

**ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:** Συσχέτιση της κίρρωτικής μυοκαρδιοπάθειας με δείκτες πρώιμης διάγνωσης και πρόγνωσης της νεφρικής δυσλειτουργίας, σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος.

**ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΔΙΔΑΚΤΩΡ:** Ελισάβετ Μιχαηλίδου, Ιατρός

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

1. **Βλαχογιαννάκος Ιωάννης** (επιβλέπων) Καθηγητής Παθολογίας – Γαστρεντερολογίας  
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γαστρεντερολογική Κλινική, Γ.Ν.Α «Λαϊκό»
2. **Παπαθεοδωρίδης Γεώργιος** Καθηγητής Παθολογίας – Γαστρεντερολογίας  
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γαστρεντερολογική Κλινική, Γ.Ν.Α «Λαϊκό»
3. **Χολόγκιτας Ευάγγελος** Καθηγητής Παθολογίας  
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α «Λαϊκό»

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η κίρρωση του ήπατος, αποτελεί έως και σήμερα μια σημαντική νοσολογική οντότητα με σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Με την πρόοδο της κίρρωσης και της πυλαίας υπέρτασης, οι κίρρωτικοί ασθενείς πιθανόν να εμφανίσουν καρδιακή δυσλειτουργία, που ονομάζεται κίρρωτική μυοκαρδιοπάθεια (ΚΜ). Οι ασθενείς με ΚΜ λόγω μειωμένης καρδιακής παροχής και αδυναμίας να διατηρήσουν δραστικό κυκλοφορούντα όγκο αίματος, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ηπατονεφρικό σύνδρομο (ΗΝΣ) και γενικότερα οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ). Το 25-50% των κίρρωτικών ασθενών θα αναπτύξει ΟΝΒ, η αιτιολογία της οποίας μπορεί να ποικίλει από προνεφρική (όπως το ΗΝΣ), έως και νεφρική (όπως η οξεία σωληναριακή νέκρωση ΟΣΝ). Σημαντικό ρόλο στη διάγνωση της νεφρικής δυσλειτουργίας διαδραματίζουν διάφοροι βιοδείκτες, οι οποίοι συμβάλλουν και στην διάκριση μεταξύ λειτουργικής και δομικής βλάβης και συνεπώς στην διαφορική διάγνωση ΗΝΣ και ΟΣΝ.

**ΣΤΟΧΟΙ:** Η παρούσα μελέτη έχει ως πρωταρχικό στόχο την συσχέτιση πρώιμων δεικτών νεφρικής δυσλειτουργίας (KIM-1, L-FABP, NGAL, Cystatin 3) σε ασθενείς με ή χωρίς εγκατεστημένη ΚΜ, σε σχέση με την επίπτωση ανάπτυξης ΗΝΣ και την δυνητική προγνωστική αξία των εν λόγω δεικτών. Δευτερογενώς, θα μελετηθεί η συσχέτιση της βαρύτητας της ΚΜ και της ηπατικής νόσου με δείκτες υπερδυναμικής κυκλοφορίας και η σχέση τους με τους προαναφερθέντες νεφρολογικούς βιοδείκτες.

**ΜΕΘΟΔΟΙ:** Θα συμπεριληφθούν ασθενείς με αντιρροπούμενη ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Θα γίνει εκτίμηση της καρδιακής δυσλειτουργίας (με διαθωρακικό υπερηχογράφημα, προσδιορισμός δεικτών καρδιακής δυσλειτουργίας, έλεγχος ΗΚΓ για παράταση QT), της ηπατικής νόσου (με υπολογισμό child-pugh score, meld score, fibroscan), της νεφρικής δυσλειτουργίας (με triplex νεφρικών αγγείων για εκτίμηση αιματικής ροής και αντιστάσεων, υπολογισμός EGFR με MDR6) καθώς και εκτίμηση της υπερδυναμικής κυκλοφορίας των ασθενών με προσδιορισμό στο αίμα αγγειοδραστικών παραγόντων (ρενίνη, αγγειοτενσίνη και αλδοστερόνη). Τα ανωτέρω θα συσχετιστούν τόσο μεταξύ τους, όσο και με τους δείκτες νεφρικής δυσλειτουργίας (KIM-1, L-FABP, NGAL, Cystatine 3), που θα απομονωθούν από τον ορό και τα ούρα ασθενών.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης θα διερευνηθεί η ικανότητα βιοδεικτών στον ορό και στα ούρα κίρρωτικών ασθενών, να προγνώσουν νεφρική δυσλειτουργία σε πολύ πρώιμα στάδια, με στόχο την έγκαιρη έναρξη στοχευμένης θεραπείας και την μείωση θνητότητας.

**TITLE OF PhD THESIS:** Correlation of cirrhotic cardiomyopathy with biomarkers of early diagnosis and prognosis of kidney injury, in patients with cirrhosis.

**PhD CANDIDATE:** Michailidou Elisavet, MD

**ADVISORY COMMITTEE**

1. **Vlachogiannakos Ioannis** (supervisor), Professor of Medicine & Gastroenterology, Medical School of National & Kapodistrian University of Athens, Academic Department of Gastroenterology, Laiko General Hospital of Athens.
2. **Papatheodoridis Georgios**, Professor of Medicine & Gastroenterology, Medical School of National & Kapodistrian University of Athens, Academic Department of Gastroenterology, Laiko General Hospital of Athens.
3. **Cholongitas Evangelos**, Professor of Internal Medicine, Medical School of National & Kapodistrian University of Athens, First Department of Internal Medicine, Laiko General Hospital of Athens.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Cirrhosis is a late-stage liver disease complicated by portal hypertension and associated with serious manifestations. During the course of the disease, cirrhotic patients may develop a specific cardiac dysfunction, which is called cirrhotic cardiomyopathy (CCM). Patients with CCM, due to reduced cardiac output and decreased effective blood volume, are in high risk of developing hepatorenal syndrome (HRS) and acute kidney injury (AKI). Approximately 25-50% of cirrhotic patients will develop AKI. The causes of AKI could be either pre-renal (such as HRS) or renal (such as acute tubular necrosis-ATN). A number of well-known biomarkers play an important role in the diagnosis of renal dysfunction and they also contribute to the differential diagnosis between functional and structural damage.

**OBJECTIONS OF THE STUDY:** The aim of this study is to investigate the potential association of several biomarkers of renal dysfunction (KIM-1, L-FABP, NGAL, Cystatin 3) with the incidence of HRS and their prognostic value in patients with or without CCM. Furthermore, we will study the effect of CCM and liver dysfunction severity on hyperdynamic circulation indices as well as the role of the renal biomarkers.

**METHODOLOGY:** In our study, we will include patients with compensated and decompensated cirrhosis, regardless of etiology. We will evaluate the cardiac dysfunction (by cardiac-echo, ECG, biomarkers), the liver function (estimated by Child-Pugh score, MELD score, fibroscan) and the renal function (by Triplex ultrasound of renal vessels and by eGFR using MDRD6) of all patients who will participate in the study. We will also evaluate the blood levels of vasoactive agents that affect the hyperdynamic circulation (such as renin,

angiotensin and aldosterone). All these parameters will extensively analyzed statistically to establish any potential correlations with each other as well as with the renal biomarkers (KIM-1, L-FABP, NGAL, Cystatin-3). The samples will be collected from the serum and urine of all participated cirrhotic patients.

**RESULTS:** Based on the results of our study, we will investigate the ability of those biomarkers to predict renal dysfunction in cirrhotic patients at very early stages and before the development of symptoms. Therefore, we expect, we will be able to provide specific treatment earlier and thus to improve morbidity and mortality.