

Prognostic significance of adrenomedullin, galectin-3 and soluble ST2 in heart failure

Prognostický význam adrenomedulínu, galektínu-3 a solubilného ST2 pri srdcovom zlyhavaní

Huňavý M, Gáspár P, Gonsorčík J

¹Klinika kardiológie UPJŠ LF a VÚSCH a.s., Košice, Slovenská republika

Huňavý M, Gaspar P, Gonsorcik J. **Prognostic significance of adrenomedullin, galectin-3 and soluble ST2 in heart failure.** Cardiology Lett. 2017;26(4):247–253

Abstract. Heart failure is the leading cause of cardiovascular morbidity, mortality and hospitalization. Clinical symptoms and echocardiographic proof of myocardial dysfunction are critical to establish diagnosis of this syndrome. Biomarkers currently used for diagnosis of heart failure based on the guidelines of the European Society of Cardiology are natriuretic peptides. During the last few years, novel prognostic biomarkers have been extensively studied. Despite their great number, only a few of them have made it into clinical practice. The aim of this review article is to describe the role of adrenomedullin, galectin-3 and soluble ST2, which as markers of myocardial strain, fibrosis and remodelling figure in the guidelines of the American College of Cardiology for risk stratification of patients with acute and chronic heart failure. The complicated and still explored etiopathogenesis of this clinical syndrome is open to new scientific challenges with translation of findings into clinical cardiology. The initial or permissive role of the mentioned biomarkers seems to be attractive in candidates or patients with heart failure of ischemic or non-ischemic etiology, changes of macro and microarchitecture of myocardium with possible generation of arrhythmogenic substrate and their effects on the structure and function of extracardiac tissues and organ systems. Will it be another example of academic practice or of real clinical use? Fig. 3, Ref. 50, online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: heart failure – prognosis – adrenomedullin – galectin-3 – soluble ST2

Huňavý M, Gáspár P, Gonsorčík J. **Prognostický význam adrenomedulínu, galektínu-3 a solubilného ST2 pri srdcovom zlyhavaní.** Cardiology Lett. 2017;26(4):247–253

Abstrakt. Srdcové zlyhávanie patrí medzi najčastejšie príčiny kardiovaskulárnej morbidity, mortality a hospitalizácií. V diagnostike tohto syndrómu sú rozhodujúce typické klinické príznaky a echokardiografický dôkaz dysfunkcie myokardu. Z biomarkerov sa na diagnostiku srdcového zlyhávania podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti v súčasnosti využívajú nátriuretické peptidy. Vzhľadom na prognostické stratifikácie sa v ostatných rokoch extenzívne skúmajú stále nové biomarkery. Aj napriek ich veľkému počtu, len zopár z nich sa využíva v klinickej praxi. Cieľom prehľadového článku je priblížiť úlohu adrenomedulínu, galektínu-3 a solubilného ST2, ktoré sa ako markery myokardiálneho zaťaženia, fibrózy a remodelácie vyskytujú v odporúčaní American College of Cardiology v rizikovej stratifikácii pacientov s akútnym a chronickým srdcovým zlyhavaním. Komplikovaná a stále skúmaná etiopatogenéza tohto klinického syndrómu je otvorená novým vedeckým výzvam s transláciou zistení do klinickej kardiológie. Atraktívna sa zdá byť iniciálna alebo permissívna úloha komentovaných biomarkerov u kandidátov alebo chorých so srdcovým zlyhavaním ischemickej alebo neischemickej etiológie, zmeny makro- a mikroarchitektoniky myokardu s možným gene-

rovaním arytmogénneho substrátu, ich účinky na štruktúru a funkcie extrakardiálnych tkanív a orgánových systémov. Bude to len ďalšie akademické cvičenie alebo reálne klinické uplatnenie? Obr. 3, Lit. 50, online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: srdcové zlyhávanie – prognóza – adrenomedulín – galektín-3 – solubilný ST2

Biomarkery majú široké spektrum klinických aplikácií. Môžu sa použiť na: 1. skorú detekciu subklinického ochorenia; 2. diagnostické zhodnotenie akútneho alebo chronického klinického syndrómu; 3. riziková stratifikáciu pacientov so suspektou alebo potvrdenou diagnózou; 4. výber vhodných terapeutických intervencií a 5. monitorovanie odpovede na liečbu (1). Mnoho z nich poskytuje informáciu vzhľadom na patogenézu srdcového zlyhávania (SZ), dokážu identifikovať pacientov v riziku jeho rozvoja, alebo sa využívajú na rizikovú stratifikáciu (2). V súčasnosti aj napriek veľkému počtu diagnostických a prognostických biomarkerov sa v odporúčaniach Európskej kardiologickej spoločnosti pre SZ naďalej na diagnostiku využíva iba NT-proBNP a úloha prognostických biomarkerov je zatiaľ nejasná (3). U pacientov s akútnym SZ hladiny NT-proBNP pri prijíme a pri prepustení svedčia o prognóze pacienta, odrážajú úspešnosť liečby a môžu byť nápomocné v rizikovej stratifikácii v ďalšom posthospitalizačnom období (4).

V nasledujúcom texte budeme komentovať súčasné fakty o adrenomedulíne (ADM) – markera mechanického zaťaženia myokardu, galektínu-3 (Gal-3) a solubilnom ST2 (sST2), ktoré sa považujú za markery fibrózy a remodelácie myokardu. Sú zahrnuté aj v odporúčaniach American College of Cardiology pre srdcové zlyhávanie z roku 2013, kde sa uvádzajú v súvislosti s prídavnou stratifikáciou rizika a vyskytujú sa v triede odporúčaní IIb, úroveň dôkazov A pre akútne srdcové zlyhávanie (ASZ) a v triede odporúčaní IIb úroveň dôkazov B pre chronické srdcové zlyhávanie (CHSZ) (5). Tieto odporúčania boli len nedávno aktualizované a aj napriek tomu, že trieda odporúčaní zostala nezmenená, oslabila sa úroveň dôkazov aj vzhľadom na absenciu veľkých randomizovaných multicentrických štúdií (6).

Adrenomedulín

Adrenomedulín (ADM) bol pôvodne izolovaný z tkaniva feochromocytómu. Následne sa zistilo, že adrenomedulínový gén je exprimovaný v rôznych tkanivách a orgánoch, vrátane buniek a tkanív kardiovaskulárneho systému (7). V cievach je exprimovaný najmä hladkosvalovými bunkami a v menšej miere endotelialnými bunkami. V srdci je jeho sekrécia najväčšia v oboch predsieniach a o málo menšia v oboch komorách (8). Krátkodobé podanie ADM spôsobuje vazodilatáciu, prolongovaná infúzia v experimente viedla k potlačeniu intimálneho zhrubnutia, hromadeniu penových buniek

a perivaskulárnej hyperplázie, čím pôsobí ako protektívny faktor proti vaskulárnemu poškodeniu a remodelácii (7). Spoľahlivá kvantifikácia je limitovaná jeho krátkym biologickým polčasom (~ 22 minút), a preto sa v klinickej praxi používa stabilnejší tzv. mid-regional fragment pro-adrenomedulínu (MR-proADM), ktorý priamo odráža hladiny degradovaného aktívneho peptidu adrenomedulínu (9). Cirkulujúca hladina ADM je zvýšená pri SZ a súvisí so znižujúcou sa ejekčnou frakciou ľavej komory (EFLK), stúpajúcimi tlakmi v pľúcnici a s prítomnosťou diastolickej dysfunkcie (10, 11). Zvýšené hladiny sa tiež zistili u pacientov po infarkte myokardu (IM) (12), s esenciálnou arteriálnou hypertenziou, hypertrofiou ľavej komory (HLK) a chronickým ochorením obličiek (13). Popisovaný bol aj vzťah ku koronárnej ateroskleróze. V štúdií Račekovej et al. (14) u nediabetikov s chronickou obličkovou chorobou boli vyššie hladiny ADM spojené s prítomnosťou koronárnej choroby srdca. V krvi k jeho degradácii prispieva aj neprilyzín – neutrálna endopeptidáza, ktorá degraduje viaceré vazoaktívne peptidy vrátane natriumuretických peptidov a bradykinínu. Tento enzým je cieľom novej molekuly sakubitril/valsartan, ktorá jeho účinok inhibuje a tým zvyšuje hladinu týchto látok, ktoré vyrovnávajú neurohormonálnu hyperaktiváciu pozorovanú pri SZ (15).

Pacienti s akútnym a chronickým srdcovým zlyhávaním

Účinky ADM na kardiovaskulárny systém a jeho prediktívna hodnota boli skúmané v rôznych štúdiách u pacientov s akútnym aj chronickým srdcovým zlyhávaním (CHSZ). Nagaya et al. (16) u pacientov s CHSZ zistili, že po infúzii ADM došlo k významnému zníženiu stredného arteriálneho tlaku, stredného tlaku v pľúcnici a tlaku v zaklínení. Pozorovali tiež významné zvýšenie srdcového indexu, vývrhového objemu, zníženie systémovej a pľúcnej vaskulárnej rezistencie, zvýšenie diurézy a nátriúrezy.

Prognostický význam ADM v porovnaní s inými biomarkermi sa ukázal u pacientov s ASZ. V štúdií OPTIMAAL hodnotili prognostickú hodnotu MR-proADM v podskupine 214 pacientov hospitalizovaných pre akútny IM, u ktorých sa vyvinuli príznaky a/alebo znaky SZ, alebo bol zaznamenaný pokles EFLK < 35 %. MR-proADM mal lepšiu prediktívnu hodnotu ako BNP a NT-proBNP z hľadiska mortality alebo kardiovaskulárnych príhod u pacientov so SZ po akútnom IM (12). K podobným výsledkom týkajúcim sa prediktívnej schopnosti dospeli aj v prospektívnej multicentrickej štúdií BACH u 1 641 pacientov prijatých na pohotovosť pre akútne dyspnoe. MR-proADM sa ukázal ako najlepší v predikcii

90-dňovej mortality v porovnaní s BNP, NT-proBNP, tropónmi, prokalcitonínom a kopeptínom. MR-proADM mal tiež lepšiu prognostickú presnosť u 568 pacientov, u ktorých bola potvrdená diagnóza ASZ ako príčina dyspnoe (17).

Realizované boli aj štúdie u ambulantných pacientov so SZ. Von Haeling et al. (18) hodnotili prognostický význam ADM u 501 pacientov s CHSZ s EFLK < 45 %. Vyššie hladiny MR-proADM boli prediktorom horšieho prežívania počas 12-mesačného sledovania. Pridanie MR-proADM k základnému modelu pozostávajúceho z veku, kreatinínu, EFLK a triedy NYHA malo silnejšiu prognostickú silu než pridanie NT-proBNP (18). Adlbrecht et al. (19) v štúdiu 786 ambulantných pacientov so systolickým SZ počas 24-mesačného sledovania ukázali, že MR-proADM bol z biomarkerov jediný prediktor mortality v modeli zohľadňujúcom vek, pohlavie, triedu NYHA, renálne parametre a EFLK. Schopnosť adrenomedulínu predikovať mortalitu bola lepšia u pacientov s neischemickým SZ v triede NYHA I-II.

Pacienti v riziku srdcového zlyhávania

Schopnosť ADM predikovať rozvoj SZ a mortality sa ukázal v štúdiu FINRISK1997, ktorá zahŕňala 8 444 pacientov s tradičnými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi a dobou sledovania 14 rokov. Hladina ADM nad 0,59 nmol/l sa spájala s nárastom rizika rozvoja SZ o 67 % a vyšším rizikom celkovej mortality o 18 % (20).

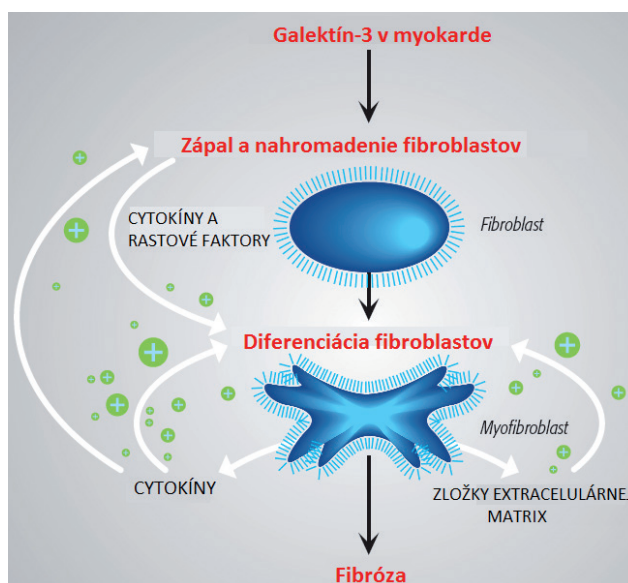
Galektín-3

Galektín-3 je solubilný, β -galaktozid viažuci lektín secerovaný aktivovanými makrofágmi, ktorý reguluje fibrogenézu, zápal, bunkovú proliferáciu a tkanivovú reparáciu (21). Má úlohu vo fyziologických a patologických procesoch, ako sú vývoj a progresia rastu tumorov, imunitné a zápalové odpovede, ateroskleróza, diabetes a hojenie rán. Je zároveň zahrnutý v patofyziológii SZ ako mediátor myokardiálnej fibrózy a zápalu, čím prispieva k remodelácii myokardu (**obrázok 1**) (22 – 24). Sharma et al. (25) zistili, že intraperikardiálna inštalácia Gal-3 zdravým potkanom bola spojená so znížením EFLK, frakčného skrátenia a zvýšením množstva kolagénu I v myokarde.

Hladina Gal-3 v krvi je významne zvýšená u pacientov so SZ (26), ale aj pri rôznych patologických stavoch, ako sú pečenná cirhóza, idiopatická pľúcna fibróza alebo chronická pankreatitída (21, 27, 28).

Pacienti s akútnym srdcovým zlyháváním

Úloha Gal-3 ako prognostického markera bola dokázaná najmä u pacientov s ASZ. De Boer et al. (29) hodnotili jeho význam v štúdiu COACH u 592 pacientov hospitalizovaných pre SZ. Primárnym cieľom štúdie bol čas do prvej rehospitalizácie pre SZ alebo smrť. Koncentrácie Gal-3 sa merali pred



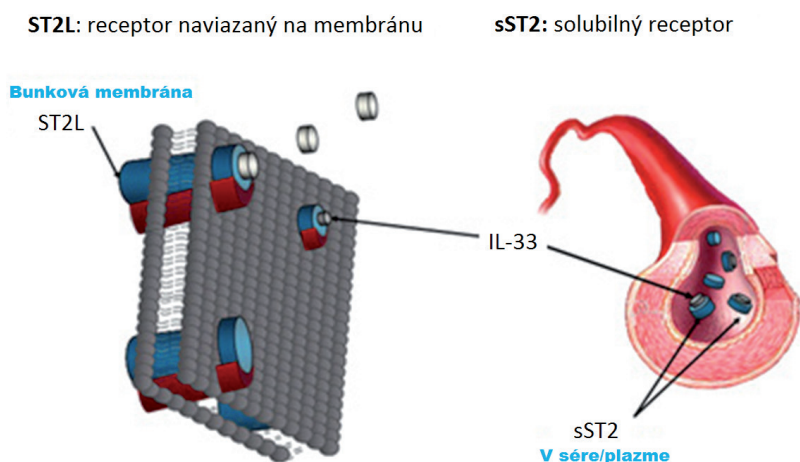
Obrázok 1 Galektín-3 v myokarde vedie k aktivácii fibroblastov a následnej intersticiálnej fibróze (upravené podľa 22)

Figure 1 Myocardial galectin-3 leads to activation of fibroblasts and consequent interstitial fibrosis (modified according to 22)

a šesť mesiacov po prepustení z nemocnice. Pacienti s hladinou Gal-3 v najvyššom kvartáli mali najvyššie riziko celkovej mortality a rehospitalizácie pre SZ v porovnaní s pacientmi v najnižšom kvartáli (HR: 3,34; $p < 0,001$). Zdvojnásobenie bazálnej koncentrácie po šiestich mesiacoch bolo spojené s takmer dvojnásobne vyšším rizikom mortality a rehospitalizácie pre SZ (HR: 1,97; $p < 0,001$), štatistickú silu si Gal3 udržal aj po zohľadnení veku, pohlavia, hladiny BNP, glomerulárnej filtrácie a diabetu (HR 1,38; $p = 0,015$). Prediktívna hodnota Gal-3 bola lepšia u pacientov so zachovanou EFLK.

V podštúdiu COACH analyzoval Meijers et al. (30) u pacientov hospitalizovaných pre ASZ schopnosť biomarkerov identifikovať jedincov, ktorí majú najnižšie riziko úmrtia a rehospitalizácie pre SZ. Koncentrácie Gal-3 pod 10. percentilom dokázali identifikovať nízkorizikových pacientov. Po 180 dňoch sledovania žiaden z pacientov nezomrel a len jeden bol rehospitalizovaný pre SZ. Túto prediktívnu silu si udržal aj v modeli po zohľadnení veku, pohlavia a hladín NT-proBNP, anamnézy fibrilácie predsieni, cievnej mozgovej príhody, IM, EFLK, diabetu a ďalších rizikových faktorov, kde z biomarkerov ostal ako jediný signifikantný prediktor mortality a rehospitalizácie pre SZ. Gal-3 teda môže identifikovať podskupinu pacientov, ktorí môžu byť bezpečne prepustení do ambulantnej starostlivosti.

V štúdiu PRIDE bol Gal-3 hodnotený u 599 pacientov prijatých na pohotovosť pre akútne dyspnoe. U 209 pacientov, ktorí mali diagnózu ASZ, sa zistila významne vyššia hladina Gal-3 v krvi v porovnaní s pacientmi bez SZ. V multivariač-



Obrázok 2 sST2 v plazme viaže IL-33, čím znižuje jeho dostupnosť pre receptor ST2L a blokuje tak jeho antihypertrofické účinky v myokarde (upravené podľa 42)

Figure 2 sST2 in plasma binds IL-33, reducing its availability to ST2L receptor and blocking its antihypertrophic effect in the myocardium (modified according to 42)
ST2L – transmembránová forma ST2 (transmembrane form of ST2); sST2 – solubilná forma ST2 (soluble form of ST2); IL-33 – interleukín 33 (interleukin 33)

nej analýze bola zvýšená hladina Gal-3 najlepším nezávislým prediktorom 60-dňovej mortality alebo rekurentného SZ a kombinácia Gal-3 s NT-proBNP sa ukázala ako najlepšia stratégia v predikcii prognózy u pacientov s ASZ (31).

Chen et al. (32) v metaanalýze deviatich štúdií u 7 105 pacientov hodnotili prognostický význam Gal-3 u pacientov so SZ so zachovanou alebo redukovanou EFLK. Každé zvýšenie hladiny Gal-3 o 1 % sa spájalo s nárastom rizika celkovej mortality o 28 %.

Pacienti v riziku srdcového zlyhávania

Vzťah Gal-3 v súvislosti s rozvojom SZ sa skúmal v dvoch väčších štúdiách. U 3 353 potomkov účastníkov Framinghamskej štúdie s tradičnými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi a priemernou dĺžkou sledovania 11,2 roka sa SZ vyvinulo u 5,1 % pacientov. Po zohľadnení tradičných rizikových faktorov a BNP bolo zvýšenie koncentrácie Gal-3 o jednu smerodajnú odchýlku spojené s 23 % nárastom rizika rozvoja SZ a o 14 % vyšším rizikom úmrtia (obidve $p = 0,02$) (33). Podobne aj v štúdií PREVENT sa počas 10-ročného sledovania 7 968 pacientov bez SZ s tradičnými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi zistilo, že každé zvýšenie Gal-3 o jednu smerodajnú odchýlku bolo spojené s 9 % nárastom celkovej mortality ($p = 0,036$) po zohľadnení veku, pohlavia, hypertenzie, hypercholesterolémie, diabetu a fajčenia. Kardiovaskulárna mortalita po zohľadnení tradičných rizikových faktorov však nebola ovplyvnená (34).

Vzťah Gal-3 k myokardiálnej fibróze

Galektín-3 je považovaný za marker a mediátor myokardiálnej fibrózy, avšak výsledky niektorých invazívnych štúdií z posledných rokov túto úlohu minimálne spochybňujú.

V štúdií Lopéz et al. (35) u hypertonikov s CHSZ sa hodnotil vzťah Gal-3 s myokardiálnymi, histologickými a molekulárnymi parametrami spojenými s fibrózou a asociácia Gal-3 s cirkulujúcimi biomarkermi extracelulárnej tvorby kolagénu typu I a III – C-terminálneho propeptidu prokolagénu typu I a N-terminálneho propeptidu prokolagénu typu III. Hladiny cirkulujúceho Gal-3 vzájomne súviseli s myokardiálnym Gal-3 a boli významne vyššie u pacientov so SZ v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých jedincov. Nezistila sa však žiadna asociácia cirkulujúceho ani myokardiálneho Gal-3 s množstvom kolagénu I a III v myokarde, ani s ich cirkulujúcimi biomarkermi. V ďalšej štúdií Grupper et al. (36), hodnotili vzťah cirkulujúceho Gal-3 k prítomnosti hypertrofie, fibrózy a množstvu Gal-3 v myokarde hodnoteného endomyokardiálnou biopsiou u pacientov po transplantácii srdca. Po troch rokoch od transplantácie nebol zistený žiadny vzťah cirkulujúceho Gal-3 k rozsahu hypertrofie a fibrózy v myokarde, ale ani vzájomná asociácia cirkulujúceho a myokardiálneho Gal-3. Podobný vzťah medzi cirkulujúcim a myokardiálnym Gal-3 nezistil ani Beiras-Fernandez et al. (37) u pacientov podstupujúcich transplantáciu srdca.

Aj napriek týmto výsledkom existujú molekuly, pre ktoré je Gal-3 terapeutickým cieľom. Vo vývoji sú jeho prírodné aj farmakologické inhibítory, ako napríklad modifikovaný citrus pektín alebo N-acetylglukosamín, ktoré by mohli byť nástrojom na liečbu SZ (38).

Solubilný ST2

Jedným z extenzívne skúmaných biomarkerov je aj solubilný ST2. Skratka je odvodená z anglického názvu supression of

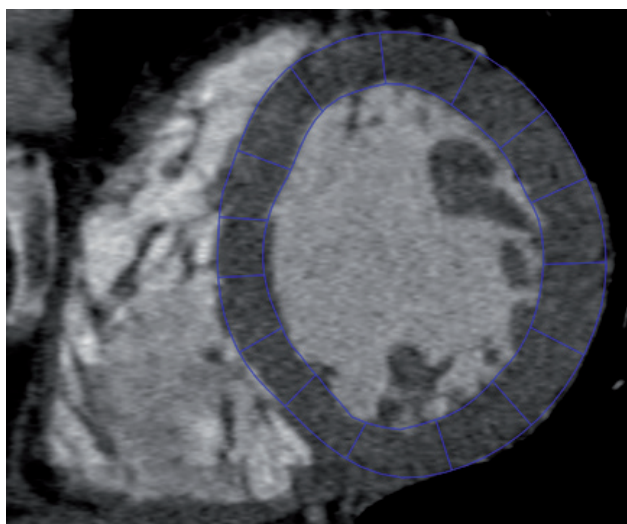
tumorigenesis (tzv. potlačenie tumorigenézy). Je to biomarker s pluripotentnými účinkami in vivo, má imunomodulačnú funkciu ako marker na povrchu membrán Th2 lymfocytov a bol opísaný v kontexte bunkovej proliferácie, zápalu, infekcií, autoimunitných ochorení, ale aj v procese aterosklerózy (39 – 41). ST2 gén kóduje 2 izoformy ST2 proteínu: transmembránový (ST2L) a solubilný/cirkulujúci, tzv. sST2. Tieto sú indukované v kardiomyocytoch a fibroblastoch biomechanickým napätím a sú zahrnuté v procese remodelácie a fibrózy myokardu pri SZ. ST2L je membránový receptor, ktorý po nadviazaní sa jeho prirodzeného ligandu – interleukínu-33 (IL-33), redukuje hypertrofiu srdca a fibrotické odpovede na mechanický stres. IL-33 je proteín indukovaný biomechanickým napätím a je predominantne secernovaný myokardiálnymi fibroblastmi, antagonizuje angiotenzinom II a fenylefrinom indukovanú hypertrofiu kardiomyocytov. sST2 je detekovateľný v sére a po nadviazaní sa na IL-33 blokuje jeho antihypertrofické účinky nemožnosťou nadviazať sa na membránový receptor ST2L, čo ukazuje, že sST2 pôsobí ako návnada pre IL-33 (obrázok 2). Teda sST2 nemusí byť len biomarkerom zlej prognózy, ale aj patofyziologickým mediátorom progresie ochorenia (42, 43) a HFK, originálne dokumentovanej počítačovou tomografiou (obrázok 3). V porovnaní s inými biomarkermi, ako sú nátriuretické peptidy, má sST2 hlavnú výhodu v tom, že koncentrácia nie je ovplyvnená vekom, renálnymi parametrami ani BMI (44).

Pacienti s akútnym a chronickým srdcovým zlyhávaním

U pacientov s akútnym a chronickým SZ sa hodnotila najmä jeho schopnosť predikovať kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu, ale aj schopnosť diagnostikovať SZ v porovnaní s NT-proBNP. Ky et al. (45) v analýze viac ako 1 100 ambulantných pacientov s CHSZ ukázali, že pacienti s najvyššími koncentraciami sST2 mali významne vyšší výskyt mortality a potreby transplantácie srdca v porovnaní s pacientmi s najnižšími koncentraciami, a to aj po zohľadnení tradičných kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Prognostická sila sST2 bola podobná ako NT-proBNP a kombinácia oboch biomarkerov sa ukázala ako najlepšia stratégia.

Jeho diagnostickú a prognostickú schopnosť hodnotil Januzzi et al. (46) u 593 pacientov prijatých na pohotovosť s akútnym dyspnoe s/bez SZ v rámci štúdie PRIDE s mediánom sledovania jeden rok. Sérová koncentrácia sST2 bola vyššia u pacientov diagnostikovaných ako akútne dekompenzované SZ v porovnaní s pacientmi bez kardiálnych príčin dyspnoe. Vyššie koncentrácie sST2 boli spojené s vyššou pravdepodobnosťou diagnózy SZ a jednoročnou mortalitou. Aj napriek tomu, že NT-proBNP bol superiórny oproti sST2 v diagnostike SZ, kombinácia týchto biomarkerov sa opäť ukázala ako najlepšia stratégia v identifikácii pacientov s najvyšším rizikom úmrtia (46).

V súčasnosti boli odpublikované dve rozsiahle metaanalýzy, ktoré hodnotili prognostický význam sST2 u pacientov



Obrázok 3 Transverzálna projekcia s možnosťou výpočtu masy ľavej komory multidetektorovou počítačovou tomografiou

Figure 3 Transversal projection with possibility of left ventricular mass calculation by multidetector computed tomography

s akútnym a chronickým SZ. V prvej metaanalýze, ktorá pozostávala zo siedmich štúdií, sa hodnotil prognostický význam sST2 u 6 372 ambulantných pacientov s CHSZ s predominantne redukovanou EFLK. Pacienti s koncentraciou sST2 nad 35 ng/ml mali vyššie riziko celkovej (HR: 1,75; $p < 0,001$) a kardiovaskulárnej mortality (HR: 1,79; $p < 0,001$) (47).

V druhej metaanalýze hodnotili Aimo et al. (48) prognostický význam sST2 u 4 835 pacientov s akútnym SZ s mediánom sledovania 13,5 mesiaca. Koncentrácie sST2 sa merali pri prijíme a prepustení z nemocnice a obidve hodnoty mali prognostický význam pri predikovaní celkovej a kardiovaskulárnej mortality alebo kompozitného cieľa, ktorý pozostával z celkovej mortality alebo rehospitalizácie pre SZ. V prípade hodnotenia rehospitalizácie pre SZ ako samostatného cieľa, len hodnoty pri prepustení mali prognostický význam.

Pacienti v riziku srdcového zlyhania

Vzťah sST2 k rozvoju SZ a výskytu kardiovaskulárnych príhod sa hodnotil u 3 428 potomkov, účastníkov Framinghamskej štúdie. Išlo o pacientov s tradičnými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi s priemernou dobou sledovania 11 rokov. Zvýšené hladiny sST2 sa spájali s 32 % nárastom rizika úmrtia, 45 % nárastom rizika rozvoja SZ a 23 % nárastom rizika výskytu veľkých kardiovaskulárnych príhod po zohľadnení tradičných rizikových faktorov (všetky $p < 0,001$) (49). V štúdií FINRISK97 u 8 444 pacientov s tradičnými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi a mediánom sledovania 15 rokov nepreukázal sST2 zvýšené riziko rozvoja SZ a kardiovaskulárnych príhod, zaznamenal sa však 9 % nárast rizika úmrtia z akejkoľvek príčiny (50).

Záver

Aj napriek tomu, že prognostický význam týchto biomarkerov sa preukázal v mnohých publikovaných prácach, stále chýbajú veľké randomizované štúdie, ktorých výsledok by mohol posilniť triedu a úroveň dôkazov v odporúčaniach pre manažment srdcového zlyhávania. Tieto biomarkery v dohľadnom čase nenahradia úlohu NT-proBNP, ktorý je vzhľadom na diagnostiku a prognózu tohto klinického syndrómu zlatým štandardom. Možná kombinácia s komentovanými biomarkermi môže byť možno nápomocná v identifikácii vysokorizikových pacientov, u ktorých bude potrebná intenzifikácia/modifikácia personalizovanej liečby artériovej hypertenzie a diabetu, iných rizikových faktorov a komorbidít.

Článok vznikol s podporou grantu Slovenskej kardiologickej spoločnosti (2014-2017).

Autori nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

- Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115(8):949-952.
- Braunwald E. Biomarkers in heart failure: New Eng J Med 2008;358(20):2148-2159.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129-2200.
- Murín J, Rajecová O, Daňová K, et al. Natriuretic peptides and heart failure – useful in early diagnosis. *Cardiology Lett.* 2014;23(5):348-352.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147-239.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *JACC* 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.
- Kato J. Adrenomedullin: A Protective Factor for Blood Vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(12):2480-2487.
- Asada Y, Hara S, Marutsuka K, et al. Novel distribution of adrenomedullin-immunoreactive cells in human tissues. *Histochem Cell Biol* 1999;112(3):185-191.
- Meeran K, O'Shea D, Upton PD. Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study. *J Clin Endocr Metab* 1997;82(1):95-100.
- Nishikimi T, Saito Y, Kitamura, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(6):1424-1431.
- Yu CM, Cheung BM, Leung R, et al. Increase in plasma adrenomedullin in patients with heart failure characterised by diastolic dysfunction. *Heart* 2001;86(2):155-160.
- Klip IT, Voors AA, Anker SD, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction. *Heart* 2011;97(11):892-898.
- Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, et al. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J Clin Invest* 1994;94(5):2158-2161.
- Rackova A, Gonsorcik J, Gibarti C, et al. Predictive value of serum adrenomedullin for coronary atherosclerosis documented by multidetector computed tomography in nondiabetic renal patients. *Exp Clin Cardiol* 2014;20(6):3651-3663.
- Goncalvesová E. Emerging drugs for heart failure. *Cardiol Lett.* 2015;24(6):445-450.
- Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, et al. Hemodynamic Renal, and Hormonal Effects of Adrenomedullin Infusion in Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation* 2000; 101(5):498-503.
- Maisel A, Mueller C, Nowak RM, et al. Midregion Prohormone Adrenomedullin and Prognosis in Patients Presenting With Acute Dyspnea: Result From the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(10):1057-1067.
- Von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiropoulos J, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12(5):484-491.
- Aldbrecht C, Hülsmann M, Strunk G, 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):361-366.
- Funk-Kaiser A, Havulinna AS, Zeller T, et al. Predictive value of midregional pro-adrenomedullin compared to natriuretic peptides for incident cardiovascular disease and heart failure in the population-based FINRISK 1997 cohort. *Ann Med.* 2014;46(3):155-162.
- Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol* 2008;172(2):288-98.
- McCullough P, Olobatoke A, Vanhecke TE. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2011;12(4):200-210.
- De Boer RA, Voors AA, Muntendam P, et al. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail* 2009;11(9):811-817.
- Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT, et al. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med* 2008;10:E17.
- Sharma UC, Pohkarel S, Van Brakel TJ, et al. Galectin-3 Marks Activated Macrophages in Failure-Prone Hypertrophied Hearts and Contributes to Cardiac Dysfunction. *Circulation* 2004;110(19):3121-3128.
- Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail* 2012;5(1):72-78.

27. Nishi Y, Sano H, Kawashima T, et al. Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis. *Allergol Int* 2007;56(1):57-65.
28. Wang L, Friess H, Zhu Z, et al. Galectin-1 and galectin-3 in chronic pancreatitis. *Lab Invest* 2000;80(8):1233-1241.
29. De Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011;43(1):60-68.
30. Meijers WC, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, et al. Biomarkers and low risk in heart failure. Data from COACH and TRIUMPH. *Eur J Heart Fail* 2015;17(12):1271-1282.
31. Van Kimmenade RR, Januzzi JL, Ellinor PT, et al. Utility of Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Galectin-3, and Apelin for the Evaluation of Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(6):1217-1224.
32. Chen A, Hou W, Zhang Y, et al. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;182:168-170.
33. Ho JE, Liu Ch, Lyass A, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(14):1249-1256.
34. De Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med* 2012;272(1):55-64.
35. López B, González A, Querejeta R, et al. Galectin-3 and histological, molecular and biochemical aspects of myocardial fibrosis in heart failure of hypertensive origin. *Eur J Heart Fail* 2015;17(4):385-392.
36. Grupper A, Nativi-Nicolau J, Malezewski JJ, et al. Circulating galectin-3 levels are persistently elevated after heart transplantation and are associated with renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol HF* 2016;4(11):847-856.
37. Beiras-Fernandez A, Weis F, Rothkopf J, et al. Local expression of myocardial galectin-3 does not correlate with its serum levels in patients undergoing heart transplantation. *Ann Transplant* 2013;18:643-650.
38. De Boer RA, Van Der Velde AR, Mueller CH, et al. Galectin-3: A modifiable risk factor in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014;28(3):237-246.
39. Miller AM, Xu D, Asquith DL, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med* 2008;205(2):339-346.
40. McLaren JE, Michael DR, Salter RC, et al. IL-33 reduces macrophage foam cell formation. *J Immunol* 2010;185(2):1222-1229.
41. Xu D, Chan WL, Leung BP, et al. Selective expression of a stable cell surface molecule on type 2 but not type 1 helper T cells. *J Exp Med* 1998;187(5):787-794.
42. Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 testing: A promising biomarker in the management of heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2016;106(2):145-152.
43. Sanada S, Hakuno D, Higging LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007;117(6):1538-1549.
44. Dieplinger B, Januzzi JL, Steinmair M, et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma—the Presage ST2 assay. *Clin Chim Acta* 2009;409(1-2):33-40.
45. Ky B, French B, McCloskey K, et al. High-Sensitivity ST2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4(2):180-187.
46. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the Interleukin Family Member ST2 in Patients With Acute Dyspnea: Results From the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(7):607-613.
47. Aimo A, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5(4):280-286.
48. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, et al. Meta-Analysis of soluble suppression of tumorigenicity-2 and prognosis in acute heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5(4):287-296.
49. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2012;126(13):1596-1604.
50. Hughes MF, Appelbaum S, Havulinna AS, et al. ST2 may not be a useful predictor for incident cardiovascular events, heart failure and mortality. *Heart* 2014;100(21):1715-1721.