοπό την εκτίμηση κινδύνου δεν ενδείκνυται. (level of evidence: B)

Οι περισσότερες μελέτες για το BNP και το NT-proBNP έχουν εστιάσει στο διαγνωστικό ρόλο τους ανάμεσα σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Στην πολυκεντρική μελέτη « Breathing-Not-Properly» χρησιμοποιώντας σαν τιμή «cut off » των επιπέδων του BNP τα 100pg/ml, η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας σαν αίτιο της οξείας δύσπνοιας είχε ευαισθησία 90%, ειδικότητα 76% και διαγνωστική ακρίβεια 81%. Η διαγνωστική ακρίβεια των επιπέδων BNP ήταν ανώτερη απ' ότι η κλινική εκτίμηση μόνη της σε σύνολο 1586 ασθενών που παρουσιάστηκαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) με οξεία δύσπνοια [59]. Σε άλλη μελέτη που σύγκρινε την διαγνωστική στρατηγική που συμπεριλάμβανε τις τιμές του BNP με την κλινική εκτίμηση μόνο, η μέτρηση των επιπέδων του BNP στο τμήμα επειγόντων περιστατικών βελτίωσε την εκτίμηση και θεραπεία των ασθενών με οξεία δύσπνοια, μειώνοντας παράλληλα το χρόνο και το κόστος νοσηλείας [60]. Παρόμοια αποτελέσματα καταγράφηκαν σε μελέτη που αφορούσε την πρωτοβάθμια υγεία και στην οποία τα επίπεδα του NT-proBNP βελτίωσαν την διαγνωστική ακρίβεια της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας από τους γενικούς ιατρούς [61]. Ο ισάξιος ρόλος του NT-proBNP με το BNP επιβεβαιώθηκε με την μελέτη PRIDE (Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με οξεία δύσπνοια. Τιμές του NT-proBNP >450 pg/ml σε ασθενείς με ηλικία <50 χρόνια και >900 pg/ml σε ασθενείς με ηλικία >50 χρόνια είχαν υψηλή ευαισθησία και μεγάλη ειδικότητα για τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Αντιθέτως τιμές του NT-proBNP

< 300pg/ml απέκλειαν το ενδεχόμενο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (99% αρνητική προγνωστική αξία). Στη μελέτη αυτή έγιναν επίσης συσχετίσεις μεταξύ του NT-proBNP και υπερηχογραφικών ευρημάτων. Πιο συγκεκριμένα η μέση τιμή του NT-proBNP ήταν 1150pg/ml σε ασθενείς με κλάσμα εξωθήσεως (EF)>50% και 4686pg/ml σε ασθενείς με EF<50% υποδυκνύοντας έτσι την ισχυρή σχέση του με την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας [62].

Παρ' όλες τις πολύ ενθαρρυντικές μελέτες, υπάρχει μερικός σκεπτικισμός για τις κλινικές ενδείξεις για μέτρηση των νατριοουρητικών πεπτιδίων σε ασθενείς που εμφανίζονται με σημεία οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, γιατί όπως δείχνει μια μελέτη τιμές BNP μεταξύ 80pg/ml και 300pg/ml χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Bioside ήταν λιγότερο αξιόπιστες για τη διάγνωση οξείας καρδιακής ανεπάρκειας και αρχόμενο πνευμονικό οίδημα [63]. Έτσι μέχρι τώρα τα επίπεδα πρέπει να θεωρούνται ως χρήσιμοι βιοδείκτες στην διαγνωστική προσέγγιση και εκτίμηση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας και όχι σαν μοναδικά διαγνωστικά κριτήρια.

Όσο αφορά την επιβεβαίωση της διάγνωσης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τα επίπεδα των νατριοουρητικών πεπτιδίων πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε ασθενείς με ασαφή συμπτώματα που μπορούν να υπάρχουν και σε άλλες κλινικές καταστάσεις, όπως τις χρόνιες αποφρακτικές πνευμονοπάθειες [64]. Επίσης τα νατριοουρητικά πεπτιδία μπορούν να βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση των αιτιών της καρδιακής δυσλειτουργίας.

Σύμφωνα με μελέτη τα επίπεδα του BNP διαφέρουν σημαντικά σε ασθενείς με συμπιεστική περικαρδίτιδα και σε ασθενείς με περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια [65].

Η προγνωστική αξία των νατριοουρητικών πεπτιδίων στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι πολύ καλά τεκμηριωμένη. Η πρώτη μεγάλη μελέτη [66] από την ομάδα της καρδιακής ανεπάρκειας της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας αφορούσε 300 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας και κλάσμα εξωθήσεως μικρότερο του 45%. Τα αυξημένα επίπεδα του NT-proBNP πάνω από τη μέση τιμή συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας και αυξημένη θνητότητα στους 18 μήνες παρακολούθησης, ανεξαρτήτως ηλικίας, κλινικού σταδίου κατά NYHA, κλάσμα εξωθήσεως, προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου και προηγούμενης εισαγωγής λόγω καρδιακής ανεπάρκειας [66]. Στην μελέτη Valsartan Heart Failure Trial [67] που αφορούσε 5,010 ασθενείς με χρόνια ήπια και μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια, αύξηση της τιμής του NT-proBNP κατά 500 ng/l από την αρχική τιμή συνοδευόταν με αύξηση του κινδύνου θνητότητας κατά 3,8%, και κατά 3% των νοσηλειών εξαιτίας επιδεινώσεως της καρδιακής ανεπάρκειας. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση το NT-proBNP ήταν ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου από άλλους παραδοσιακούς παράγοντες όπως η κλινική κατάσταση κατά NYHA, η ηλικία, η διάταση της αριστερής κοιλίας και η νεφρική ανεπάρκεια [67, 68]. Η αξία του NT-proBNP για διαστρωμάτωση

κινδύνου αφορά και ασθενείς με πιο προχωρημένα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας. Στη μελέτη COPERNICUS [69] η τιμές του NT-proBNP πάνω από τη μέση τιμή ήταν ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για την ολική θνητότητα και νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια στον ένα χρόνο παρακολούθησης ασθενών με EF<25% και σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια [69].

Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του NT-proBNP χρησιμεύουν τόσο στην παρακολούθηση της εξέλιξης, αλλά και στην αξιολόγηση των επιπτώσεων της θεραπείας στην κλινική εικόνα των ασθενών. Για παράδειγμα οι αλλαγές στην τιμή του NT-proBNP ήταν ανεξάρτητος παράγοντας για επανεισαγωγή των νοσηλευόμενων ασθενών με αντορροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια στο επόμενο εξάμηνο [70]. Επίσης σε άλλη μελέτη [71], ασθενείς που είχαν μείωση των τιμών του NT-proBNP κατά 50% μετά από θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού είχαν καλύτερα αποτελέσματα από τη θεραπεία, με ταυτόχρονη βελτίωση στην ικανότητα για άσκηση και στο remodelling της αριστερής κοιλίας [71]. Στις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις τόσο του BNP όσο και του NT-proBNP πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη μας ότι οι τιμές αυτές μπορεί να διαφέρουν και σε ασθενείς που παραμένουν κλινικά σταθεροί, μέχρι και 25% [72, 73]. Η ποικιλομορφία στις τιμές του NT-proBNP σε κλινικά σταθερούς ασθενείς είναι γενικά μικρότερη απ' ό,τι στις τιμές του BNP, ίσως

γιατί το NT-proBNP έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και είναι πιο σταθερό βιολογικά μόριο από το BNP.

Ποια είναι όμως η προγνωστική αξία των νατριοουρητικών πεπτιδίων σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και καλή συστολική λειτουργία; Τα δεδομένα που υπάρχουν δεν είναι τόσο πολλά όσο τα δεδομένα που αφορούν ασθενείς με επηρεασμένη συστολική λειτουργία. Σε μια μελέτη [74] με 160 ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με διάγνωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, χωρίς νεφρική ανεπάρκεια βρέθηκε ότι τα επίπεδα του BNP ήταν αυξημένα ακόμη και σε ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία της καρδιάς μόνο. Φυσικά η μέση τιμή του BNP σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν σημαντικά μεγαλύτερη απ' ό,τι σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και καλή συστολική λειτουργία [74]. Τιμές του NT-proBNP πλάσματος  $>600\text{pg/ml}$  και του BNP  $>300\text{pg/ml}$  αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες για καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και καλό κλάσμα εξωθήσεως. Ακόμη τα νατριοουρητικά πεπτίδια συσχετίστηκαν με τη σοβαρότητα της διαστολικής δυσλειτουργίας των ασθενών αυτών. Η διαστολική δυσλειτουργία είναι ο δεύτερος πιο ισχυρός προγνωστικός παράγοντας μετά τα νατριοουρητικά πεπτίδια. Γι' αυτό είναι σημαντικό να προσδιορίζεται η παρουσία και ο βαθμός της διαστολικής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [75]. Η συσχέτιση των νατριοουρητικών πεπτιδίων με τη διαστολική δυσλειτουργία της καρδιάς

βρέθηκε και σε ασθενείς με αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη, χωρίς όμως να έχουν καρδιακή ανεπάρκεια, βαλβιδοπάθεια, στεφανιαία νόσο ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Επίπεδα του  $\text{BNP} > 25 \text{pg/ml}$  ήταν ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση διαστολικής δυσλειτουργίας στην καρδιά [76]. Συνοψίζοντας φαίνεται πως τα νατριουρητικά πεπτίδια βοηθούν στη διαστρωμάτωση κινδύνου και σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας και καλή συστολική λειτουργία.

Όσο αφορά τα υπόλοιπα νατριουρητικά πεπτίδια υπάρχουν πολύ λιγότερες μελέτες όσο αφορά την αξία τους στη διάγνωση αλλά και πρόγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Η αδρενομεδουλίνη και το ANP αυξάνονται στην καρδιακή ανεπάρκεια αλλά επειδή είναι ασταθή μόρια δεν χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη. Γι' αυτό το λόγο χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες περιοχές των προορμονών αυτών των νατριουρητικών πεπτιδίων, mid-region pro atrial natriuretic peptide (MR-proANP) και mid region proadrenomedullin (MR-proADM) που είναι πιο σταθερά μόρια. Τα μόρια αυτά αυξάνονται στους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ η ακρίβεια τους στην διάγνωση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας είναι παρόμοιες με αυτές του BNP [77]. Σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια το MR-proADM συσχετίζεται με το BNP και αυξάνεται ανάλογα με το κλινικό στάδιο κατά NYHA του ασθενούς. Επίσης αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο ισχυρό προγνωστικό δείκτη θνητότητας σε ασθενείς με

χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και ήπια συμπτώματα, δηλαδή κλάσης NYHA I και II [78]. Σε μελέτη [79] που σύγκρινε τις προορμόνες της αδρενομεδουλίνης (MR-proADM), του ANP (MR-proANP), της ενδοθηλίνης (c-terminal pro-endothelin 1) και της βασοπρεσίνης, ανέδειξε το MR-proANP ως τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη θνητότητας [79]. Τόσο το MR-pro ADM αλλά και το MR-pro ANP αποτελούν σημαντικούς παράγοντες στη διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά και κολπικής μαρμαρυγής στο γενικό πληθυσμό [80].

Ένας νέος βιοδείκτης που ανήκει στην κατηγορία των νευροορμονών και υπόσχεται πολλά στη διάγνωση, αλλά και στην πρόγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι η κοπεπτίνη. Η κοπεπτίνη είναι ένα γλυκοζυλιωμένο πεπτίδιο με 39 αμινοξέα που προέρχεται από την προορμόνη της βασοπρεσίνης (αντιδιουρητική ορμόνη). Η προορμόνη αυτή εκτός από την κοπεπτίνη και την βασοπρεσίνη δίνει την νευροφυσίνη II και ένα πεπτίδιο αγγελιοφόρο. Η κοπεπτίνη είναι το c-τελικό τμήμα της προορμόνης της βασοπρεσίνης (CT-proAVP). Σε αντίθεση με τη βασοπρεσίνη, η κοπεπτίνη είναι πολύ σταθερό μόριο. Αντικατοπτρίζει τη παραγωγή της βασοπρεσίνης που ως λειτουργία έχει τη διατήρηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος. Η βασοπρεσίνη δρα κυρίως μέσω των V1 υποδοχέων προκαλώντας αγγεισυσπασση στις λείες μυϊκές ίνες και μέσω των V2 υποδοχέων προκαλώντας κατακράτηση νερού. Σε σοβαρές καταστάσεις όπως καταπληξία, σήψη εγκεφαλικό η καρδιαγγειακές παθήσεις διεγείρεται η έκκριση της κοπεπτίνης. Όσον αφορά το



καρδιαγγεϊκό σύστημα αυξημένα επίπεδα της έχουν βρεθεί μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, πιθανότατα ως ενδοκρινολογική απάντηση στο stress. Η αύξηση των επιπέδων της κοπεπτίνης συμβαίνει στις 4 πρώτες ώρες, πολλές φορές γρηγορότερα και από την τροπονίνη. Στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι γνωστό πως τα αυξημένα επίπεδα της βασοπρεσίνης μέσω των V1 και V2 υποδοχέων της συνεισφέρουν στη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, αυξάνοντας την συστολική και διαστολική τάση των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας διεγείροντας την υπερτροφία της και προκαλώντας την παθολογική ανακατασκευή της. Αυξημένα είναι και τα επίπεδα της κοπεπτίνης, που αποτελούν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα [81]. Σε μελέτη [82] που αφορούσε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια η κοπεπτίνη συσχετίστηκε ισχυρά με το κλινικό στάδιο κατά NYHA, τα επίπεδα του BNP, το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και με συγκεκριμένες μετρήσεις του αιμοδυναμικού εργαστηρίου, όπως η πίεση ενσφήνωσης στα πνευμονικά τριχοειδή, ο δείκτης αντιστάσεων των πνευμονικών τριχοειδών (pulmonary vascular resistance index) και ο δείκτης περιφερικών αντιστάσεων (systemic vascular resistance index). Επιπλέον, η κοπεπτίνη ήταν ισχυρός προγνωστικός δείκτης στους ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-IV) [82]. Η κοπεπτίνη έχει ρόλο και στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Σε ασθενείς που προσήλθαν στα ΤΕΠ με οξεία δύσπνοια βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα κοπεπτίνης στις περιπτώσεις που η δύσπνοια οφειλόταν σε οξεία αντιροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της

κοπεπτίνης στο πλάσμα είχαν μεγαλύτερη προγνωστική αξία για θνητότητα στις 30 ημέρες, από το NT-proBNP και το BNP. Επίσης η κοπεπτίνη βοήθησε σε συνδιασμό με τα νατριοουρητικά πεπτίδια στην καλύτερη διαστρωμάτωση κινδύνου στους ασθενείς αυτούς [83]. Η κοπεπτίνη αναμφισβήτητα είναι ένας πολύ υποσχόμενος βιοδείκτης καρδιακής ανεπάρκειας. Οι κλινικές έρευνες δεν περιορίζονται μόνο στην προγνωστική αξία της κοπεπτίνης και βασοπρεσίνης, αλλά και στην αξία του αποκλεισμού της ενεργοποίησης τους ως θεραπευτική στρατηγική. Οι ανταγωνιστές των V2 υποδοχέων είναι μια κατηγορία διουρητικών που δεν επιδεινώνουν την νεφρική λειτουργία και έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Παρόλο που δεν έχει βρεθεί ακόμη σαφές κλινικό όφελος από τη χορήγηση τους παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον και υπόσχονται πολλά [82].

### **3.2 Φλεγμονή**

Σπουδαίο ρόλο στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας παίζει η φλεγμονή. Οι περισσότερες μελέτες που έχουν γίνει αφορούν τον ρόλο της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), του παράγοντα νέκρωσης των όγκων άλφα, (TNF- $\alpha$ ) και της ιντερλευκίνης-6. Η CRP παράγεται στο ήπαρ, μετά από διέγερση των κυτοκινών ως απάντηση στην φλεγμονή. Ενεργοποιεί το κλασικό μονοπάτι του συμπληρώματος και συμμετέχει στην οψωνοποίηση των μικροβίων για φαγοκυττάρωση [84]. Είναι γνωστό πως η υψηλής ευαισθησίας

C αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για αθηροσκλήρωση και αντικατοπτρίζει το σπουδαίο ρόλο της φλεγμονής στην ανάπτυξη της [85, 86] . Ποιος ο ρόλος της όμως στην καρδιακή ανεπάρκεια; Μικρές μελέτες έδειξαν πως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια , τα επίπεδα της CRP ήταν αυξημένα. Είναι άγνωστο με πιο μηχανισμό αυξάνεται η CRP στο πλάσμα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Ίσως αυξάνεται λόγω αυξημένων επιπέδων ιντερλευκίνης-6, η οποία παράγεται κάτω από συνθήκες υποξικού stress [87]. Έτσι η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας η νεφρική και η ηπατική ανεπάρκεια λόγω χαμηλής καρδιακής παροχής, η μειωμένη αιμάτωση, η υποξία και η φλεβική συμφόρηση μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 και έτσι τα επίπεδα της CRP [88]. Η CRP μπορεί επίσης να είναι η απάντηση στην παθοφυσιολογική διαδικασία της ανακατασκευής της αριστερής κοιλίας, αλλά και το αντίθετο. Δηλαδή η CRP να αποτελεί αίτιο του παθολογικού remodelling της αριστερής κοιλίας, διεγείροντας την παραγωγή κυτοκινών και προκαλώντας απόπτωση των μυοκυττάρων [89]. Στην κλινική πράξη οι συμπτωματικοί ασθενείς με λειτουργικό στάδιο NYHA II-IV είχαν μεγαλύτερες τιμές από το γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς που είχαν τιμές CRP πάνω από τη μέση τιμή είχαν χαρακτηριστικά πιο σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας, με μικρότερο κλάσμα εξωθήσεως, με χειρότερο κλινικό στάδιο κατά NYHA (III και IV), τρίτο τόνο, χειρότερη ποιότητα ζωής, μεγαλύτερη επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής και χειρότερο νευροορμονικό προφίλ απο τους ασθενείς με τιμές CRP μικρότερες

της μέσης τιμής. Οι αυξημένες τιμές της CRP συσχετίστηκαν με αυξημένη θνητότητα ανεξαρτήτως αιτιολογίας στην καρδιακή ανεπάρκεια [88]. Σε μελέτη [90] στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας, επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας CRP μεγαλύτερα των 2,0 mg συσχετίστηκαν με χειρότερη κλινική κατάσταση του ασθενούς, πιο συχνά επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής, μεγαλύτερα επίπεδα NT-proBNP, χειρότερη νεφρική λειτουργία και πιο μεγάλη επίπτωση σακχαρώδους διαβήτη. Η θεραπεία με ροσουβαστατίνη στην κατηγορία αυτή των ασθενών συνοδεύτηκε με μείωση της θνητότητας, των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια και λιγότερα επεισόδια οξέων στεφανιαίων συνδρόμων [90]. Η προγνωστική αξία της CRP αποδείχτηκε και σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Τα αυξημένα επίπεδά της στη σταθερή στεφανιαία νόσο σήμαιναν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό θάνατο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, διαβήτη και εμφάνισης νέας καρδιακής ανεπάρκειας. Η CRP στην στεφανιαία νόσο αντικατοπτρίζει τη φλεγμονώδη διαδικασία σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας, ενώ παράλληλα ίσως να έχει καρδιοτοξικές δράσεις στην καρδιά και να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Αυτό γιατί όπως είναι γνωστό η CRP αποικίζει με το συμπλήρωμα τις ραγείσες αθηρωματικές πλάκες, με αποτέλεσμα σύνδεσή τους με λευκοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα και τελικά σχηματισμό θρόμβου [91]. Στην οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της CRP, ισοδυναμούν με μεγαλύτερη θνητότητα

στους 23 μήνες παρακολούθησης μετά το συμβάν. Επίσης οι ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) που αναπτύσσουν καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες τιμές CRP κατά τις πρώτες ώρες (12 με 24 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων) του OEM, συγκριτικά με αυτούς που δεν αναπτύσσουν καρδιακή ανεπάρκεια. Έτσι ο βαθμός φλεγμονής τις πρώτες ώρες του OEM, όπως εκφράζεται με τη CRP παίζει σπουδαίο ρόλο στην έκβαση της νόσου [92].

Μεγάλο ενδιαφέρον στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας έχει ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων άλφα (TNF-alpha). Ο TNF-a είναι μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη που έχει ποικίλες δράσεις στο κύτταρο. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις επηρεάζει τη παρακρινική και συμπαθητική ρύθμιση των λευκοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο TNF-a ενισχύει την χημειοταξία των μακροφάγων και των ουδετερόφιλων, αυξάνει τη φαγοκυτταρική και κυτταροτοξική τους δράση και ενισχύει την λευκόσταση στα σημεία φλεγμονής. Επίσης προκαλεί αύξηση του καταβολισμού, μικραγγειακή πήξη, υπόταση και πυρετό. Παράλληλα διεγείρει τους ινοβλάστες και την υπερπλασία των μεσεγχυματικών κυττάρων, βοηθώντας στην ανακατασκευή των κυττάρων μετά τη φλεγμονή [93]. Ο TNF-a ρυθμίζει ακόμη την έκφραση πολλών παραγόντων όπως της ιντερλευκίνης-1, της ιντερλευκίνης-6, του παράγοντα ανάπτυξης των αιμοπεταλίων, της αδρεναλίνης. Στο μυοκάρδιο ο TNF-a έχει άμεση αρνητική ινότροπη δράση,

ενισχύει την απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων, αναστέλλει την έκφραση των αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών, ενέργεια που ίσως ενεργοποιεί το remodelling της εξωκυττάριας ουσίας, προκαλεί υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων [94, 95]. Σε πειραματικά μοντέλα έχει παρατηρηθεί πως τα ποντίκια που εκλεκτικά υπερεκφράζουν τον TNF- $\alpha$  στην καρδιά αναπτύσσουν υπερτροφία της καρδιάς και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια [96]. Οι ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια κλάσης NYHA III και IV έχουν αυξημένα επίπεδα του TNF- $\alpha$ , των υποδοχέων του sTNFR1 (soluble TNF receptor 1) και sTNFR2 (soluble TNF receptor 2), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και του υποδοχέα της sIL-6R (soluble interleukin-6 receptor). Τα επίπεδα του TNF- $\alpha$ , της IL-6 και των υποδοχέων τους είναι περισσότερο αυξημένα σε ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια παρά σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Ο TNF- $\alpha$  αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και τα αυξημένα επίπεδα του συνδέονται με χειρότερη πρόγνωση [97]. Φαίνεται πως ο TNF- $\alpha$  παίζει σπουδαίο ρόλο στην καρδιακή ανεπάρκεια. Γι' αυτόν ακριβώς το λόγο μελετήθηκε κατά πόσο η αναστολή του TNF- $\alpha$  θα μπορούσε να προσθέσει μια ελπιδοφόρα στρατηγική στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Η μεγαλύτερη μελέτη με αντι-TNF- $\alpha$  θεραπεία ήταν η RENEWAL [98] στην οποία συμμετείχαν 1500 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κλάσης NYHA III και IV. Η μελέτη αυτή τερματίστηκε πρόωρα γιατί απέτυχε να δείξει πλεονέκτημα της θεραπείας με etanercept (ανασυνδιασμένη πρωτεΐνη

δεοξυριβονουκλεϊνικού οξέως που συνδέεται με τους A υποδοχείς του TNF-a) στη θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας [98]. Σε άλλη πιο μικρή μελέτη [99] που ως αντι-TNF-a παράγοντας χρησιμοποιήθηκε το infliximab ( χημιαϊκό μονοκλωνικό αντίσωμα του TNF-a) οι ασθενείς που το ελάμβαναν παρουσίασαν χειροτέρευση της κλινικής εικόνας με αύξηση της θνησιμότητας και του αριθμού των νοσηλειών λόγω της επιδεινώσεως της καρδιακής ανεπάρκειας. Άλλοι αντι-TNF-a που δοκιμάστηκαν σε μελέτες είναι η θαλιδομίδη, η πεντοξυφυλλίνη, και η τεστοστερόνη. [99].

Πειραματικές εργασίες ανέδειξαν την σημασία ενός νέου παράγοντα που συμμετέχει στο μονοπάτι ενεργοποίησης του TNF-alpha, του πυρηνικού παράγοντα kappa B (NF-kappaB) [100]. Ο πυρηνικός παράγοντας kappaB αποτελείται από δύο υποομάδες την p50 και την p65-kDa, η οποία έχει τη δυνατότητα να εισέρχεται στον πυρήνα και να επηρεάζει την μεταγραφή γονιδίων. Ο παράγοντας-KB ρυθμίζει μια σειρά από διαδικασίες όπως η φλεγμονή, η διαφοροποίηση και η επιβίωση των κυττάρων [101]. Συμμετέχει επίσης στο μονοπάτι ενεργοποίησης του TNF-a. Σε ποντίκια που υπερέκφραζουν τον TNF-a, ο αποκλεισμός της p50 υποομάδας του NF-kappaB έχει σαν αποτέλεσμα την βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, την αύξηση της επιβίωσης τους και την αναστολή της υπερτροφίας των κοιλιών [100]. Φαίνεται πως ο NF-kappaB είναι ένας μεσολαβητής στις καταστροφικές επιπτώσεις του TNF-a. Ο αρνητικές επιπτώσεις του στην καρδιά αποδείχθηκαν σε πειράματα

που έδειξαν σημαντική μείωση του μεγέθους του εμφράκτου σε περιπτώσεις πειραματικών εμφραγμάτων μυοκαρδίου, μετά από αναστολή της δράσης του. Ο NF-kappaB όμως δεν έχει μόνο αρνητικές δράσεις στην καρδιά. Η αναστολή της δράσης του καταργεί την θετική επίδραση του ισχαιμικού preconditioning (μικροί περίοδοι ισχαιμίας εναλασσόμενες με μικρές περιόδους επαναιμάτωσης) στην μείωση του μεγέθους του εμφράκτου κατά την διάρκεια της επαναιμάτωσης [102]. Αυτό συμβαίνει γιατί μειώνει τις διαταραχές των μιτοχονδρίων και τον κυτταρικό θάνατο των μυοκυττάρων των κοιλιών κατά την υποξία, καταστέλλοντας την πρωτεΐνη θανάτου των μιτοχονδρίων, την BNIP3. Η BNIP3 προκαλεί κυτταρικό θάνατο και απόπτωση στην υποξία με την διάνοιξη ενός πόρου των μιτοχονδρίων (Permeability Transition Pore) από τον οποίο διέρχονται πολλές πρωτεΐνες, που τελικά σκοτώνουν το κύτταρο. Ο NF-kappaB και πιο συγκεκριμένα η υποομάδα p65kDa ρυθμίζει την μεταγραφή της BNIP3 και καταστέλλει την δράση της [101].

Ένας άλλος δείκτης φλεγμονής που μελετήθηκε στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι η ιντερλευκίνη-6 (IL-6). Η IL-6 συνεισφέρει στην αντισταθμιστική υπερτροφία της καρδιάς, παρέχει καρδιοπροστασία και νεοαγγειογένεση στην ισχαιμική καρδιά (48). Σε πειραματικά μοντέλα με ποντίκια, η έγχυση ιντερλευκίνης-6 ανέστειλε την απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων, μείωσε το μέγεθος του εμφράκτου μετά από ισχαιμία και επαναιμάτωση, φανερώνοντας ένα προστατευτικό μάλλον ρόλο στην καρδιά [103].



Η ιντερλευκίνη-6 έχει προγνωστική αξία στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μελέτη η ιντερλευκίνη-6 και το BNP , τρεις μήνες μετά την βελτιστοποίηση της θεραπείας είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, παρά την βελτίωση του κλάσματος εξωθήσεως και των συμπτωμάτων. Συγκριτικά όμως με το BNP η ιντερλευκίνη-6 είχε μικρότερη ευαισθησία και ειδικότητα στην πρόγνωση της θνησιμότητας [104]. Η ιντερλευκίνη-6 επίσης έχει χρησιμοποιηθεί μαζί με την CRP και τον TNF-a σαν προγνωστικοί δείκτες σε ηλικιωμένους ασθενείς που δεν είχαν καρδιαγγειακή νόσο. Πιο συγκεκριμένα η IL-6 και ο TNF-a ήταν ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η CRP ήταν ασθενέστερος προγνωστικός δείκτης για καρδιαγγειακά συμβάματα από την ιντερλευκίνη-6 και τον TNF-a . Η IL-6 έχει αξία και στην πρόγνωση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων [105].

Τα τελευταία χρόνια μελετήθηκε εμπεριστατωμένα το μονομάτι της ιντερλευκίνης-33 (IL-33) και της πρωτεΐνης ST2 στις καρδιαγγειακές νόσους. Η IL-33 είναι ένα νέο μέλος της οικογένειας της ιντερλευκίνης-1, που διαθέτει προφλεγμονώδεις ιδιότητες. Εκφράζεται κυρίως στα κύτταρα του στομάχου συμπεριλαμβανομένων των ινοβλαστών, των λείων μυικών κυττάρων, των ενδοθηλιακών και επιθηλιακών κύτταρα. Η βιολογικά ενεργή IL-33 απελευθερώνεται κατά την νέκρωση και απόπτωση των κυττάρων. Οι κασπάσες 3 και 7 απενεργοποιούν τις προφλεγμονώδεις ιδιότητες της κατά τη

διάρκεια της απόπτωσης. Οι φλεγμονώδεις ιδιότητες της ιντερλευκίνης-33 εκδηλώνονται μέσω της ενεργοποίησης του μονοπατιού της ST2L πρωτεΐνης. Η ST2L αποτελεί μία ισομορφή της οικογένειας των ST2 πρωτεϊνών. Οι άλλες δύο μορφές είναι η υδατοδιαλυτή sST2 και η ST2V που εντοπίζεται κυρίως στο έντερο. Η ST2L αποτελεί ένα διαμεμβρανικό υποδοχέα που σχηματίζει σύμπλεγμα με την IL1R accessory protein (IL-1RAcP), δεσμεύει την ιντερλευκίνη-33 και ενεργοποιεί ένα καταρράκτη που οδηγεί στην απελευθέρωση ουσιών όπως ο NF-κB, εκδηλώνοντας τις φλεγμονώδεις ιδιότητες της IL-33. Η υδατοδιαλυτή sST2 δεσμεύει την IL-33 στο αίμα, εμποδίζει την σύνδεση της με την ST2L, αναστέλλοντας τις δράσεις της. Πολλά κύτταρα που συμμετέχουν στο ανοσοποιητικό σύστημα και συμβάλλουν στην άμυνα του οργανισμού όπως τα βοηθητικά T2 κύτταρα (Th2), τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα, τα ηωσινόφιλα και τα μαστοκύτταρα εκφράζουν την ST2L στην επιφάνεια τους και ρυθμίζουν την δράση τους μέσω της IL-33 [106].

Η ιντερλευκίνη-33 φαίνεται να συμμετέχει στην παθογένεση της αθηροσκλήρυνσης, αυξάνοντας τα επίπεδα των βοηθητικών κυττάρων TH2 και μειώνοντας τα επίπεδα των βοηθητικών κυττάρων TH1. Τα TH1 κύτταρα ενισχύουν την φλεγμονή στις αθηρωματικές πλάκες, ενώ τα TH2 κύτταρα περιορίζουν τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις σε αυτές. Σε πειραματικά μοντέλα με ποντίκια στα οποία δεν εκφράζεται η απολιποπρωτεΐνη E (ApoE) η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση IL33 για έξι εβδομάδες συνετέλεσε στο σχηματισμό

μικρότερων αθηρωματικών βλαβών, συγκριτικά με τις αθηρωματικές πλάκες που ανέπτυξαν τα ποντίκια που δεν έλαβαν IL-33. Η IL-33 μέσω του υποδοχέα ST2 ενεργοποιούν τα TH2 και την ιντερλευκίνη-5, αυξάνουν τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών LDL IgM ανοσοσφαιρινών και περιορίζουν την φλεγμονή των αθηρωματικών πλακών μέσω των μακροφάγων κυττάρων. Η χορήγηση sST2 στα ποντίκια εξουδετέρωσε την δράση της IL-33 και οδήγησε στα αντίθετα αποτελέσματα, δηλαδή την γένεση μεγαλύτερων αθηρωματικών αλλοιώσεων [106].

Η ιντερλευκίνη-33 συμμετέχει επίσης στα μονοπάτια ανάπτυξης ίνωσης και υπερτροφίας στην καρδιά. Συντίθεται από καρδιακούς ινοβλάστες και ανταγωνίζεται την υπερτροφία των καρδιακών κυττάρων που ρυθμίζεται από την αγγειοτενσίνη-2 και την φαινυλεφρίνη. Ποντίκια με στένωση της αορτής που δεν εκφράζουν την πρωτεΐνη-υποδοχέα ST2 (ST<sup>-/-</sup>) και στερούνται της δράσης της IL-33 παρουσίασαν μεγαλύτερη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, διάταση των κοιλοτήτων της καρδιάς, ίνωση και μείωση της συστολικής απόδοσης της καρδιάς, συγκριτικά με τα ποντίκια στα οποία εκφραζόταν ο ST2 υποδοχέας. Οι αντιυπερτροφικές και αντινωτικές δράσεις της IL-33 αναστέλλονται από την υδατοδιαλυτή sST2. Η ιντερλευκίνη-33 μειώνει επίσης την απόπτωση και ίνωση των μυοκαρδιακών κυττάρων και βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία, καταστέλλοντας την κατασπάση-3 και αυξάνοντας την έκφραση του αναστολέα της απόπτωσης. Οι προστατευτικές ιδιότητες της

ιντερλευκίνης -33 περιορίζονται από την ενδοθηλίνη-1, η οποία ενισχύει την έκφραση της sST2 [106].

Τα τελευταία χρόνια η sST2 αναδुकνύεται σε ένα πολύ υποσχόμενο καρδιακό βιοδείκτη. Αρχικά μελετήθηκε στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε μελέτη που συμμετείχαν 69 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) οι συγκεντρώσεις της sST2 αυξήθηκαν γρήγορα μετά το συμβάν και συσχετίστηκαν με τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης και το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας. Τα αυξημένα επίπεδα της sST2 σε ασθενείς με OEM συσχετίστηκαν επίσης με αυξημένη θνητότητα και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας [106]. Στη μελέτη CLARITY – TIMI28 [107] επιβεβαιώθηκε η προγνωστική αξία της sST2 σε ασθενείς με OEM η οποία ενισχύεται με την σύγχρονη μέτρηση του NT-proBNP .

Η sST2 ίσως αποτελέσει στο άμεσο μέλλον ένα χρήσιμο εργαλείο στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (TEΠ) γιατί σύμφωνα με μελέτες παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τους ασθενείς με δύσπνοια λόγω οξείας αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας. Σε αυτή την ομάδα των ασθενών η sST2 συσχετίστηκε μετρίως θετικά με τα επίπεδα του NT- proBNP, της τροπονίνης T και της CRP και ελαφρώς αρνητικά με το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας. Έτσι ασθενείς με χειρότερη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις sST2. Όταν οι ασθενείς κατηγοροποιήθηκαν ανάλογα με τη λειτουργική κατάστασή τους κατά NYHA,

οι μέσες συγκεντρώσεις της sST2 ήταν μεγαλύτερες στους ασθενείς με συμπτώματα ανεξαρτήτως του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας. Μετά από ένα χρόνο παρακολούθησης των ασθενών που προσήλθαν στο ΤΕΠ εξαιτίας δύσπνοιας που αποδόθηκε σε απορρυθμισή καρδιακής ανεπάρκειας, οι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν σημαντικά υψηλότερες μέσες τιμές sST2, συγκριτικά με τους επιζώντες. Η προγνωστική αξία της sST2 αναδείχθηκε τόσο στους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως (EF>50%), όσο και στους ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία (EF<50%), ανεξαρτήτως των επιπέδων των νατριοδιουρητικών πεπτιδίων [108]. Σε άλλη μελέτη τα επίπεδα της sST2 συσχετίστηκαν με διάφορες υπερηχογραφικές παραμέτρους σε ασθενείς με οξεία δύσπνοια. Ασθενείς με αριστερή κοιλία αυξημένων διαστάσεων και αυξημένο τελοδιαστολικό όγκο, αριστερή κοιλία με επηρεασμένη συστολική απόδοση (μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως), αυξημένες πιέσεις δεξιάς κοιλίας, σοβαρή ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας και υποκινησία δεξιάς κοιλίας παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις sST2. Φαίνεται πως σε ασθενείς με χειρότερο αιμοδυναμικό προφίλ, δηλαδή με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, αυξημένη διατοιχωματική τάση, άρα και μυοκαρδιακή τάση διεγείρεται η απελευθέρωση της sST2 και εκδηλώνεται ευκολότερα δύσπνοια [109]. Πρόσφατα ερευνητές αξιολόγησαν τη προγνωστική αξία της sST2 σε ασθενείς με οξεία αντορροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια σε συνδιασμό με τα επίπεδα του NT-proBNP και της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης T (hsTnT). Η sST2 ως

κύριος εκφραστής της μυοκαρδιακής ίνωσης και αναδιομόρφωσης, το NT-proBNP ως εκφραστής της μυοκαρδιακής τάσης και η hsTnT ως δείκτης μυοκαρδιακής νέκρωσης μπορούν να σχηματίσουν ένα αξιόπιστο πολυπαραγοντικό μοντέλο σταδιοποίησης των ασθενών σε χαμηλού, μετρίου και υψηλού κινδύνου για θάνατο. Ίσως στο άμεσο μέλλον η ταυτόχρονη μέτρηση βιοδεικτών να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση των ασθενών με δύσπνοια παρέχοντας χρήσιμες πληροφορίες για την υποκείμενη παθοφυσιολογία [110].

Η sST2 έχει προγνωστική αξία και στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μελέτη που συμμετείχαν ηλικιωμένοι ασθενείς με χρόνια σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας, η sST2 αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη επιδεινώσεως της καρδιακής ανεπάρκειας, μετά από προσαρμογή σε πολλαπλούς προγνωστικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων του NT-proBNP και της CRP. Ασθενείς με μείωση των επιπέδων της sST2 σε διαδοχικές μετρήσεις παρουσίασαν λιγότερες νοσηλείες λόγω επιδείνωσεως της καρδιακής ανεπάρκειας [111]. Ίσως στο άμεσο μέλλον οι συγκεντρώσεις της sST2 να χρησιμεύουν στην καλύτερη παρακολούθηση ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Ένας βιοδείκτης που αξίζει της προσοχής μας είναι ο παράγοντας διαφοροποίησης της ανάπτυξης (Growth-Differentiation Factor-15- (GDF15)). Ο GDF-15 είναι μέλος της οικογένειας της κυτοκίνης TGF-β (Transforming

Growth Factor-β). Παρόλο που ο GDF-15 εκφράζεται ελάχιστα στους ιστούς κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η φλεγμονή και ο τραυματισμός των ιστών αυξάνουν σημαντικά την έκφρασή του. Η ισχαιμία, η μηχανική τάση, οι νευροορμόνες όπως η αγγειοτενσίνη-2 και οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες διεγείρουν την παραγωγή του σε καλλιεργημένα κύτταρα. Αυξημένα επίπεδα GDF-15 έχουν παρατηρηθεί σε πειραματικά μοντέλα με ποντίκια με έμφραγμα μυοκαρδίου, υπερφόρτωση πίεσης και καρδιακή ανεπάρκεια. Φαίνεται πως ο GDF-15 εμποδίζει την απόπτωση, την υπερτροφία και την παθολογική αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου. Ο GDF-15 παράγεται σε στρεσογόνες συνθήκες εκτός από τα μυοκαρδιακά κύτταρα και από ενδοθηλιακά κύτταρα και λιποκύτταρα. Χρησιμοποιώντας τα στοιχεία της Valsartan Heart Failure Trial [112] που αφορούσε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια μελετήθηκε η προγνωστική αξία του GDF-15. Η μέση τιμή του GDF-15 ήταν 2040ng/L. Ασθενείς που επιβίωσαν στους 23 μήνες παρακολούθησης είχαν μικρότερες μέσες τιμές GDF-15 (1884ng/L) συγκριτικά με τους ασθενείς που απεβίωσαν (μέση τιμή 2804ng/L). Η θνητότητα και νοσηρότητα ήταν αυξημένες στους ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα GDF-15. Ο κίνδυνος για θάνατο και για νοσηλεία αυξήθηκε κατά 1.7% και 2% αντίστοιχα, με παράλληλη αύξηση κατά 100ng/L της αρχικής τιμής του GDF-15. Τα επίπεδα του GDF-15 παρέμειναν ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για θάνατο και νοσηρότητα μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση που περιλάμβανε προγνωστικές παραμέτρους που συσχετίζονταν με το GDF-15 όπως το BNP, η

υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη T (hsTnT) και η υψηλής ευαισθησία C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hsCRP). Συγκρινόμενος με το BNP, τη hsTnT και τη hsCRP ο GDF-15 παρουσίασε παρόμοια προγνωστική αξία για θάνατο με το BNP και τη hsTnT, ενώ εμφανίστηκε καλύτερος προγνωστικός δείκτης θνητότητας από τη hsCRP. Όσο αφορά τη προγνωστική αξία του για νοσηρότητα ο GDF-15 αποδείχθηκε ισάξιος με το BNP, ανώτερος από τη hsCRP και χειρότερος από τη hsTnT. Η αύξηση των τιμών του GDF-15 κατά την παρακολούθηση των ασθενών αποτέλεσαν επίσης ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας και νοσηρότητας και συσχετίστηκαν με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Ο GDF-15 συσχετίστηκε επίσης με τη νορεπινεφρίνη, τη hsCRP και τη hsTnT υποδηλώνοντας τη πιθανή σχέση του με τη νευροορμονική ενεργοποίηση, τη φλεγμονή και το θάνατο των μυοκαρδιακών κυττάρων που συμβαίνουν στην καρδιακή ανεπάρκεια [112].

Η προγνωστική αξία του GDF-15 πρωτοαποδείχθηκε σε πολυκεντρική μελέτη [113] στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Η μέση τιμή του GDF-15 ήταν 1949ng/L, πολύ υψηλότερη από το γενικό πληθυσμό. Ασθενείς με επίπεδα GDF-15 < 1200ng/L εμφάνισαν 10% θνητότητα στα 4 χρόνια παρακολούθησης, ενώ ασθενείς με συγκεντρώσεις GDF-15 > 3600ng/L παρουσίασαν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο για θάνατο (56,2%) συγκριτικά με την πρώτη ομάδα. Τα επίπεδα του GDF-15 και του NT-proBNP αποδείχθηκαν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες θνητότητας και σε αυτή τη μελέτη. Ο GDF-15 συσχετίστηκε ανάλογα με τη λειτουργική



κατάσταση κατά NYHA των ασθενών και τα επίπεδα του NT-proBNP [113]. Έτσι ο σχετικά νέος αυτός βιοδείκτης μας δίνει πληροφορίες για τη κλινική κατάσταση των ασθενών και την νευροορμονική ενεργοποίηση τους και ταυτόχρονα αποτελεί ένα άριστο προγνωστικό δείκτη θνητότητας και νοσηρότητας.

Συμπερασματικά οι δείκτες φλεγμονής διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας, γι' αυτό και η μέτρηση τους μπορούν να μας προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες.

### **3.3 Οξειδωτικό stress**

Πληροφορίες πολύτιμες προσφέρουν οι ουσίες που αντικατοπτρίζουν το αυξημένο οξειδωτικό stress που παρατηρείται στην καρδιακή ανεπάρκεια. Το αυξημένο οξειδωτικό stress είναι αποτέλεσμα της διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ των αντιδραστικών ενώσεων οξυγόνου (ανιόντα του υπεροξειδίου, το υπεροξείδιο του υδρογόνου, η ρίζα του υδροξυλίου) και των ενδογενών αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Η διαταραχή αυτή μπορεί να έχει επιβλαβείς επιδράσεις στις λειτουργίες του ενδοθηλίου [114] και να συμμετέχει στην παθογένεση και ανάπτυξη της καρδιακής ανεπάρκειας [115]. Το οξειδωτικό stress καταστρέφει τις κυτταρικές πρωτεΐνες και προκαλεί απόπτωση και νέκρωση μυοκυττάρων. Συσχετίζεται επίσης με αρρυθμίες και δυσλειτουργία

του ενδοθηλίου που οφείλονται κυρίως στην μειωμένη δραστηριότητα της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου που οδηγεί σε μειωμένη ενεργοποίηση του μονοξειδίου του αζώτου [116]. Η φλεγμονή, η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού συστήματος αυξάνουν ο οξειδωτικό stress [117].

Γενικά είναι δύσκολο να μετρηθούν άμεσα οι αντιδραστικές ενώσεις οξυγόνου στον άνθρωπο . Γι' αυτό χρησιμοποιήθηκαν έμμεσοι δείκτες οξειδωτικού stress όπως οι οξειδωμένες χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, η μυελοϋπεροξειδάση (δείκτης ενεργοποίησης των λευκοκυττάρων) [118] , οι συγκεντρώσεις στα ούρα των βιοπυρινών ( οξειδωτικοί μεταβολίτες της χολερυθρίνης στα ούρα) [119], και οι συγκεντρώσεις της ισοπροστάνης (προϊόν υπεροξείδωσης των λιπιδίων) στο πλάσμα και τα ούρα [120, 121]. Η έκκριση της 8-ισοπροστάνης στα ούρα συσχετίζεται με τα επίπεδα των μεταλλοπρωτεϊνών στο πλάσμα, οι οποίες σε υψηλά επίπεδα διεγείρουν την ανακατασκευή των κοιλιών και αυξάνουν την σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας . Η 8-ισοπροστάνη αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας στην καρδιακή ανεπάρκεια [121]. Ο λόγος των βιοπυρινών στα ούρα προς την κρεατινίνη είναι υψηλότερος σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια ( NYHA III και IV), συσχετίζεται με τα επίπεδα του BNP και αντικατοπτρίζει την ανταπόκριση στην θεραπεία της καρδιακής

ανεπάρκειας [119]. Περισσότερο μελετήθηκε η μυελοϋπεροξειδάση, η οποία είναι ένα ένζυμο των λευκοκυττάρων που ενεργοποιεί έναν καταρράκτη οξειδωτικών μορίων συμπεριλαμβανομένου του υποχλωρικού οξέως και οδηγεί στην υπεροξείδωση των λιπιδίων και στην καταστολή της δράσης του μονοξειδίου του αζώτου. Είναι αυξημένη στη χρόνια συστολική καρδιακή ανεπάρκεια και έχει αξία στην διάγνωση καρδιακής δυσλειτουργίας στο γενικό πληθυσμό. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις συσχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα για προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια και με υπερηχογραφικά ευρήματα όπως η περιοριστική διαστολική λειτουργία, η συστολική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας και η μεγάλη ανεπάρκεια της τριγλώχινας. Η μυελοϋπεροξειδάση είναι επίσης προγνωστικός παράγοντας για θάνατο, μεταμόσχευση καρδιάς και αυξημένων νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας σε συμπτωματικούς ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια ( $LVEF < 35\%$ ) [118]. Η προγνωστική της αξία αφορά και τους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο γιατί συσχετίζεται με την ευπάθεια και την διάβρωση των αθηρωματικών πλακών [122].

Ένα άλλο μόριο έκφρασης του οξειδωτικού stress είναι η οξειδορεδοκτάση της ξανθίνης (XOR). Μαζί με την οξειδάση του φωσφορικού δινουκλεοτιδίου του νικοταμιδίου της αδενίνης (NADPH oxidase) και τη συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου παράγουν αντιδραστικές ενώσεις οξυγόνου (ROS) σε καταστάσεις αυξημένου οξειδωτικού stress. Άλλες μικρότερες πηγές ROS είναι

οι λιποξεγενάσες, τα μιτοχονδριακά κυτοχρώματα, οι κυκλοοξυγενάσες και η αιμοσφαιρίνη. Η XOR μεταβολίζει δύο οξειδωτικά μόρια, την υποξανθίνη και την ξανθίνη για να παραχθεί ουρικό οξύ και υπεροξείδιο. Έτσι έμμεσος δείκτης αυξημένης δραστηριότητας της οξειδάσης της ξανθίνης είναι τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέως [123]. Αρχικά μελετήθηκε ο ρόλος της στην μυοκαρδιακή βλάβη που προκαλείται από το φαινόμενο της ισχαιμίας – επαναιμάτωσης, αλλά φαίνεται από πειραματικά μοντέλα με ζώα πως συμμετέχει και στην παθογένεση της αρτηριακής υπέρτασης, στην αθηρογένεση, στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης, κολπικής μαρμαρυγής υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και καρδιακής ανεπάρκειας. Η XOR μέσω της παραγωγής ROS προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας και τελικά ρήξη της. Οι μηχανισμοί αθηρογένεσης από τις ROS περιλαμβάνουν τον άμεσο τραυματισμό των κυτταρικών μεμβρανών και πυρήνων, τη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας στο ενδοθήλιο αγγειοδιασταλτικών ουσιών όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO), το σχηματισμό κυτταροτοξικών ενώσεων που προκαλούν συσσώρευση αιμοπεταλίων και αγγειοσύσπαση. Οι οξειδωτικές αντιδραστικές ενώσεις επίσης προκαλούν φλεγμονώδεις αντιδράσεις, ενισχύουν την οξείδωση των LDL, ενεργοποιούν τις μεταλλοπρωτεΐνες και τελικά προκαλούν καταστροφή του κολλαγόνου και του ενδοθηλίου [124]. Ο ρόλος της οξειδορεδουκτάσης της ξανθίνης στην δυσλειτουργία του ενδοθηλίου στην στεφανιαία νόσο αποδεικνύεται από την εύρεση υπερδιπλάσιων

συγκεντρώσεων της στα στεφανιαία αγγεία που νοσούν [125]. Στις αθηρωματικές πλάκες της στεφανιαίας νόσου ανευρίσκονται επίσης πολύ υψηλά επίπεδα ουρικού οξέως, μέχρι και έξι φορές μεγαλύτερα απο τον γενικό πληθυσμό . Η XOR συμμετέχει επίσης στην παθογένεση της αρτηριακής υπέρτασης. Σε πειραματικά μοντέλα με ποντίκια, δίαιτες πλούσιες σε βολφράμιο που αναστέλλουν την δράση της και η χορήγηση αλλοπουρινόλης μείωσαν την αρτηριακή πίεση σε υπερτασικά ποντίκια [126]. Η οξειδοοξειδοκτάση της ξανθίνης ίσως να συμμετέχει στη παθογένεση της αρτηριακής υπέρτασεως μέσω της κυκλοοξειδοκτάσης-2, γιατί πειραματικά μοντέλα απέδειξαν πως είναι ενδογενής ρυθμιστής της [127]. Το ουρικό οξύ έχει επίσης συσχετιστεί με την αρτηριακή πίεση γιατί η ενίσχυση της υπερουριχαιμίας σε ποντίκια συνοδεύτηκε με αύξηση της αρτηριακής πίεσεως, που αναστράφηκε όμως με την χορήγηση αλλοπουρινόλης [128]. Τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέως είναι δείκτης αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς ανεξαρτήτως αν η υπέρτασή τους θεραπεύεται με αντιυπερτασική αγωγή [129]. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η δραστηριότητα της XOR είναι αυξημένη [125]. Η χορήγηση αλλοπουρινόλης στην καρδιακή ανεπάρκεια εξασθενίζει τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου [130]. Σε πειράματα με ζώα που είχαν καρδιακή ανεπάρκεια, η χορήγηση αλλοπουρινόλης βελτίωσε την μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, βελτίωσε την συσπαστικότητα και αποδοτικότητα του μυοκαρδίου [131]. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του ουρικού οξέως στην καρδιακή ανεπάρκεια συσχετίζονται με χειρότερο αιμοδυναμικό προφίλ,

ανεξαρτήτως επιπέδων NT-proBNP, ηλικίας, νεφρικής λειτουργίας, χρήσης διουρητικών και αλλοπουρινόλης. Πιο συγκεκριμένα το ουρικό οξύ συσχετίζεται ανάλογα με την πίεση στο δεξιό κόλπο, την πίεση στην πνευμονική αρτηρία, την πίεση ενσφηνώσεως στα πνευμονικά τρχοειδή και με τις πνευμονικές αντιστάσεις και αντιστρόφως ανάλογα με την καρδιακή απόδοση, τον καρδιακό δείκτη και τον δείκτη έργου της αριστερής κοιλίας [132]. Το ουρικό οξύ επίσης αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα σε ασθενείς με μετρίου και σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια [133].

Η κορτιζόλη είναι επίσης μια ορμόνη που μπορεί να δώσει πληροφορίες για την οξειδωτική κατάσταση των ασθενών. Η κορτιζόλη συνήθως δρα ως ανταγωνιστής των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών [134]. Είναι γνωστό πως ο ανταγωνισμός αυτών των υποδοχέων βελτιώνει το remodelling της αριστερής κοιλίας, μειώνει τα επίπεδα των νατριοουρητικών πεπτιδίων, βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και μειώνει τις εισαγωγές τους στο νοσοκομείο [135]. Με την αλλαγή της οξειδωτικής κατάστασης του κυττάρου και την γένεση αντιδραστικών ενώσεων οξυγόνου, η κορτιζόλη λειτουργεί σαν αγωνιστής των αλατοκορτικοειδών όπως το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης [136]. Στην συμπτωματική χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για θνητότητα και καρδιακά συμβάματα. Σε περιβάλλον όμως με χαμηλό οξειδωτικό stress,

όπως αυτό εκφράζεται με την μικρή συγκέντρωση οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας τα αυξημένα επίπεδα της δεν είχαν μεγαλύτερη προγνωστική αξία από τα μειωμένα . Αντιθέτως σε οξειδωτικό περιβάλλον οι αυξημένες συγκεντρώσεις της είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για θνητότητα και νοσηλείες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η κορτιζόλη συσχετίζεται με τη φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) που είναι μη ειδικός δείκτης stress και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Η ACTH έχει επίσης προγνωστική αξία στην καρδιακή ανεπάρκεια [137].

### **3.4 Ισχαιμία-Μυοκαρδιακή νέκρωση**

Τα τελευταία χρόνια πολλοί ερευνητές μελέτησαν τον ρόλο των τροπονινών στην καρδιακή ανεπάρκεια. Οι τροπονίνες περιλαμβάνουν 3 πρωτεΐνες, την τροπονίνη T, I και C. Ο ρόλος τους στους μύς, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς, είναι η αλληλεπίδραση τους με την ακτίνη και τη μυοσίνη κατά τη σύσπαση των μυών. Η απελευθέρωση τους στο αίμα μετά από νέκρωση του μυοκαρδίου τις καταστούν μοναδικούς βιοδείκτες στην διάγνωση των οξέων καρδιακών συνδρόμων [138]. Η καρδιακή τροπονίνη είναι ο πιο κατάλληλος δείκτης για διάγνωση του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου. Οι καρδιακές τροπονίνες T (cTnT) και I (cTnI) έχουν ισομορφές που είναι μοναδικές στα καρδιακά μυοκύτταρα και μπορούν να μετρηθούν από χημικές αναλύσεις που χρησιμοποιούν μονοκλωνικά αντισώματα, ειδικά σε επίτοπα των καρδιακών

μορφών. Η ανωτερότητα της τροπονίνης έναντι των άλλων βιοδεικτών νέκρωσης έγκειται στο γεγονός ότι έχει λιγότερα λάθος θετικά αποτελέσματα όταν συνυπάρχει τραυματισμός σκελετικών μυών και παρέχει ανώτερη διάκριση του μυοκαρδιακού τραυματισμού, όταν η CK-MB έχει φυσιολογικές ή ελάχιστα αυξημένες τιμές [139]. Η χρησιμοποίηση της υψηλής ευαισθησίας χημική ανάλυση για την τροπονίνη T (hsTnT), η οποία ανιχνεύει μεχρι και 10 φορές μικρότερες συγκεντρώσεις της συγκρινόμενη με τους χημικούς αναλυτές δεύτερης γενιάς, βοήθησε στην διερεύνηση του ρόλου της στην καρδιακή ανεπάρκεια [140].

Η Valsartan Heart Failure Trial [141] μελέτησε την αξία της τροπονίνης στην παρακολούθηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Αφορούσε 5,010 ασθενείς με σταθερή συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι ελάμβαναν θεραπεία για καρδιακή ανεπάρκεια. Το κλάσμα εξωθήσεως τους ήταν < 40% και η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας προς την επιφάνεια σώματος  $\geq 2,9$  cm/m<sup>2</sup>. Η hsTnT ήταν ανιχνεύσιμη ( $\geq 0,001$  ng/ml) στο 92% των ασθενών με μέση τιμή 0,012 ng/ml, ενώ η καρδιακή τροπονίνη (cTnT) ήταν μετρήσιμη ( $\geq 0,01$  ng/ml) μόνο στο 10,4 %. Ασθενείς με τιμές cTnT μεγαλύτερες από τη μέση τιμή είχαν σοβαρότερες μορφές καρδιακής ανεπάρκειας απο τους ασθενείς που δεν είχαν ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις ή είχαν τιμές hsTnT μικρότερες από τη μέση τιμή. Επίσης ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, συχνότερα λειτουργικής κλάσης NYHA III και IV και είχαν συχνότερα



διαβήτη ή κολπική μαρμαρυγή, υψηλότερες τιμές κρεατινίνης και χολερυθρίνης και χαμηλότερο κλάσμα εξωθήσεως. Μετά από παρακολούθηση των ασθενών για 24 μήνες, ο ρυθμός θνητότητας για τους ασθενείς με μετρήσιμη και μη ανιχνεύσιμη cTnT ήταν 16,5% και 43,3% αντίστοιχα. Η καρδιακή τροπονίνη συγκρινόμενη με δημογραφικές, κλινικές και υπερηχογραφικές παραμέτρους αποτέλεσε τον ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη για θάνατο, ακολουθούμενη από την τελοδιαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας και την ισχαιμική αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση η τροπονίνη, τόσο η hsTnT αλλά και η cTnT ενίσχυσαν την προγνωστική αξία του BNP για θάνατο και νοσηλεία, όταν συνυπολογίζονταν μαζί, παρόλο που υπήρχε ασθενής συσχέτιση μεταξύ των 2 βιοδεικτών [141]. Σε άλλη μελέτη [142] μικρές αυξήσεις της cTnT, που σημειώθηκαν σε μη διαδοχικές επισκέψεις περιπατητικών ασθενών με συμπτωματική αλλά σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και είχαν παροδικό χαρακτήρα, είχαν σημαντική προγνωστική αξία για θάνατο και μεταμόσχευση καρδιάς. Αυτά τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της άποψης πως η εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας σχετίζεται με μια συνεχόμενη διαδικασία νέκρωσης και είναι ανάλογη με το μέγεθος του τραυματισμού. Μεγαλύτερες τιμές cTnT (0,03ng/ml έναντι 0,01ng/ml) σχετίζονταν με χειρότερη πρόγνωση. Οι τιμές της cTnT και η συχνότητα της αυξήσεως τους αποτέλεσαν προγνωστικούς δείκτες για θάνατο, μεταμόσχευση και νοσηλεία λόγω απορρυθμίσεως της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι επαναλαμβανόμενες αυξήσεις στην τιμή της είχαν αθροιστική προγνωστική

αξία. Αντίθετα ασθενείς με φυσιολογικές τιμές cTnT ή σπάνιες αυξήσεις των επιπέδων της φαίνεται να ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο για θάνατο και νοσηλεία εξαιτίας της καρδιακής ανεπάρκειας. Η cTnT, συγκρινόμενη με το BNP, ήταν πιο ευαίσθητος δείκτης ανταποκρίσεως στην θεραπευτική αγωγή [142]. Ο πιθανότερος μηχανισμός για την αύξηση των τροπονινών στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι ο συνεχής τραυματισμός των καρδιακών κυττάρων. Πολλές διαδικασίες μπορούν να εμπλακούν στον αναστρέψιμο τραυματισμό των μυοκαρδιακών κυττάρων, όπως η τάση (strain) του μυοκαρδίου και η υπενδοκάρδια ισχαιμία που προκαλούν αλλαγές στην διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης και τελικά διαρροή της τροπονίνης στο αίμα. Η αληθινή ισχαιμία των μυοκαρδιακών κυττάρων και η απόπτωση τους ίσως είναι δύο ακόμη μηχανισμοί απελευθέρωσης της τροπονίνης στο αίμα. Η συνύπαρξη επίσης άλλων κλινικών οντοτήτων, όπως καρδιοαναπνευστικές νόσοι και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μπορούν να δικαιολογούν τα αυξημένα επίπεδα της τροπονίνης στο αίμα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια [138].

Η hsTnT συσχετίστηκε επίσης με υπερηχογραφικές παταμέτρους σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μελέτη [143] που συμμετείχαν 283 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και επίπεδα  $\text{BNP} > 20 \text{pg/ml}$ , τα επίπεδα της hsTnT συσχετίστηκαν με την τελοδιαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας, τον δείκτη  $E/E'$  και τον δείκτη  $\text{Tei}$  ( $\text{Tei index}$ ) τόσο της αριστερής όσο και της δεξιάς κοιλίας. Ο λόγος της ταχύτητας της διαμυτροειδικής ροής προς την

ιστική ταχύτητα του μιτροειδικού δακτυλίου ( $E/E'$ ) συσχετίζεται ισχυρά με την πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών και χρησιμοποιείται για να υπολογιστούν μη επεμβατικά οι πιέσεις πληρότητας της αριστερής κοιλίας, ενώ ο δείκτης  $T_{ei}$  εκτιμά αδρά τη συστολική και διαστολική λειτουργία των κοιλιών. Ασθενείς με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και επηρεασμένη λειτουργία της δεξιάς ή της αριστερής κοιλίας παρουσίασαν υψηλότερες τιμές  $hsTnT$ . Έτσι η  $hsTnT$ , ως βιοδείκτης μας δίνει πληροφορίες για την κλινική κατάσταση των ασθενών και της εξέλιξης της νόσου τους [143].

Η τροπονίνη είναι χρήσιμος βιοδείκτης και στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως (KE). Περίπου οι μισοί ασθενείς με σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας έχουν διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως. Πρόδρομος του κλινικού αυτού συνδρόμου είναι η ασυμπτωματική διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η οποία αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για θάνατο. Σε μελέτη [144] στην οποία συμμετείχαν 130 ασθενείς με  $KE > 50\%$  μελετήθηκε η αξία της  $hsTnT$  στην παρακολούθησή τους. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες. Η πρώτη περιλάμβανε ασθενείς που είχαν συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, η δεύτερη ασυμπτωματικούς ανθρώπους με επηρεασμένη τη διαστολική λειτουργία της καρδιάς και η τρίτη υγιείς ανθρώπους. Η  $hsTnT$  είχε σημαντικά υψηλότερες τιμές στην πρώτη και δεύτερη ομάδα, με τους ασθενείς με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας να έχουν τις

μεγαλύτερες συγκεντρώσεις. Επίσης συσχετίστηκε με τη σοβαρότητα της διαστολικής λειτουργίας σε ασθενείς που δεν είχαν στεφανιαία νόσο, με το NT-proBNP και με το E/E' που αποτελεί υπερηχογραφική παράμετρο αυξημένης πίεσης πληρότητας της αριστερής κοιλίας [144].

Η τροπονίνη είναι χρήσιμη στην παρακολούθηση των ασθενών με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Σε μελέτη [145] με 85 συμπτωματικούς ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια λόγω μη ισχαιμικής διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας μετρήθηκαν αυξημένα επίπεδα ( $\geq 0,001$  ng/ml) hsTnT σε 76 (89%). Οι ασθενείς που απεβίωσαν κατά τη διάρκεια των 4,1 χρόνων παρακολούθησής τους, είχαν αυξημένα αρχικά επίπεδα της hsTnT. Οι συγκεντρώσεις της hsTnT συσχετίστηκαν με το BNP, αλλά όχι με το κλάσμα εξωθήσεως. Η hsTnT, σε αντίθεση με τη συμβατική καρδιακή τροπονίνη cTnT, αποτέλεσε ανεξάρτητο δείκτη θνητότητας, υποδεικνύοντας την ανωτερότητα της χημικής ανάλυσης για τη hsTnT. Ασθενείς με hsTnT  $> 0,01$ ng/ml και χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως (LVEF $<30\%$ ) είχαν 10,5% μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνουν. Αυτή η μελέτη αποδεικνύει την αξία της hsTnT στην πρόγνωση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς στεφανιαία νόσο. Συνδιάζοντας τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής [145] με τα αποτελέσματα της μελέτης Valsartan Heart Failure Trial [141], hsTnT είναι δείκτης για τη σοβαρότητα αλλά και τη πρόγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξαρτήτως αν έχουν στεφανιαία νόσο.

Στο γενικό πληθυσμό οι αυξημένες συγκεντρώσεις της hsTnT συσχετίζονται με δομικές ανωμαλίες της καρδιάς, όπως υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Επιπλέον η cTnT συσχετίζεται με την ολική θνητότητα και τη θνητότητα λόγω καρδιαγγειακής νόσου ανεξαρτήτως παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, νεφρικής λειτουργίας και των επιπέδων άλλων βιοδεικτών, όπως την CRP και το NT-proBNP [146].

### **3.5 Κλασικοί βιοχημικοί δείκτες Καρδιακής Ανεπάρκειας.**

#### **3.5.1 Αιμοσφαιρίνη (Hb) - Αναιμία**

Η αναιμία όπως ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ( Hb<13g/dl για τους άνδρες και <12g/dl για τις γυναίκες) είναι συχνό εύρημα στην καρδιακή ανεπάρκεια. Η μέση επίπτωση της αναιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι 18%. Η αιτιολογία της αναιμίας ποικίλει. Η σιδηροπενία είναι παρούσα σε λιγότερο από 30% των ασθενών με αναιμία. Η αναιμία στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι νορμοκυτταρική και συχνά συγκαταλέγεται στην αναιμία της χρόνιας νόσου. Πολλοί μηχανισμοί συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της αναιμίας.

Η χρόνια νεφρική νόσος συνυπάρχει συχνά με την καρδιακή ανεπάρκεια και αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για αναιμία. Η επίπτωσή της στην

καρδιακή ανεπάρκεια υπολογίζεται σε 20 με 40% των ασθενών. Η μετρίου και σοβαρού βαθμού νεφρική νόσος (GFR<60ml/min) χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης και προοδευτική μείωση των συγκεντρώσεων αιμοσφαιρίνης [147]. Στην καρδιακή ανεπάρκεια τιμές του GFR<60ml /min συμβάλλουν σε μικρή πτώση της αιμοσφαιρίνης, ενώ τιμές <30ml /min συσχετίστηκαν με πολύ πιο απότομες μειώσεις στην τιμή της. Αυτή η σχέση GFR και Hb παραμένει σταθερή και στην πρωτογενή νεφρική νόσο, γεγονός που υποδηλώνει πως η νεφρική ανεπάρκεια είναι ουσιαστικά σημαντικός λόγος ανάπτυξης αναιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια [148].

Η αναιμία στην καρδιακή ανεπάρκεια συσχετίστηκε με το μειωμένο δείκτη μάζας σώματος εύρημα που υποστηρίζει πως οι καχεκτικοί ασθενείς παρουσιάζουν συχνότερα αναιμία. Τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών αυξάνονται στους καχεκτικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [147]. Οι κυτοκίνες συμπεριλαμβανομένου του  $\alpha$ - παράγοντα νέκρωσης (TNF- $\alpha$ ) και των ιντερλευκίνης 6 (IL-6) μειώνουν την παραγωγή ερυθροποιητίνης στα νεφρά μέσω της ενεργοποίησης του αιμοποιητικού μεταγραφικού παράγοντα GATA-2 και του πυρηνικού παράγοντα κB, καταστέλλουν τη δράση της στους διεγέρτες της ερυθράς σειράς στο μυελό και μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου από τις σιδηροαποθήκες για τη σύνθεση αιμοσφαιρίνης [149]. Ακόμη η IL-6 διεγείρει την παραγωγή χεψιδίνης στο ήπαρ. Η χεψιδίνη αλληλεπιδρά με μεταφορείς του σιδήρου όπως η φεροπορτίνη στα εντεροκύτταρα,

αναστέλλοντας την απορρόφηση σιδήρου από το δωδεκαδάκτυλο [149, 150] και διεγείρει την κατακράτηση του από τα μακροφάγα [151] οδηγώντας σε μειωμένη διάθεση του για το σχηματισμό του μορίου της αιμοσφαιρίνης [147]. Ο δικτυοενδοθηλιακός αποκλεισμός του σιδήρου δε μπορεί να αντιμετωπιστεί με χορήγηση σιδήρου από το στόμα, παρά μόνο με ενδοφλέβια χορήγηση του. Ο καλύτερος τρόπος διάγνωσης μειωμένης παροχής σιδήρου για ερυθροποίηση είναι η εύρεση χαμηλού κορεσμού τρανσφερίνης (<15%) και αυξημένα επίπεδα του υδατοδιαλυτού υποδοχέα της τρανσφερίνης [151].

Η αναστολή του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης με τη χορήγηση των αναστολέων του μετατρεπτικού ανζύμου (AMEA) είναι ένας άλλος μηχανισμός ανάπτυξης αναιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης παίζει ζωτικό ρόλο στη φυσιολογική ρύθμιση του όγκου πλάσματος και του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η ενεργοποίηση του στην καρδιακή ανεπάρκεια έχει σαν αποτέλεσμα τα αυξημένα επίπεδα αγγειοτενσίνης-2 στο αίμα. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις αγγειοτενσίνης-2 μειώνουν την ροή στους νεφρούς και την περισωληνιαριακή τάση του οξυγόνου στους ινοβλάστες του νεφρικού φλοιού [152, 153], αυξάνοντας τις ενδοκυττάριας συγκεντρώσεις αντιδραστικών ενώσεων οξυγόνου. Αυτές με τη σειρά τους διεγείρουν τον παρακίνητικο παράγοντα -1 της υποξίας (HIF-1) και την έκφραση του γονιδίου της ερυθροποιητίνης (8). Έτσι τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτενσίνης-2 μειώνουν τη ροή στους νεφρούς και διεγείρουν την

παραγωγή ερυθροποιητίνης. Η θεραπεία με ΑΜΕΑ μειώνει τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης-2 και αναστέλλει την παραγωγή ερυθροποιητίνης [147, 149, 152].

Η αιμοαραίωση λόγω κατακράτησης υγρών είναι ένας άλλος μηχανισμός αναιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια [154]. Ασθενείς με αναιμία και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν συχνότερα σημεία και συμπτώματα συμφορήσεως, αλλά και μικρότερες συγκεντρώσεις αλβουμίνης στο αίμα. Η υποαλβουμιναιμία με τη σειρά της ίσως υποδηλώνει διατροφικές και φλεγμονώδεις διαδικασίες ως μηχανισμό ανάπτυξης αναιμίας [148]. Η θεραπεία των ασθενών με αναιμία και συμπτώματα συμφορήσεως δεν πρέπει να περιλαμβάνει την ερυθροποιητίνη γιατί δυνητικά θα μπορούσε να αυξήσει περαιτέρω τον ολικό όγκο αίματος. Μια πιο επιθετική θεραπεία με διουρητικά θα αποτελούσε μια λογική στρατηγική [147].

Η αληθής σιδηροπενία μπορεί επίσης να συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της αναιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Το μεγαλύτερο εύρος κατανομής των ερυθρών, ο μικρότερος μέσος όγκος κυττάρων και ο αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων συνηγορούν υπέρ της σιδηροπενικής αναιμίας [148]. Η θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου βελτιώνει την αναιμία, την λειτουργική κατάσταση κατά NYHA, το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, την ικανότητα προς άσκηση (μεγαλύτερη απόσταση στην εξάλεπτη δοκιμασία βαδίσσεως, την ποιότητα ζωής όπως περιγράφεται από το ερωτηματολόγιο



Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) και ταυτόχρονα μειώνει τα επίπεδα του NT-proBNP και της CRP [155, 156].

Για να κατανοήσουμε πλήρως τη σχέση καρδιακής ανεπάρκειας – αναιμίας πρέπει να αναλύσουμε τις παθοφυσιολογικές συνέπειες της αναιμίας. Η σοβαρή αναιμία (4-5 g/dl) προκαλεί κατακράτηση νατρίου και νερού, μείωση της ροής αίματος στο νεφρό και νευροορμονική ενεργοποίηση χωρίς την συνύπαρξη οργανικής καρδιακής νόσου. Έτσι η αναιμία μπορεί να συμβάλει στην νευροορμονική ενεργοποίηση και στην πρόοδο της νόσου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Χαρακτηριστικό παράδειγμα η καρδιακή ανεπάρκεια που συμβαίνει σε ασθενείς με σύνδρομο β-θαλασσαιμίας. Οι αιμοδυναμικές και νευροορμονικές επιπτώσεις της αναιμίας, καθώς και η υπερφόρτιση σιδήρου λόγω μεταγγίσεων, συμμετέχουν στην ανάπτυξη της καρδιακής ανεπάρκειας [147]. Η αναιμία επίσης μειώνει την ικανότητα για μέγιστη κόπωση, όπως περιγράφεται από τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου. Είναι γνωστό πως κατά τη διάρκεια της άσκησης η αιμοσφαιρίνη μεταφέρει οξυγόνο στους μυς. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αδυνατούν να αντιρροπήσουν την μειωμένη προσφορά οξυγόνου στους σκελετικούς μυς κατά την άσκηση και έχουν μικρότερη αντοχή στη μέγιστη κόπωση [147, 157]. Ακόμη η αναιμία προκαλεί υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Στη μελέτη RENAISSANCE [158] ασθενείς με υψηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης είχαν μικρότερο δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (LVMI). Η μείωση των συγκεντρώσεων της αιμοσφαιρίνης

συνοδεύτηκε με αύξηση του LVMI. Αντιστοίχως αύξηση των τιμών της αιμοσφαιρίνης κατά 1gr/dl συνοδεύτηκε με μείωση του LVMI κατά 4,1g/m<sup>2</sup> [158]. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας οφείλεται στην υποξία του μυοκαρδίου, αλλά και τη γενική υποξία, την αυξημένη φλεβική επιστροφή και το μεγαλύτερο καρδιακό έργο [159].

Η αξία της αιμοσφαιρίνης και κατ' επέκταση της αναιμίας στην πρόγνωση, αλλά και στην παρακολούθηση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες. Σε μελέτη [160] με 6,159 περιπατητικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η αναιμία συσχετίστηκε με τη μεγαλύτερη ηλικία, το σακχαρώδη διαβήτη, τις υψηλότερες τιμές BNP και ουρίας, το μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, τά μικρότερα επίπεδα των χαμηλής σκληρότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) και σοβαρότερες μορφές διαστολικής δυσλειτουργίας. Η μετρίως επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (eGFR<60ml/min.1,73m<sup>2</sup>), το κλάσμα εξωθήσεως όταν είναι  $\geq 30\%$  και οι αυξημένες τιμές BNP (>325pg/ml) ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες στην εμφάνιση αναιμίας αλλά και στην διατήρηση της αναιμίας στους 3 και 6 μήνες παρακολούθησης. Ασθενείς με αναιμία στην πρώτη επίσκεψη είχαν 18,6% μεγαλύτερη πιθανότητα για θάνατο στα 3 χρόνια παρακολούθησης. Οι ασθενείς με εμμένουσα αναιμία είχαν καλύτερη επιβίωση από τους ασθενείς που δεν είχαν ή είχαν παροδική αναιμία. Εντύπωση προκαλεί η συσχέτιση του κλάσματος εξωθήσεως με την επίπτωση της αναιμίας [160]. Στην καρδιακή

ανεπάρκεια, η αναιμία συσχετίζεται ανάστροφα με το κλάσμα εξωθήσεως, δηλαδή μικρότερες τιμές αιμοσφαιρίνης αντιστοιχούν περισσότερο σε μεγαλύτερες τιμές LVEF. Η ενεργοποίηση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) λόγω μειωμένης αιμοσφαιρίνης ( η αιμοσφαιρίνη εξουδετερώνει το NO), προκαλεί μεγαλύτερη αγγεοδιαστολή, μείωση του μεταφορτίου και τελικά αύξηση του LVEF [148].

Σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III και IV) οι χαμηλές συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης συσχετίστηκαν με χειρότερα συμπτώματα, δηλαδή με χειρότερη λειτουργική κατάσταση κατά NYHA, υποαλβουμιναιμία, μικρότερο BMI, επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Αναιμικοί ασθενείς εμφάνισαν επίσης περιορισμένη ικανότητα για άσκηση (μειωμένο MVO<sub>2</sub> στην καρδιοαναπνευστική κόπωση). Τιμές αιμοσφαιρίνης < 11,6g/dl στις γυναίκες και 12g/dl στους άνδρες συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη θνητότητα και νοσηρότητα και συχνότερη μεταμόσχευση καρδιάς [157]. Η προγνωστική αξία της αναιμίας επιβεβαιώθηκε και από μεγάλη αναδρομική μετανάλυση 34 μελετών [161] που ανέλυσε την σχέση αναιμίας και θνητότητας σε περισσότερους από 150,000 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η μέση επίπτωση της αναιμίας ήταν 37,2%. Μετά από ελάχιστη παρακολούθηση των ασθενών για 6 μήνες το 46,8% των ασθενών με αναιμία απεβίωσε. Στους ασθενείς με φυσιολογικές τιμές αιμοσφαιρίνης το ποσοστό που απεβίωσε στους 6 μήνες ήταν μόλις 29,5%. Η αρχική τιμή της αιμοσφαιρίνης ήταν

προγνωστικός δείκτης θνητότητας, με προγνωστική αξία ισάξια τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια [161]. Η αναιμία ( $Hb < 12g/dl$ ) στην καρδιακή ανεπάρκεια συσχετίστηκε επίσης με το μεγαλύτερο χρόνο και κόστος νοσηλείας, έστω και αν προσαρμόσουμε τις τιμές της σε άλλες παραμέτρους, όπως η ηλικία, η παρουσία άλλων νοσημάτων και η διενέργεια επεμβατικών παρεμβάσεων που αυξάνουν το χρόνο και κόστος νοσηλείας. Η συσχέτιση της με το χρόνο και κόστος νοσηλείας είναι ισχυρότερη στους νεαρότερους ασθενείς [162].

### **3.5.2 Νάτριο ορού – Υπονατριαιμία**

Η υπονατριαιμία ορίζεται ως η συγκέντρωση του νατρίου στον ορό μικρότερη από  $135mmol/l$  και είναι συχνό εύρημα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Το 18 με 27% των ασθενών που εισάγεται στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας έχει υπονατριαιμία [163, 164]. Η παθοφυσιολογία της υπονατριαιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι περίπλοκη. Βασικό ρόλο παίζει η αντιδιουρητική ορμόνη (ADH). Στα υγιή άτομα οι αλλαγές στην οσμωτικότητα του ορού ρυθμίζουν την απελευθέρωση της αντιδιουρητικής ορμόνης. Σε καταστάσεις, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, που η διέγερση της απελευθέρωσης της αντιδιουρητικής ορμόνης δεν είναι οσμωτική, η αντιδιουρητική ορμόνη μπορεί να εκκρίνεται και να δρα σε χαμηλότερη οσμωτικότητα ορού. Στην καρδιακή ανεπάρκεια η χαμηλή καρδιακή παροχή οδηγεί σε συνεχόμενη απελευθέρωση αντιδιουρητικής ορμόνης και τελικά

υπονατριαιμία παρά την χαμηλή οσμωτικότητα ορού [165]. Πολλές μελέτες έδειξαν αυξημένα επίπεδα βασοπρεσίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια. Στη μελέτη SOLVD [41] η προοδευτική αύξηση της αντιδιουρητικής ορμόνης συσχετίστηκε με χειρότερα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας.

Η μειωμένη πλήρωση και πίεση στις αρτηρίες λόγω μειωμένης καρδιακής παροχής εντοπίζεται από τους τασεοϋποδοχείς στο αορτικό τόξο, στο καρωτιδικό κόλπο και στα προσαγωγά νεφρικά αρτηριόλια. Οι τασεοϋποδοχείς δίνουν σήμα για ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος και του συστήματος της ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης οδηγώντας σε κατακράτηση νατρίου και νερού. Λόγω του αυξημένου όγκου νερού μπορεί να παρουσιαστεί υπονατριαιμία.

Συχνή αιτία ανάπτυξης υπονατριαιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι η χρήση διουρητικών. Τα διουρητικά αυξάνουν την έκκριση νατρίου και νερού βελτιώνοντας τα συμπτώματα συμφόρησης της καρδιακής ανεπάρκειας. Στη συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια η χρήση τους κυμαίνεται από 85% μέχρι 100% των ασθενών, ενώ στην ασυμπτωματική από 16% μέχρι 35%. Πιο συχνά χρησιμοποιούνται τα διουρητικά της αγκύλης, τα οποία αναστέλλουν το κανάλι Na-K-Cl cotransporter (NKCC) στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Άλλα διουρητικά είναι οι θειαζίδες και η σπιρονολακτόνη. Οι θειαζίδες αναστέλλουν τον συμμεταφορέα νατρίου-χλωρίου στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια και η σπιρονολακτόνη αποτρέπει την ενεργοποίηση των υποδοχέων

των αλατοκορτικοειδών στα συλλεκτικά σωληνάρια του φλοιού. Στο γενικό πληθυσμό οι θειαζίδες ευθύνονται για το 63% της υπονατριαιμίας λόγω λήψης διουρητικών, ενώ τα διουρητικά της αγκύλης και η σπιρονολακτόνη μόνο για το 6% και 1% αντίστοιχα. Οι μηχανισμοί που συμμετέχουν στην ανάπτυξη υπονατριαιμίας από τα διουρητικά είναι: α) Διέγερση της απελευθέρωσης της ADH ως αντίδραση στον μειωμένο όγκο λόγω χρήσης διουρητικών β) Μείωση του GFR εξαιτίας της μείωσης του ενδοαγγειακού όγκου γ) Αναστολή της ικανότητας αραίωσης των ούρων λόγω της μειωμένης απορρόφησης Na στα άπω τμήματα του νεφρώνα δ) Η υποκαλιαίμια που οδηγεί σε ενδοκυττάρια μεταφορά νατρίου.

Άλλες αιτίες υπονατριαιμίας αποτελούν οι δίαιτα πλούσια σε αλάτι, η λήψη μεγάλων ποσοτήτων νερού και η μειωμένη έκκριση νατρίου και νερού εξαιτίας νεφρικής ανεπάρκειας και μειωμένης σπειραματικής δήθησης [165].

Η υπονατριαιμία έχει αξία στην προγνώση και παρακολούθηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Στη μελέτη OPTIME-HF [166], στην οποία συμμετείχαν 48,612 ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα ή γνωστή επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, το 19,7 % των ασθενών είχαν τιμές Na <135mmol/L. Παρόλο που οι υπονατριαιμικοί ασθενείς είχαν παρόμοια κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά με τους υπόλοιπους ασθενείς, έλαβαν συχνότερα θεραπεία με ινότροπα, χρειάστηκαν περισσότερο μηχανική υποστήριξη αναπνοής, θεραπείες υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας και συσκευές υποβοήθησης της

αριστερής κοιλίας. Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν σαφώς αυξημένη στους ασθενείς με υπονατριάμια (6% έναντι 3% στους ασθενείς με φυσιολογικές τιμές νατρίου). Ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά για τιμές  $\text{Na} < 138 \text{mmol/L}$  και υπερδιπλασιάζεται όταν τα επίπεδα του νατρίου στον ορό είναι μικρότερες από  $135 \text{mmol/L}$ . Η υπονατριάμια συσχετίστηκε επίσης με αυξημένο χρόνο νοσηλείας. Κατά την παρακολούθηση των ασθενών, οι ασθενείς με υπονατριάμια είχαν υψηλότερο κίνδυνο θανάτου 60 με 90 ημέρες μετά την είσοδο τους στο νοσοκομείο (12,4% θνητότητα για  $\text{Na} < 135 \text{mmol/L}$  και 7,1% για  $\text{Na} > 135 \text{mmol/L}$ ). Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση και προσαρμογή σε άλλους προγνωστικούς δείκτες, η συγκέντρωση του νατρίου στον ορό παρέμεινε ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την ενδονοσοκομειακή θνητότητα, για θάνατο στις πρώτες 60 με 90 ημέρες παρακολούθησης και για νέα εισαγωγή στο νοσοκομείο. Για κάθε μείωση κατά  $3 \text{mmol/L}$ , όταν η αρχική τιμή νατρίου είναι  $< 140 \text{mmol/L}$ , ο κίνδυνος για θάνατο στο νοσοκομείο και κατά την παρακολούθηση τις πρώτες 60-90 ημέρες, αλλά και ο κίνδυνος για επανεισαγωγή αυξάνεται κατά 19,%, 10,% και 8% αντίστοιχα [166].

Σε ασθενείς με οξεία αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια η υπονατριάμια συσχετίστηκε με την αναιμία, τα αυξημένα επίπεδα NT-proBNP και με σοβαρότερα συμπτώματα. Ασθενείς με υπονατριάμια και επίπεδα NT-proBNP υψηλότερα από τη μέση τιμή, είχαν σοβαρότερα συμπτώματα, συχνότερα

συριγμό στην κλινική εξέταση, μικρότερο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας και αυξημένα επίπεδα τροπονίνης-T. Επίσης παρουσίασαν συχνότερα επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (αύξηση κρεατινίνης ορού  $>0,3\text{mg/dl}$ ) μετά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Τόσο η υπονατριαιμία όσο και το NT-proBNP ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες θνητότητας μετά από ένα χρόνο παρακολούθησης. Αξιοσημείωτη είναι η αλληλεπίδραση της υπονατριαιμίας και του NT-proBNP στην προγνωστική τους αξία. Ο χρόνος επιβίωσης των ασθενών με μικρές τιμές NT-proBNP χωρίς υπονατριαιμία και με υπονατριαιμία ήταν 315 και 294 ημέρες αντίστοιχα. Η υπονατριαιμία επιδρά στην προγνωστική αξία του NT-proBNP. Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα NT-proBNP είχαν μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης όταν δεν συνυπήρχε υπονατριαιμία. Ένα ενδιαφέρον εύρημα ήταν πως η προγνωστική αξία του νατρίου ήταν σαφώς μεγαλύτερη στις σοβαρότερες μορφές καρδιακής ανεπάρκειας όπως αυτές περιγράφονται από τις υψηλές τιμές NT-proBNP [167].

Η προγνωστική αξία της υπονατριαιμίας αποδείχθηκε και στη μελέτη ESCAPE [168]. Η εμμένουσα υπονατριαιμία σε ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA IV) ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνητότητας και επανανοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας στους 6 μήνες παρακολούθησης των ασθενών, παρά την κλινική και αιμοδυναμική βελτίωση των ασθενών, που ήταν παρόμοια με αυτή των ασθενών με φυσιολογικές τιμές νατρίου [168]. Οι ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και



υπονατριαιμία είναι συχνότερα συμπτωματικοί (NYHA III και IV), παρουσιάζουν πιο έκδηλα τα σημεία και τα συμπτώματα της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας και έχουν μειωμένη ικανότητα για άσκηση (μικρότερη απόσταση στην 6λεπτη δοκιμασία βαδίσσεως). Η υπονατριαιμία ( $\text{Na} < 136 \text{mEq/L}$ ) συσχετίστηκε με 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θάνατο στην κατηγορία αυτή των ασθενών [169].

Η θεραπεία της υπονατριαιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι δύσκολη και απαιτεί μια σφαιρική αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και β-αναστολείς μειώνουν τη νευροορμονική ενεργοποίηση (συμπαθητικό σύστημα και σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης) της καρδιάς και αυξάνουν την καρδιακή παροχή. Η βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής, η ορθή τιτλοποίηση των φαρμάκων, η προσεκτική χρήση των διουρητικών και ο περιορισμός στη λήψη νερού θα βελτιώσουν την κλινική εικόνα του ασθενούς και θα θεραπεύσουν ταυτόχρονα την υπονατριαιμία [165, 170]. Ίσως στο μέλλον η χρήση ανταγωνιστών της βασοπρεσίνης να αποτελέσει την βασική φαρμακευτική αγωγή στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Φαίνεται πως αυξάνουν το νάτριο στον ορό και βελτιώνουν τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας [171]. Η αξία τους στη μείωση της θνητότητας δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί [164].

### 3.5.3 Κρεατινίνη ορού, Κάθαρση κρεατινίνης - Νεφρική ανεπάρκεια

Η επίπτωση της νεφρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο με οξεία αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια είναι 30% . Το 21% των ασθενών αυτών παρουσίασε τιμές κρεατινίνης ορού  $>2\text{mg/dl}$  και το 9% τιμές κρεατινίνης  $> 3\text{mg/dl}$  [172]. Προδιαθεσικοί παράγοντες για ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας κατά την νοσηλεία τους αποτελούν το γνωστό ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας κατά την εισαγωγή τους, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αυξημένη συστολική πίεση ( $>160\text{mmHg}$ ) και οι αυξημένες τιμές κρεατινίνης ορού ( $>1,5\text{mg/dl}$ ) [173]. Σε μεταανάλυση [174] 16 υψηλής ποιότητας μελετών, το 29 % των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσίαζαν μετρίου και σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια και περισσότεροι από τους μισούς είχαν νεφρική δυσλειτουργία. Η παθοφυσιολογία της επιδεινώσεως της νεφρικής λειτουργίας στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι πολύπλοκη.

Η μειωμένη καρδιακή παροχή έχει σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη αιμάτωση του νεφρού, την απελευθέρωση ρενίνης από τη παρασπειραματική συσκευή και τελικά την ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ). Η ενεργοποίηση του συστήματος ΡΑΑς προκαλεί κατακράτηση νατρίου και νερού, μείωση της σπειραματικής διήθησης (GFR) λόγω αγγειοσύσπασης των προσαγωγών νεφρικών αρτηριολίων, αύξηση των νευροορμονών που διεγείρουν την ίνωση και την αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου. Σύμφωνα με την υπόθεση της μειωμένης καρδιακής παροχής η αύξηση της

συσπαστικότητα, του καρδιακού ρυθμού και του καρδιακού δείκτη (cardiac index) θα αύξανε την αιμάτωση των νεφρών και θα βελτίωνε τη νεφρική λειτουργία [175]. Η μελέτη ESCAPE [176] όμως αμφισβήτησε την πιο πάνω υπόθεση γιατί η νεφρική λειτουργία δε συσχετίστηκε με τον καρδιακό δείκτη σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για οξεία αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Παράλληλα η αύξηση του καρδιακού δείκτη δεν βελτίωσε τη νεφρική λειτουργία, δεν μείωσε τη θνητότητα και την πιθανότητα επανανοσηλείας [177]. Φαίνεται λοιπόν πως ο μηχανισμός ανάπτυξης νεφρικής δυσλειτουργίας στην καρδιακή ανεπάρκεια δεν είναι τόσο απλός .

Η αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση, που παρατηρείται στην καρδιακή ανεπάρκεια, συνεπάγεται και αυξημένη φλεβική πίεση στο νεφρό και στη κοιλιά (Intraabdominal Pressure – IAP). Η αυξημένη φλεβική πίεση στο νεφρό μειώνει τη διαφορά πίεσης στο τριχοειδικό δίκτυο του σπειράματος και έτσι ελαττώνει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και τον όγκο των ούρων. Ασθενείς με οξεία αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια και αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση ( $IAP > 8 \text{ mmHg}$ ) παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερες τιμές GFR συγκριτικά με ασθενείς που έχουν φυσιολογική IAP [178]. Την αξία της φλεβικής συμφόρησης στην παθογένεση της καρδιονεφρικής ανεπάρκειας ανέδειξε και η μελέτη ESCAPE [176], στην οποία η τιμή της κρεατινίνης συσχετίστηκε με την πίεση στο δεξιό κόλπο. Σε πειράματα με χοίρους η αύξηση της φλεβικής πίεσης στους νεφρούς κατά 30mmHg για 2 ώρες είχε σαν

αποτέλεσμα την μείωση της αιματικής ροής στους νεφρούς και του GFR [175]. Επίσης ασθενείς που είχαν διάταση σφαγίτιδων (σημείο αυξημένης κεντρικής φλεβικής πίεσης) στην κλινική εξέταση είχαν υψηλότερες τιμές κρεατινίνης ορού, αυξημένο κίνδυνο θανάτου και νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας [179]. Ερευνητές ανέδειξαν επίσης τη συσχέτιση μεταξύ της ανεπάρκειας της τριγλώχινας και της νεφρικής βλάβης. Ασθενείς με τουλάχιστον μέτρια ανεπάρκεια της τριγλώχινας είχαν μικρότερες τιμές GFR. Η σχέση μεταξύ της σοβαρότητας της ανεπάρκειας της τριγλώχινας και του βαθμού της νεφρικής ανεπάρκειας, όπως ορίζεται από το GFR είναι γραμμική.

Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος συμβάλει επίσης στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Καθώς η συστολική ανεπάρκεια της καρδιάς προοδευτικά επιδεινώνεται, αυξάνεται η αγγειοσύσπαση των νεφρικών αγγείων και απελευθερώνονται κατεχολαμίνες από το νεφρό. Φαίνεται πως οι νεφρικές κατεχολαμίνες δρουν άμεσα στα αγγεία του και μειώνουν τον GFR. Η απονεύρωση του νεφρικού συμπαθητικού συστήματος σε ασθενείς με εμμένουσα υπέρταση συνοδεύεται με σημαντική αύξηση του GFR. Είναι πιθανόν η απονεύρωση του συμπαθητικού συστήματος του νεφρού σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια να τερμάτιζε την προοδευτική εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας που ρυθμίζεται από το συμπαθητικό σύστημα του νεφρού.

Ο τραυματισμός λόγω οξειδωτικού stress εμπλέκεται επίσης στην παθοφυσιολογία του καρδιονεφρικού συνδρόμου. Η αγγειοτενσίνη-2 που υπερεκφράζεται στη καρδιακή ανεπάρκεια, ενεργοποιεί τις NADPH και NADH οξειδάσες στα λεία μυϊκά κύτταρα, στα μυοκαρδιακά κύτταρα και στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, δημιουργώντας αντιδραστικές ενώσεις οξυγόνου, όπως το υπεροξείδιο. Οι αντιδραστικές ενώσεις οξυγόνου προκαλούν φλεγμονή στα κύτταρα και σταδιακή επιδείνωση της καρδιακής και νεφρικής λειτουργίας. Ακόμη απενεργοποιούν το μονοξείδιο του αζώτου, το οποίο είναι αγγειοδιασταλτικός παράγοντας, προκαλώντας δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τελικά νεφρική βλάβη [180-182]. Η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου διεγείρει την έκφραση της δυσμουτάσης του υπεροξειδίου, αυξάνουν την βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου και προστατεύουν το νεφρό από τον οξειδωτικό τραυματισμό[183].

Αναλύοντας πλήρως τους μηχανισμούς ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας στην καρδιακή ανεπάρκεια αλλά και τις αλληλεπιδράσεις καρδιάς – νεφρού στο καρδιονεφρικό σύνδρομο μπορούμε να κατανοήσουμε πλήρως γιατί η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη θνητότητας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Σε υπομελέτη της μελέτης DIG (Digitalis Investigation Group trial) [184] συμμετείχαν 585 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κατάστασης NYHA II και III και μέσο κλάσμα εξωθήσεως 35 %. Μετά από μέση παρακολούθηση 2,6 ετών η

θνητότητα για τιμές καθάρσης κρεατινίνης (όπως υπολογίζονται από τη φόρμουλα Cockcroft-Cault) από 18 έως 48ml/λεπτό, 48 έως 64ml/λεπτό και 64 έως 86ml/λεπτό ήταν 37%, 29% και 18% αντίστοιχα. Ακόμη και μικρές μειώσεις στην τιμή κάθαρσης της κρεατινίνης, για τις οποίες οι τιμές κρεατινίνης ήταν εντός φυσιολογικών ορίων, είχαν επίπτωση στην επιβίωση, αποδεικνύοντας την ανωτερότητα της κάθαρσης της κρεατινίνης στην πρόγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Σε αναδρομική Cox ανάλυση η κάθαρση κρεατινίνης, η απόσταση στην εξάλεπτη δοκιμασία βαδίσσεως όταν είναι μικρότερη από 262m, το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας και η πρόσφατη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια αποτέλεσαν ανεξάρτητους δείκτες θνητότητας [184].

Σε άλλη μελέτη [185] 754 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι περισσότεροι λειτουργικής κατάστασης II και III, χωρίστηκαν σε 4 ομάδες ανάλογα με την τιμή κάθαρσης της κρεατινίνης:  $\geq 90$ , 60 με 90, 30 με 59 και  $<30$  ml/λεπτό. Μόνο 17% των ασθενών είχαν κάθαρση της κρεατινίνης  $\geq 90$  ml/λεπτό. Ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ήταν συχνότερα μεγαλύτερης ηλικίας, είχαν σοβαρότερα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, λάμβαναν λιγότερο συχνά β-αναστολείς και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και είχαν συχνότερα στεφανιαία νόσο και αρτηριακή υπέρταση. Η επιβίωση μετά από μέση παρακολούθηση 926 ημερών συσχετίστηκε με τη κάθαρση κρεατινίνης τόσο σε συστολική όσο και σε διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια.

Για κάθε μείωση της κρεατινίνης κατά 1ml/λεπτό η θνητότητα αυξανόταν κατά 1 % [185].

Οι πιο πάνω παρατηρήσεις επιβεβαιώθηκαν και από μετανάλυση 16 μεγάλων μελετών [174] που ερεύνησαν το προγνωστικό ρόλο της νεφρικής λειτουργίας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Η θνητότητα στον ένα χρόνο παρακολούθησης ήταν 26% για τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 42% όταν συνυπήρχε ήπια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και 51% στις περπτώσεις ασθενών με μετρίου και σοβαρού βαθμό νεφρική ανεπάρκεια. Αύξηση της τιμής της κρεατινίνης ορού κατά 1mg/dl και μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης κατά 10 ml/λεπτό ισοδυναμούσαν με αύξηση της θνητότητας κατά 33% και 7% αντίστοιχα. Η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας συσχετίστηκε οριακά με τον αριθμό επανανοσηλειών στο νοσοκομείο για ασθενείς που νοσηλεύονται και σημαντικά για ασθενείς που δε νοσηλεύονται [174].

Τα τελευταία χρόνια οι νεότεροι βιοδείκτες νεφρικής βλάβης όπως η η συσχετιζόμενη με την γελατινάση των ουδετεροφίλων λιποκαλίνη (NGAL) και η cystatin-C αποκτούν ολοένα και μεγαλύτερη αξία στη παρακολούθηση και προγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Πιο κάτω γίνεται αναλυτική περιγραφή των δύο πολύ υποσχόμενων βιοδεικτών.

### 3.6 Νεότεροι δείκτες τραυματισμού του νεφρού

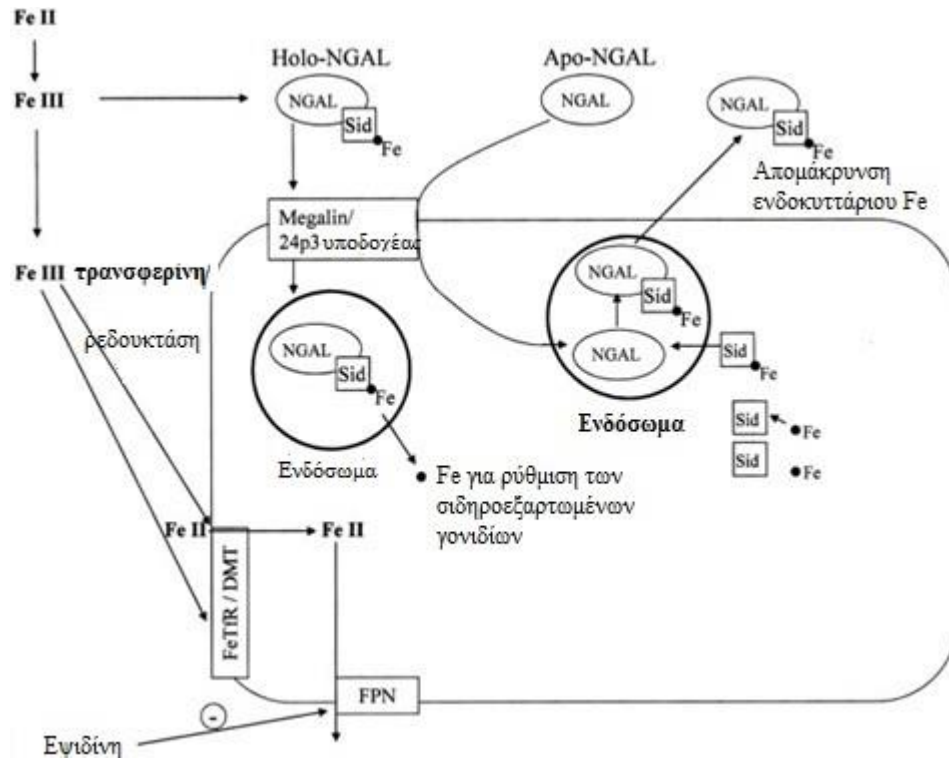
#### 3.6.1 Η Συσχετιζόμενη με την Γελατινάση των Ουδετεροφίλων Λιποκαλίνη

##### (NGAL)

Στον άνθρωπο η NGAL είναι μια 26 kDa γλυκοπρωτεΐνη με 178 αμινοξέα [186]. Ανήκει στην οικογένεια των λιποκαλινών, των οποίων τα μέλη έχουν σχήμα κυλινδρικό μ' ένα υδροφοβικό πυρήνα που μπορεί να ενωθεί με λιποφιλικά μόρια. Συντίθεται σε διεγέρτες των λευκοκυττάρων στον μυελό των οστών και αποθηκεύεται σε ειδικά κοκκία των ώριμων ουδετερόφιλων συνδεδεμένα με τη γελατινάση [187]. Σε πειραματικά μοντέλα με ποντίκια η NGAL εκφράζεται εκτός από τα ουδετερόφιλα και τα διεγερμένα επιθήλια στο νεφρό, στην καρδιά, στους πνεύμονες, στην τραχεία, στο ήπαρ, στο παχύ έντερο στο στομάχι και στον εγκέφαλο [188]. Έχει εντοπιστεί επίσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα λεία μυϊκά κύτταρα και στα μακροφάγα των αθηρωματικών πλακών. Η NGAL ανιχνεύτηκε και στα λιποκύτταρα που δυνητικά εμπλέκονται στην αντίσταση της ινσουλίνης λόγω παχυσαρκίας. [187] Πρόκειται για μια λιποκαλίνη που δεσμεύει σίδηρο σχηματίζοντας σιδηροφόρα. Τα σιδηροφόρα είναι μικρά μόρια που περιέχουν σίδηρο και παράγονται από βακτήρια και φυτά. Διά μέσου της μεταφοράς και παροχής σιδήρου συμμετέχουν στην ανάπτυξη και επιβίωση των κυττάρων. Πολλά σιδηροφόρα έχουν ταυτοποιηθεί, με το πιο γνωστό στην ιατρική κλινική πράξη να είναι η δεφεροξαφίνη, η οποία είναι βακτηριοστατικό προϊόν. Μια σχηματική



απεικόνιση των πιθανών ρόλων των ασταθών μορίων του σιδήρου, αλλά και των ρυθμιστών του μεταβολισμού του της NGAL και της χεψιδίνης (Hepesidin), στα σωληναριακά κύτταρα του νεφρού απεικονίζεται πιο κάτω.



Εικόνα 3 : Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού του σιδήρου στο νεφρό [188]

Η NGAL παίζει ρόλο στην μεταφορά του σιδήρου στο ενδόσωμα για τη ρύθμιση των γονιδίων που εξαρτώνται από το σίδηρο (πχ τρoνσφερίνη) και στην απομάκρυνση του ενδοκυττάριου σιδήρου [188].

Η NGAL αρχικά βρέθηκε να αυξάνεται στα ούρα μετά από ισχαιμικό τραυματισμό και επαναιμάτωση του νεφρού, αντιπροσωπεύοντας μια γρήγορη αντίδραση των εγγύς νεφρικών σωληναρίων στον τραυματισμό, παρά προϊόν

της συσσώρευσης των ουδετερόφιλων στην περιοχή της ισχαιμίας. Η θεωρία αυτή αποδείχθηκε με πειραματικά μοντέλα με ισχαιμία και επαναιμάτωση των νεφρών ποντικών. Τα στοιχεία των πειραμάτων που επαληθεύουν την πιο πάνω θεωρία είναι : α) Η συγκέντρωση της NGAL στα ούρα αυξήθηκε 2 ώρες μετά την απόφραξη της νεφρικής αρτηρίας, ενώ η συσσώρευση των ουδετερόφιλων στην περιοχή παρατηρήθηκε 4 ώρες μετά την έναρξη της ισχαιμίας. β) Οι συγκεντρώσεις της NGAL στα ούρα μεγιστοποιήθηκαν την 12<sup>η</sup> ώρα της επαναιματώσεως την στιγμή που η μέγιστη συγκέντρωση των ουδετερόφιλων βρέθηκε την 24<sup>η</sup> ώρα της επαναιματώσεως. γ) Δεν βρέθηκαν ουδετερόφιλα που εξέφραζαν την NGAL σε ανοσοϊστοχημικές μελέτες των νεφρών. δ) Σε in vitro πειράματα με καλλιιεργημένα ανθρώπινα νεφρικά σωληνάκια με πλήρη απουσία ουδετεροφίλων, η ισχαιμία τους προκάλεσε αύξηση της NGAL, αλλά και του NGAL-mRNA μόλις 1 ώρα μετά την εξάντληση της τριφωσφορικής αδενοσίνης [189]. Η σύνθεση της NGAL στις περιπτώσεις τραυματισμού του νεφρού λόγω ισχαιμίας-επαναιματώσεως μπορεί να έχει προστατευτικό ρόλο. Αν η NGAL είναι παρούσα στα πρώιμα στάδια της καταστροφής του κυττάρου διασώζεται η N-cadherin και ενισχύεται η έκφραση της οξυγενάσης της αιμοσφαιρίνης HO<sup>-</sup> που έχει προστατευτικές ιδιότητες για το νεφρό. Η HbHO<sup>-</sup> είναι απαραίτητη για ανάρρωση από την οξεία σωληναριακή νέκρωση και ο βαθμός της έκφρασης της συσχετίζεται άμεσα με τον διασωθέν νεφρικό ιστό. Η προστατευτική δράση της στη νεφρική λειτουργία οφείλεται κυρίως στο σιδηροφόρο που ενώνονται με τον κάλυκα της και δεσμεύουν τις ελεύθερες

ρίζες σιδήρου. Είναι γνωστό πως οι ελεύθερες ρίζες σιδήρου σύμφωνα με την αντίδραση Haber –Weiss καταλύουν την μετατροπή του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε υδροξύλιο (OH) και ρίζα υδροξυλίου (OH<sup>-</sup>) ή σχηματίζουν αντιδραστικές ενώσεις σιδήρου. Αυτά τα ιόντα μεταλλάσσουν πολλούς τύπους μορίων όπως λιπίδια και νουκλεοτίδια και είναι βλαβερά για το νεφρό [190]. Σε πειραματικά μοντέλα οξείας νεφρικής βλάβης μετά από ισχαιμία και επαναιμάτωση η ενδοφλέβια χορήγηση ανασυνδιασμένης NGAL πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την ισχαιμία είχε σαν αποτέλεσμα την βελτίωση των μορφολογικών και λειτουργικών συνεπειών, με ταυτόχρονη μείωση των σωληναριακών κυττάρων που αποπίπτουν και αύξηση του πολλαπλασιασμού των εγγύς σωληναριακών κυττάρων μετά την ισχαιμία [191].

Στην οξεία νεφρική βλάβη η NGAL παράγεται από τα εγγύς νεφρικά σωληνάκια και διαρρέει από τα άπω νεφρικά σωληνάκια στο αίμα. Μετά τη σπειραματική διήθηση της, η NGAL ενδοκυτώνεται από υποδοχείς όπως ο υποδοχέας της μεγαλίνης και ο 24p3 υποδοχέας των εγγύς νεφρικών σωληναρίων ή αποβάλλεται στα ούρα. Η NGAL ούρων προέρχεται από την τοπική σύνθεση της στα άπω μέρη του νεφρώνα μετά από τραυματισμό του νεφρού ή από αυξημένη διήθηση της από τη σπειραματική συσκευή [188]. Η μέτρηση της NGAL μπορεί να πραγματοποιηθεί τόσο σε δείγματα πλάσματος (Triage Meterpro System, Alere International Sarl, Morges Switzerland) όσο και σε δείγματα ούρων (Abbott Architect, Abbott Laboratories, Abbott Park,

Illinois, USA). Και οι δύο μέθοδοι έχουν τα πλεονεκτήματα και τις αδυναμίες τους. Η μέτρηση στο αίμα συνεπάγεται και μπορεί δυνητικά να αντανακλά την επίδραση εξωνεφρικών αιτιών στις συγκεντρώσεις της NGAL. Η μέτρηση της από τη συσκευή είναι εύκολη και τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα σε πολύ μικρό χρόνο (15-20 λεπτά). Η μέτρηση στα ούρα δεν είναι επεμβατική και επηρεάζεται από λιγότερες πρωτεΐνες που είναι δυνατόν να υπάρχουν στο αίμα. Στα μειονεκτήματα της μετρήσεως στα ούρα περιλαμβάνεται η δυσκολία λήψης δείγματος από ολιγουρικούς ασθενείς, η επίδραση των διουρητικών, της αφυδατώσεως αλλά και της υπερυδατώσεως στην μέτρηση της NGAL και ο μεγαλύτερος χρόνος που απαιτείται από τον αναλυτή για να εμφανίσει τα αποτελέσματα [192].

Στην κλινική πράξη η NGAL τόσο στο πλάσμα όσο και στα ούρα αυξάνεται σε μια πληθώρα κλινικών καταστάσεων που μπορούν να προκαλέσουν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας όπως οι ενήλικες [193-195] και τα παιδιά [196, 197] που υποβάλλονται σε καρδιοαναπνευστική παράκαμψη, οι ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας [198], η οξεία αντιροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια [199], η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια [200], αποτελώντας προγνωστικό δείκτη για την πορεία των ασθενών. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργείο με καρδιοαναπνευστική παράκαμψη εμφανίζουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια συχνότερα από όλους τους ασθενείς, εκτός των σηπτικών ασθενών. Η εμφάνιση νεφρικής βλάβης στην κατηγορία

αυτή των ασθενών ανήκει στον τύπου I καρδιονεφρικό σύνδρομο [188], όπου οξείες καρδιαγγειακές καταστάσεις προκαλούν τραυματισμό και δυσλειτουργία του νεφρού [201]. Νεότερες απόψεις υποστηρίζουν πως η νεφρική βλάβη ίσως είναι ένα είδος νεφρικής σιδηροπάθειας. Η καταστροφή των ερυθρών, ο κατακερματισμός τους και η επακόλουθη απελευθέρωση αιμοσφαιρίνης, η αύξηση των ελεύθερων συστατικών της αιμοσφαιρίνης με ταυτόχρονη εξάντληση των μεταφορέων τους ( τρανσφερίνη, αποσφαιρίνη) προκαλούν μια πληθώρα κλινικών συνεπειών όπως την αυξημένη συστηματική αντίσταση, τις διαταραχές πήκτικότητας, τη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων και τελικά την καταστροφή των νεφρικών σωληναρίων.

Παιδιά που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο με καρδιοαναπνευστική παράκαμψη η NGAL 6 με 10 ώρες μετά το χειρουργείο αυξήθηκε κατά 10 φορές στα ούρα και στο πλάσμα των παιδιών που τελικά ανέπτυξαν οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA). Τα επίπεδα του NGAL στο πλάσμα και στα ούρα ήταν ανεξάρτητος παράγοντας για ανάπτυξη ONA με AUCs (areas under the receiver- operating characteristic curves) των 0,998 για το NGAL ούρων και 0,91 για το NGAL πλάσματος 2 ώρες μετά το χειρουργείο. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης επιβεβαιώθηκαν και σε επόμενες μελέτες που αφορούσαν παιδιά που υποβλήθηκαν σε εγχείρηση καρδιάς [188]. Παιδιά με συγγενή καρδιοπάθεια που υποβλήθηκαν σε εγχείρηση καρδιάς με καρδιοαναπνευστική παράκαμψη η NGAL ήταν όχι μόνο δείκτης για ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης, αλλά και

δείκτης σοβαρότητας της βλάβης αυτής [196]. Τα επίπεδα της NGAL στο πλάσμα δύο ώρες μετά την εγχείρηση συσχετίστηκαν επίσης με την ποσοστιαία μεταβολή της κρεατινίνης πλάσματος, με την διάρκεια της νεφρικής βλάβης και το χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο. Τα επίπεδά της 12 ώρες μετά το χειρουργείο συσχετίστηκαν επίσης με την ολική θνητότητα [197].

Η προγνωστική αξία της NGAL έχει ερευνηθεί επίσης σε ασθενείς που έχουν εισαχθεί σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) λόγω νευρολογικών, αναπνευστικών, καρδιαγγειακών, γαστρεντερικών νοσημάτων και τραύματος. Η μέση τιμή της NGAL στο πλάσμα είναι υψηλότερη στους ασθενείς των ΜΕΘ συγκριτικά με τους υγιείς ενήλικες (117ng/ml έναντι 61,2 ng/ml). Οι ασθενείς που είχαν νεφρική βλάβη κατά την εισαγωγή είχαν αυξημένες τιμές NGAL σε σχέση με τους ασθενείς που ανέπτυξαν νεφρική βλάβη 48 ώρες αργότερα. Η μέση τιμή της NGAL των ασθενών στους οποίους επιδεινώθηκε η νεφρική τους λειτουργία το πρώτο 24ωρο ήταν μεγαλύτερη από των ασθενών που παρουσίασαν νεφρική ανεπάρκεια μετά τη δεύτερη ημέρα. Τιμές της NGAL πλάσματος ίσες με 150 ng/ml είχαν 73% ευαισθησία και 81% ειδικότητα για πρόγνωση μελλοντικής νεφρικής βλάβης, ενώ επίπεδα της NGAL πλάσματος > 150 ng/ml συσχετίστηκαν με σοβαρότερες μορφές ασθένειας, όπως ορίζονται από τις βαθμολογίες APPACHE II και SOFA και συχνότερη χρήση θεραπειών αντικατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Τέλος η NGAL συσχετίστηκε με τη



Παράλληλα οι υψηλές τιμές της NGAL συσχετίστηκαν με τη χειροτέρευση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών κατά τη νοσηλεία τους. Οι ασθενείς που επιδείνωσαν την νεφρική τους λειτουργία είχαν μέση τιμή NGAL πλάσματος 194ng/ml κατά την εισαγωγή τους και 221ng/ml την τρίτη ημέρα νοσηλείας τους. Αντιθέτως οι ασθενείς που διατήρησαν την νεφρική τους λειτουργία είχαν χαμηλότερες μέσες τιμές NGAL στην εισαγωγή τους και την τρίτη ημέρα της νοσηλείας (128ng/ml και 145ng/ml αντίστοιχα). Τα επίπεδα της NGAL είναι προγνωστικός δείκτης για οξεία νεφρική ανεπάρκεια ακόμη και με προσαρμογή στις τιμές της κρεατινίνης πλάσματος. Τιμές της NGAL πλάσματος  $> 215$ ng/ml ήταν προγνωστικός δείκτης θνητότητας κατά την παρακολούθηση των ασθενών για  $17 \pm 8$  μήνες μετά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Στην κλινική πράξη τα αυξημένα επίπεδα της NGAL πρέπει να μας ανησυχίσουν, ώστε να προσαρμόσουμε σε πιθανή αρχόμενη ONA τις θεραπευτικές στρατηγικές που θα εφαρμόσουμε [199]. Εκτενής αναφορά για τον κλινικό και προγνωστικό ρόλο της NGAL στην οξεία αλλά και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια γίνεται στο ειδικό μέρος

Ο ρόλος της NGAL μελετήθηκε επίσης στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Αποτελεί ένα δείκτη κινδύνου για εξέλιξη – πρόοδο της χρόνιας νεφρικής νόσου. Η προγνωστική αξία της σε δείγματα ούρων αλλά και αίματος είναι εντυπωσιακή, ακόμη και με προσαρμογή των τιμών της στον υπολογιζόμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Τα επίπεδα της NGAL στο πλάσμα και στα



ούρα συσχετίστηκαν με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Τιμές NGAL πλάσματος > 435 ng/ml είχαν 83,9% ευαισθησία και 53,8 % ειδικότητα στην πρόγνωση των ασθενών που επιδείνωσαν την νεφρική τους λειτουργία. Αντίστοιχα τιμές NGAL ούρων > 231ng/ml είχαν ευαισθησία 80,6% και ειδικότητα 73,8% στην πρόγνωση των ασθενών που είχαν προοδευτική εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου [202]. Σε πειραματικά μοντέλα με ποντίκια με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η NGAL φάνηκε να ρυθμίζει την εξέλιξη της και το σχηματισμό νεφρικών κυστών. Οι ερευνητές παρατήρησαν πως η NGAL είναι μεσολαβητής στην μιτογονική δράση του υποδοχέα του επιθηλιακού παράγοντα ανάπτυξης (EGFR), ο οποίος συμβάλλει στην υπερπλασία των κυττάρων και στη γένεση κύστεων. Ποντίκια αλλά και άνθρωποι που υπερεκφράζουν την NGAL έχουν γρηγορότερη εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου [203]. Κλασική κατηγορία ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι οι διαβητικοί ασθενείς. Σε ασθενείς με τύπου- I και τύπου II η NGAL ούρων συσχετίστηκε με το βαθμό της αλβουμινουρίας των ασθενών και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Τα επίπεδα της στα ούρα ήταν αυξημένα στους διαβητικούς ασθενείς ακόμη και σε αυτούς που είχαν φυσιολογικές τιμές αλβουμίνης ούρων 24ώρου [204]. Σε άλλη μελέτη που αφορούσε ασθενείς με τύπου-1 διαβήτη η NGAL ούρων συσχετίστηκε με το βαθμό γλυκαιμικού ελέγχου των ασθενών όπως ορίζεται από τη γλυκόζη νηστείας στο πλάσμα και την γλυκοζιωμένη αιμοσφαιρίνη. Ασθενείς που είχαν τύπου-1 διαβήτη για περισσότερα χρόνια παρουσίαζαν μεγαλύτερες τιμές

NGAL ούρων. Είναι γνωστό πως η διάρκεια του τύπου-1 διαβήτη αλλά και ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι ανεξάρτητοι παράγοντες για ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας. Έτσι η NGAL εμμέσως είναι ευαίσθητος δείκτης ανάπτυξης διαβητικής νεφροπάθειας στον τύπου-1 διαβήτη [205].

### **3.6.2 Cystatin-C:**

Η cystatin-c είναι ένας αναστολέας της πρωτεάσης της κυστεΐνης με μέγεθος 13 kDa. Παράγεται συνεχώς απ' όλα τα λειτουργικά εμπύρνηνα κύτταρα, φιλτράρεται ελεύθερα από το σπείραμα και απορροφάται από τα νεφρικά σωληνάρια χωρίς να επαναρροφάται στο αίμα. Η cystatin-c δεν εκκρίνεται με ενεργή σωληναριακή έκκριση, ούτε με εξωνεφρική αποβολή. Έτσι τα επίπεδα της στον ορό εξαρτώνται κυρίως από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Επίσης οι συγκεντρώσεις της στο αίμα δεν εξαρτώνται από το φύλο, την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) και τη διαίτα, δικαιολογώντας τον χαρακτηρισμό της ως ενδογενής δείκτης νεφρικής λειτουργίας [206]. Η cystatin-c αυξάνεται σε περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας όπως η διαβητική και υπερτασική νεφροπάθεια, με παράλληλη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Σε μελέτη με υπερτασικούς ασθενείς τα αυξημένα επίπεδα της cystatin-c μπορούν έγκαιρα να αναδείξουν βλάβες σε όργανα στόχους όπως ο νεφρός, η καρδιά και τα αγγεία λόγω ιδιοπαθούς υπερτάσεως. Η cystatin-c συσχετίστηκε ανάλογα με τη μέση τιμή της συστολικής πίεσεως, την αλβουμινουρία, την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και την πάχυνση του

έσω χιτώνα των καρωτίδων. Είναι γνωστό πως η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου, ενώ η υπερτροφία της κοιλίας, η αυξημένη απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα και το πεπαχυσμένο τοίχωμα των αγγείων αποτελούν πρώιμες επιδράσεις της υπερτάσεως στην καρδιά, στο νεφρό και στα αγγεία αντίστοιχα [207]. Στο γενικό πληθυσμό οι υπερτασικοί ενήλικες που έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις cystatin-c στον ορό έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας. Ίσως η cystatin-c να μην αποτελεί μόνο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας στους υπερτασικούς ασθενείς, αλλά να συμμετέχει ενεργά στη παθογένεση της καρδιακής ανεπάρκειας και πιο συγκεκριμένα στη αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας. Η cystatin-c φαίνεται να αναστέλλει τις πρωτεάσες της κυστεΐνης της οικογένειας των καθεψινών στις οποίες συμπεριλαμβάνονται οι ελαστάσες και οι κολλαγενάσες, που έχουν ενεργό ρόλο στην αθηροσκλήρωση. Οι πρωτεΐνες της κυστεΐνης μειώνουν τα επίπεδα της ελαστίνης και του κολλαγόνου 1 και 2, βασικά συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας. Στο γενικό πληθυσμό επίσης ενήλικες με αυξημένα επίπεδα Cystatin-C παρουσίασαν μεγαλύτερη επίπτωση αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη και εμφράγματος του μυοκαρδίου [208].

Η προγνωστική αξία της Cystatin-C μελετήθηκε εμπειριστατωμένα σε ασθενείς με οξεία αλλά και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Ο ρόλος της στην παρακολούθηση ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια αναλύθηκε σε μελέτη

[206] στην οποία συμμετείχαν 574 ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα οξεία καρδιακή ανεπάρκεια ή οξεία επιδείνωση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Ασθενείς με επίπεδα Cystatin-c μεγαλύτερα από τη μέση τιμή παρουσίασαν 30% θνητότητα στον πρώτο χρόνο παρακολούθησης. Αντιθέτως ασθενείς με τιμές μικρότερες από τη μέση τιμή είχαν μόλις 12% κίνδυνο για θάνατο στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της Cystatin-C αποδείχθηκαν ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης θνητότητας από τις αυξημένες τιμές κρεατινίνης ( $Cr > 12\mu\text{mol/L}$ ) και την μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης όπως υπολογίζεται από τον τύπο Cockcroft–Gault ( $Cr\text{Clearance} < 60\text{ml/min}$ ) στον πρώτο χρόνο παρακολούθησης. Επίσης η Cystatin-C συγκριτικά με την κρεατινίνη και την κάθαρση της κρεατινίνης εμφανίστηκε ως ισχυρότερος δείκτης ενδονοσοκομειακής θνητότητας και θνησιμότητας στις 30 ημέρες και πρώτο χρόνο παρακολούθησης. Η Cystatin-C διατήρησε την προγνωστική της αξία και στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ασθενείς με φυσιολογικές τιμές κάθαρσης κρεατινίνης ( $Cr\text{Clearance} > 90\text{ml/min}$ ) και φυσιολογικές τιμές Cystatin-C παρουσίασαν μόνο 3% θνητότητα στους 12 πρώτους μήνες παρακολούθησης. Η θνητότητα αυξήθηκε εντυπωσιακά και έφτασε το 50% στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και αυξημένες τιμές Cystatin-C. Ίσως τα επίπεδα της Cystatin-C να αντανακλούν καλύτερα τον πραγματικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης από την κρεατινίνη και τους τύπους υπολογισμού της κάθαρσης της κρεατινίνης στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Όπως αναφέραμε η Cystatin-C σε αντίθεση

με την κρεατινίνη δεν επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο, τη μυϊκή μάζα και τη διατροφή. Η κρεατινίνη επίσης όπως και οι τύποι υπολογισμού της κάθαρσης της κρεατινίνης που την συμπεριλαμβάνουν, σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια υπερεκτιμούν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης γιατί η κρεατινίνη εκκρίνεται από το νεφρό. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι τύποι υπολογισμού του GFR, ο τύπος Cockcroft–Gault και ο τύπος MDRD θεωρούνται λιγότερο αξιόπιστοι από τη Cystatin-C γιατί επηρεάζονται από το οίδημα, την υπερφόρτιση όγκου και τελικά την αύξηση του σωματικού βάρους των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Η Cystatin-C ενισχύει επίσης την προγνωστική αξία του NT-proBNP. Η θνητότητα σε ασθενείς με φυσιολογικές τιμές NT-proBNP και Cystatin-C και σε ασθενείς με αυξημένες συγκεντρώσεις των 2 βιοδεικτών ήταν 5,2% και 48,7% αντίστοιχα. Συνδιάζοντας λοιπόν το NT-proBNP και τη Cystatin-C μπορούμε αξιόπιστα να κατηγοριοποιήσουμε τους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου [206].

Η Cystatin-C αποτελεί προγνωστικό δείκτη και στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μελέτη [209] που συμπεριλάμβανε 279 ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, τα αυξημένα επίπεδα της Cystatin-C και κατ' επέκταση ο μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης συσχετίστηκαν με αυξημένη θνητότητα. Αύξηση κατά 0,34mg/dl των επιπέδων της Cystatin-C αύξησαν κατά 1,33 τον κίνδυνο για θάνατο. Η

προγνωστική αυτή αξία της Cystatin-C εμφανίστηκε ισχυρότερη από την προγνωστική αξία των αυξημένων επιπέδων της κρεατινίνης. Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση οι πολύ αυξημένες τιμές της Cystatin-C ( $>1,55\text{mg/L}$ ) συσχετίστηκαν με διπλάσιο κίνδυνο για θάνατο συγκριτικά με τους ασθενείς με μειωμένα επίπεδα Cystatin-C. Ακόμη τιμές της Cystatin-C μεγαλύτερες της μέσης τιμής ισοδυναμούσαν με αυξημένη θνητότητα, ανεξαρτήτως των επιπέδων της κρεατινίνης και του GFR όπως υπολογίζεται από την εξίσωση MDRD (Modification of Diet in Renal disease). Η Cystatin-C υπερέχει στην πρόγνωση των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια συγκριτικά με τους κλασικούς δείκτες εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη και GFR) για τους ίδιους λόγους που αναφέρθηκαν στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια [209].

Η προγνωστικός ρόλος της Cystatin-C μελετήθηκε και στην κατηγορία των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως. Η μελέτη [210] περιλάμβανε 218 συμπτωματικούς ασθενείς με νέα οξεία ή γνωστή επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια με επίπεδα NT-proBNP $>2000\text{pg/ml}$  και κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας  $> 45\%$ . Η μέση τιμή της Cystatin-C ήταν  $1,45\text{ mg/L}$ . Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ή ασθενείς με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη παρουσίασαν συχνότερα αυξημένα επίπεδα Cystatin-C. Η Cystatin-C συσχετίστηκε ισχυρά με τα επίπεδα της κρεατινίνης και ασθενώς με τις τιμές

της αιμοσφαιρίνης και του NT-proBNP. Τιμές της Cystatin-C  $> 1,46\text{mg/L}$  συσχετίστηκαν ισχυρά με τη θνητότητα και την επανεισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας στον πρώτο χρόνο παρακολούθησης των ασθενών. Ασθενείς με πολύ αυξημένες τιμές Cystatin-C ( $>2,06\text{mg/L}$ ) παρουσίασαν 81,8% κίνδυνο για θάνατο στον πρώτο χρόνο παρακολούθησης. Ο αντίστοιχος κίνδυνος για ασθενείς με μειωμένα επίπεδα Cystatin-C ( $<1,12\text{mg/L}$ ) ήταν μόνο 32,1%. Η προγνωστική ανωτερότητα της Cystatin-C συγκριτικά με κλασικούς δείκτες νεφρικής λειτουργίας όπως η ουρία, η κρεατινίνη και ο eGFR αποδείχθηκε και σε αυτή τη μελέτη. Αξιοσημείωτο εύρημα της μελέτης ήταν η προγνωστική υπεροχή της Cystatin-C συγκριτικά με το NT-proBNP. Μία πιθανή εξήγηση είναι η ευαισθησία των νατριοουρητικών πεπτιδίων στη θεραπεία της συμφόρησης με διουρητικά. Έτσι σε αντίθεση με τη Cystatin-C, τα επίπεδα του NT-proBNP μειώνονται γρήγορα με τη χορήγηση διουρητικής αγωγής στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και δεν αντικατοπτρίζουν τόσο αξιόπιστα τον κίνδυνο για θάνατο. Ακόμη ένα πλεονέκτημα της Cystatin-C είναι η αξία της μίας μέτρησης. Μια τιμή της Cystatin-C μας δίνει πληροφορίες για τη νεφρική λειτουργία των ασθενών και εντοπίζει τους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Αντιθέτως απαιτούνται πολλές τιμές NT-proBNP για να αξιολογήσουμε την κλινική πορεία του ασθενούς [210]. Συμπερασματικά η Cystatin-C είναι ένας πολύ υποσχόμενος βιοδείκτης στη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με οξεία ή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

### **3.7 ΑΛΛΟΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ**

#### **3.7.1 Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων και ολικός αριθμός λεμφοκυττάρων**

Σε μια γενική αίματος εκτός από την αιμοσφαιρίνη και τον αιματοκρίτη, που αποτελούν προγνωστικούς δείκτες στην καρδιακή ανεπάρκεια, πρέπει να αξιολογούμε το εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW) και τη σχετική συγκέντρωση λεμφοκυττάρων. Το RDW είναι μια ποσοτική μέτρηση της ανισοκύττωσης και της ποικιλομορφίας στο μέγεθος των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Τυπικά αυξάνεται σε καταστάσεις αναποτελεσματικής παραγωγής κυττάρων (σιδηροπενία, έλλειψη βιταμίνης B12 και φυλικού οξέως, αιμοσφαιρινοπάθειες), σε καταστάσεις αυξημένης κατανομής όπως η αιμόλυση και μετά από μετάγγιση. Η προγνωστική αξία του RDW αποδείχθηκε σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια που συμμετείχαν στο πρόγραμμα CHARM [211]. Ανάμεσα σε 36 βιοχημικούς δείκτες το RDW, το ουρικό οξύ, ο μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων και οι υψηλές τιμές χολερυθρίνης ήταν οι καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες θνητότητας και νοσηρότητας. Το RDW συσχετίστηκε στατιστικώς με τη λειτουργική κατάσταση κατά NYHA των ασθενών και το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση το RDW παρέμεινε ανεξάρτητος δείκτης θνητότητας.. Θεωρητικά το RDW ίσως αντιπροσωπεύει μέτρηση πολλαπλών παθολογικών διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα στην καρδιακή ανεπάρκεια



όπως οι διατροφικές ελλείψεις, η νεφρική δυσλειτουργία, η ηπατική συμφόρηση και η φλεγμονή δικαιολοώντας έτσι τη συσχέτιση του με τα κλινικά αποτελέσματα [211]

Μία άλλη παράμετρος που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη είναι η σχετική συγκέντρωση των λεμφοκυττάρων ( η % αναλογία των λεμφοκυττάρων). Στην καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω αυξημένου stress παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης στον ορό. Η κορτιζόλη προκαλεί στροφή του λευκοκυτταρικού τύπου προς τα ουδετερόφιλα, με αποτέλεσμα τη μείωση του ποσοστού των λεμφοκυττάρων. Έτσι η μείωση στη ποσοστιαία αναλογία των λεμφοκυττάρων (% L) μπορεί να θεωρηθεί ως έμμεσος δείκτης stress στην καρδιακή ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια που ήταν υποψήφιοι για μεταμόσχευση καρδιάς η μειωμένη % L συσχετίστηκε με τη μειωμένη επιβίωση. Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση το μειωμένο ποσοστό λεμφοκυττάρων και η κλινική κατάσταση κατά NYHA παρέμειναν ανεξάρτητοι παράγοντες θνητότητας. Η επιβίωση για τους ασθενείς με ελαττωμένο % L (<20,3%) ήταν 78% και 34% για τον πρώτο και τέταρτο χρόνο παρακολούθησης αντίστοιχα. Η επιβίωση όμως για τους ασθενείς με φυσιολογικές τιμές % L είναι σαφώς αυξημένη (90% για τον πρώτο χρόνο και 73 % για τον τέταρτο χρόνο παρακολούθησης). Η % L αποτελεί λοιπόν ένα ακόμη απλό και γρήγορο προγνωστικό δείκτη θνητότητας στην καρδιακή ανεπάρκεια [212].

## **4. ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΣΤΙΣ**

### **ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ ΕΝΗΛΙΚΩΝ.**

#### **4.1.Νευροορμονική ενεργοποίηση**

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες ενηλίκων αποτελούν μια γνήσια μορφή του συνδρόμου καρδιακής ανεπάρκειας, γιατί περιλαμβάνουν καρδιακές ανωμαλίες που περιορίζουν την ικανότητα για άσκηση και προκαλούν νευροορμονική ενεργοποίηση. Σχετικά λίγες είναι οι μελέτες που αφορούν την νευροορμονική ενεργοποίηση στις συγγενείς καρδιοπάθειες. Οι περισσότερες αφορούν την ενεργοποίηση των νατριουρητικών πεπτιδίων στα παιδιά και πολύ λιγότερο στους ενήλικες με συγγενή καρδιοπάθεια [213]. Μελέτη [214] που περιλάμβανε 53 ενήλικες ασθενείς με διαφορετικής αιτιολογίας συγγενή καρδιοπάθεια ( τετραλογία Fallot, μονήρη κοιλία, δεξιοκαρδία, μετάθεση μεγάλων αγγείων με συστηματική δεξιά κοιλία, μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία) μελέτησε σφαιρικά την νευροορμονική ενεργοποίηση στην κατηγορία αυτή των ασθενών. Οι ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κολπικού νατριδιουρητικού πεπτιδίου (ANP), BNP, ενδοθηλίνης-1 (ET-1), νορεπινεφρίνης, ρενίνης και αλδοστερόνης συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Ο βαθμός της νευροορμονικής ενεργοποίησης ήταν ανάλογος της λειτουργικής κατάστασης κατά NYHA των ασθενών και της λειτουργικής κατάστασης της συστηματικής αριστερής κοιλίας. Έτσι παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων του ANP, BNP,

ET-1 και νορεπινεφρίνης με την επιδείνωση της υποκείμενης νόσου όπως εκτιμάται από τη λειτουργική κατάσταση κατά NYHA και τη λειτουργική κατάσταση της συστηματικής κοιλίας. Τα επίπεδα του BNP, του ANP και της ET-1 συσχετίστηκαν ανάλογα με τους όγκους των κόλπων στην υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη, με τη διάρκεια του QRS και του QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα των ασθενών που παρουσίαζαν RBBB εξαιτίας της χειρουργικής επέμβασης και αντιστρόφως ανάλογα με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (MVO<sub>2</sub>) στην καρδιοαναπνευστική κόπωση. Δηλαδή, ασθενείς με μειωμένη ικανότητα για άσκηση και αυξημένες πιέσεις πλήρωσης παρουσίαζαν αυξημένη νευροορμονική ενεργοποίηση. Αναδείχθηκε έτσι η νευροορμονική ενεργοποίηση στις συγγενείς καρδιοπάθειες ενηλίκων και η σχέση της με δείκτες σοβαρότητας της καρδιακής ανεπάρκειας όπως η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου και η λειτουργική κατάσταση κατά NYHA [214].

Οι βιοδείκτες που μελετήθηκαν περισσότερο στις συγγενείς καρδιοπάθειες είναι τα νατριοουρητικά πεπτίδια. Εκτενής αναφορά και ανάλυση στην κλινική και προγνωστική τους αξία γίνεται στο ειδικό μέρος.

#### **4.2.Φλεγμονή**

Ο ρόλος της φλεγμονής στις συγγενείς καρδιοπάθειες ενηλίκων δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Είναι γνωστό πως τα επίπεδα των βιοδεικτών φλεγμονής στο αίμα, όπως η CRP, η ιντερλευκίνη-6 και ο TNF-α είναι αυξημένα σε παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες [215]. Ειδικότερα στην κατηγορία των παιδιών με

με πνευμονική υπέρταση λόγω επικοινωνιών από τη συστηματική στη πνευμονική κυκλοφορία παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα των μονοπατιών φλεγμονής ενεργοποιούμενα τόσο από το ενδοθήλιο όσο και από τα αιμοπετάλια [216]. Πρόσφατα διερευνήθηκε η προγνωστική αξία της C αντιδρώσας πρωτεΐνης σε ενήλικες ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή πίεση οφειλόμενη σε συγγενείς καρδιοπάθειες. Γνωρίζοντας πως η CRP αποτελεί προγνωστικό δείκτη στην ιδιοπαθή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, οι μελετητές διερεύνησαν την προγνωστική της αξία σε 225 ενήλικες ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια και πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Μετά από 4.8 χρόνια παρακολούθησης των ασθενών, η CRP αναδείχθηκε ισχυρός προγνωστικός δείκτης θνητότητας. Ασθενείς με τιμές CRP > 10mg/L παρουσίασαν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θάνατο συγκριτικά με τους ασθενείς με τιμές CRP<10mg/L. Η CRP λοιπόν,θα μπορούσε να συμπεριληφθεί στον αλγόριθμο διαστρωμάτωσης κινδύνου στην πνευμονική υπέρταση λόγω συγγενών καρδιοπαθειών και να χρησιμοποιηθεί για την καλύτερη παρακολούθηση και εκτίμηση των ασθενών [217].

### **4.3. Ισχαιμία- Μυοκαρδιακή νέκρωση**

Η συμμετοχή του μυοκαρδιακού τραυματισμού και της μυοκαρδιακής νέκρωσης, όπως εκφράζεται από την αύξηση των επιπέδων των τροπονινών, έχει μελετηθεί σε παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες. Μελετητές από την Ιαπωνία συνέκριναν τα επίπεδα της καρδιακής τροπονίνης I (cTnI) σε παιδιά με

μεσοκολπική και μεσοκοιλιακή επικοινωνία, με τα αντιστοιχα επίπεδα σε υγιή παιδιά. Τόσο η υποομάδα με την μεσοκολπική επικοινωνία, όσο και η υποομάδα με την μεσοκοιλιακή επικοινωνία εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις καρδιακής τροπονίνης. Φαίνεται πως η υπερφόρτιση όγκου της δεξιάς κοιλίας στην περίπτωση της μεσοκολπικής επικοινωνίας προκαλεί μυοκαρδιακό τραυματισμό και νέκρωση. Στη μεσοκοιλιακή επικοινωνία η υπερφόρτιση πίεσης και όγκου έχουν αθροιστική δράση με αποτέλεσμα τον αυξημένο μυοκαρδιακό τραυματισμό και τη συνακόλουθη σημαντική αύξηση των επιπέδων τροπονίνης. Η υπερτροφία των κοιλιών και η διάταση τους που οδηγούν σε αυξημένη ζήτηση οξυγόνου από το μυοκάρδιο, η μυοκαρδιακή τάση λόγω της υπερφόρτισης όγκου και η αυξημένη ενδοτοιχωματική πίεση που διαταράσσει την στεφανιαία μικροκυκλοφορία είναι μερικοί από τους μηχανισμούς μυοκαρδιακής νέκρωσης στις συγγενείς καρδιοπάθειες [218]. Στην κατηγορία των ενήλικων ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες και πνευμονική αρτηριακή υπέρταση η τροπονίνη αποτελεί έναν πολύ υποσχόμενο προγνωστικό δείκτη. Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (κυρίως ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger) τα αρχικά επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης T (hsTnT) και του NT-proBNP και η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας αναδείχθηκαν προγνωστικοί δείκτες θνητότητας. Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερη θνητότητα συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν φυσιολογικές αρχικές τιμές τροπονίνης [219]. Έτσι, η ενσωμάτωση τόσο των νατριοδιουρητικών πεπτιδίων όσο και

των δεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης στη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών αυτών ίσως βοηθήσει στον έγκαιρο εντοπισμό των ασθενών υψηλού κινδύνου και την καλύτερη παρακολούθηση τους.

#### **4.4 Κρεατινίνη ορού, Κάθαρση κρεατινίνης – Νεφρική ανεπάρκεια-**

##### **Νεότεροι δείκτες νεφρικής δυσλειτουργίας**

Η νεφρική δυσλειτουργία είναι συχνή κλινική οντότητα στους ενήλικες ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια. Οι μηχανισμοί ανάπτυξης της είναι παρόμοιοι με τους μηχανισμούς ανάπτυξης νεφρικής δυσλειτουργίας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Η μειωμένη αιμάτωση του νεφρού λόγω χαμηλής καρδιακής παροχής και της αγγεοσύσπασης εξαιτίας της ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος, η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης που προκαλεί κατακράτηση νερού, επιδεινώνει την καρδιακή λειτουργία και μειώνει τελικά την καρδιακή παροχή είναι οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας στους ενήλικες ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες. Στις κυανωτικές μορφές των συγγενών καρδιοπαθειών η κυάνωση και γενικά η υποξία έχουν άμεσες αρνητικές επιδράσεις στον νεφρό αλλά και έμμεσες μέσω της ερυθροκύττωσης και υπεργλοιότητας που προκαλούν. Η υπεργλοιότητα προκαλεί αύξηση της αντίστασης των απαγωγών πειραματικών αρτηριολίων, της υδραυλικής πίεσως κατά μήκος του σπειράματος, της πειραματικής διήθησης και τελικά της ογκωτικής πίεσης των μεταπειραματικών αγγείων που αιματώνουν τα

εγγείς σωληνάρια οδηγώντας σε κατακράτηση υγρών και τελικά βλάβη στο νεφρό.

Η επίπτωση της μετρίου και σοβαρού βαθμού νεφρικής δυσλειτουργίας ( $GFR < 60 \text{ ml min}^{-1}$ ) σε ενήλικα ασθενή ηλικίας 35 έως 44 ετών με συγγενή μη κυανωτική καρδιοπάθεια είναι 8%, 18 φορές μεγαλύτερη από την επίπτωση της στο γενικό πληθυσμό. Στους ασθενείς με συγγενή κυανωτική καρδιοπάθεια η επίπτωση της μετρίου και σοβαρού βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας αυξάνεται, φτάνοντας το 15,8%. Είναι δηλαδή 35 φορές μεγαλύτερη από την επίπτωση της μετρίου και σοβαρού βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας στο γενικό πληθυσμό. Ασθενείς με κυάνωση, σύμπλοκες μορφές συγγενών καρδιοπαθειών, μεγαλύτερη λειτουργική κατάσταση κατά NYHA, σοβαρού βαθμού δυσλειτουργία των κοιλιών, ανεγχείρητες μορφές συγγενών καρδιοπαθειών ή μορφές που αντιμετωπίστηκαν με ανακουφιστικές επεμβάσεις παρουσίασαν μικρότερες τιμές GFR, είχαν δηλαδή σοβαρότερου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια. Η νεφρική δυσλειτουργία αποδείχθηκε άριστος προγνωστικός δείκτης στους ενήλικες ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια. Ασθενείς με ελαττωμένες τιμές GFR ( $< 60 \text{ ml min}^{-1}$ ) είχαν 5 φορές μεγαλύτερη θνητότητα από τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ( $GFR > 90 \text{ ml min}^{-1}$ ) και 3 φορές από τους ασθενείς με ήπια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ( $60 \text{ ml min}^{-1} < GFR < 89 \text{ ml min}^{-1}$ ). Η διαφορά στη θνητότητα μεταξύ των ασθενών με μετρίου και σοβαρού βαθμό νεφρική δυσλειτουργία και των ασθενών με

φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι έκδηλη από τον πρώτο χρόνο παρακολούθησης των ασθενών (11% έναντι 24% θνητότητα). Στη κλινική πράξη λοιπόν η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας συνεισφέρει στη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών και στον εντοπισμό εκείνων που είναι υψηλού κινδύνου και μπορεί να οφεληθούν από πρόωμη ιατρική παρέμβαση ή χειρουργείο [220].

Παρόλο που η νεφρική δυσλειτουργία αποτελεί αναμφισβήτητο επιβαρυντικό παράγοντα στην πρόγνωση των ενήλικων ασθενών με συγγενή καρδιοπάθεια, δείκτες νεφρικής δυσλειτουργίας όπως η NGAL και η Cystatin- C δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς στην κατηγορία αυτή των ασθενών. Όπως αναφέραμε, οι περισσότερες μελέτες αφορούν τον ρόλο της NGAL στην έγκαιρη διάγνωση οξείας νεφρικής βλάβης σε παιδιά που υποβάλλονται σε χειρουργείο καρδιάς με καρδιοαναπνευστική παράκαμψη. Στους ενήλικες ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια, η NGAL μελετήθηκε μόνο σαν δείκτης νεφρικής βλάβης μετά από χειρουργείο αντικατάστασης πνευμονικής βαλβίδας και αποδείχθηκε αξιόπιστος δείκτης που διαγνώσκει την οξεία νεφρική βλάβη γρηγορότερα από την άυξηση της κρεατινίνης και την πτώση του GFR αντίστοιχα [221].

#### **4.5. Αιμοσφαιρίνη – Αναιμία**

Η αναιμία είναι συχνό εύρημα στους ενήλικες ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια. Σε πρόσφατη μελέτη που συμμετείχαν 880 ενήλικες ασθενείς με μη κυανωτική συγγενή καρδιοπάθεια, η επίπτωση της έφτασε το 13,1% και



ήταν μικρότερη από τη μέση επίπτωση της στην επίκτητη καρδιακή ανεπάρκεια που είναι 18%. Οι ασθενείς με συγγενώς διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων (ccTGA) είχαν την υψηλότερη επίπτωση αναιμίας (27,3%) ακολουθούμενοι από τους ασθενείς με ανωμαλία Epstein (20% επίπτωση αναιμίας). Οι ασθενείς με ccTGA παρουσίαζαν τη χειρότερη λειτουργική κλινική κατάσταση και εμφάνιζαν συχνότερα συμπτώματα. Έτσι η δυσλειτουργία της συστηματικής κοιλίας στην ομάδα αυτή πιθανότατα συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της αναιμίας. Ο αντίστοιχος πιθανός μηχανισμός ανάπτυξης αναιμίας στην ανωμαλία Epstein είναι η χαμηλή καρδιακή παροχή λόγω δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για ανάπτυξη αναιμίας που αγνωρίστηκαν στη μελέτη είναι ο χαμηλός MCV, η θεραπεία με διουρητικά και βαρφαρίνη, η λειτουργική κατάσταση των ασθενών NYHA III και IV, η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Ο μειωμένος MCV και η θεραπεία με διουρητικά αποτέλεσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για την ανάπτυξη αναιμίας, υποδηλώνοντας πως η νεφρική δυσλειτουργία, ο παθολογικός μεταβολισμός σιδήρου και η κυκλοφορική συμφόρηση ίσως συνεισφέρουν στο μηχανισμό ανάπτυξης αναιμίας. Η αναιμία επίσης μπορεί να είναι αποτέλεσμα χρόνιας απώλειας αίματος λόγω παθολογικής αιμόστασης, αιμορραγίας (αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις, παράπλευρα αγγεία), αιμόλυσης (προσθετικές βαλβίδες, ενδοκαρδιακά εμβλώματα και αγωγοί), χειρουργείου ή επεμβατικής ιατρικής πράξης. Τέλος η μειωμένη ερυθροποίηση εξαιτίας νεφρικής δυσλειτουργίας και

μειωμένων επιπέδων ερυθροποιητίνης και η αναιμία της χρόνιας νόσου είναι δύο ακόμη μηχανισμοί ανάπτυξης αναιμίας. Η ίδια έρευνα [222] ανέδειξε την προγνωστική αξία της αναιμίας στους ενήλικες ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια. Οι αναιμικοί ασθενείς παρουσίασαν αυξημένη θνητότητα (17,7%) στα 5 χρόνια παρακολούθησης συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογικές τιμές αιμοσφαιρίνης (6% θνητότητα). Η αναιμία παρέμεινε ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση. Ο έλεγχος αναιμίας λοιπόν, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη κλινική αξιολόγηση ρουτίνας των ενήλικων ασθενών με συγγενή καρδιοπάθεια., ως ένας δείκτης διαστρωμάτωσης κινδύνου. Οι πιθανές αιτίες της αναιμίας όπως η αιμορραγία και η σιδηροπενία πρέπει να αναζητούνται και να θεραπεύονται. Η χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου και ερυθροποιητίνης μειώνουν τα συμπτώματα, βελτιώνουν την ικανότητα για άσκηση και μειώνουν την ανάγκη θεραπείας με διουρητικά. Το όφελος της χρόνιας θεραπείας με ερυθροποιητίνη και σκευάσματα σιδήρου πρέπει να αποδειχθεί σε μεγαλύτερες μελέτες [222].

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1.Περίληψη:

Εισαγωγή: Η προγνωστική αξία του NT-proBNP στις συγγενείς καρδιοπάθειες ενηλίκων έχει αποδειχθεί από σύγχρονες μελέτες, ενώ τα δεδομένα σχετικά με την προγνωστική αξία της NGAL είναι περιορισμένα. Γνωρίζουμε πως τα επίπεδα της NGAL είναι αυξημένα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά ο ρόλος της στις συγγενείς καρδιοπάθειες ενηλίκων είναι άγνωστος. Αυτή η εργασία μελετά την συνδιαστική προγνωστική αξία της NGAL και του NT-proBNP στο πλάσμα, στους ενήλικες ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες.

Μέθοδοι: Τα επίπεδα της NGAL και του NT-proBNP στο πλάσμα μετρήθηκαν σε 76 διαδοχικούς ενήλικες ασθενείς (33 άνδρες, μέση ηλικία  $31.7 \pm 14$  χρόνια) με συγγενείς καρδιοπάθειες και φυσιολογική νεφρική λειτουργία (φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης ορού). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες: Α. Απλές συγγενείς καρδιοπάθειες, Β: Σύμπλοκες συγγενείς καρδιοπάθειες και Γ: Κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες. Οι ασθενείς παρακολούθησαν για σημαντικά καρδιαγγειακά συμβάματα όπως θάνατος, νοσηλεία, επιδείνωση κλινικής κατάστασης κατά NYHA, εμφάνιση νέων αρρυθμιών και χειρουργική ή διαδερμική επέμβαση.

Αποτελέσματα: Οι τιμές της NGAL ήταν σημαντικά διαφορετικές μεταξύ των 3 ομάδων: Στην ομάδα Α η μέση τιμή της NGAL ήταν  $64.5 \pm 36.7$  ng/ml, στην ομάδα Β η μέση τιμή της NGAL ήταν  $88.77 \pm 36.17$  ng/ml και στην ομάδα Γ η μέση τιμή της NGAL ήταν  $120 \pm 40$  ng/ml (ομάδα Α vs. ομάδα Β:  $p = 0.048$ ,

ομάδα Β vs. ομάδα Γ:  $p = 0.037$ , ομάδα Α vs. ομάδα Γ:  $p = 0.003$ ). Οι τιμές του NT- pro BNP στο πλάσμα αποτέλεσαν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για όλα τα καρδιαγγειακά συμβάματα ( $HR = 1.001$ ,  $CI = 1.001-1.002$ ,  $p = 0.0006$ ), αλλά και για τον καρδιαγγειακό θάνατο ξεχωριστά ( $HR = 1.001$ ,  $CI = 1.001-1.002$ ,  $p = 0.0004$ ). Τα επίπεδα της NGAL στο πλάσμα αποτέλεσαν προγνωστικό δείκτη μόνο για τον καρδιαγγειακό θάνατο ( $HR = 1.017$ ,  $CI = 1.001-1.033$ ,  $p = 0.037$ ).

Συμπέρασμα: Τα επίπεδα της NGAL στο πλάσμα των ασθενών με απλές συγγενείς καρδιοπάθειες είναι χαμηλότερα συγκριτικά με τις τιμές της NGAL στο πλάσμα ασθενών με σύμπλοκες και κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες. Τα επίπεδα της NGAL συσχετίστηκαν με τα επίπεδα του NT-proBNP και μπόρεσαν να προβλέψουν τον καρδιαγγειακό θάνατο. Τα επίπεδα του NT-proBNP αναδείχθηκαν σε ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για τον καρδιαγγειακό θάνατο, όπως και για όλα τα καρδιαγγειακά συμβάματα.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συσχετιζόμενη με την γελατινάση των ουδετρόφιλων λιποκαλίνη (NGAL) αποτελεί ισχυρό δείκτη οξείας νεφρικής βλάβης σε διάφορες κλινικές οντότητες [223, 224]. Εμφανίζεται πολύ γρήγορα στο πλάσμα και στα ούρα και αποτελεί ένα χρήσιμο βιοδείκτη νεφρικής ανεπάρκειας. Επιπλέον, νεότερα δεδομένα εμπλέκουν την NGAL σε διάφορα μονοπάτια παθοφυσιολογίας στις

καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως την επιβίωση των κυττάρων, την φλεγμονή, την αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας. Σύγχρονες αναφορές δείχνουν ενισχυμένη έκφραση της NGAL στο μυοκάρδιο που ανεπαρκεί σε πειραματικά μοντέλα, καθώς και αυξημένη ενεργοποίηση της στην κυκλοφορία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, η NGAL αναδείχθηκε σε ισχυρό προγνωστικό δείκτη για συμβάντα στις 30 ημέρες σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια [225]. Παρόλα αυτά η καρδιονεφρικές ανωμαλίες όπως εκφράζονται με την NGAL, αλλά και η νευροορμονική ενεργοποίηση όπως εκφράζεται με τα νατριοουρητικά πεπτίδια (επίπεδα του NT-proBNP) δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς στις συγγενείς καρδιοπάθειες ενηλίκων. Ο συνδυασμός ενός δείκτη τάσης της αριστερής κοιλίας αλλά και πνευμονικής συμφόρησης όπως το NT-proBNP και ενός δείκτη οξείας νεφρικής βλάβης όπως η NGAL θα μπορούσε να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για την καλύτερη σταδιοποίηση κινδύνου στην ιδιαίτερη αυτή κατηγορία ασθενών. Η παρούσα εργασία μελετά την προγνωστική αξία των 2 βιοδεικτών και τις πιθανές κλινικές εφαρμογές τους στους ενήλικες ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες.

## 2. ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε στο Ιατρείο Συγγενών Καρδιοπαθειών Ενηλίκων, της Β' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ».

Συμπεριέλαβε σταθερούς ενήλικες ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες και φυσιολογική ή ελαφρώς επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ( $GFR > 60 \text{ ml/min}$ ). Οι ασθενείς ανάλογα με την διάγνωση της συγγενούς καρδιοπάθειας χωρίστηκαν σε 3 ομάδες : Α: Απλές Συγγενείς Καρδιοπάθειες ( μεσοκολπικά ελλείμματα και ανώμαλη σύνδεση των πνευμονικών φλεβών, μεσοκοιλιακά ελλείμματα, ανοικτός αρτηριακός πόρος, στένωση της πνευμονικής και αορτικής βαλβίδας, σύνδρομο Scimitar), Β: Σύμπλοκες Συγγενείς Καρδιοπάθειες ( τετραλογία Fallot με ή χωρίς ατρησία πνευμονικής αρτηρίας, πλήρης μετάθεση των μεγάλων αγγείων μετά από χειρουργική αντιστροφή των κόλπων (επέμβαση Mustard ή Senning) ή μετά από χειρουργική αντιστροφή των αρτηριών, συγγενώς διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων, μονήρης κοιλία και κυκλοφορία Fontan, ανωμαλία Ebstein, χειρουργημένη στένωση ισθμού αορτής, στένωση αορτικής βαλβίδας μετά από επέμβαση Ross, έλλειμμα κολποκοιλιακού διαφράγματος, μεσοκολπική επικοινωνία σε συνδιασμό με στένωση πνευμονικής βαλβίδας, καρδιά Criss Cross, χειρουργημένος αγωγός αριστερής κοιλίας-αορτής ) και Γ: Κυανωτικές Συγγενείς Καρδιοπάθειες ( Τετραλογία

Fallop με ατρησία πνευμονικής και ασθενείς με φυσιολογία Eisenmenger (Πίνακας 1)

Ασθενείς με συνυπάρχουσα συστηματική φλεγμονή, χρόνια φλεγμονώδη νόσο, παθήσεις του θυροειδούς και κακοήθεια αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Όλοι οι συμμετέχοντες αφού ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης έδωσαν γραπτή συγκατάθεση. Η μελέτη έχει εγκριθεί από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου μας και διενεργήθηκε σύμφωνα με τους κανόνες που ορίζει η διακήρυξη του Ελσίνκι (1989).

Όλοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν κλινικά και σημειώθηκε το λειτουργικό τους στάδιο κατά NYHA. Σε όλους τους ασθενείς έγινε ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών και ελήφθησαν δείγματα περιφερικού φλεβικού αίματος για τη μέτρηση των επιπέδων της NGAL και του NT-proBNP σε πλάσμα και ορό αντίστοιχα. Τα επίπεδα της NGAL μετρήθηκαν σε 53 ασθενείς, ενώ τα επίπεδα του NT-proBNP μετρήθηκαν σε όλους τους ασθενείς (N=76).



Πίνακας 1: Διαγνώσεις συγγενών καρδιοπαθειών των ασθενών που υπερλήφθηκαν στην μελέτη

<b>Απλές Συγγενείς Καρδιοπάθειες</b>		<b>Σύμπλοκες Συγγενείς Καρδιοπάθειες</b>		<b>Κυανωτικές Συγγενείς Καρδιοπάθειες</b>	
Μεσοκοιλιακά ελλείμματα	4	Τετραλογία Fallot	8	Μετάθεση μεγάλων αγγείων, μεσοκοιλιακό έλλειμμα, πνευμονική υπέρταση	1
Μεσοκολπικά ελλείμματα	7	Τετραλογία Fallot με ατρησία πνευμονικής	4	Αορτοπνευμονικό παράθυρο και πνευμονική υπέρταση	1
Στένωση πνευμονικής βαλβίδας	4	Πλήρης μετάθεση μεγάλων αγγείων με επέμβαση αντιστροφής των κόλπων	5	Μεσοκοιλιακό έλλειμμα και πνευμονική υπέρταση	3
Ανοικτός αρτηριακός πόρος	1	Πλήρης μετάθεση των μεγάλων αγγείων με επέμβαση αντιστροφής των αρτηριών	2	Τετραλογία Fallot με ατρησία πνευμονικής	1
Εμμένουσα αριστερή άνω κοίλη φλέβα με ανώμαλη αποχέτευση των πνευμονικών φλεβών	1	Συγγενώς διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων	4	Μεσοκολπικό έλλειμμα και πνευμονική υπέρταση	1
Μεσοκολπικό έλλειμμα του φλεβώδους κόλπου με ανώμαλη σύνδεση των πνευμονικών φλεβών	1	Στένωση αορτικής βαλβίδας μετά από επέμβαση Ross	3		
Στένωση αορτικής βαλβίδας (δίπτυχη αορτική)	1	Μονήρης κοιλία με κυκλοφορία Fontan	3		
		Στένωση ισθμού αορτής	6		
Σύνδρομο Scimitar	1	Ανωμαλία Ebstein	3		
		Συγγενώς διορθωμένη μετάθεση μεγάλων αγγείων- (double switch procedure)	1		
		Ελλείμματα κολποκοιλιακού διαφράγματος	5		
		Μεσοκολπικά ελλείμματα με στένωση πνευμονικής αρτηρίας	2		
		Μεσοκοιλιακό έλλειμμα, διπλόχωρος δεξιά κοιλία, ανοικτός αρτηριακός πόρος	1		
		Criss cross καρδιά, στένωση πνευμονικής, μεσοκολπικό και μεσοκοιλιακό έλλειμμα	1		
		Αγωγός μεταξύ αριστερής κοιλίας-αορτής	1		
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>20</b>		<b>49</b>		<b>7</b>

Τα δείγματα περιφερικού αίματος (πλάσμα και ορός) για την μέτρηση των βιοδεικτών λήφθηκαν ταυτόχρονα, αμέσως μετά την κλινική εξέταση των ασθενών. Στη συνέχεια ακολούθησε φυγοκέντρηση των δειγμάτων στις 3500 στροφές για 10 λεπτά. Το υπερκείμενο πλάσμα αποθηκεύτηκε σε ίσους όγκους στους  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  μέχρι την μέτρηση της NGAL. Για τη μέτρηση της NGAL χρησιμοποιήθηκε το Triage NGAL test (Biosite Inc., San Diego, CA), που χρησιμοποιώντας τον ανοσοφθορισμό ταχέως ποσοτικοποιεί τις συγκεντρώσεις ουσιών όπως η NGAL στο πλάσμα. Το NT-pro BNP στον ορό μετρήθηκε στο βιοχημικό εργαστήριο του νοσοκομείου μας χρησιμοποιώντας kits της εταιρίας ROCHE diagnostics.

Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν τηλεφωνικώς ή με επίσκεψη στο Ιατρείο Συγγενών Καρδιοπαθειών για μακρύ χρονικό διάστημα και καταγράφηκαν μείζοντα καρδιαγγειακά συμβάματα όπως θάνατος, νοσηλεία, επιδείνωση λειτουργικού σταδίου όπως περιγράφεται με την σταδιοποίηση NYHA, εμφάνιση νέων αρρυθμιών και χειρουργική ή διαδερμική επέμβαση.

## **ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερά απόκλισης (SD) ή ως διάμεσος  $+ 1^{\circ}$  και  $3^{\circ}$  τεταρτημόριο ( $25^{\text{η}}$  και  $75^{\text{η}}$  εκατοστιαία θέση). Η σύγκριση μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκε με ANOVA ή Kruskal-Wallis, ανάλογα με την κατανομή κανονικότητας των μεταβλητών. Η ανάλυση συσχέτισης Spearman πραγματοποιήθηκε για τον προσδιορισμό του βαθμού

συσχέτισης μεταξύ NGAL και NT-proBNP. Για τον προσδιορισμό των τιμών cut-offs χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση της λογιστικής παλλινδρόμησης με ROC. Η τιμή cut-off χρησιμοποιήθηκε για τον σχηματισμό δύο ομάδων ασθενών, αναλόγως αν οι ασθενείς ελάμβαναν τιμές άνω ή κάτω από την τιμή αυτή. Η μελέτη επιβίωσης μέχρι το τέλος της παρακολούθησης παρουσιάστηκε με καμπύλες Kaplan-Meier με τη χρήση log-rank για σύγκριση μεταξύ των ομάδων. Μονοπαραγοντική Cox Regression ανάλυση παλλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για να καθορίσει τους πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβάνοντας και τις μεταβλητές που ήταν στατιστικά σημαντικές στην αρχική σύγκριση – εκτίμηση μεταξύ των ομάδων, για τους ασθενείς που πέτυχαν το τελικό καταληκτικό σημείο στο τέλος της παρακολούθησης. Εν συνεχεία πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική Cox Regression ανάλυση παλλινδρόμησης η οποία συμπεριέλαβε όλες τις μεταβλητές με  $p < 0.10$  στην μονοπαραγοντική και χρησιμοποιήθηκε για να επιβεβαιώσει τη στατιστική σημαντικότητα των προγνωστικών παραγόντων αθροιστικά, τόσο για τη θνητότητα όσο και για τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Τα αποτελέσματα θεωρούνται σημαντικά όταν  $p < 0.05$ . Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο IBM SPSS Statistics (εκδ. 20.0)

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά 76 διαδοχικοί ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη ( 33 άνδρες, μέση ηλικία  $31.7 \pm 14$ ). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού των ασθενών, η λειτουργική κατάσταση τους κατά σταδιοποίηση NYHA, η φαρμακευτική τους αγωγή και η λειτουργική κατάσταση της συστηματικής κοιλίας όπως εκτιμάται στο υπερηχοκαρδιογράφημα με την εκτίμηση του κλάσματος εξώθησεως καταγράφονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Δημογραφικά χαρακτηριστικά, φαρμακευτική αγωγή, και λειτουργική κατάσταση της συστηματικής κοιλίας όπως εκτιμάται με το κλάσμα εξώθησεως

Μέση ηλικία	31.7 ± 14 (εύρος 16–77)
Άνδρες	33 (43.3%)
Γυναίκες	43 (56.7%)
Λειτουργικό Στάδιο	N (%)
NYHA I	42 (55.2)
NYHA II	24 (31.6)
NYHA III	10 (13.1)
NYHA IV	0 (0)
Σε θεραπευτική αγωγή	23 (30.3%)
Διουρητικά	13 (17.1%)
Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αναστολείς της Αγγειοτενσίνης II	12 (15.8%)
Αναστολείς των αλατοκορτικοειδών ή της αλδοστερόνης	8 (10.5%)
B-Αναστολείς	12 (15.8%)
Αντιπηκτικά από το στόμα	12 (15.8%)
Ασπιρίνη	4 (5.2%)
Διγοξίνη	6 (7.9%)
Αναστολείς των διαύλων ασβεστίου	2 (2.6%)
Bosentan	2 (2.6%)
Σιλντεναφίλη	2 (2.6%)
Επηρεασμένη συστολική απόδοση της συστηματικής κοιλίας	23 (30.3%)
45 ≤ EF < 55%	18 (23.7%)
35 ≤ EF < 45%	5 (6.6%)
EF < 35%	0 (0%)
Φυσιολογική συστολική απόδοση της συστηματικής κοιλίας	53 (69.7%)

Το εύρος των μετρημένων τιμών της NGAL ήταν 60-1300ng/ml. Το ανώτερο εύρος τιμών (95η εκατοστιαία θέση), όπως υπολογίστηκε σε μη παραμετρική ανάλυση, ήταν 149 ng/ml με διαστήματα εμπιστοσύνης ( 90% CI 100-194 ng/ml).

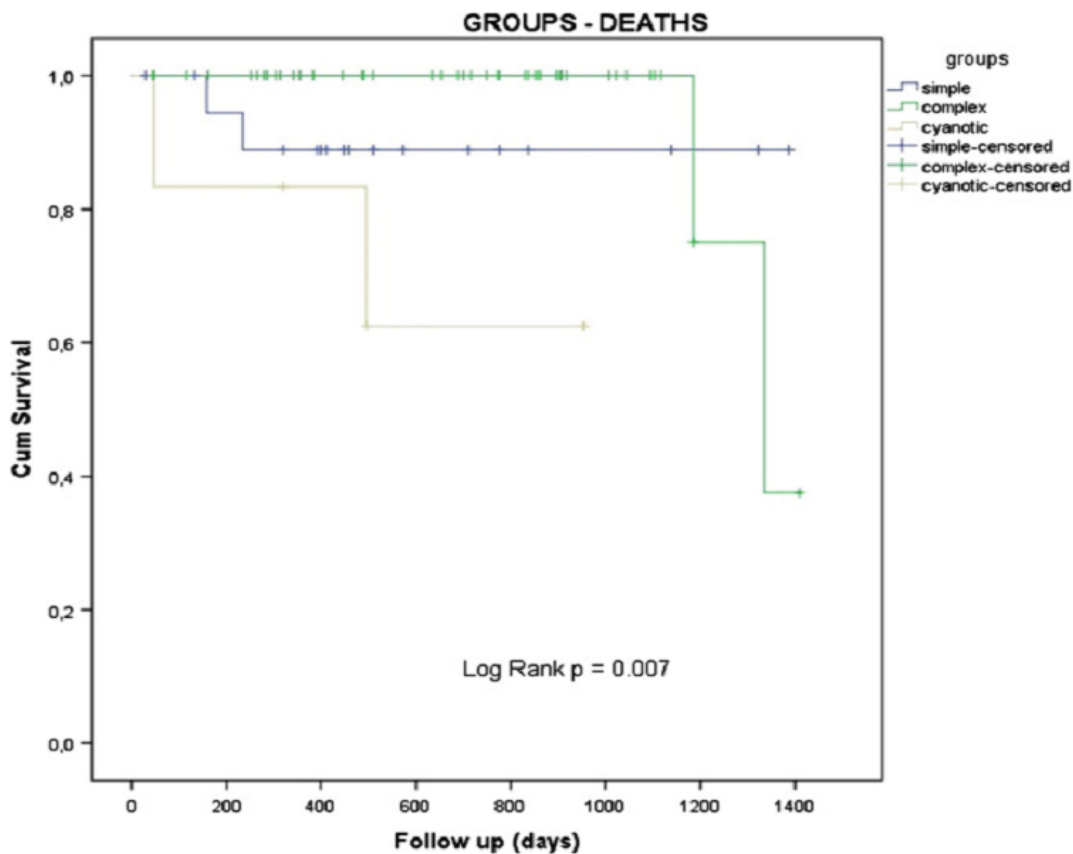
Οι τιμές της NGAL δεν διέφεραν μεταξύ των ανδρών και των γυναικών ( $p=0.114$ ) και μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ( $p=0.331$ ) ή αγωγή με  $\beta$ -αναστολείς ( $p=0.971$ ). Αντιστοίχως οι τιμές του NT-pro BNP δεν ήταν στατιστικά διαφορετικές μεταξύ ανδρών και γυναικών ( $p=0.711$ ) και μεταξύ των ομάδων των ασθενών που έλαβαν αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ( $p=0.725$ ) και των ασθενών που έλαβαν αγωγή με  $\beta$ -αναστολείς ( $p=0.078$ ).

### **3.1 Κλινικές συσχετίσεις :**

Τα επίπεδα της NGAL βρέθηκαν στατιστικά διαφορετικά μεταξύ των 3 ομάδων των ασθενών ( $\chi^2=10.457$ ,  $p = 0.005$ ). Στην υπο-ανάλυση, η διάμεση τιμή της NGAL ήταν 64.5ng/ml στην ομάδα A, 88.77ng/ml στην ομάδα B και 121ng/ml στην ομάδα Γ (ομάδα A vs. ομάδα B:  $\chi^2= 3.921$ ,  $p = 0.048$ , ομάδα B vs.ομάδα Γ:  $\chi^2= 4.35$ ,  $p = 0.037$ , ομάδα A vs. ομάδα Γ:  $\chi^2 = 8.931$ ,  $p = 0.003$ ) (Εικόνα 1)

Αντιθέτως οι τιμές του NT-proBNP δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων ( $\chi^2= 3.471$ ,  $p = 0.176$ ). Στην υπο-ανάλυση, η διάμεση τιμή του NT-proBNP στην ομάδα Α ήταν 123pg/ml, στην ομάδα Β 155pg/ml και στην ομάδα Γ 206pg/ml (ομάδα Α vs. ομάδα Β:  $\chi^2= 0.846$ ,  $p = 0.358$ , ομάδα Β vs.ομάδα Γ:  $\chi^2= 0.846$ ,  $p = 0.358$ , ομάδα Α vs. ομάδα Γ:  $\chi^2= 3.223$ , $p = 0.073$ ). Επειδή οι τιμές της NGAL και του NT-proBNP δεν παρουσίαζαν φυσιολογική κατανομή, χρησιμοποιήθηκε συσχέτιση Spearman και παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους ( $R = 0.446$ ,  $p = 0.002$ ).

Εικόνα 1 : Η διάμεση τιμή της NGAL ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των ασθενών με απλές, σύμπλοκες και κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες



### 3.2 Προγνωστικές επιπτώσεις:

Οι ασθενείς παρακολούθησαν για  $629 \pm 360$  ημέρες. Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης των ασθενών καταγράφηκαν 32 μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα. Έξι ασθενείς πέθαναν λόγω καρδιαγγειακών αιτιών, 9 υποβλήθηκαν σε επέμβαση, 7 νοσηλεύτηκαν για καρδιαγγειακούς λόγους, 4 επιδείνωσαν το λειτουργικό τους στάδιο και 6 παρουσίασαν υπερκοιλιακές ή κοιλιακές αρρυθμίες.

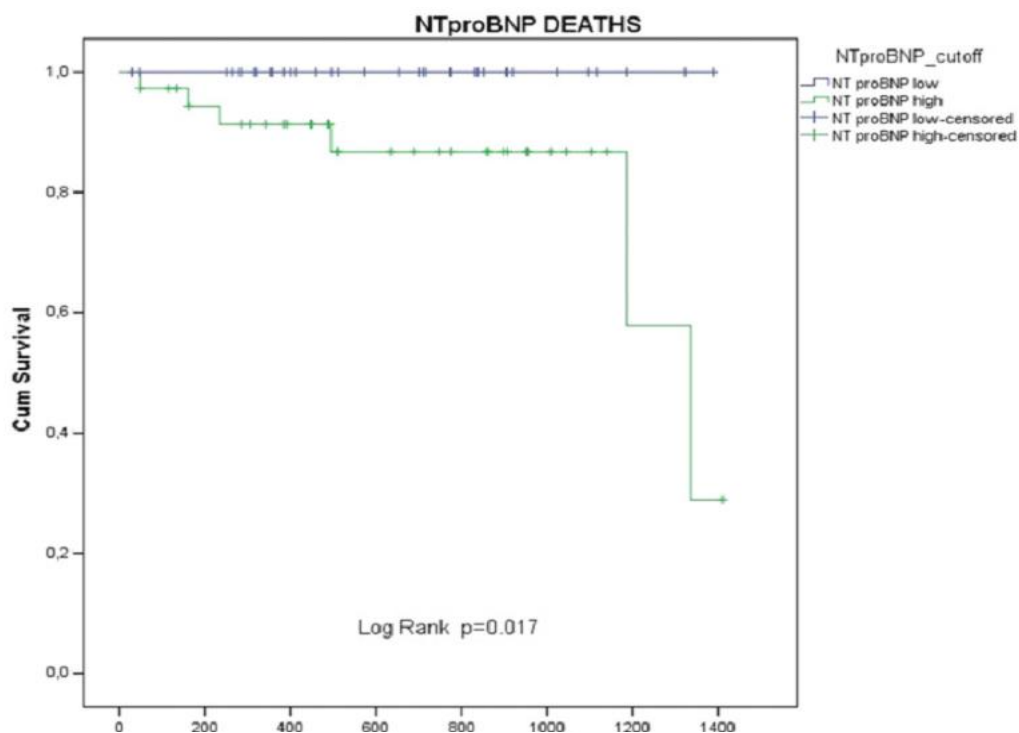
Στη μελέτη μας χρησιμοποιήθηκε μοντέλο παλινδρόμησης κινδύνου Cox proportional hazard regression για να διερευνήσουμε κατά πόσο η NGAL και το NT-proBNP θα μπορούσαν να αποτελέσουν προγνωστικούς παράγοντες για καρδιαγγειακά συμβάματα και θνητότητα σε αυτά τα άτομα. Σε μονοπαραγοντική ανάλυση τα επίπεδα του NT-proBNP στο πλάσμα αναδείχθηκαν προγνωστικός δείκτης για όλα τα καρδιαγγειακά συμβάματα (HR= 1.001, CI= 1.000–1.001, p= 0.002), αλλά και για τον καρδιαγγειακό θάνατο ξεχωριστά (HR = 1.001, CI = 1.001–1.002, p = 0.0004) (Πίνακες 3 A, 3B).

Πίνακας 3Α Μονοπαραγοντική Cox regression analysis για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα

Μεταβλητές	HR	CI		p
Αριθμός χειρουργείων	0.995	0.744	1.331	0.971
Κλάσμα εξωθήσεως	0.969	0.915	1.026	0.274
NT-proBNP	1.001	1.001	1.001	0.002
NGAL	1.001	0.991	1.012	0.854

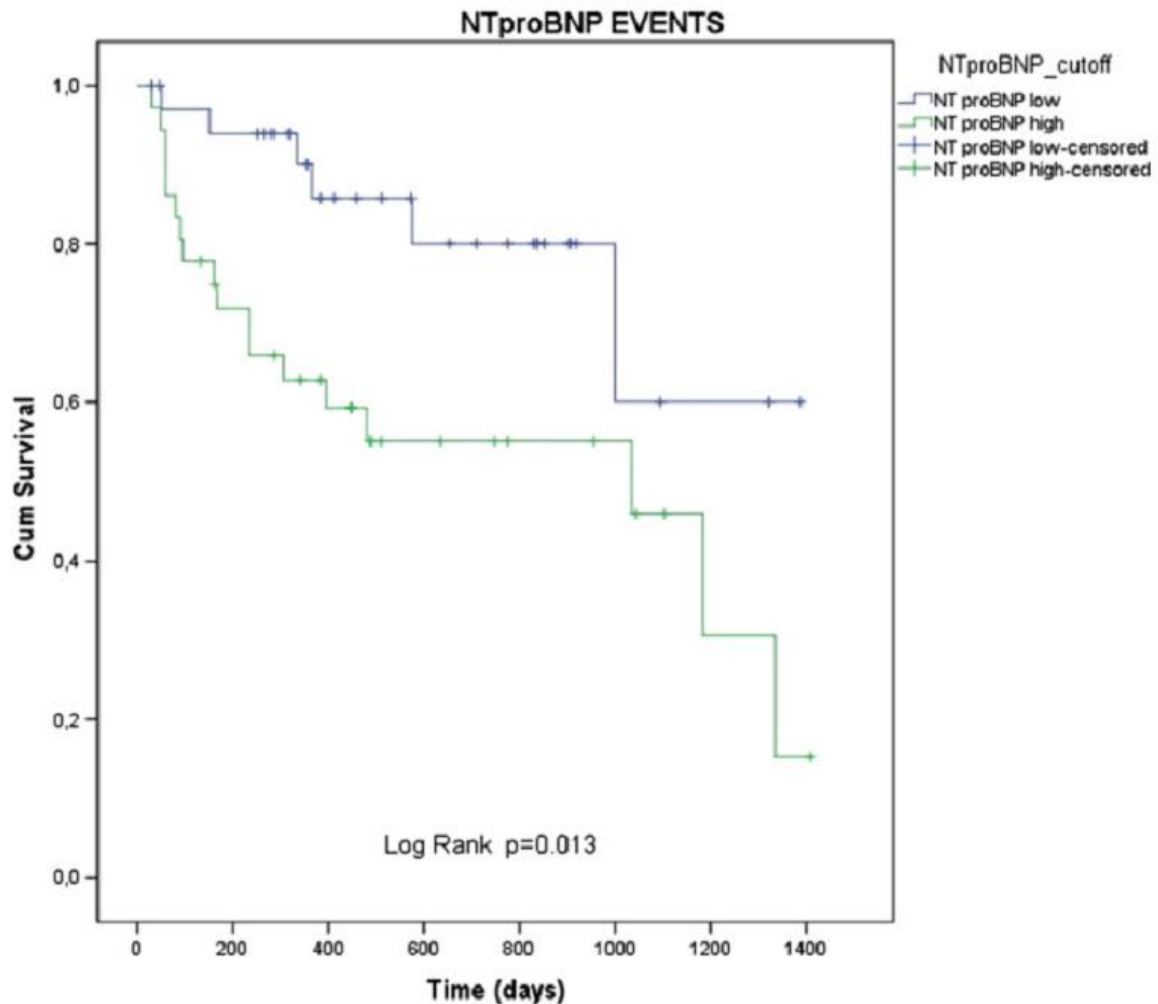
Οι καμπύλες Kaplan- Mayer για την επιβίωση ανέδειξαν πρόγνωστική αξία του NT-proBNP τόσο για θάνατο ( $p=0.017$ ) (Εικόνα 2) όσο και για τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα ( $p=0.013$ ) (Εικόνα 3) αντίστοιχα, με την κατώτερη τιμή όπως υπολογίζεται με ROC ανάλυση να ισούται με 144.4 με ευαισθησία 74.1% και ειδικότητα 60%.

Εικόνα 2 : Τιμές του NT-proBNP μεγαλύτερες από 144.4 pg/ml (κατώτερη τιμή με ROC ανάλυση) μπορούν να προβλέψουν τον θάνατο με ευαισθησία 74.1% και ειδικότητα 60%





Εικόνα 3: Τιμές του NT- pro BNP μεγαλύτερες από 144.4pg/ml (κατώτερη τιμή με ROC ανάλυση) μπορούν να προβλέψουν τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα με ευαισθησία 74.1% και ειδικότητα 60%



Σε πολυπαραγοντική ανάλυση η προγνωστική αξία του NT-proBNP αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική τόσο για θάνατο (HR = 1.001, CI = 1.001–1.002,  $p = 0.001$ ), όσο και για το σύνολο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (HR = 1.001, CI = 1.000–1.001,  $p = 0.007$ ) προσαρμοζόμενη στις τιμές NGAL (Πίνακας 3B)

Πίνακας 3B : Πολυπαραγοντική Cox regression ανάλυση για καρδιαγγειακά συμβάματα (συμπεριλαμβάνει μεταβλητές με  $p < 0.10$  στην μονοπαραγοντική ανάλυση).

Μεταβλητή	HR	CI		p
NT-proBNP	1.001	1.000	1.001	0.007

Αντίστοιχα, σε μονοπαραγοντική ανάλυση τα επίπεδα της NGAL στο πλάσμα αναδείχθηκαν προγνωστικός δείκτης για καρδιακό θάνατο (HR = 1.017, CI= 1.001–1.033,  $p = 0.037$ ) (Πίνακας 3Γ). Η προγνωστική αξία της NGAL για το καρδιαγγειακό θάνατο παρέμεινε σημαντική μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση (HR= 1.024, CI= 1.002–1.046,  $p = 0.032$ ) (Πίνακας 3Δ). Αντιθέτως η NGAL δεν αποτέλεσε στατιστικά σημαντικό προγνωστικό δείκτη για τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα στη πολυπαραγοντική ανάλυση .

Πίνακας 3Γ: Μονοπαραγοντική ανάλυση για καρδιαγγειακό θάνατο

Μεταβλητές	HR	CI		p
Αριθμός χειρουργείων	0.882	0.463	1.683	0.704
Κλάσμα εξωθήσεως	0.971	0.859	1.098	0.641
NT-proBNP	1.001	1.001	1.002	0.0004
NGAL	1.017	1.001	1.033	0.037

Στη μελέτη μας ο κίνδυνος για καρδιαγγειακό θάνατο αυξανόταν κατά 2.4% με αύξηση των τιμών της NGAL κατά μία μονάδα, ακόμη και μετά τη προσαρμογή στις τιμές του NT-proBNP. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα του NT-proBNP αποτέλεσαν ανεξάρτητο παράγοντα για καρδιαγγειακό θάνατο.

Αύξηση των τιμών του NT-proBNP κατά μία μονάδα μεταφράστηκαν στη κλινική πράξη σε αύξηση κατά 0.1% του κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο.

Πίνακας 3Δ: Πολυπαραγοντική Cox regression ανάλυση για θάνατο (περιλαμβάνει όλες τις μεταβλητές με  $p < 0.10$  στη μονοπαραγοντική ανάλυση)

Μεταβλητές	HR	CI		p
NT-proBNP	1.001	1.001	1.002	0.001
NGAL	1.024	1.002	1.046	0.032

#### 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Λαμβάνοντας υπ' όψη τη διεθνή βιβλιογραφία, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που μελέτησε και ανάδειξε ταυτόχρονα την προγνωστική αξία της NGAL και του NT-proBNP σε ενήλικες ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες. Το NT-proBNP αποδείχθηκε ισχυρός προγνωστικός δείκτης τόσο για τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα όσο και για τον καρδιαγγειακό θάνατο, ενώ η NGAL είχε ισχυρή προγνωστική αξία μόνο για τον θάνατο. Επίσης η μελέτη μας έδειξε πως τα επίπεδα της NGAL διαφέρουν στις 3 κατηγορίες ασθενών (απλές, σύμπλοκες και κυανωτικές καρδιοπάθειες). Όσο πιο απλή η συγγενής καρδιοπάθεια τόσο μικρότερες οι τιμές της NGAL στο πλάσμα.

#### ***4.1 Κλινική και Προγνωστική αξία της NGAL:***

Πρόσφατα η μελέτη GALLANT [225] ανέδειξε την προγνωστική αξία της NGAL για θάνατο και επανεισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω απορρυθμίσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε ενήλικες ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο λόγω οξείας μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας. Οι τιμές της NGAL την ημέρα εξαγωγής των ασθενών από το νοσοκομείο ήταν σαφώς υψηλότερες (μέση τιμή NGAL=134ng/ml) στην ομάδα των ασθενών που απεβίωσαν ή επανεισήχθησαν στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μετά από ένα μήνα παρακολούθησης, συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών που δεν επιδείνωσαν την κλινική τους εικόνα (μέση τιμή NGAL=84ng/ml). Σημειώνεται πως και οι 2 ομάδες των ασθενών είχαν παρόμοιες τιμές κρεατινίνης και κάθαρση κρεατινίνης, δηλαδή η διαφορά στις συγκεντρώσεις της NGAL δεν οφειλόταν σε επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία στην ομάδα των ασθενών με τα συμβάματα. Η NGAL αντιθέτως με την κρεατινίνη και την κάθαρση της κρεατινίνης αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα για θάνατο και επανεισαγωγή στο νοσοκομείο, μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση. Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η προγνωστική αξία της NGAL και του νατριουρητικού πεπτιδίου όταν συνυπολογίζονται. Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τόσο της NGAL όσο και του BNP είχαν την χειρότερη επιβίωση, ενώ οι ασθενείς με χαμηλές τιμές των βιοδεικτών είχαν τα λιγότερα συμβάματα και την καλύτερη επιβίωση. Ο συνδυασμός των υψηλών τιμών της NGAL με μειωμένα επίπεδα BNP

παρουσίασε σημαντική προγνωστική αξία. Ο αντίστροφος όμως συνδιασμός, δηλαδή μειωμένες τιμές της NGAL και αυξημένες τιμές του BNP δεν είχαν προγνωστική αξία για την επιβίωση των ασθενών. Ασθενείς με μειωμένες τιμές NGAL παρουσίασαν παρόμοια επιβίωση και κλινικά συμβάματα. Έτσι η NGAL αποτέλεσε ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη από το BNP που είναι ο καλύτερα τεκμηριωμένος προγνωστικός δείκτης στην καρδιακή ανεπάρκεια. Η μελέτη GALLANT διευρύνει την προγνωστική αξία της NGAL στην οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτως της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών [225]

Η NGAL μπορεί να έχει επίσης σημαντική αξία στην παρακολούθηση των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Σε πρόσφατη μελέτη [200], στην οποία συμμετείχαν ενενήντα ενήλικες εξωτερικοί ασθενείς άνω των 18 χρόνων, με χρόνια σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξωθήσεως (KE) < 45%, μελετήθηκε η επίπτωση της σωληναριακής καταστροφής στο νεφρό σε σχέση με τις συγκεντρώσεις της NGAL στα ούρα, η πιθανή συσχέτιση της NGAL με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) και την έκκριση αλβουμίνης στα ούρα. Οι ερευνητές παρατήρησαν αρχικά πως τα επίπεδα της NGAL στα ούρα των ασθενών με χρόνια σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια ήταν αυξημένα (70- 346  $\mu\text{g/gCr}$  με μέση τιμή 175 $\mu\text{g/gCr}$ ) συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό (6-58  $\mu\text{g/gCr}$  με μέση τιμή 37 $\mu\text{g/gCr}$ ). Ακόμη τα επίπεδα της είχαν ισχυρή συσχέτιση με τον GFR ( $r = 0,29$ ,  $p =$

0,002), την κρεατινίνη ορού ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,006$ ) και τα επίπεδα του NT-proBNP στο πλάσμα. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, προσαρμόζοντας τις τιμές της NGAL στο GFR, αυτές παρέμειναν αυξημένες. Ασθενείς με ίδια λειτουργική κατάσταση κατά NYHA και παρόμοιες τιμές αιμοσφαιρίνης είχαν παρόμοιες τιμές NGAL ανεξαρτήτως αιτιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας. Φαίνεται πως η NGAL είναι ένας πολύ καλός δείκτης πρόιμης νεφρικής βλάβης λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Στην καρδιακή ανεπάρκεια η νεφρική ανεπάρκεια οφείλεται κυρίως στην μειωμένη αιμάτωση των νεφρών που προκαλεί καταστροφή των νεφρικών σωληναρίων. Η NGAL, γρηγορότερα από την αύξηση της κρεατινίνης, προειδοποιεί για αρχόμενη νεφρική ανεπάρκεια και βοηθά στην έγκαιρη αντιμετώπιση και την πρόληψη με την προσαρμογή της θεραπείας για καρδιακή ανεπάρκεια [200].

Ενδιαφέρον παρουσιάζει μελέτη [187] που αφορούσε ασθενείς που παρουσίασαν καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) αλλά και ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μη ισχαιμικής αιτιολογίας. Στην οξεία φάση του OEM η NGAL πλάσματος είχε μεγαλύτερες τιμές στους συμπτωματικούς ασθενείς (NYHA III) και συσχετίστηκε με τα επίπεδα του NT-proBNP. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 2,7 χρόνια. Οι ασθενείς που εμφάνισαν νέο μη θανατηφόρο OEM, καρδιαγγειακό θάνατο, θάνατο άλλης αιτιολογίας ή εγκεφαλικό είχαν υψηλότερα αρχικά επίπεδα της NGAL, αναδεικνύοντας την προγνωστική της αξία. Γενικά οι ασθενείς της μελέτης

είχαν μεγαλύτερες τιμές NGAL από το γενικό πληθυσμό ανεξαρτήτως αιτιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας (ισχαιμική ή ιδιοπαθής), με τους συμπτωματικούς (NYHA III και IV) να παρουσιάζουν τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις NGAL ανάμεσα στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Αξίζει να σημειωθεί πως αυξημένα επίπεδα NGAL είχαν και οι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού < 120μmol/L). Η NGAL συσχετίστηκε ισχυρά με το NT-proBNP αλλά όχι με το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, τον καρδιακό δείκτη (cardiac index), την τελοσυστολική και τελοδιαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας. Αξιοσημείωτη είναι η συσχέτιση που βρέθηκε μεταξύ της NGAL και του ολικού αριθμού των λευκοκυττάρων και της NGAL με τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, υποδηλώνοντας πιθανή σχέση της με φλεγμονώδεις διαδικασίες. Οι ερευνητές επιβεβαίωσαν τις παρατηρήσεις τους με πειραματικά μοντέλα με ποντίκια. Ποντίκια με καρδιακή ανεπάρκεια είχαν σημαντικά αυξημένη την έκφραση της NGAL στην μη ισχαιμική περιοχή της αριστερής κοιλίας 2, 7, 28 και 64 ημέρες μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Με τη βοήθεια της ανοσοϊστοχημείας παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις NGAL στο μυοκάρδιο των ανθρώπων αλλά και των ποντικών με καρδιακή ανεπάρκεια. Στον ιστό μεταξύ ισχαιμικής και μη ισχαιμικής περιοχής στο μυοκάρδιο των ποντικών με (OEM), η NGAL βρέθηκε στα ενδοθηλιακά κύτταρα της μικροκυκλοφορίας αλλά και σε κύτταρα που διήθησαν την περιοχή, πιθανότατα λευκοκύτταρα. Η έκφραση της NGAL στα κύτταρα αυτά του

ανεπαρκούντος μυοκαρδίου ενισχύθηκε από κυτοκίνες ( ιντερλευκίνη -1β) και αντιγόνα μικροβίων ( TLR2 και TLR4 αγωνιστές) φανερώνοντας έμφυτες ανοσολογικές αντιδράσεις στην ρύθμιση των επιπέδων της NGAL. Γνωρίζοντας επίσης πως η NGAL ενώνεται απευθείας με τις μεταλλοπρωτεϊνάσες της μεσοκυττάριας ουσίας (MMP-9), αναστέλλοντας την απενεργοποίησή τους και ενισχύοντας την πρωτεολυτική τους δράση με αποτέλεσμα την αποδόμηση του κολλαγόνου και της μεσοκυττάριας ουσίας, μπορούμε να υποθέσουμε βάσιμα πως δεν είναι μόνο ένας δείκτης καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά συμμετέχει ενεργά στην παθοφυσιολογία της [187].

Οι υποθέσεις για ενεργό συμμετοχή της NGAL στην παθοφυσιολογία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και πιο συγκεκριμένα στην ανάπτυξη αναιμίας, επιβεβαιώθηκαν με μελέτη που διερεύνησε τις αιματολογικές και φλεγμονώδεις ιδιότητες της NGAL σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Η μελέτη [226] περιλάμβανε ενήλικες ασθενείς με διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας, γνωστή τουλάχιστον από τριμήνου, με σοβαρά επηρεασμένη συστολική λειτουργία της αριστερή κοιλίας (κλάσμα εξώθησεως < 35%), ποικίλης λειτουργικής καταστάσεως. Οι ασθενείς που είχαν αναιμία παρουσίασαν σαφώς υψηλότερες τιμές NGAL, συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν φυσιολογικές τιμές αιμοσφαιρίνης. Οι συγκεντρώσεις της NGAL ήταν αντιστρόφως ανάλογες των δεικτών αναιμίας ανεξαρτήτως νεφρικής λειτουργίας. Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση τα επίπεδα της NGAL στο



πλάσμα συσχετίστηκαν με την παρουσία αναιμίας ακόμη και με προσαρμογή στη νεφρική λειτουργία (eGFR) και σε δείκτες φλεγμονής όπως η hsCRP και η μυελοϋπεροξειδάση. Φαίνεται πως η NGAL ως σημαντικός παράγοντας στην ομοιόσταση του σιδήρου και στην ανάπτυξη των ερυθρών αιμοσφαιρίων συνεισφέρει στην εκδήλωση σιδηροπενικής αναιμίας. Σε πειραματικά μοντέλα με ζώα οι ερευνητές παρατήρησαν πως η NGAL εμπλέκεται στην ομοιόσταση του σιδήρου αφαιρώντας σίδηρο από την τρανσφερίνη και ανακατανέμοντας το από το ήπαρ και τον σπλήνα στα εγγύς σωληνάρια του νεφρού, προκαλώντας σιδηροπενική αναιμία. Ακόμη η NGAL ίσως να συμμετέχει στην ανάπτυξη αναιμίας σαν άμεσος αναστολέας της ωρίμανσης των ερυθρών κυττάρων [226].

Η προγνωστική αξία της NGAL συνδιαζόμενη με το NT-proBNP περιγράφηκε επίσης σε παιδιατρικούς ασθενείς μετά από επέμβαση καρδιάς. Οι προεγχειρητικές τιμές του NT-proBNP και οι μετεγχειρητικές τιμές της NGAL συσχετίστηκαν σημαντικά με χειρότερη πορεία και χειρότερα κλινικά αποτελέσματα σε παιδιά που υποβάλλονται σε εγχείρηση καρδιάς για συγγενείς καρδιοπάθειες. Συγκεκριμένα οι συγκεντρώσεις της NGAL στα ούρα 2 ώρες μετά τη καρδιοαναπνευστική παράκαμψη συσχετίστηκε ισχυρά με την εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης, ενώ τόσο τα επίπεδα του NT-proBNP όσο και της NGAL αποτέλεσαν προγνωστικούς δείκτες θνητότητας [227].

Ο πληθυσμός της μελέτης μας αποτελείται από ενήλικες σταθερούς ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες. Το σύνδρομο καρδιακής ανεπάρκειας (καρδιακές ανατομικές ανωμαλίες, περιορισμός στην ικανότητα για άσκηση, νευροορμονική ενεργοποίηση) θα μπορούσε να υπαινιχθεί στην ομάδα αυτή των ασθενών. Δεδομένου ότι οι ενήλικες ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες έχουν την καρδιακή ανωμαλία για όλη τους τη ζωή, θα μπορούσε κανείς να υποθέσει πως με την πάροδο των χρόνων θα μπορούσαν να αναπτύξουν καρδιακή ανεπάρκεια όπως συμβατικά ορίζεται. Οι εμμένουσες ανωμαλίες που σχετίζονται με υπερφόρτιση πίεσης και όγκου, οι χρόνιες ανωμαλίες στην καρδιακή ροή και τάση και όχι η απώλεια μυοκαρδιακού ιστού (έμφραγμα μυοκαρδίου) ή ενδογενείς ανωμαλίες στη λειτουργία του μυοκαρδίου που παρατηρούνται στις κληρονομικές μυοκαρδιοπάθειες είναι οι μηχανισμοί ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας στις συγγενείς καρδιοπάθειες ενηλίκων [213]. Παρόλο που η χειρουργική επιδιόρθωση των συγγενών καρδιοπαθειών έχει την δυνατότητα να βελτιώσει τις δυναμικές παραμέτρους καρδιακής λειτουργίας δεν μπορεί να αποτρέψει σε όλες τις περιπτώσεις την ανάπτυξη του συνδρόμου καρδιακής ανεπάρκειας.

Οι ασθενείς της μελέτης μας είχαν φυσιολογική ή ήπια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ( $GFR > 60 \text{ ml/min}$ ). Είναι γνωστό πως το 9% των ενηλίκων ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες που έχουν μετρίως ή σημαντικά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία παρουσιάζουν τριπλάσιο κίνδυνο για θάνατο [220]. Έτσι η

NGAL, σαν δείκτης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας θα ήταν ουσιαστικά πολύτιμη σαν προγνωστικός δείκτης μόνο στις περιπτώσεις ασθενών με φυσιολογική ή ήπια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, δηλαδή σαν τον πληθυσμό της μελέτης μας. Η παρούσα εργασία έδειξε πως η NGAL θα μπορούσε να προβλέψει τον καρδιαγγειακό θάνατο στις συγγενείς καρδιοπάθειες ενηλίκων, αλλά όχι και τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα. Η προγνωστική της αξία για τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα αυξάνεται όταν συνδιάζεται με το NT-proBNP.

#### ***4.2 Τα επίπεδα της NGAL στις διαφορετικές ομάδες ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες.***

Πολύ ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης μας αποτελούν οι διαφορετικές διάμεσες τιμές της NGAL μεταξύ των ενηλίκων ασθενών με απλές, σύμπλοκες και κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες. Οι ασθενείς με απλές συγγενείς καρδιοπάθειες, οι οποίοι δεν υποβλήθηκαν σε πολύπλοκες χειρουργικές επεμβάσεις παρουσίασαν μικρότερες τιμές NGAL, συγκρινόμενοι με τους ασθενείς με σύμπλοκες καρδιοπάθειες και πολλαπλά ή συμπλοκα χειρουργεία στο παρελθόν, αλλά και με τους ασθενείς με κυάνωση ή σύνδρομο Eisenmenger και πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Παραμένει όμως αδιευκρίνιστη η αιτία των αυξημένων τιμών της NGAL στις σύμπλοκες και κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες, αν δηλαδή είναι αποτέλεσμα άμεσης

καρδιακής βλάβης, ή αντανάκλαση της νεφρικής δυσλειτουργίας λόγω συμφόρησης, υποαιμάτωσης ή χρήσης διουρητικών.

Τα αυξημένα επίπεδα της NGAL σε κατά τ' άλλα κλινικά σταθερούς ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες υποδηλώνει την υπόθεση της παρουσίας νευροορμονικής ενεργοποίησης στην κατηγορία αυτή των ασθενών. Γι' αυτό πιστεύουμε πως βιοδείκτες όπως η NGAL και το NT-proBNP μπορούν να έχουν σημαντικό διαγνωστικό και προγνωστικό ρόλο.

### ***6.3 Κλινική και Προγνωστική αξία του NT-proBNP***

Ο κλινικός και προγνωστικός ρόλος των νατριοουρητικών πεπτιδίων, BNP και NT-proBNP, στις συγγενείς καρδιοπάθειες έχει αναδειχθεί σε πολλές μελέτες. Σε ασθενείς με χρόνια υπερφόρτωση πίεσης της δεξιάς κοιλίας τα νατριοουρητικά πεπτίδια βοηθούν στην έγκαιρη διάγνωση της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Ασυμπτωματικοί ενήλικες με μετάθεση μεγάλων αγγείων (TGA), συγγενώς διορθωμένη μετάθεση μεγάλων αγγείων (CCTGA), διορθωμένη τετραλογία Fallot (ToF) και στένωση πνευμονικής που είχαν αυξημένη πίεση στη δεξιά κοιλία ( $>35\mu\text{Hg}$  στο Doppler υπερηχοκαρδιογράφημα), τα επίπεδα των BNP και ANP στο πλάσμα συσχετίστηκαν αντιστρόφως με το κλάσμα εξώθησης της δεξιάς κοιλίας [228]. Αυξημένα επίπεδα ANP παρατηρήθηκαν επίσης στις κυανωτικές

συγγενείς καρδιοπάθειες παρά τις χαμηλές πιέσεις στον κόλπο (πίεση πληρότητας των κοιλιών). Σε μελέτη [229] με ασθενείς με κυανωτική συγγενή καρδιοπάθεια ( φυσιολογία Eisenmenger, ToF και ToF με ατρησία πνευμινικής αρτηρίας) η μέση τιμή του proANP και proBNP πλάσματος ήταν αυξημένη κατά 4 και 12 φορές αντίστοιχα συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Παρόλο που οι κυανωτικοί ασθενείς είχαν 8% λιγότερο ολικό ύδωρ σώματος και κατ' επέκταση μειωμένο όγκο πλάσματος είχαν αυξημένες συγκεντρώσεις νατριοουρητικών πεπτιδίων. Ο μειωμένος όγκος πλάσματος ίσως συμβάλλει στις μειωμένες πιέσεις πλήρωσης των κοιλιών, στον ελαττωμένο όγκο παλμού και καρδιακή παροχή και τελικά στην υπεργλοιότητα του αίματος. Η μειωμένη καρδιακή παροχή στους κυανωτικούς ασθενείς οφείλεται στο μειωμένο όγκο αίματος και όχι στη δυσλειτουργία των κοιλιών η οποία είναι η κύρια αιτία μειωμένης καρδιακής παροχής στην καρδιακή ανεπάρκεια [229].

Η αξία των νατριοουρητικών πεπτιδίων στην παρακολούθηση και εκτίμηση της κλινικής κατάστασης των ασθενών μελετήθηκε και αναδείχθηκε επίσης σε συγκεκριμένες μορφές συγγενών καρδιοπαθειών, όπως η μονήρης κοιλία. Τα παιδιά με μονήρη κοιλία εμφανίζουν συχνότερα καρδιακή ανεπάρκεια λόγω αυξημένου καρδιακού έργου και μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας. Η έγκαιρη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας με τη βοήθεια βιοδεικτών ήταν ο στόχος μελέτης [230] που πραγματοποιήθηκε στο παιδιατρικό κέντρο UCSF. Αξιολογήθηκε η χρησιμότητα του BNP πλάσματος, της ET-1, της υψηλής

ευαισθησίας CRP και της καρδιακής τροπονίνης I στη διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας σε παιδιά με μονήρη κοιλία. Μόνο τα επίπεδα BNP πλάσματος συσχετίστηκαν στατιστικά με τη σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας. Διπλασιασμός στη τιμή του BNP ισοδυναμούσε με χειρότερη κλινική εικόνα καρδιακής ανεπάρκειας όπως περιγράφεται από την κλίμακα Ross. Τιμές BNP πλάσματος  $\geq 30$  pg/ml είχαν μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα για διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας [230]. Τα επίπεδα των νατριοουρητικών πεπτιδίων και πιο συγκεκριμένα του NT-proBNP στο πλάσμα των ασθενών με παθοφυσιολογία μονήρης κοιλίας φαίνεται να εξαρτώνται από τον τύπο της εγχείρησης Fontan που επιλέχθηκε. Ασθενείς με κολποπνευμονική σύνδεση (Atrio-pulmonary Connection) παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές NT-proBNP συγκριτικά με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με την νεότερη τεχνική της ολικής σύνδεσης κοίλων φλεβών - πνευμονικής (Total Cavopulmonary Connection-TCPC). Φαίνεται πως στις παλαιότερες τεχνικές Fontan ο περισσότερος κολπικός ιστός που συμμετέχει στην κυκλοφορία Fontan οδηγεί σε μεγαλύτερη τάση του κολπικού τοιχώματος και αυξημένη έκκριση νατριοουρητικών πεπτιδίων από τα κολπικά μυοκύτταρα. Αντιθέτως ασθενείς με TCPC μπορεί να εμφανίζουν φυσιολογικές τιμές νατριοουρητικών πεπτιδίων ακόμη και 15 χρόνια μετά την εγχείρηση. Στην περίπτωση όμως που παρατηρηθούν αυξημένες τιμές NT-proBNP στο πλάσμα των ασθενών με επιδιόρθωση TCPC, αυτές έχουν κλινική σημασία γιατί συσχετίζονται με την λειτουργικότητα της κοιλίας αλλά και την ανεπάρκεια της κολποκοιλιακής

βαλβίδας [231]. Τα επίπεδα των νατριοουρητικών πεπτιδίων μπορούν λοιπόν, να μας προσφέρουν χρήσιμες πληροφορίες για την κλινική κατάσταση των ασθενών με μονήρη κοιλία, ειδικά των ασθενών με εγχείρηση επιδιόρθωσης TCPC.

Τα νατριοουρητικά πεπτίδια μελετήθηκαν και στην ομάδα των ενήλικων ασθενών με τετραλογία Fallot. Η ToF είναι η πιο συχνή αιτία κυανωτικής συγγενούς καρδιοπάθειας στους ενήλικες. Οι ενήλικες ασθενείς με χειρουργικά επιδιορθωμένη ToF συχνά παρουσιάζουν χρόνια υπερφόρτιση πίεσης της δεξιάς κοιλίας λόγω εμμένουσας στένωσης της πνευμονικής αρτηρίας και του χώρου εξόδου της και χρόνια υπερφόρτωση όγκου και διάταση της δεξιάς κοιλίας λόγω ανεπάρκειας της πνευμονικής βαλβίδας. Οι αιμοδυναμικές αυτές διαταραχές συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας, έχουν σημαντική επίπτωση στη θνητότητα και θνησιμότητα και διεγείρουν την νευροορμονική ενεργοποίηση. Οι ασθενείς με ToF έχουν αυξημένα επίπεδα NT-proBNP και ET-1. Τα επίπεδα του NT-proBNP στο πλάσμα συσχετίστηκαν με την ικανότητα προς άσκηση όπως ποσοτικοποιείται από τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου στην καρδιοαναπνευστική κόπωση, την τελοδιαστολική διάμετρο της δεξιάς κοιλίας και την πίεση της δεξιάς κοιλίας όπως υπολογίζεται υπερηχογραφικά από την μέγιστη ταχύτητα της ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας. Ασθενείς με μετρίου και σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας είχαν υψηλότερες τιμές NT-proBNP και ET-1

συγκριτικά με τους ασθενείς με ήπια ανεπάρκεια της πνευμονικής. Η νευροορμονική ενεργοποίηση και τα επίπεδα του NT-proBNP λοιπόν, σε ασθενείς με χειρουργικά επιδιορθωμένη ToF μας βοηθούν να αξιολογήσουμε καλύτερα την κλινική κατάσταση τους, μας δίνουν πληροφορίες για το αιμοδυναμικό τους προφίλ [232].

Ερευνητές από την Πολωνία [233] μελέτησαν πιο αναλυτικά την σχέση του νατριοουρητικού πεπτιδίου και της καρδιακής απόδοσης, όπως ορίζεται από παραμέτρους της καρδιοαναπνευστικής κόπωσης. Η μελέτη συμπεριλάμβανε 265 ενήλικες ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια, εκ των οποίων 72 είχαν χειρουργημένη στένωση ισθμού αορτής, 62 χειρουργικά επιδιορθωμένη ToF, 28 ανωμαλία Epstein, 26 μεσοκολπική επικοινωνία, 24 σύνδρομο Eisenmenger, 20 σύμπλοκες συγγενείς κυανωτικές καρδιοπάθειες, 11 CCTGA, 14 με TGA και εγχείρηση Senning, 8 μονήρη κοιλία, και εγχείρηση Fontan. Στην ομάδα των συγγενών καρδιοπαθειών παρατηρήθηκαν σημαντικά μικρότερες τιμές  $MVO_2max$  και  $MVO_2max\%$  συγκριτικά με υγιή άτομα γεγονός που υποδηλώνει μειωμένη ικανότητα άσκησης. Η υποομάδα των ασθενών με σύνδρομο Eisenmenger είχε την μικρότερη αντοχή στην κόπωση συγκριτικά με τις υπόλοιπες υποομάδες. Τα επίπεδα του BNP στο πλάσμα ήταν αυξημένα στην ομάδα των συγγενών καρδιοπαθειών, με την υποομάδα της χειρουργικά επιδιορθωμένης στένωσης της αορτής και την υποομάδα των σύμπλοκων κυανωτικών καρδιοπαθειών να έχουν τα χαμηλότερα και υψηλότερα επίπεδα



BNP αντίστοιχα. Το επίπεδα του BNP συσχετίστηκαν με τη λειτουργική κατάσταση κατά NYHA, όπως ακριβώς συμβαίνει και στους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Όσο αφορά τη σχέση των συγκεντρώσεων του BNP και των παραμέτρων της καρδιοαναπνευστικής κόπωσης, οι συγκεντρώσεις του BNP συσχετίστηκαν αντιστρόφως ανάλογα με δείκτες μειωμένης ικανότητας για μέγιστη άσκηση ( $MVO_2max$ ,  $MVO_2max\%$ ), με δείκτες μειωμένης ελαστικότητας των πνευμόνων (FVC) και με δείκτες απόφραξης των πνευμόνων (όγκος εισπνεόμενου αέρα σ'ένα δευτερόλεπτο – FEV1). Επίσης συσχετίστηκαν ανάλογα με την καμπύλη αερισμού προς διοξείδιο του άνθρακα ( $VE/VCO_2$ ). Άτομα με αυξημένη  $VE/VCO_2$ , δηλαδή ασθενείς με αυξημένη αντίδραση του αναπνευστικού συστήματος στην άσκηση παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα νατριοουρητικού πεπτιδίου. Η μελέτη αυτή μας απέδειξε πως το BNP μας δίνει πληροφορίες όχι μόνο για τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών με συγγενή καρδιοπάθεια αλλά και για την ικανότητα τους προς άσκηση [233].

Η κλινική σημασία του NT-proBNP για τους ενήλικες ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες αναδείχθηκε επίσης από πρόσφατη μελέτη [234] που περιλάμβανε μεγάλο εύρος συγγενών καρδιοπαθειών. Επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα της προηγούμενης μελέτης από την Πολωνία, ασθενείς με πιο σύμπλοκες συγγενείς καρδιοπάθειες, όπως ασθενείς με συστηματική δεξιά κοιλία και ασθενείς με κυκλοφορία Fontan παρουσίασαν τα υψηλότερα επίπεδα

NT-proBNP στο πλάσμα. Αντιθέτως ασθενείς με λιγότερο σύμπλοκες συγγενείς καρδιοπάθειες, όπως ασθενείς με στένωση ισθμού αορτής παρουσίασαν μικρότερες τιμές NT-proBNP. Η μελέτη αυτή ανέδειξε επίσης την συσχέτιση των νατριοουρητικών πεπτιδίων και των κολπικών ταχυκαρδιών. Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ή κολπικό πτερυγισμό εμφάνισαν μεγαλύτερες τιμές NT-proBNP. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι κολπικές αυτές αρρυθμίες αυξάνουν τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατο, το NT-proBNP θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν προγνωστικός δείκτης θνητότητας αλλά και εγκεφαλικού σε ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες. Επιπλέον, σε ασθενείς με επιδιορθωμένη τετραλογία Fallot και σε ασθενείς με συστηματική δεξιά παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ νατριοουρητικού πεπτιδίου και εύρος του QRS στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Η παρατήρηση αυτή αποκτά ιδιαίτερη αξία γιατί η διεύρυνση του QRS αποτελεί προγνωστικό δείκτη θνητότητας σε ασθενείς με επιδιορθωμένη ToF. Ακόμη το NT-proBNP συσχετίστηκε με υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες λειτουργικότητας τόσο σε αριστερή όσο και σε δεξιά συστηματική κοιλία. Σε επιδιορθωμένη τετραλογία Fallot, τα αυξημένα επίπεδα NT-proBNP συσχετίστηκαν αντιστρόφως με το κλάσμα εξωθήσεως καθώς και με την επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, ενώ σε συγγενείς καρδιοπάθειες με δεξιά συστηματική κοιλία το NT-proBNP συσχετίστηκε με τη διάταση της δεξιάς κοιλίας και την επιδείνωση της λειτουργικότητας της. Τα νατριοουρητικά πεπτίδια θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν λοιπόν σαν δείκτες έγκαιρης διάγνωσης

επιδείνωσης της λειτουργίας της συστηματικής κοιλίας, οδηγώντας γρηγορότερα τους ασθενείς σε διορθωτική παρέμβαση, πριν η επιδείνωση της κλινικής τους κατάστασης γίνει μη αναστρέψιμη. Ακόμη τα νατριοουρητικά πεπτιδία συσχετίστηκαν με τον μέγεθος του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με συγγενή στένωση αορτικής βαλβίδας και στένωση ισθμού αορτής. Γνωρίζοντας πως το μέγεθος του αριστερού κόλπου και γενικότερα η αναδιομόρφωση του σε ασθενείς με επίκτητη στένωση αορτικής βαλβίδας αποτελεί προγνωστικό δείκτη αυξημένης θνητότητας, τα επίπεδα του νατριοουρητικού επιπέδου θα μπορούσαν να εντοπίσουν γρήγορα τους ασθενείς με στένωση αορτικής βαλβίδας ή ισθμού αορτής με αυξημένου κινδύνου [234]. Σε παλαιότερη μελέτη [235], τα επίπεδα του νατριοουρητικού πεπτιδίου στο πλάσμα των ασθενών με συγγενή καρδιοπάθεια συσχίστηκαν επίσης με τον δείκτη μυοκαρδιακής απόδοσης της δεξιάς κοιλίας (Myocardial Performance Index). Η δεξιά κοιλία των σύμπλοκων συγγενών καρδιοπαθειών εκτιμάται δύσκολα με τις κλασικές μεθόδους όπως το κλάσμα εξωθήσεως. Γι' αυτό το λόγο, η προσθήκη του BNP αλλά και του Tei Index στον αλγόριθμο εκτιμήσεως της δεξιάς κοιλίας ίσως διευκολύνει την έγκαιρη διάγνωση της δυσλειτουργίας της [235].

Η αξία των νατριοουρητικών πεπτιδίων μελετήθηκε επίσης στην υποομάδα των ασθενών με συγγενή καρδιοπάθεια και πνευμονική υπέρταση. Σύμφωνα με μια πρόσφατη ανασκόπηση [236] τα επίπεδα των νατριοουρητικών πεπτιδίων είναι αυξημένα στους ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες. Η αύξηση αυτή δεν

σχετίζεται με το είδος της συγγενούς καρδιοπάθειας, αν είναι δηλαδή απλή ή σύμπλοκη, διορθωμένη, μερικώς διορθωμένη ή αδιόρθωτη. Σημειώνεται πως οι ασθενείς με φυσιολογία Eisenmenger παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές νατριοουρητικών πεπτιδίων. Τα νατριοουρητικά πεπτίδια θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση των ασθενών με συγγενή καρδιοπάθεια και πνευμονική υπέρταση γιατί συσχετίστηκαν σημαντικά με αιμοδυναμικές παραμέτρους της υποκείμενης πνευμονικής υπέρτασης. Πιο συγκεκριμένα, σε ασθενείς μεσοκολπική επικοινωνία και πνευμονική υπέρταση το BNP από την πνευμονική αρτηρία συσχετίστηκε με τη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, ενώ το φλεβικό BNP συσχετίστηκε επιπλέον με τις πνευμονικές αντιστάσεις. Παρομοίως, σε παιδιά με μεσοκοιλιακή επικοινωνία τα επίπεδα του BNP στο πλάσμα παρουσίασαν αρνητική συσχέτιση με τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις. Σε ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger οι συγκεντρώσεις BNP συσχετίστηκαν τόσο με αιμοδυναμικές παραμέτρους όπως ο λόγος της πνευμονικής προς τη συστηματική κυκλοφορία (Qp:Qs), όσο και με λειτουργικές παραμέτρους όπως η βλεπτη δοκιμασία βάρδισης [236]. Επίσης τα επίπεδα του BNP αναδείχθηκαν ισχυρός προγνωστικός δείκτης θνητότητας και νοσηλείας. Ασθενείς με παθοφυσιολογία Eisenmenger και αρχικές μετρήσεις BNP στο πλάσμα > 140pg/ml παρουσίασαν 4.6 φορές μεγαλύτερη θνητότητα συγκριτικά με τους ασθενείς με μικρότερες τιμές νατριοουρητικού πεπτιδίου. Στην υποομάδα των ασθενών με σύνδρομο Down και παθοφυσιολογία Eisenmenger ο κίνδυνος αυτός ήταν ακόμη μεγαλύτερος [237]. Σε άλλη μελέτη

τιμές BNP>140 pg/ml μεταφράστηκαν σε αύξηση κατά 4.62 φορές του κινδύνου για θάνατο ή νοσηλεία λόγω καρδιαγγειακών αιτιών σε ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger [238]. Αξιοσημείωτα είναι και τα αποτελέσματα της μελέτης REVEAL [239], που συνέκρινε ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια και πνευμονική υπέρταση και ασθενείς με ιδιοπαθή ή κληρονομική πνευμονική υπέρταση, 4 χρόνια μετά την ένταξη τους στη μελέτη ή 7 χρόνια μετά τη διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης. Οι ασθενείς με πνευμονική υπέρταση λόγω συγγενούς καρδιοπάθειας είχαν καλύτερη επιβίωση συγκριτικά με τις 2 άλλες ομάδες. Προγνωστικοί δείκτες καλύτερης επιβίωσης αναδείχθηκαν η μεγαλύτερη απόσταση στην βλεπτη δοκιμασία βαδίσσεως, η μικρότερη μέση πίεση του δεξιού κόλπου, τα μειωμένα επίπεδα του BNP στο πλάσμα και η παρουσία αγγειοαντιδραστικότητας. Πιο συγκεκριμένα, τιμές του BNP στο πλάσμα <50pg/ml συσχετίστηκαν ισχυρά με καλύτερη επιβίωση στα 4 χρόνια παρακολούθησης στους 353 ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια και πνευμονική υπέρταση [239]. Συνοψίζοντας, τα νατριοουρητικά πεπτιδία αποδεικνύονται χρήσιμοι δείκτες για την παρακολούθηση και πρόγνωση των ασθενών με πνευμονική υπέρταση λόγω συγγενούς καρδιοπάθειας.

Η προγνωστική αξία των νατριοουρητικών πεπτιδίων (ANP και BNP) αναδείχθηκε σε 49 ενήλικες συμπτωματικούς ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν με μέσο χρόνο παρακολούθησης 7,9 χρόνια, στο τμήμα συγγενών καρδιοπαθειών ενηλίκων

στο Royal Brompton Hospital. Τα επίπεδα τόσο του BNP όσο και του ANP στο αίμα αποδείχθηκαν ισχυροί προγνωστικοί δείκτες θνητότητας. Τιμές του BNP >78 pg/ml είχαν 100% ευαισθησία και 76,3% ειδικότητα στην πρόγνωση θανάτου. Αντίστοιχα τιμές του ANP >146 pg/ml είχαν 72,7% ευαισθησία και 94,7% ειδικότητα για την πρόγνωση θανάτου. Παρά την ετερογένεια στην ανατομία αλλά και στη παθοφυσιολογία των μορφών των συγγενών καρδιοπαθειών που μελετήθηκαν, η νευροορμονική ενεργοποίηση και συγκεκριμένα τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων μπορούν να συνεισφέρουν στην διαστρωμάτωση κινδύνου στους ενήλικες ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια [240].

Η μελέτη μας επιβεβαίωσε τη προγνωστική αξία του NT-proBNP όσο αφορά τη θνητότητα και τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα στην ομάδα των ενήλικων ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες. Η προσθήκη της NGAL δεν μετέβαλε την προγνωστική αυτή αξία.

Τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων μπορεί να χρησιμοποιηθούν επίσης για την καλύτερη καθοδήγηση και έλεγχο της θεραπείας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μελέτη [241] που αφορούσε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η θεραπεία που σκόπευε σε μείωση των συγκεντρώσεων των νατριουρητικών πεπτιδίων σε επίπεδα μικρότερα από τα επίπεδα με σημαντική προγνωστική αξία συνέβαλε στην πιο επιθετική περίθαλψη των ασθενών και σε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα [241].

Όσο αφορά την αγωγή της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες τα δεδομένα είναι αντιφατικά. Σε πρόσφατη διπλή τυφλή μελέτη η αγωγή με βαλσαρτάνη απέτυχε να προσφέρει οποιοδήποτε κλινικό όφελος σε ασθενείς με συστηματική δεξιά κοιλία (συγγενώς διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων ή πλήρης μετάθεση των μεγάλων αγγείων μετά από εγχείρηση Mustard και Senning), παρόλο που οι όγκοι και η μάζα της συστηματικής δεξιάς κοιλίας ήταν μικρότεροι μετά από τρία χρόνια παρακολούθησης στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν αγωγή με βαλσαρτάνη [242].

Ελάχιστα είναι τα δεδομένα που αφορούν την βέλτιστη θεραπευτική αγωγή στις διάφορες ομάδες των ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες. Παρόλο που η θεραπεία των ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες βασίζεται σε κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν τον γενικό πληθυσμό, στοχευμένες θεραπευτικές επιλογές όπως ο καρδιακός επανασυγχρονισμός και η αγωγή για αρτηριακή πνευμονική υπέρταση μπορούν να εφαρμοστούν νωρίτερα. Τα επίπεδα του BNP έχουν αξία όχι μόνο στην πρόγνωση αλλά και στον έλεγχο απόδοσης των θεραπειών αυτών. Οι στοχευμένες θεραπείες μειώνουν τα επίπεδα των νατριοουρητικών πεπτιδίων στην ομάδα των ενήλικων ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες. Αντιθέτως τα επίπεδα των νατριοουρητικών πεπτιδίων παραμένουν σταθερά ή αυξάνονται σε περίπτωση που δεν εφαρμόζονται στοχευμένες θεραπείες [242].

Η έγκαιρη διάγνωση των ασθενών υψηλού κινδύνου για θάνατο ή νοσηρότητα είναι πολύ σημαντική στις συγγενείς καρδιοπάθειες. Στη μελέτη μας τα επίπεδα του NT-proBNP συσχετίστηκαν ισχυρά με τις τιμές της NGAL και αναδείχθηκαν ισχυρός προγνωστικός δείκτης για θνητότητα και μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα. Η προγνωστική αξία του NT-proBNP για τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα παρέμεινε σημαντική σε συνδιασμό με την NGAL.

#### ***6.4 Περιορισμοί***

Ο μικρός αριθμός των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη μας αποτελεί τον κύριο περιορισμό της. Όλοι ήταν διαδοχικοί σταθεροί ασθενείς με φυσιολογική ή ελαφρώς επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Η ετερογένεια στον πληθυσμό των ασθενών αποτελεί ακόμη ένα περιορισμό. Στη μελέτη μας συμμετείχαν ασθενείς με ένα ευρύ φάσμα συγγενών καρδιοπαθειών εκτεινόμενο από τα απλά μεσοκοιλιακά ελλείμματα μέχρι τις σύμπλοκες κυανωτικές καρδιοπάθειες. Παρ' όλα αυτά ο πληθυσμός της μελέτης μας αποτελεί αντιπροσωπευτικό δείγμα ενήλικων ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες που προσέρχονται σαν εξωτερικοί ασθενείς σε ένα ιατρείο συγγενών καρδιοπαθειών. Επιπλέον, παρά το ευρύ φάσμα της υποκείμενης καρδιακής ανατομίας, πολλοί διαφορετικοί τύποι συγγενών καρδιοπαθειών μοιράζονται μεταξύ τους αλλά και με την επίκτητη καρδιακή ανεπάρκεια



σημαντικά χαρακτηριστικά όπως παθοφυσιολογία, συμπτώματα και κλινική πορεία.

### **6.5 Συμπέρασμα**

Η μελέτη μας ανέδειξε την προγνωστική αξία του NT-proBNP πλάσματος για καρδιαγγειακό θάνατο και μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ενήλικες ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες και φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Διερεύνησε επίσης την αξία της NGAL στις συγγενείς καρδιοπάθειες ενηλίκων. Οι τιμές της NGAL στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες σε ασθενείς με απλές συγγενείς καρδιοπάθειες συγκριτικά με τους ασθενείς με σύμπλοκες και κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες. Επίσης οι τιμές της NGAL συσχετίστηκαν με τα επίπεδα του NT-proBNP στο πλάσμα και αποτέλεσαν προγνωστικό δείκτη για θάνατο, αλλά όχι για καρδιαγγειακά συμβάματα σε αυτή τη μικρή ομάδα ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες.

**Βιβλιογραφία :**

1. Marelli, A.J., et al., *Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution*. *Circulation*, 2007. **115**(2): p. 163-72.
2. Botto, L.D., A. Correa, and J.D. Erickson, *Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects*. *Pediatrics*, 2001. **107**(3): p. E32.
3. Cooper, W.O., et al., *Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(23): p. 2443-51.
4. Khairy, P., et al., *Changing mortality in congenital heart disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **56**(14): p. 1149-57.
5. Moons, P., et al., *Delivery of care for adult patients with congenital heart disease in Europe: results from the Euro Heart Survey*. *Eur Heart J*, 2006. **27**(11): p. 1324-30.
6. Opotowsky, A.R., O.K. Siddiqi, and G.D. Webb, *Trends in hospitalizations for adults with congenital heart disease in the U.S*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(5): p. 460-7.
7. Schocken, D.D., et al., *Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group*. *Circulation*, 2008. **117**(19): p. 2544-65.
8. McMurray, J.J. and S. Stewart, *Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure*. *Heart*, 2000. **83**(5): p. 596-602.
9. Warnes, C.A., et al., *ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of adults with congenital heart disease)*. *Circulation*, 2008. **118**(23): p. 2395-451.
10. Trojnarska, O., *Heart failure in the adult patient with congenital heart disease*. *Cardiol J*, 2007. **14**(2): p. 127-36.
11. Kirjavainen, M., J.M. Happonen, and I. Louhimo, *Late results of Senning operation*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999. **117**(3): p. 488-95.
12. Piran, S., et al., *Heart failure and ventricular dysfunction in patients with single or systemic right ventricles*. *Circulation*, 2002. **105**(10): p. 1189-94.
13. Beauchesne, L.M., et al., *Outcome of the unoperated adult who presents with congenitally corrected transposition of the great arteries*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **40**(2): p. 285-90.
14. Graham, T.P., Jr., et al., *Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multi-institutional study*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **36**(1): p. 255-61.
15. Salehian, O., et al., *Assessment of systemic right ventricular function in patients with transposition of the great arteries using the myocardial performance index: comparison with cardiac magnetic resonance imaging*. *Circulation*, 2004. **110**(20): p. 3229-33.
16. Eicken, A., et al., *Hearts late after fontan operation have normal mass, normal volume, and reduced systolic function: a magnetic resonance imaging study*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **42**(6): p. 1061-5.
17. Senzaki, H., et al., *Ventricular afterload and ventricular work in fontan circulation: comparison with normal two-ventricle circulation and single-ventricle circulation with blalock-taussig shunts*. *Circulation*, 2002. **105**(24): p. 2885-92.
18. Weber, K.T. and C.G. Brilla, *Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system*. *Circulation*, 1991. **83**(6): p. 1849-65.
19. Fishberger, S.B., et al., *Factors that influence the development of atrial flutter after the Fontan operation*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997. **113**(1): p. 80-6.
20. Walsh, E.P., et al., *Late results in patients with tetralogy of Fallot repaired during infancy*. *Circulation*, 1988. **77**(5): p. 1062-7.
21. Sietsema, K.E., *Cyanotic congenital heart disease: dynamics of oxygen uptake and ventilation during exercise*. *J Am Coll Cardiol*, 1991. **18**(2): p. 322-3.
22. Walker, R.E., et al., *Evidence of adverse ventricular interdependence in patients with atrial septal defects*. *Am J Cardiol*, 2004. **93**(11): p. 1374-7, A6.

23. Hunt, S.A., *ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure)*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(6): p. e1-82.
24. Braunwald, E., *Biomarkers in heart failure*. N Engl J Med, 2008. **358**(20): p. 2148-59.
25. Tang, W.H., et al., *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure*. Clin Biochem, 2008. **41**(4-5): p. 210-21.
26. Triposkiadis, F., et al., *The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(19): p. 1747-62.
27. Hasking, G.J., et al., *Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity*. Circulation, 1986. **73**(4): p. 615-21.
28. Anand, I.S., et al., *Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)*. Circulation, 2003. **107**(9): p. 1278-83.
29. Swedberg, K., et al., *Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality*. CONSENSUS Trial Study Group. Circulation, 1990. **82**(5): p. 1730-6.
30. Benedict, C.R., et al., *Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction*. SOLVD Investigators. Circulation, 1996. **94**(4): p. 690-7.
31. Tsutamoto, T., et al., *Transcardiac increase in norepinephrine and prognosis in patients with chronic heart failure*. Eur J Heart Fail, 2008. **10**(12): p. 1208-14.
32. Zolk, O., et al., *Expression of endothelin-1, endothelin-converting enzyme, and endothelin receptors in chronic heart failure*. Circulation, 1999. **99**(16): p. 2118-23.
33. Blum, A., *Heart failure--new insights*. Isr Med Assoc J, 2009. **11**(2): p. 105-11.
34. Berger, R., et al., *Effects of endothelin a receptor blockade on endothelial function in patients with chronic heart failure*. Circulation, 2001. **103**(7): p. 981-6.
35. McMurray, J.J., et al., *Plasma endothelin in chronic heart failure*. Circulation, 1992. **85**(4): p. 1374-9.
36. Moraes, D.L., W.S. Colucci, and M.M. Givertz, *Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management*. Circulation, 2000. **102**(14): p. 1718-23.
37. Hulsmann, M., et al., *Value of cardiopulmonary exercise testing and big endothelin plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(6): p. 1695-700.
38. Teerlink, J.R., et al., *Role of endothelin in the maintenance of blood pressure in conscious rats with chronic heart failure. Acute effects of the endothelin receptor antagonist Ro 47-0203 (bosentan)*. Circulation, 1994. **90**(5): p. 2510-8.
39. Neuhold, S., et al., *Prognostic value of emerging neurohormones in chronic heart failure during optimization of heart failure-specific therapy*. Clin Chem, 2010. **56**(1): p. 121-6.
40. Rubin, L.J., et al., *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2002. **346**(12): p. 896-903.
41. Francis, G.S., et al., *Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)*. Circulation, 1990. **82**(5): p. 1724-9.
42. Xia, H. and E. Lazartigues, *Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions*. J Neurochem, 2008. **107**(6): p. 1482-94.
43. Yusuf, S., et al., *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. N Engl J Med, 2000. **342**(3): p. 145-53.
44. Keidar, S., M. Kaplan, and A. Gamliel-Lazarovich, *ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7)*. Cardiovasc Res, 2007. **73**(3): p. 463-9.

45. Kawano, H., et al., *Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts*. *Circulation*, 2000. **101**(10): p. 1130-7.
46. Zhong, J., et al., *Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction*. *Circulation*, 2010. **122**(7): p. 717-28, 18 p following 728.
47. Epelman, S., et al., *Detection of soluble angiotensin-converting enzyme 2 in heart failure: insights into the endogenous counter-regulatory pathway of the renin-angiotensin-aldosterone system*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **52**(9): p. 750-4.
48. Talwar, S., et al., *Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy, and left ventricular systolic dysfunction on plasma N terminal proBNP*. *Heart*, 2000. **83**(3): p. 278-82.
49. Vesely, D.L., *Natriuretic peptides and acute renal failure*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003. **285**(2): p. F167-77.
50. Redfield, M.M., et al., *Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **40**(5): p. 976-82.
51. Loke, I., et al., *Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate*. *Eur J Heart Fail*, 2003. **5**(5): p. 599-606.
52. Anwaruddin, S., et al., *Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **47**(1): p. 91-7.
53. Kato, K., et al., *Serum concentrations of BNP and ANP in patients with thyrotoxicosis*. *Endocr J*, 2009. **56**(1): p. 17-27.
54. Ertugrul, D.T., et al., *Decreasing brain natriuretic peptide levels after treatment for hyperthyroidism*. *Endocr J*, 2009. **56**(9): p. 1043-8.
55. Ralli, S., T.B. Horwich, and G.C. Fonarow, *Relationship between anemia, cardiac troponin I, and B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with advanced heart failure*. *Am Heart J*, 2005. **150**(6): p. 1220-7.
56. Schou, M., et al., *Prognostic usefulness of anemia and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in outpatients with systolic heart failure*. *Am J Cardiol*, 2007. **100**(10): p. 1571-6.
57. Mehra, M.R., et al., *Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(9): p. 1590-5.
58. Linssen, G.C., et al., *Urinary N-terminal prohormone brain natriuretic peptide excretion in patients with chronic heart failure*. *Circulation*, 2009. **120**(1): p. 35-41.
59. Maisel, A.S., et al., *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(3): p. 161-7.
60. 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.
61. Wright, S.P., et al., *Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **42**(10): p. 1793-800.
62. Januzzi, J.L., Jr., et al., *The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study*. *Am J Cardiol*, 2005. **95**(8): p. 948-54.
63. Logeart, D., et al., *Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **40**(10): p. 1794-800.
64. Le Jemtel, T.H., M. Padeletti, and S. Jelic, *Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **49**(2): p. 171-80.
65. Leya, F.S., et al., *The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **45**(11): p. 1900-2.
66. Richards, A.M., et al., *Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction*. *Australia-New Zealand Heart Failure Group*. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **37**(7): p. 1781-7.
67. Cohn, J.N. and G. Tognoni, *A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(23): p. 1667-75.

68. Masson, S., et al., *Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data*. Clin Chem, 2006. **52**(8): p. 1528-38.
69. Hartmann, F., et al., *Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial*. Circulation, 2004. **110**(13): p. 1780-6.
70. Bettencourt, P., et al., *N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients*. Circulation, 2004. **110**(15): p. 2168-74.
71. Yu, C.M., et al., *Improvement of serum NT-ProBNP predicts improvement in cardiac function and favorable prognosis after cardiac resynchronization therapy for heart failure*. J Card Fail, 2005. **11**(5 Suppl): p. S42-6.
72. Bruins, S., et al., *High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure*. Clin Chem, 2004. **50**(11): p. 2052-8.
73. Schou, M., et al., *Unexplained week-to-week variation in BNP and NT-proBNP is low in chronic heart failure patients during steady state*. Eur J Heart Fail, 2007. **9**(1): p. 68-74.
74. Iwanaga, Y., et al., *B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(4): p. 742-8.
75. Grewal, J., et al., *Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic Peptide and brain natriuretic peptide to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction*. Am J Cardiol, 2008. **102**(6): p. 733-7.
76. Romano, S., et al., *Early diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: a possible role for natriuretic peptides*. Cardiovasc Diabetol, 2010. **9**: p. 89.
77. Maisel, A., et al., *Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(19): p. 2062-76.
78. Adlbrecht, C., et al., *Prognostic value of plasma midregional pro-adrenomedullin and C-terminal-pro-endothelin-1 in chronic heart failure outpatients*. Eur J Heart Fail, 2009. **11**(4): p. 361-6.
79. Masson, S., et al., *The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSI-HF) trial*. Eur J Heart Fail, 2010. **12**(4): p. 338-47.
80. Smith, J.G., et al., *Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(21): p. 1712-9.
81. Morgenthaler, N.G., *Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function*. Congest Heart Fail, 2010. **16 Suppl 1**: p. S37-44.
82. Neuhold, S., et al., *Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(4): p. 266-72.
83. Potocki, M., et al., *Copeptin and risk stratification in patients with acute dyspnea*. Crit Care, 2010. **14**(6): p. R213.
84. Anker, S.D. and S. von Haehling, *Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview*. Heart, 2004. **90**(4): p. 464-70.
85. Libby, P., P.M. Ridker, and A. Maseri, *Inflammation and atherosclerosis*. Circulation, 2002. **105**(9): p. 1135-43.
86. Ridker, P.M., et al., *Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events*. N Engl J Med, 2002. **347**(20): p. 1557-65.
87. Yamauchi-Takahara, K., et al., *Hypoxic stress induces cardiac myocyte-derived interleukin-6*. Circulation, 1995. **91**(5): p. 1520-4.
88. Anand, I.S., et al., *C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan*. Circulation, 2005. **112**(10): p. 1428-34.

89. Verma, S., et al., *Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein*. *Circulation*, 2002. **105**(16): p. 1890-6.
90. McMurray, J.J., et al., *Effects of statin therapy according to plasma high-sensitivity C-reactive protein concentration in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): a retrospective analysis*. *Circulation*, 2009. **120**(22): p. 2188-96.
91. Sabatine, M.S., et al., *Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease*. *Circulation*, 2007. **115**(12): p. 1528-36.
92. Suleiman, M., et al., *Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction predictive role of C-reactive protein*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **47**(5): p. 962-8.
93. Kwak, E.L., et al., *Role for NF-kappa B in the regulation of ferritin H by tumor necrosis factor-alpha*. *J Biol Chem*, 1995. **270**(25): p. 15285-93.
94. Feldman, A.M., et al., *The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **35**(3): p. 537-44.
95. Krown, K.A., et al., *Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death*. *J Clin Invest*, 1996. **98**(12): p. 2854-65.
96. Sivasubramanian, N., et al., *Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor*. *Circulation*, 2001. **104**(7): p. 826-31.
97. Deswal, A., et al., *Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST)*. *Circulation*, 2001. **103**(16): p. 2055-9.
98. Mann, D.L., et al., *Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL)*. *Circulation*, 2004. **109**(13): p. 1594-602.
99. Fildes, J.E., et al., *The immune system and chronic heart failure: is the heart in control?* *J Am Coll Cardiol*, 2009. **53**(12): p. 1013-20.
100. Kawamura, N., et al., *Blockade of NF-kappaB improves cardiac function and survival without affecting inflammation in TNF-alpha-induced cardiomyopathy*. *Cardiovasc Res*, 2005. **66**(3): p. 520-9.
101. Baetz, D., et al., *Nuclear factor-kappaB-mediated cell survival involves transcriptional silencing of the mitochondrial death gene BNIP3 in ventricular myocytes*. *Circulation*, 2005. **112**(24): p. 3777-85.
102. Kleinbongard, P., R. Schulz, and G. Heusch, *TNFalpha in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure*. *Heart Fail Rev*, 2011. **16**(1): p. 49-69.
103. Matsushita, K., et al., *Interleukin-6/soluble interleukin-6 receptor complex reduces infarct size via inhibiting myocardial apoptosis*. *Lab Invest*, 2005. **85**(10): p. 1210-23.
104. Maeda, K., et al., *High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **36**(5): p. 1587-93.
105. Cesari, M., et al., *Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study*. *Circulation*, 2003. **108**(19): p. 2317-22.
106. Miller, A.M. and F.Y. Liew, *The IL-33/ST2 pathway--A new therapeutic target in cardiovascular disease*. *Pharmacol Ther*, 2011. **131**(2): p. 179-86.
107. Sabatine, M.S., et al., *Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction*. *Circulation*, 2008. **117**(15): p. 1936-44.
108. Manzano-Fernandez, S., et al., *Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction*. *Am J Cardiol*, 2011. **107**(2): p. 259-67.
109. Shah, R.V., et al., *Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea*. *Circ Heart Fail*, 2009. **2**(4): p. 311-9.

110. Pascual-Figal, D.A., et al., *Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure*. Eur J Heart Fail, 2011. **13**(7): p. 718-25.
111. Broch, K., et al., *Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology*. Eur J Heart Fail, 2012. **14**(3): p. 268-77.
112. Anand, I.S., et al., *Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial*. Circulation, 2010. **122**(14): p. 1387-95.
113. Kempf, T., et al., *Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(11): p. 1054-60.
114. Kanani, P.M., et al., *Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocyst(e)inemia in humans*. Circulation, 1999. **100**(11): p. 1161-8.
115. Ungvari, Z., et al., *Role of oxidative-nitrosative stress and downstream pathways in various forms of cardiomyopathy and heart failure*. Curr Vasc Pharmacol, 2005. **3**(3): p. 221-9.
116. Grieve, D.J. and A.M. Shah, *Oxidative stress in heart failure. More than just damage*. Eur Heart J, 2003. **24**(24): p. 2161-3.
117. Zimmet, J.M. and J.M. Hare, *Nitroso-redox interactions in the cardiovascular system*. Circulation, 2006. **114**(14): p. 1531-44.
118. Tang, W.H., et al., *Prognostic value and echocardiographic determinants of plasma myeloperoxidase levels in chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(24): p. 2364-70.
119. Hokamaki, J., et al., *Urinary biopyrrins levels are elevated in relation to severity of heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(10): p. 1880-5.
120. Nonaka-Sarukawa, M., et al., *Increased urinary 15-F2t-isoprostane concentrations in patients with non-ischaemic congestive heart failure: a marker of oxidative stress*. Heart, 2003. **89**(8): p. 871-4.
121. Polidori, M.C., et al., *Increased F2 isoprostane plasma levels in patients with congestive heart failure are correlated with antioxidant status and disease severity*. J Card Fail, 2004. **10**(4): p. 334-8.
122. Ferrante, G., et al., *High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study*. Circulation, 2010. **122**(24): p. 2505-13.
123. Hare, J.M. and R.J. Johnson, *Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology*. Circulation, 2003. **107**(15): p. 1951-3.
124. Boueiz, A., M. Damarla, and P.M. Hassoun, *Xanthine oxidoreductase in respiratory and cardiovascular disorders*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008. **294**(5): p. L830-40.
125. Landmesser, U., et al., *Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase*. Circulation, 2002. **106**(24): p. 3073-8.
126. Berry, C.E. and J.M. Hare, *Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications*. J Physiol, 2004. **555**(Pt 3): p. 589-606.
127. Ohtsubo, T., et al., *Xanthine oxidoreductase is an endogenous regulator of cyclooxygenase-2*. Circ Res, 2004. **95**(11): p. 1118-24.
128. Mazzali, M., et al., *Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism*. Hypertension, 2001. **38**(5): p. 1101-6.
129. Alderman, M.H., et al., *Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients*. Hypertension, 1999. **34**(1): p. 144-50.
130. Doehner, W., et al., *Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies*. Circulation, 2002. **105**(22): p. 2619-24.
131. Ekelund, U.E., et al., *Intravenous allopurinol decreases myocardial oxygen consumption and increases mechanical efficiency in dogs with pacing-induced heart failure*. Circ Res, 1999. **85**(5): p. 437-45.

132. Kittleston, M.M., et al., *Increased levels of uric acid predict haemodynamic compromise in patients with heart failure independently of B-type natriuretic peptide levels.* Heart, 2007. **93**(3): p. 365-7.
133. Anker, S.D., et al., *Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging.* Circulation, 2003. **107**(15): p. 1991-7.
134. Qin, W., et al., *Transgenic model of aldosterone-driven cardiac hypertrophy and heart failure.* Circ Res, 2003. **93**(1): p. 69-76.
135. Pitt, B., et al., *Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.* N Engl J Med, 2003. **348**(14): p. 1309-21.
136. Nagata, K., et al., *Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac hypertrophy and failure in low-aldosterone hypertensive rats.* Hypertension, 2006. **47**(4): p. 656-64.
137. Yamaji, M., et al., *Serum cortisol as a useful predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure: the impact of oxidative stress.* Circ Heart Fail, 2009. **2**(6): p. 608-15.
138. Wang, T.J., *Significance of circulating troponins in heart failure: if these walls could talk.* Circulation, 2007. **116**(11): p. 1217-20.
139. Morrow, D.A., et al., *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes.* Circulation, 2007. **115**(13): p. e356-75.
140. Saunders, J.T., et al., *Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study.* Circulation, 2011. **123**(13): p. 1367-76.
141. Latini, R., et al., *Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure.* Circulation, 2007. **116**(11): p. 1242-9.
142. Miller, W.L., et al., *Profiles of serial changes in cardiac troponin T concentrations and outcome in ambulatory patients with chronic heart failure.* J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(18): p. 1715-21.
143. Kusumoto, A., et al., *Highly sensitive cardiac troponin T in heart failure: comparison with echocardiographic parameters and natriuretic peptides.* J Cardiol, 2012. **59**(2): p. 202-8.
144. Dinh, W., et al., *High sensitive troponin T and heart fatty acid binding protein: Novel biomarker in heart failure with normal ejection fraction?: A cross-sectional study.* BMC Cardiovasc Disord, 2011. **11**: p. 41.
145. Kawahara, C., et al., *Prognostic role of high-sensitivity cardiac troponin T in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy.* Circ J, 2011. **75**(3): p. 656-61.
146. de Lemos, J.A., et al., *Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population.* JAMA, 2010. **304**(22): p. 2503-12.
147. Tang, Y.D. and S.D. Katz, *Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options.* Circulation, 2006. **113**(20): p. 2454-61.
148. O'Meara, E., et al., *Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program.* Circulation, 2006. **113**(7): p. 986-94.
149. Anand, I.S., *Anemia and chronic heart failure implications and treatment options.* J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(7): p. 501-11.
150. Ganz, T., *Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation.* Blood, 2003. **102**(3): p. 783-8.
151. Opasich, C., et al., *Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure.* Eur Heart J, 2005. **26**(21): p. 2232-7.
152. Katz, S.D., *Mechanisms and treatment of anemia in chronic heart failure.* Congest Heart Fail, 2004. **10**(5): p. 243-7.
153. Jelkmann, W., *Molecular biology of erythropoietin.* Intern Med, 2004. **43**(8): p. 649-59.
154. Androne, A.S., et al., *Hemodilution is common in patients with advanced heart failure.* Circulation, 2003. **107**(2): p. 226-9.



155. Toblli, J.E., et al., *Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(17): p. 1657-65.
156. Okonko, D.O., et al., *Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(2): p. 103-12.
157. Horwich, T.B., et al., *Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(11): p. 1780-6.
158. Anand, I., et al., *Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure*. Circulation, 2004. **110**(2): p. 149-54.
159. Ghali, J.K., et al., *Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia*. Circulation, 2008. **117**(4): p. 526-35.
160. Tang, W.H., et al., *Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(5): p. 569-76.
161. Groenveld, H.F., et al., *Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(10): p. 818-27.
162. Nordyke, R.J., et al., *Impact of anemia on hospitalization time, charges, and mortality in patients with heart failure*. Value Health, 2004. **7**(4): p. 464-71.
163. Klein, L., et al., *Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study*. Circulation, 2005. **111**(19): p. 2454-60.
164. Gheorghade, M., et al., *Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial*. JAMA, 2004. **291**(16): p. 1963-71.
165. Romanovsky, A., S. Bagshaw, and M.H. Rosner, *Hyponatremia and congestive heart failure: a marker of increased mortality and a target for therapy*. Int J Nephrol, 2011. **2011**: p. 732746.
166. Gheorghade, M., et al., *Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry*. Eur Heart J, 2007. **28**(8): p. 980-8.
167. Mohammed, A.A., et al., *Hyponatremia, natriuretic peptides, and outcomes in acutely decompensated heart failure: results from the International Collaborative of NT-proBNP Study*. Circ Heart Fail, 2010. **3**(3): p. 354-61.
168. Gheorghade, M., et al., *Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial*. Arch Intern Med, 2007. **167**(18): p. 1998-2005.
169. Forfia, P.R., et al., *Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(12): p. 1364-9.
170. Ramani, G.V., P.A. Uber, and M.R. Mehra, *Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management*. Mayo Clin Proc, 2010. **85**(2): p. 180-95.
171. Gheorghade, M., et al., *Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial*. Circulation, 2003. **107**(21): p. 2690-6.
172. Yancy, C.W., et al., *Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(1): p. 76-84.
173. 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.
174. Smith, G.L., et al., *Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(10): p. 1987-96.

175. Bock, J.S. and S.S. Gottlieb, *Cardiorenal syndrome: new perspectives*. *Circulation*, 2010. **121**(23): p. 2592-600.
176. Nohria, A., et al., *Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **51**(13): p. 1268-74.
177. Mullens, W., et al., *Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **53**(7): p. 589-96.
178. Mullens, W., et al., *Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function?* *J Am Coll Cardiol*, 2008. **51**(3): p. 300-6.
179. Drazner, M.H., et al., *Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(8): p. 574-81.
180. Griendling, K.K., et al., *Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells*. *Circ Res*, 1994. **74**(6): p. 1141-8.
181. Vaziri, N.D., et al., *Oxidative stress and dysregulation of superoxide dismutase and NADPH oxidase in renal insufficiency*. *Kidney Int*, 2003. **63**(1): p. 179-85.
182. Heymes, C., et al., *Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **41**(12): p. 2164-71.
183. Hornig, B., et al., *Comparative effect of ace inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease: role of superoxide dismutase*. *Circulation*, 2001. **103**(6): p. 799-805.
184. Mahon, N.G., et al., *The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **40**(6): p. 1106-13.
185. McAlister, F.A., et al., *Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study*. *Circulation*, 2004. **109**(8): p. 1004-9.
186. 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.
187. 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.
188. Haase, M., R. Bellomo, and A. Haase-Fielitz, *Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(19): p. 2024-33.
189. Mishra, J., et al., *Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury*. *J Am Soc Nephrol*, 2003. **14**(10): p. 2534-43.
190. Mori, K., et al., *Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury*. *J Clin Invest*, 2005. **115**(3): p. 610-21.
191. Mishra, J., et al., *Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin*. *J Am Soc Nephrol*, 2004. **15**(12): p. 3073-82.
192. Hawkins, R., *New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome*. *Korean J Lab Med*, 2011. **31**(2): p. 72-80.
193. McIlroy, D.R., G. Wagener, and H.T. Lee, *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. **5**(2): p. 211-9.
194. Perry, T.E., et al., *Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute postoperative kidney injury in adult cardiac surgical patients*. *Anesth Analg*, 2010. **110**(6): p. 1541-7.
195. Han, W.K., et al., *Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. **4**(5): p. 873-82.
196. Bennett, M., et al., *Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. **3**(3): p. 665-73.
197. Dent, C.L., et al., *Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study*. *Crit Care*, 2007. **11**(6): p. R127.

198. Cruz, D.N., et al., *Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population*. Intensive Care Med, 2010. **36**(3): p. 444-51.
199. 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.
200. Damman, K., et al., *Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure*. Eur J Heart Fail, 2008. **10**(10): p. 997-1000.
201. Ronco, C., et al., *Cardiorenal syndrome*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(19): p. 1527-39.
202. Bolognani, D., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(2): p. 337-44.
203. Viau, A., et al., *Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans*. J Clin Invest, 2010. **120**(11): p. 4065-76.
204. Nauta, F.L., et al., *Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes*. Diabetes Care, 2011. **34**(4): p. 975-81.
205. Thrailkill, K.M., et al., *Disease and gender-specific dysregulation of NGAL and MMP-9 in type 1 diabetes mellitus*. Endocrine, 2010. **37**(2): p. 336-43.
206. Lassus, J., et al., *Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP*. Eur Heart J, 2007. **28**(15): p. 1841-7.
207. Watanabe, S., et al., *Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension*. Hypertens Res, 2003. **26**(11): p. 895-9.
208. Djousse, L., T. Kurth, and J.M. Gaziano, *Cystatin C and risk of heart failure in the Physicians' Health Study (PHS)*. Am Heart J, 2008. **155**(1): p. 82-6.
209. Shlipak, M.G., et al., *Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(2): p. 268-71.
210. Carrasco-Sanchez, F.J., et al., *Prognostic value of cystatin C on admission in heart failure with preserved ejection fraction*. J Card Fail, 2011. **17**(1): p. 31-8.
211. Felker, G.M., et al., *Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(1): p. 40-7.
212. Ommen, S.R., et al., *Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure*. Circulation, 1998. **97**(1): p. 19-22.
213. Bolger, A.P., A.J. Coats, and M.A. Gatzoulis, *Congenital heart disease: the original heart failure syndrome*. Eur Heart J, 2003. **24**(10): p. 970-6.
214. Bolger, A.P., et al., *Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease*. Circulation, 2002. **106**(1): p. 92-9.
215. Nassef, Y.E., M.A. Hamed, and H.F. Aly, *Inflammatory cytokines, apoptotic, tissue injury and remodeling biomarkers in children with congenital heart disease*. Indian J Clin Biochem, 2014. **29**(2): p. 145-9.
216. Brun, H., et al., *Patients with pulmonary hypertension related to congenital systemic-to-pulmonary shunts are characterized by inflammation involving endothelial cell activation and platelet-mediated inflammation*. Congenit Heart Dis, 2009. **4**(3): p. 153-9.
217. Scognamiglio, G., et al., *C-reactive protein in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease and its prognostic value*. Heart, 2014. **100**(17): p. 1335-41.
218. Sugimoto, M., et al., *Volume overload and pressure overload due to left-to-right shunt-induced myocardial injury. - Evaluation using a highly sensitive cardiac Troponin-I assay in children with congenital heart disease*. Circ J, 2011. **75**(9): p. 2213-9.
219. Schuurings, M.J., et al., *High-sensitivity troponin T is associated with poor outcome in adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease*. Congenit Heart Dis, 2013. **8**(6): p. 520-6.
220. Dimopoulos, K., et al., *Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease*. Circulation, 2008. **117**(18): p. 2320-8.

221. Buelow, M.W., et al., *Urinary interleukin-18 and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predict acute kidney injury following pulmonary valve replacement prior to serum creatinine*. *Congenit Heart Dis*, 2012. **7**(5): p. 441-7.
222. Dimopoulos, K., et al., *Anemia in adults with congenital heart disease relates to adverse outcome*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(22): p. 2093-100.
223. Schmidt-Ott, K.M., et al., *Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin*. *J Am Soc Nephrol*, 2007. **18**(2): p. 407-13.
224. Ronco, C., *N-GAL: diagnosing AKI as soon as possible*. *Crit Care*, 2007. **11**(6): p. 173.
225. 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.
226. Shrestha, K., et al., *Association between systemic neutrophil gelatinase-associated lipocalin and anemia, relative hypochromia, and inflammation in chronic systolic heart failure*. *Congest Heart Fail*, 2012. **18**(5): p. 239-44.
227. Cantinotti, M., et al., *The combined use of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and brain natriuretic peptide improves risk stratification in pediatric cardiac surgery*. *Clin Chem Lab Med*, 2012. **50**(11): p. 2009-17.
228. Tulevski, II, et al., *Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction*. *Heart*, 2001. **86**(1): p. 27-30.
229. Hopkins, W.E., et al., *Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease: enhanced understanding of the relationship between hypoxia and natriuretic peptide secretion*. *Circulation*, 2004. **109**(23): p. 2872-7.
230. Shah, A., et al., *Usefulness of various plasma biomarkers for diagnosis of heart failure in children with single ventricle physiology*. *Am J Cardiol*, 2009. **104**(9): p. 1280-4.
231. Heck, P.B., et al., *Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide levels in different types of Fontan circulation*. *Eur J Heart Fail*, 2013. **15**(6): p. 644-9.
232. Norozi, K., et al., *Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of right ventricular dysfunction in patients with tetralogy of Fallot after surgical repair*. *Chest*, 2005. **128**(4): p. 2563-70.
233. Trojnaraska, O., et al., *Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise test and B-type natriuretic peptide in adults with congenital heart disease*. *Cardiol J*, 2009. **16**(2): p. 133-41.
234. Eindhoven, J.A., et al., *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and its relationship with cardiac function in adults with congenital heart disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(13): p. 1203-12.
235. Perłowski, A.A., et al., *Relation of brain natriuretic peptide to myocardial performance index in adults with congenital heart disease*. *Am J Cardiol*, 2007. **100**(1): p. 110-4.
236. Giannakoulas, G., et al., *Blood biomarkers and their potential role in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. A systematic review*. *Int J Cardiol*, 2014. **174**(3): p. 618-23.
237. Reardon, L.C., et al., *Usefulness of serum brain natriuretic peptide to predict adverse events in patients with the Eisenmenger syndrome*. *Am J Cardiol*, 2012. **110**(10): p. 1523-6.
238. Diller, G.P., et al., *B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy*. *Heart*, 2012. **98**(9): p. 736-42.
239. Barst, R.J., et al., *Four- and seven-year outcomes of patients with congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL Registry)*. *Am J Cardiol*, 2014. **113**(1): p. 147-55.
240. Giannakoulas, G., et al., *Usefulness of natriuretic Peptide levels to predict mortality in adults with congenital heart disease*. *Am J Cardiol*, 2010. **105**(6): p. 869-73.
241. Januzzi, J.L., Jr., *The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: review of available data and recommendations for use*. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012. **105**(1): p. 40-50.

242. van der Bom, T., et al., *Effect of valsartan on systemic right ventricular function: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial*. *Circulation*, 2013. **127**(3): p. 322-30.