

## Γράμμα του Διευθυντή Σύνταξης

## Σύνθετες Αλληλεπιδράσεις Μεταξύ Καρδιάς και Νεφρών: Ο Ρόλος του Καρδιονεφρικού Συνδρόμου



ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

**Η** ισχυρή σχέση μεταξύ της νεφρικής και της καρδιαγγειακής νόσου αντισταθμίζεται από τις σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της καρδιάς και των νεφρών. Αρχικά, ο Arthur Guyton περιέγραψε εκτενώς τις φυσιολογικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ελέγχου του εξωκυττάριου όγκου από το νεφρό και της συστηματικής κυκλοφορίας από την καρδιά. Εντούτοις, οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που κρύβονται κάτω από αυτήν την αμοιβαία σχέση καρδιάς και νεφρών είναι ακόμα διφορούμενοι. Μια πάσχουσα καρδιά έχει πολυάριθμα δυσμενή αποτελέσματα στη νεφρική λειτουργία ενώ, παράλληλα, η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την καρδιακή λειτουργία.<sup>1</sup> Το αποκαλούμενο, καρδιονεφρικό σύνδρομο (ΚΝΣ) που πρόσφατα ταξινομήθηκε σε 5 τύπους ορίζεται ως μια παθοφυσιολογική διαταραχή της καρδιάς και των νεφρών σύμφωνα με την οποία η οξεία ή χρόνια δυσλειτουργία στο ένα όργανο μπορεί να προκαλέσει οξεία ή χρόνια δυσλειτουργία στο άλλο όργανο.<sup>2</sup>

Ο τύπος 1 του ΚΝΣ είναι ο πιο κοινός και χαρακτηρίζεται από μια οξεία επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας (πνευμονικό οίδημα, οξεία επιβάρυνση χρόνιας αντισταθμιζόμενης καρδιακής ανεπάρκειας, καρδιογενής καταπληξία, και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια), οδηγώντας σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Σε αυτήν την περίπτωση, η οξεία νεφρική βλάβη είναι σοβαρότερη στους ασθενείς με επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας έναντι εκείνων με ικανοποιητική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και οδηγεί σε καρδιογενή καταπληξία στο >70% των ασθενών. Η έγκαιρη διάγνωση

της οξείας νεφρικής βλάβης παραμένει μια πρόκληση και νέοι δείκτες έχουν ρίξει φως προς αυτήν την κατεύθυνση.

Η συνδεδεμένη με την ζελατινάση λιποκαλίνη των ουδετεροφίλων (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin- NGAL) εμφανίζεται να είναι ένας από τους πιο πρώιμους δείκτες που ανιχνεύονται στο αίμα και τα ούρα των ανθρώπων με οξεία νεφρική βλάβη σε διάφορες κλινικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης και της νεφροπάθειας από σκιαγραφικές ουσίες. Είναι αξιοσημείωτο ότι σε αυτούς τους ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης παρατηρείται μέσα σε 48 έως 72 ώρες μετά από την ανίχνευση NGAL.<sup>3</sup> Επιπλέον η συστατίνη C (cystatin C) εμφανίζεται να είναι καλύτερος προγνωστικός παράγοντας της σωληναριακής λειτουργίας από την κρεατινίνη ορού στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια επειδή τα επίπεδα της στο αίμα δεν επηρεάζονται από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, ή το μυϊκή μάζα.<sup>4</sup> Η συστατίνη C προβλέπει επίσης την οξεία νεφρική βλάβη εντός 12 ωρών αν και η NGAL ανιχνεύεται νωρίτερα. Μελετώντας και τους δύο δείκτες από κοινού βλέπουμε πως αντανάκλουν τον συνδυασμό δομικής και λειτουργικής βλάβης του νεφρού.

Ο τύπος 2 (χρόνιο) ΚΝΣ χαρακτηρίζεται από χρόνιες ανωμαλίες στην καρδιακή λειτουργία που προκαλούν την προοδευτική νεφρική δυσλειτουργία σε ένα ποσοστό περίπου 25%. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας είναι η μεγάλη ηλικία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, και το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.<sup>5</sup> Η χαμηλή παροχή δεν μπορεί από μόνη της

να εξηγήσει την παθοφυσιολογία της νεφρικής δυσλειτουργίας σε αυτόν τον τύπο ΚΝΣ. Η μελέτη ESCAPE βρήκε μια σημαντική σχέση μεταξύ της πίεσης στο δεξιό κόλπο που μετρήθηκε κατά τη διάρκεια καθετηριασμού της πνευμονικής αρτηρίας και της κρεατινίνης ορού, δείχνοντας το σημαντικό ρόλο της νεφρικής συμφόρησης.<sup>6</sup>

Ο τύπος 3 του οξέος ΚΝΣ, λιγότερο κοινό από τον τύπο 1, χαρακτηρίζεται από μια απότομη και αρχική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, που οδηγεί σε οξεία καρδιακή δυσλειτουργία (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμία, ισχαιμία). Σύμφωνα με τη μελέτη RIFLE (κίνδυνος, τραύμα, ανεπάρκεια, απώλεια, τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια), οξεία νεφρική βλάβη έχει προσδιοριστεί στο 9% των νοσοκομειακών ασθενών και στο 35% των ασθενών στη ΜΕΘ.<sup>7</sup> Οι υποκείμενοι μηχανισμοί καρδιακής ανεπάρκειας μέσω της οξείας νεφρικής βλάβης περιλαμβάνουν την υπερφόρτωση υγρών που οδηγεί σε πνευμονικό οίδημα, την υπερκαλιαιμία που οδηγεί σε αρρυθμίες, και την ουραιμία που επηρεάζει την μυοκαρδιακή συσταλτικότητα. Τέλος, η νεφρική ισχαιμία από μόνη της μπορεί να επηρεάσει την ενεργοποίηση της φλεγμονής και την απόπτωση σε μυοκαρδιακό επίπεδο.<sup>1</sup>

Το χρόνιο ΚΝΣ (τύπος 4) χαρακτηρίζεται από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που συμβάλλει στη μειωμένη καρδιακή λειτουργία, στην κοιλιακή υπερτροφία, στη διαστολική δυσλειτουργία, ή/και τον αυξανόμενο κίνδυνο δυσμενών καρδιαγγειακών γεγονότων. Σύμφωνα με τα τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια για τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, τουλάχιστον το 10% του γενικού ενήλικου πληθυσμού πάσχει από αυτό το σημαντικό πρόβλημα δημόσια υγείας.<sup>8</sup>

Περισσότερο από 50% των θανάτων ασθενών τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας αποδίδονται στην καρδιαγγειακή νόσο. Επιπλέον, οι ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο έχουν 10 έως 20 φορές αυξημένο κίνδυνο καρδιακού θανάτου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενώ ακόμα και λιγότερο σοβαρές μορφές χρόνιας νεφρικής νόσου μπορούν να συνδεθούν με σημαντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο,<sup>9</sup> τεκμηριώνοντας μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και δυσμενούς έκβασης (συνήθως σε  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ). Σε αυτές τις γραμμές, τα στοιχεία που προκύπτουν από μελέτη της Μονάδας Υπέρτασης της Κλινικής μας δείχνουν ότι η παράλληλη καρδιακή και νεφρική συμμετοχή στα υπερτασικά άτομα χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής πάθησης συνδέεται με έναν πολύ υψηλό κίνδυ-

νο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων.<sup>10</sup> Μέρος αυτού του αυξανόμενου κινδύνου στους χρόνιους νεφροπαθείς αποδίδεται στην πλημμελή θεραπεία και τη μικρότερη πιθανότητα να υποβληθεί σε επεμβάσεις για την τροποποίηση κινδύνου. Οι πιθανοί λόγοι για αυτήν την πλημμελή θεραπευτική προσέγγιση είναι κυρίως η ανησυχία για περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ή/και τα τοξικά αποτελέσματα της θεραπείας λόγω του χαμηλού ρυθμού κάθαρσης.<sup>11</sup>

Τέλος, το δευτεροπαθές (τύπος 5) ΚΝΣ χαρακτηρίζεται από την παρουσία συνδυασμένης καρδιακής και νεφρικής δυσλειτουργίας λόγω οξείων ή χρόνιων συστηματικών διαταραχών. Σε οξεία κατάσταση, η σηψαιμία αντιπροσωπεύει την πιο κοινή και σημαντική κατάσταση που μπορεί να έχει επιπτώσεις και στα δύο όργανα.

Για την καλύτερη θεραπεία αυτών των ασθενών απαιτείται μια συνδυασμένη προσέγγιση των αντίστοιχων επιστημόνων, καρδιολόγων-νεφρολόγων-εντατικολόγων, όπως τονίστηκε και στο πρόσφατο Διεθνές Συμπόσιο για τη «Νεφρική δυσλειτουργία και τις καρδιαγγειακές παθήσεις 2010» που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα. Σαν συμπέρασμα, περισσότερο προσοχή απαιτείται να δοθεί στη μείωση των παραγόντων κινδύνου για το ΚΝΣ. Η πλημμελής θεραπεία του ΚΝΣ λόγω της ανησυχίας για τις φαρμακοδυναμικές επιπτώσεις μπορεί να έχει μοιραίες συνέπειες σε ατομικό επίπεδο και τεράστιες κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις σε επίπεδο δημόσιας υγείας.

## Βιβλιογραφία

1. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 8-18.
2. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1527-1539.
3. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2534-2543.
4. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 221-226.
5. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, Rich MW, Stevenson LW, Young JB, Krumholz HM. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 61-67.
6. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions-insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 51: 1268-1274.

7. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2006; 34: 1913-1917.
8. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 1-12.
9. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1296-305.
10. Tsioufis C, Vezali E, Tsiachris T, Dimitriadis K, Taxiarchou E, Chatzis D, et al. Left ventricular hypertrophy versus kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek 6 years follow-up study. *J Hypertens.* 2009; 27: 744-752.
11. Levin A, Foley RN. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: S24-30.