

Role of adrenomedullin, galectin-3 and soluble ST2 in hypertensive patients at risk of heart failure

Úloha adrenomedulínu, galektínu-3 a solubilného ST2 u hypertonikov v riziku srdcového zlyhávania

Huňavý M¹, Jankajová M¹, Gibarti C², Pella D¹, Gonsorčík J³

I. kardiologická klinika UPJŠ LF a VÚSCH a. s., Košice, Slovenská republika

Huňavý M, Jankajová M, Gibarti C, Pella D, Gonsorčík J. **Role of adrenomedullin, galectin-3 and soluble ST2 in hypertensive patients at risk of heart failure.** Cardiology Lett. 2020;29(4):220–228

Abstract. *Background:* Adrenomedullin (ADM), galectin-3 (Gal-3) and soluble ST2 (sST2) levels have been found elevated in heart failure (HF). Their relationship to coronary atherosclerosis and left ventricular hypertrophy (LVH) remains unclear. We evaluated the association of these biomarkers to the extent of coronary atherosclerosis and presence of LVH evaluated by multidetector computed tomography (MDCT) in hypertensive patients at risk of HF.

Methods: The study group consisted of 67 hypertensives indicated for MDCT coronary angiography who underwent echocardiography and plasma biomarker evaluation. 53 patients had measurable left ventricular mass indexed to body surface area ($LVMI_{BSA}$). The presence of $\geq 50\%$ diameter stenosis was considered significant and LVH by MDCT was defined as $LVMI_{BSA} > 79.2 \text{ g/m}^2$ in males and $> 63.8 \text{ g/m}^2$ in females.

Results: Levels of Gal-3 were significantly higher in patients with coronary atherosclerosis compared to those without ($11.09 \pm 3.71 \text{ ng/ml}$ vs. $8.71 \pm 2.55 \text{ ng/ml}$; $p=0.024$). In multivariate logistic regression significant predictors of coronary atherosclerosis were levels of Gal-3 $> 8.7 \text{ ng/ml}$ (OR 3.71; 1.03 – 13.38; $p=0.045$). Patients with LVH had significantly higher levels of sST2 than patients without (20.94 ± 6.99 vs. $16.79 \pm 5.26 \text{ ng/ml}$; $p=0.019$). In multivariate logistic regression, significant predictors of LVH on MDCT were diabetes mellitus (OR 7.06; 1.37 – 36.40; $p=0.020$) and sST2 (OR 1.14; 1.00 – 1.30; $p=0.043$).

Conclusion: Our results suggest the possible role of sST2 in pathophysiology of LVH, and galectin-3 as a marker of coronary atherosclerotic burden. Fig. 3, Tab. 4, Ref. 37, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: atherosclerosis – computed tomography – adrenomedullin – galectin-3 – soluble ST2

Huňavý M, Jankajová M, Gibarti C, Pella D, Gonsorčík J. **Úloha adrenomedulínu, galektínu-3 a solubilného ST2 u hypertonikov v riziku srdcového zlyhávania.** Cardiology Lett. 2020;29(4):220–228

Abstrakt. *Pozadie:* Zvýšené hladiny adrenomedulínu (ADM), galektínu-3 (Gal-3) a solubilného ST2 (sST2) boli pozorované pri srdcovom zlyhavaní (SZ). Ich vzťah ku koronárnej ateroskleróze a hypertrofii ľavej komory (HLK) zostáva nejasný. Hodnotili sme vplyv týchto biomarkerov na rozsah koronárnej aterosklerózy a prítomnosť HLK hodnotenej pomocou multidetektorovej počítačovej tomografie (MDCT) u hypertonikov v riziku SZ.

Metódy: Súbor pozostával zo 67 hypertonikov, indikovaných na MDCT koronarografiu, ktorí podstúpili echokardiografické vyšetrenie a odber biomarkerov. 53 pacientov malo hodnotiteľnú masu LK indexovanú na povrch tela ($LVMI_{BSA}$). Za významnú koronárnu stenózu sa považovalo $\geq 50\%$ zúženie priemeru ciev na HLK hodnotenej pomocou MDCT bola definovaná ako $LVMI_{BSA} > 79,2 \text{ g/m}^2$ u mužov a $> 63,8 \text{ g/m}^2$ u žien.

Výsledky: Hladiny Gal-3 boli signifikantne vyššie u pacientov s dokumentovanou KCHS v porovnaní s pacientmi bez KCHS ($11,09 \pm 3,71 \text{ ng/ml}$ vs. $8,71 \pm 2,55 \text{ ng/ml}$; $p = 0,024$). V multivariačnej logistickej regresnej analýze

Do redakcie došlo dňa 17. júna, prijaté dňa 30. júla 2020

Z ¹I. kardiologickej kliniky UPJŠ LF a VÚSCH a. s., Košice, ²Oddelenia rádiológie, VÚSCH a. s., Košice a ³I. kardiologickej kliniky UPJŠ LF a VÚSCH a. s., Košice, Slovenská republika

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Mikuláš Huňavý, I. kardiologická klinika, UPJŠ LF a VÚSCH a. s., Košice, Ondavská 8, 040 11 Košice, Slovenská republika, e-mail: mikulas.hunavy@gmail.com

významným prediktorom KCHS boli hladiny Gal-3 $> 8,7$ ng/ml (OR 3,71; 1,03 – 13,38; $p = 0,045$). Pacienti s HLK mali signifikantne vyššie hladiny sST2 než pacienti bez HLK ($20,94 \pm 6,99$ vs. $16,79 \pm 5,26$ ng/ml; $p = 0,019$). V multivariačnej logistickej regresnej analýze prediktormi HLK na MDCT boli diabetes mellitus (OR 7,06; 1,37 – 36,40; $p = 0,020$) a sST2 (OR 1,14; 1,00 – 1,30; $p = 0,043$).

Záver: Naše výsledky poukazujú na možnú úlohu sST2 v patofyziológii HLK a galektínu-3 ako markera koronárnej aterosklerózy. Obr. 3, Tab. 4, Lit. 37, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: ateroskleróza – počítačová tomografia – adrenomedulín – galektín-3 – solubilný ST2

Artériová hypertenzia je rizikový faktor pre rozvoj hypertrofie ľavej komory (HLK), diastolickej dysfunkcie a následného srdcového zlyhávania (SZ). V súčasnosti existuje veľké množstvo biomarkerov, ktoré môžu mať vplyv na prognostickú stratifikáciu pacientov so srdcovým zlyháváním alebo na riziko jeho rozvoja. Adrenomedulín (ADM), galektín-3 (Gal-3) a solubilný ST2 (sST2) sa považujú za markery fibrózy a remodelácie myokardu a sú zahrnuté aj v odporúčaní American College of Cardiology pre rizikovú stratifikáciu pacientov s akútnym a chronickým srdcovým zlyháváním (1, 2). Aj napriek tomu, že tieto biomarkery zatiaľ nenahradili úlohu NT-proBNP, ktorý je vzhľadom na diagnostiku a prognózu tohto klinického syndrómu zlatým štandardom, jeho kombinácia s týmito biomarkermi môže byť nápomocná pri identifikácii vysokorizikových pacientov s manifestným SZ (3).

V súčasnosti existuje len malý počet štúdií hodnotiacich vzťah týchto biomarkerov k rozsahu koronárnej aterosklerózy a hypertrofie ľavej komory hodnotených pomocou CT koronarografie u hypertonikov v riziku SZ.

Materiál a metódy

Súbor pacientov pozostával zo 67 hypertonikov (31 mužov/36 žien) na štandardnej antihypertenzívnej medikácii, indikovaných na CT koronarografické vyšetrenie pre typické/atypické hrudníkové bolesti bez kardiálneho dyspnoe. Exklúznymi kritériami boli symptomatické srdcové zlyhávania, EFLK $< 50\%$, prítomnosť závažnej chlopňovej chyby, závažná pľúcna hypertenzia, anamnéza IM, CMP, predchádzajúca koronárna intervencia, prítomnosť malignity, chronická obštrukčná bronchopulmonálna choroba, cirhóza pečene, autoimunitné ochorenia, hypertyreóza, závažná chronická renálna insuficiencia (glomerulárna filtrácia < 45 ml/min/1,73 m² vypočítaná pomocou MDRD formuly) a alergia na jódomú kontrastnú látku. Všetci pacienti pred vyšetrením podstúpili základné echokardiografické vyšetrenie. Hypertrofia LK bola definovaná ako hodnota masy LK indexovanej na výšku tela (masa/výška^{2,7}) u mužov > 50 g/m^{2,7} a u žien > 47 g/m^{2,7} podľa posledných odporúčaní ESC na manažment artériovej hypertenzie (4). Pacienti následne podstúpili kalciový sken a CT koronarografické vyšetrenie. CT kalkulovaná masa LK bola hodnotiteľná u 53 pacientov. Všetci pacienti podpísali informovaný súhlas a štúdiu schválila lokálna etická komisia. Všetky úkony boli

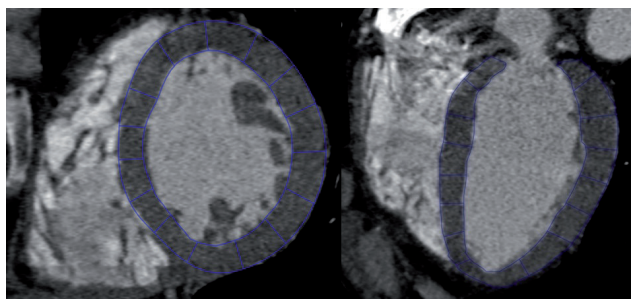
v súlade s etickými štandardmi podľa revidovanej Helsinskej deklarácie z roku 1983.

Protokol CT koronarografie

Kalciový sken a CT koronarografia sa realizovali pomocou 64-detektorového CT skenera. Parametre skenu boli nasledovné: 64 x 0,6 mm kolimácia, napätie röntgenky 100 alebo 120 kv s prúdom 550 – 650 mA. Sken sa realizoval použitím prospektívneho EKG triggeringu v súlade s odporúčaniami Spoločnosti kardiovaskulárnej počítačovej tomografie (SCCT) na redukciu radiačnej záťaže (5). Pacientom so srdcovou frekvenciou > 70 /min sme podali intravenózne betablokátory esmolol. Na zlepšenie hodnotenia lúmenu koronárnych artérií bol podaný sublinguálne nitroglycerín. Rekonštrukcia CT obrazov sa realizovala pomocou softwaru Aquarius iNtuition (Tera Recon, Inc., San Mateo, CA, USA). Kontrastná látka sa podala pacientom s hodnotou Agatstonovho kalciového skóre < 400 AU (Agatstonova jednotka), u pacientov s hodnotami ≥ 400 AU podanie kontrastnej látky záviselo od rozhodnutia rádiológa. Hodnotenie koronárnych stenóz realizovali skúsení rádiológ a kardiológ. Koronárna choroba srdca bola definovaná ako prítomnosť kalcifikácií na kalciovom skene, alebo prítomnosť aterosklerotického plaku v ktoromkoľvek segmente koronárnej tepny na CT koronarografii. Hodnotil sa aj počet ciev postihnutých aterosklerotickým procesom nezávisle od priemeru koronárnej stenózy. Obštrukčná koronárna stenóza bola definovaná ako $> 50\%$ redukcia priemeru lúmenu cievy vo veľkom epikardiálnom koronárnom segmente $\geq 1,5$ mm v priemere. Rozsah kalcifikácií koronárnych artérií sa hodnotil pomocou Agatstonovho kalciového skóre (CaS). Plocha telesného povrchu (BSA) sa vypočítala pomocou DuBoisovho vzorca. Masa ľavej komory (LVM), hodnotená u pacientov po podaní kontrastnej látky, bola indexovaná na plochu povrchu tela (LVMI_{BSA}) a kalkulovaná v mid-diastolickej fáze srdcového cyklu (70 % R-R intervalu) (**obrázok 1**). Papilárne svaly neboli zahrnuté v kalkulácii masy LK. Prítomnosť hypertrofie ľavej komory (HLK) bola definovaná ako $> 79,2$ g/m² u mužov a $> 63,8$ g/m² u žien (6).

Biochemická analýza

Odber krvných vzoriek sa realizoval pomocou venepunkcie počas bežnej ambulantnej kontroly jeden týždeň pred MCDT koronarografiou. Po centrifugácii boli sérové vzorky uskladnené pri teplote -80 °C. Plazmatické hladiny MR-proADM boli



Obrázok 1 Transverzálna (vľavo) a sagitálna (vpravo) projekcia s hodnotením masy ľavej komory multidetektorovou počítačovou tomografiou

Figure 1 Transversal (left) and sagittal (right) projection with evaluation of left ventricular mass by multidetector computed tomography

hodnotené metódou RIA (B.R.A.H.M.S AG, Henningsdorf, Germany). Hladina solubilného ST2 sa merala pomocou vysokosenzitívneho sendvičového monoklonálneho imunologického testu (Presage ST2 assay, Critical Diagnostics, San Diego, California). Na meranie hladín galektínu-3 sme použili metódu enzýmovo značeného imunotestu s využitím pevnej

Tabuľka 1 Základná klinická, echokardiografická a laboratórna charakteristika populácie

Table 1 Baseline clinical and echocardiographic characteristics of the study population

Charakteristika	n = 67
Vek, roky	64,05 ± 9,51
Muži, n = (%)	31 (46,3 %)
Diabetes mellitus, n = (%)	14 (20,9 %)
Dyslipidémia, n = (%)	54 (80,6 %)
Body mass index, kg/m ²	29,36 (25,91 – 31,48)
Artérová hypertenzia, n = (%)	67 (100 %)
HLK _{TTE} , n = (%)	33 (49,3 %)
Celkový cholesterol, mmol/l	4,97 ± 0,99
LDL cholesterol, mmol/l	3,09 ± 0,92
HDL cholesterol, mmol/l	1,32 ± 0,37
Triacylglyceroly, mmol/l	1,36 (0,96 – 2,13)
eGFR, ml/min/1,73 m ²	80,23 ± 18,29
Kalciové skóre, AU	42,90 (0,50 – 128,10)
MR-proADM, nmol/l	0,69 ± 0,19
Galektín-3, ng/ml	10,56 ± 3,61
sST2, ng/ml	18,62 ± 6,05
Betablokátory, n = (%)	44 (65,7 %)
ACE inhibítory/ARB, n = (%)	56 (83,6 %)
Statíny, n = (%)	27 (40,4 %)

Základné demografické parametre celého súboru. Hodnoty sú uvedené ako priemer ± smerodajná odchýlka, medián (25. – 75. percentil) alebo n (%). HLK_{TTE} – hypertrofia ľavej komory na základe echokardiografie, BMI – index telesnej hmotnosti, LDL – lipoproteín s nízkou denzitou, HDL – lipoproteín s vysokou denzitou, eGFR – odhadovaná glomerulárna filtrácia, MR-proADM – mid-regionálny fragment proadrenomedulínu, sST2 – solubilný ST2, ACE – angiotenzín konvertujúci enzým, ARB – blokátor receptora pre angiotenzín

fázy (ELISA) (BG Medicine, Inc., Waltham, MA, USA). Merania hodnotili laboratórni analytici zaslepeným spôsobom, bez znalosti klinického stavu pacienta.

Štatistická analýza

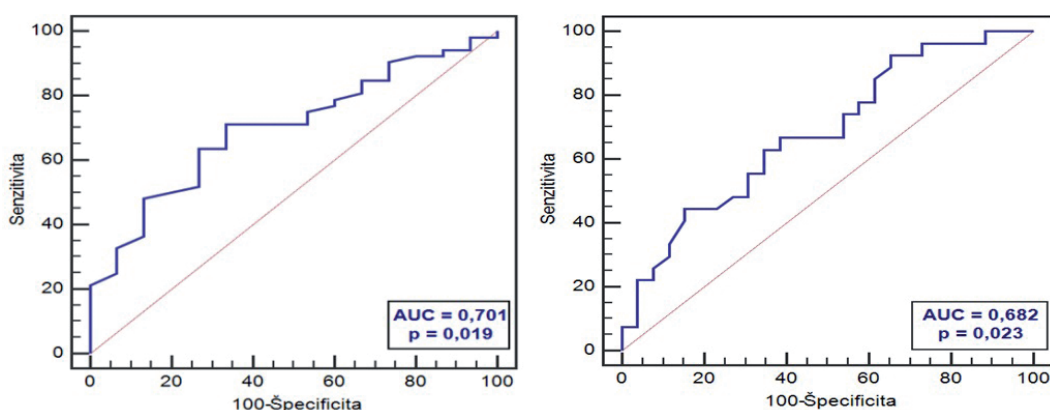
Na štatistickú analýzu sa použil software SPSS 20.0 (Chicago, IL, USA). Kategorické premenné boli hodnotené ako početnosť. Na zistenie normálnej distribúcie údajov bol použitý Kolmogorov-Smirnov test. Normálne rozložené, tzv. parametrické kontinuálne premenné boli interpretované ako priemer a smerodajná odchýlka (SD), neparametrické premenné boli interpretované ako medián a medzikvartálový rozsah (IQR = 25. – 75. percentil). Pri neparametrických premenných v rámci regresných analýz sa použili hodnoty dekadických logaritmov. Porovnanie dvoch skupín sa hodnotilo pomocou Studentovho nepárového T-testu pri normálnej distribúcii údajov, pri neparametrických údajoch sme použili Mann-Whitneyho U-test. Vzťah medzi kontinuálnymi premennými sa hodnotil pomocou Pearsonovej korelačnej analýzy pre údaje s normálnou distribúciou, pri neparametrických údajoch, pri ktorých nebolo možné dosiahnuť normálne rozloženie pomocou logaritmickej transformácie, sa použila Spearmanova korelačná analýza. Na porovnanie kategorických premenných medzi dvoma skupinami sme použili chi-kvadrátový test. Štatistická významnosť bola definovaná ako hodnota $p < 0,05$. Na stanovenie optimálnej cut-off hladiny biomarkerov na predikciu prítomnosti KCHS, HLK a prítomnosť obštrukčnej stenózy sme použili ROC analýzu. Na stanovenie nezávislých prediktorov koronárnej choroby srdca, hypertrofie ľavej komory a obštrukčnej koronárnej stenózy sme použili metódu logistickej regresie.

Výsledky

Základná charakteristika súboru je uvedená v **tabuľke 1**. Ženy mali signifikantne vyššie koncentrácie MR-proADM než muži ($0,71 \pm 0,20$ nmol/l vs. $0,62 \pm 0,16$ nmol/l; $p = 0,036$) a boli signifikantne staršie ($67,39 \pm 7,94$ rokov vs. $60,16 \pm 9,83$ rokov; $p = 0,001$). Hladiny MR-proADM pozitívne korelovali s vekom ($r = 0,536$; $p < 0,001$), body mass indexom (BMI) ($r = 0,256$; $p = 0,036$) a negatívne seGFR ($r = -0,415$; $p < 0,001$). V multivariačnej analýze MR-proADM koreloval pozitívne s vekom ($r = 0,414$; $p < 0,001$) a BMI ($r = 0,243$; $p = 0,017$) nezávisle od pohlavia, prítomnosti diabetes mellitus a eGFR. Nezistili sme žiadnu koreláciu hladín Gal-3 a sST2 so základnými parametrami.

CT koronarografia

CT koronarografia sa realizovala u 67 pacientov. Koronárna choroba srdca bola prítomná u 52 (78 %) pacientov, z toho 10 pacientov (15 %) malo prítomnú obštrukčnú stenózu aspoň jednej koronárnej tepny. V skupine pacientov s prítomnou KCHS nezávisle od závažnosti stenózy malo 22 pacientov



Obrázok 2 AUC znázorňujúca prediktívnu schopnosť Gal-3 v detekcii KCHS (vľavo) a prediktívnu schopnosť sST2 v detekcii HEK pomocou MDCT (vpravo)

Figure 2 AUC showing predictive value of Gal-3 in detection of CAD (left) and predictive value of sST2 in detection of LVH by MDCT (right)

AUC – area under curve, Gal-3 – galektín 3, KCHS – koronárna choroba srdca, sST2 – solubilný ST2, HEK – hypertrofia ľavej komory, MDCT – multi-detektorová počítačová tomografia, CAD – coronary artery disease, LVH – left ventricular hypertrophy

(42 %) jednocievne postihnutie, 9 pacientov (17 %) dvojcievne postihnutie a 21 pacientov (41 %) trojcievne postihnutie. Pacienti s KCHS boli signifikantne starší než pacienti bez KCHS a mali signifikantne vyššie hladiny Gal-3 (**tabuľka 2**). Bol prítomný trend vyšších hladín MR-proADM u pacientov s KCHS ($0,69 \pm 0,17$ nmol/l vs. $0,60 \pm 0,24$ nmol/l; $p = 0,097$) a prítomnou obštrukčnou stenózou ($0,76 \pm 0,24$ nmol/l vs. $0,65 \pm 0,18$ nmol/l; $p = 0,088$) v porovnaní s pacientmi bez

týchto charakteristík, ale bez dosiahnutia štatistickej významnosti. Nezistili sme žiaden vzťah sST2 ku prítomnosti KCHS.

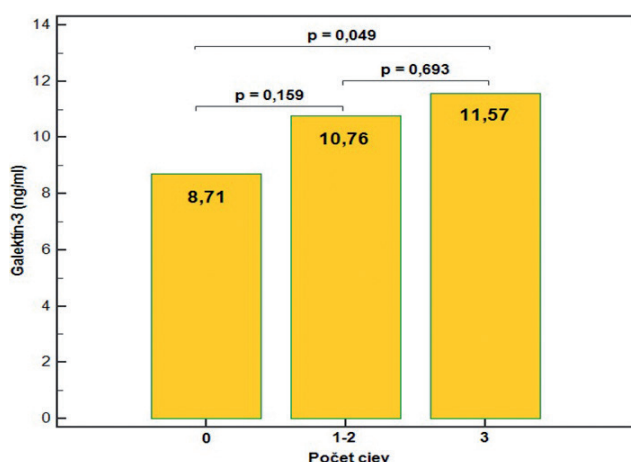
Plocha pod krivkou (AUC) galektínu-3 ako prediktora KCHS bola 0,701 (95 % CI: 0,563 – 0,838; $p = 0,019$) s optimálnou cut-off hladinou 8,7 ng/ml so 71,2 % senzitivitou a 66,7 % špecifitou (**obrázok 2**). Nezistili sme vzťah Gal-3 k prítomnosti obštrukčnej stenózy, bol však pozorovaný trend zvyšujúcich sa hladín Gal-3 v závislosti od počtu postihnutých

Tabuľka 2 Porovnanie pacientov s/bez CT dokumentovanej koronárnej choroby srdca

Table 2 Comparison of patients with/without CT documented coronary artery disease

Charakteristika	Pacienti bez KCHS (n = 15)	Pacienti s KCHS (n = 52)	p
Vek, roky	58,80 $\pm$ 9,40	65,56 $\pm$ 9,08	0,014
Muži, n = (%)	8 (53,3 %)	23 (44,2 %)	0,533
Diabetes mellitus, n = (%)	1 (6,7 %)	13 (25,0 %)	0,164
Dyslipidémia, n = (%)	12 (80,0 %)	42 (80,8 %)	1,000
Celkový cholesterol, mmol/l	5,09 $\pm$ 0,85	4,93 $\pm$ 1,03	0,585
LDL cholesterol, mmol/l	3,17 $\pm$ 0,91	3,07 $\pm$ 0,93	0,701
HDL cholesterol, mmol/l	1,43 $\pm$ 0,35	1,29 $\pm$ 0,37	0,198
Triacylglyceroly, mmol/l	1,51 (0,97 – 2,13)	1,35 (0,89 – 2,15)	0,886
BMI, kg/m ²	30,10 (27,18 – 34,95)	29,19 (25,85 – 31,29)	0,568
eGFR, ml/min/1,73 m ²	85,63 $\pm$ 20,71	78,67 $\pm$ 17,43	0,197
Biomarkery			
MR-proADM, nmol/l	0,60 $\pm$ 0,24	0,69 $\pm$ 0,17	0,097
Gal-3, ng/ml	8,71 $\pm$ 2,55	11,09 $\pm$ 3,71	0,024
sST2, ng/ml	20,33 $\pm$ 6,95	18,13 $\pm$ 5,75	0,217
Liečba			
Betablokátory, n = (%)	9 (60,0 %)	35 (67,3 %)	0,599
ACE inhibítory/ARB, n = (%)	11 (73,3 %)	45 (86,5 %)	0,248
Statíny, n = (%)	6 (40,0 %)	21 (40,4 %)	0,979

Hodnoty sú uvedené ako priemer $\pm$ smerodajná odchýlka, medián (25. – 75. percentil) alebo n (%). KCHS – koronárna choroba srdca, LDL – lipoproteín s nízkou denzitou, HDL – lipoproteín s vysokou denzitou, BMI – index telesnej hmotnosti, eGFR – odhadovaná glomerulárna filtrácia, MR-proADM – mid-regionálny fragment proadrenomedulínu, sST2 – solubilný ST2, ACE – angiotenzín konvertujúci enzým, ARB – blokátor receptora pre angiotenzín II



Obrázok 3 Hladiny galektínu-3 v podskupinách pacientov podľa počtu ciev postihnutých aterosklerózou

Figure 3 Values of galectin-3 in subgroup of patients by number of coronary vessels affected by atherosclerosis

ciev, kde pacienti bez KCHS mali najnižšie hladiny v porovnaní s pacientmi s jedno- a dvojcievným a trojcievným koronárnym postihnutím v tomto poradí ($8,71 \pm 2,55$ ng/ml vs. $10,76 \pm 3,96$ ng/ml vs. $11,57 \pm 3,35$ ng/ml; $p = 0,056$). V post-hoc analýze

sa zistil významný rozdiel v hladinách Gal-3 medzi pacientmi bez KCHS v porovnaní s pacientmi s trojcievným postihnutím (**obrázok 3**). V univariačnej logistickej regresnej analýze boli signifikantnými prediktormi KCHS vek (OR 1,09; 95 % CI: 1,01 – 1,16; $p = 0,020$) a hladina Gal-3 > 8,7 ng/ml (OR 4,93; 95 % CI: 1,44 – 16,87; $p = 0,011$). V multivariačnej logistickej regresnej analýze bol jediný signifikantný prediktor KCHS hladina Gal-3 > 8,7 ng/ml (OR 3,71; 95 % CI: 1,03 – 13,38; $p = 0,045$).

Pacienti s obštrukčnou stenózou mali významne vyššie hodnoty CaS než pacienti bez obštrukčnej stenózy [274,85 (95,38 – 462,75) AU vs. 19,00 (0,00 – 88,45) AU; $p = 0,001$]. AUC krivka CaS ako prediktora obštrukčnej stenózy bola 0,815 (95 % CI: 0,64 – 0,99; $p = 0,002$) s optimálnou cut-off hodnotou 115,5 AU s 80 % senzitivitou a 92,5 % špecifitou. V univariačnej logistickej regresnej analýze bol jediný signifikantný prediktor obštrukčnej stenózy hodnota CaS > 115,5 AU (OR 18,80; 95 % CI 3,46 – 102,21; $p < 0,001$).

CT hodnotenie masy ľavej komory

Masa LK (LVM) bola hodnotiteľná u 53 pacientov a HLK bola prítomná u 27 (51 %) pacientov. Medián LVM bol 127,28 g ($112,23 - 155,94$) a priemerná hodnota LVM_{BSA} bola $68,89 \pm 14,99$ g/m². Hladiny sST2 korelovali pozitívne s LVM_{BSA} ($r = 0,325$; $p = 0,018$) a LVM ($r = 0,307$; $p = 0,025$). Muži mali významne vyššie hodnoty LVM ($167,94 \pm 33,90$ g vs. $117,55$

Tabuľka 3 Porovnanie pacientov s/bez CT dokumentovanej hypertrofie ľavej komory

Table 3 Comparison of patients with/without CT documented left ventricular hypertrophy

Charakteristika	S HLK (n = 26)	Bez HLK (n = 27)	p
Vek, roky	63,88 ± 11,29	64,04 ± 8,66	0,954
Muži, n = (%)	10 (38,6 %)	12 (44,4 %)	0,659
Diabetes mellitus, n = (%)	2 (7,7 %)	10 (37,0 %)	0,019
Dyslipidémia, n = (%)	22 (84,6 %)	20 (74,1 %)	0,501
Celkový cholesterol, mmol/l	5,01 ± 0,99	4,82 ± 1,03	0,511
LDL cholesterol, mmol/l	3,03 ± 0,82	2,98 ± 0,97	0,826
HDL cholesterol, mmol/l	1,39 ± 0,37	1,31 ± 0,39	0,469
Triacylglyceroly, mmol/l	1,34 (0,79 – 1,77)	1,35 (0,97 – 2,23)	0,563
BMI, kg/m ²	29,32 (25,87 – 30,85)	28,72 (25,91 – 31,48)	0,689
BSA, m ²	1,97 ± 0,19	2,00 ± 0,19	0,609
KCHS, n = (%)	20 (76,9 %)	21 (77,8 %)	0,941
eGFR, ml/min/1,73 m ²	78,54 ± 23,61	81,55 ± 12,04	0,565
Kalciové skóre (AU)	9,55 (0,38 – 59,53)	59,90 (0 – 123,00)	0,165
Biomarkery			
MR-proADM, nmol/l	0,67 (0,57 – 0,77)	0,62 (0,51 – 0,77)	0,455
Galectín-3, ng/ml	9,68 ± 3,61	11,40 ± 3,99	0,106
sST2, ng/ml	16,79 ± 5,26	20,94 ± 6,99	0,019
Liečba			
Betablokátory, n = (%)	17 (65,4 %)	17 (63,0 %)	0,854
ACE inhibítory/ARB, n = (%)	20 (76,9 %)	26 (96,3 %)	0,051
Statíny, n = (%)	9 (33 %)	14 (53,8 %)	0,132

Hodnoty sú uvedené ako priemer ± smerodajná odchýlka, medián (25. – 75. percentil) alebo n (%). LDL – lipoproteín s nízkou denzitou, HDL – lipoproteín s vysokou denzitou, BMI – index telesnej hmotnosti, BSA – plocha povrchu tela, KCHS – koronárna choroba srdca, eGFR – odhadovaná glomerulárna filtrácia, AU – Agatstonova jednotka MR-proADM – mid-regionálny fragment proadrenomedulínu, sST2 – solubilný ST2, ACE – angiotenzín konvertujúci enzým, ARB – blokátor receptora pre angiotenzín II

$\pm 21,63$ g; $p < 0,001$) než ženy, ako aj vyššiu LVMI_{BSA} ($79,29 \pm 13,85$ g/m² vs. $61,51 \pm 10,93$ g/m²; $p < 0,001$). Pacienti s HEK mali vyššie hladiny sST2 než pacienti bez HEK a mali častejšie diabetes mellitus (**tabuľka 3**). Diabetici mali trend vyššej LVM a LVMI_{BSA} ako nediabetici ($150,54 \pm 23,21$ g vs. $134,93 \pm 39,59$ g; $p = 0,097$ a $74,86 \pm 10,26$ g/m² vs. $67,14 \pm 15,79$ g/m²; $p = 0,055$), avšak bez dosiahnutia štatistickej významnosti. AUC krivka sST2 na predikciu prítomnosti HEK bola 0,682 (95 % CI: 0,538 – 0,825; $p = 0,023$) s optimálnou cut-off hodnotou 21,05 ng/ml so 44,4 % senzitivitou a 84,6 % špecifitou (**obrázok 2**).

V univariačnej a multivariačnej logistickej regresnej analýze významnými prediktormi HEK boli diabetes mellitus a sST2 (**tabuľka 4**).

Diskusia

V súčasnosti sa skúma extenzívne množstvo biomarkerov, ktoré môžu mať význam v prognostickej stratifikácii u pacientov so srdcovým zlyháváním alebo v jeho riziku. Toto je prvá štúdia, ktorá skúma vzťah týchto biomarkerov k rozsahu koronárnej aterosklerózy a veľkosti masy LK pomocou MDCT u hypertonikov v riziku SZ.

V našej štúdii sme nezistili medzipohlavné rozdiely v hodnotách biomarkerov. Vyššie hladiny MR-pro-ADM pozorovali Truong et al. v štúdii ROMICAT (7) a Bhandari et al. (8) u 253 hypertonikov s/bez HEK, avšak ich výsledky neboli prispôbené veku a iným rizikovým faktorom. Túto spojitost nepotvrdil ani Neumann et al. u viac ako 5 000 jedincov s/bez KV rizikových faktorov (9). Vzhľadom na sekréciu najmä endoteliálnymi a cievnyimi hladkosvalovými bunkami, adrenomedulín sa považuje za tzv. marker cievnej integrity a jeho zvýšené hladiny pri akútnom SZ pôsobia ako kompenzačný mechanizmus posilňujúci vaskulárnu integritu. Považuje sa tiež za marker kongescie a nedávno vyvinutá

protilátka adresezumab je schopná sa na ADM nadviazať, zabrániť jeho degradácii a udržiavať jeho zvýšené hladiny v cirkulácii. Jej účinnosť bude testovaná vo fáze II klinickej štúdie u pacientov s akútne dekompenzovaným SZ (10).

sST2 má oproti iným biomarkerom výhodu, že nie je ovplyvnený vekom, BMI ani sérovým kreatinínom (11) a podobná súvislosť sa nedokázala ani v našom súbore pacientov, čím sa zo skúmaných biomarkerov pri srdcovom zlyhávání stáva jedným z najperspektívnejších.

Doposiaľ bolo publikovaných len niekoľko štúdií, ktoré hodnotili vzťah týchto biomarkerov k rozsahu koronárnej aterosklerózy pomocou invazívnej koronarografie alebo CT koronarografie. V našej štúdii pacienti s KCHS mali vyššie hladiny Gal-3 než pacienti bez KCHS a jeho hladiny boli najvyššie u pacientov s aterosklerotickými zmenami vo všetkých troch cievach. Aksan et al. (12) zistili, že Gal-3 je nezávislý prediktor KCHS a koreloval s jej rozsahom definovaným ako počet ciev so stenózou zužujúcou priemer cievy ≥ 50 %. Lisowska et al. (13) u pacientov po IM a so stabilnou KCHS zistili vyššie hladiny Gal-3 v porovnaní s kontrolnou skupinou a hladiny Gal-3 odrážali rozsah koronárnej aterosklerózy s najvyššími hodnotami u pacientov s trojcievným postihnutím než u pacientov s jedno- a dvojcievným postihnutím.

Hodnotenie koronárnej aterosklerózy pomocou MDCT a jej vzťah ku Galektínu-3 bol cieľom štúdie Özturka et al. (14) u diabetikov 2. typu. Gal-3 bol nezávislým prediktorom prítomnosti KCHS, a to aj po prispôbení na tradičné rizikové faktory a podobne ako v iných štúdiách koreloval s počtom postihnutých ciev. Vyššie hladiny Gal-3 boli u pacientov s kalcifikovanými plakmi. Na úlohu Gal-3 v procese vaskulárnej kalcifikácie poukázali Menini et al. (15) v histologickej štúdii karotických plakov u pacientov po karotickej endarterektómii, kde expresia Gal-3 bola vyššia v makrokalcifikovaných oblastiach. V našej štúdii sme nezistili významný vzťah Gal-3

Tabuľka 4 Logistická regresná analýza rizika prítomnosti hypertrofie ľavej komory

Table 4 Logistic regression analysis for prediction of presence of left ventricular hypertrophy

Charakteristika	Univariačná OR (95 % CI)	p	Multivariačná OR (95 % CI)	p
Vek	1,00 (0,95 – 1,06)	0,955		
Mužské pohlavie	1,28 (0,43 – 3,83)	0,659		
Diabetes mellitus	7,06 (1,37 – 36,40)	0,020	7,13 (1,27 – 40,08)	0,026
Dyslipidémia	0,52 (0,13 – 2,04)	0,349		
BMI	1,05 (0,92 – 1,19)	0,475		
KCHS	1,05 (0,29 – 3,80)	0,941		
eGFR	1,01 (0,98 – 1,04)	0,552		
Kalciové skóre	1,00 (0,99 – 1,01)	0,161		
MR-proADM	0,54 (0,04 – 8,28)	0,660		
Galektín-3	1,13 (0,97 – 1,32)	0,111		
sST2	1,13 (1,01 – 1,27)	0,031	1,14 (1,00 – 1,30)	0,043

OR – odds ratio, CI – interval spoľahlivosti, BMI – index telesnej hmotnosti, KCHS – koronárna choroba srdca, eGFR – odhadovaná glomerulárna filtrácia, MR-proADM – mid-regionálny fragment proadrenomedulínu, sST2 – solubilný ST2

k rozsahu koronárnych kalcifikácií hodnotenom pomocou Agatstonovho kalciového skóre.

Nezistili sme vzťah sST2 ku koronárnej ateroskleróze, či už jej rozsahu alebo prítomnosti, čo je v korelácii s výsledkami predchádzajúcich štúdií u pacientov so stabilnou KCHS (16) alebo aterosklerózou karotických tepien (17). Čo sa týka MR-proADM, pozorovali sme mierne vyššie hladiny u pacientov s koronárnou aterosklerózou a u pacientov s obštrukčnou stenózou v porovnaní s pacientmi bez týchto charakteristík, avšak bez dosiahnutia štatistickej významnosti. V štúdií Gutenberg Health u vyše 5 000 pacientov kombinácia plaku alebo intimomediálnej hrúbky karotických tepien $> 0,85$ sa spájala s vyššími hladinami MR-proADM než v kontrolnej skupine (18). V štúdiách FINRISK 1997 (19) a AtheroGene (20) MR-proADM predikoval výskyt fatálnych a nefatálnych KV príhod u pacientov so stabilnou KCHS, bude však potrebných viac prospektívnych štúdií na potvrdenie jeho vzťahu ku KCHS a jej rozsahu.

Vo väčšine randomizovaných kontrolných štúdií s MDCT koronarografiou sa za obštrukčnú stenózu považuje > 50 % redukcia priemeru lúmenu cievy vo veľkom epikardiálnom segmente. V našej štúdií jediným významným prediktorom obštrukčnej stenózy bola hodnota CaS $> 115,5$ AU. V retrospektívnej analýze EURO-CCAD (21) s viac ako 5 500 pacientmi bolo kalciové skóre presnejším prediktorom prítomnosti > 50 % koronárnej stenózy než tradičné rizikové faktory (vek, pohlavie, fajčenie, diabetes mellitus, pozitívna rodinná anamnéza). AUC kalciového skóre s hodnotou 0,85 na predikciu > 50 % koronárnej stenózy, ktorá bola podobná ako v našej štúdií poukazuje na dobrú diagnostickú presnosť tohto parametra. Na základe veľkých randomizovaných multicentrických štúdií (MESA, HNR, Rotterdam, Framingham) je CaS lepším prediktorom budúcich KV príhod než tradičné rizikové faktory a kalciové skóre 0 poukazuje na veľmi dobrú prognózu (22). Výhodou MDCT koronarografie a kalciového skenu je ich vysoká senzitivita v detekcii aterosklerotických zmien, ktoré môžu byť prítomné aj pri absencii zúženia lúmenu koronárnej tepny. Na túto problematiku poukázali Cho et al. (23) v subanalýze štúdie CONFIRM, kde pacienti s CaS > 0 AU a bez zúženia lúmenu koronárnej tepny mali vyššie riziko koronárnych príhod než pacienti s kalciovým skóre 0 (HR 1,8; 95 % CI 1,1 – 2,9; $p = 0,02$). Pacientova vedomosť o prítomnosti koronárnej aterosklerózy na základe kalciového skenu ho môže motivovať k zdravšiemu životnému štýlu v zmysle zmeny diétnych návykov a zvýšenia fyzickej aktivity (24). Hodnotenie koronárnych kalcifikácií skúseným rádiológom/kardiológom je možné aj kvalitatívne z CT skenu hrudníka bez prospektívneho EKG triggeringu. To sa premietlo do odporúčaní spoločnosti pre hrudnú rádiológiu do triedy I, kde hodnotenie a popis koronárnych kalcifikácií aspoň kvalitatívne má byť súčasťou každého nálezu u pacientov s CT hrudníka bez kontrastu (25).

Masu ľavej komory možno hodnotiť v rámci CT koronarografického vyšetrenia aj pri metóde prospektívneho triggeringu. Kalkulácia masy LK sa deje v mid-diastole a tento parameter sa kalkuluje semi-automaticky pomocou softwaru, ktorý je dostupný dnes už takmer na všetkých CT rekonštrukčných konzolách. V štúdií Kleina et al. (26) sa nezistil významný rozdiel medzi hodnotami masy LK v mid-diastole a end-diastole a podobný výsledok bol aj v štúdií Budoffa et al. u viac ako 2 200 pacientov, kde sa hodnotil rozdiel v mase LK medzi end-systolickou a end-diastolickou fázou bez dosiahnutia štatistickej významnosti (27).

ST2 bol popísaný aj v patofyziológii SZ. Existuje v dvoch izoformách – trasmembránovej (ST2L) a solubilnej/cirkulujúcej (sST2). Interleukín-33 ako funkčný ligand ST2L redukuje hypertrofiu a fibrózu myokardu, čo poukazuje na kardioprotektívnu úlohu tejto signalizačnej kaskády (28). V našej kohorte hypertonikov v riziku SZ mali pacienti s HLK významne vyššie hladiny sST2, ktoré korelovali s LVMI_{BSA} . Podobné výsledky ukázali Ojji et al. (29) v echokardiografickej štúdií hypertonikov s/bez SZ. sST2 bol schopný odlíšiť pacientov s/bez HLK s nižšou cut-off hodnotou – 14,45 ng/ml a tiež dokázali pozitívnu koreláciu sST2 s masou LK korelovanou na výšku, kým koreláciu s celkovou masou LK a NT-proBNP nebola zistená. Vzťah sST2 k parametrom LK hodnotili echokardiograficky aj Celic et al. (30) u 180 pacientov s metabolickým syndrómom bez SZ, kde najsilnejšia korelácia sST2 bola s LVMI_{BSA} . Zvýšené hladiny sST2 boli spojené s viac ako dvojnásobne vyšším rizikom prítomnosti HLK, percentuálny podiel diabetikov bol podobný ako v našej štúdií. Významným prediktorom HLK v našej populácii bol diabetes mellitus a sST2 a podobne ako v tejto štúdií bola plocha pod krivkou sST2 na predikciu prítomnosti HLK podobne nízka, čo poukazuje na nízku diskriminačnú schopnosť tohto biomarkera.

Morfologické zmeny v srdciach diabetikov zahŕňujú hypertrofiu kardiomyocytov, zvýšený objem extracelulárnej matrix ako markera fibrózy a intramyokardiálnu mikroangiopatiu. Mechanizmy prispievajúce k štrukturálnym a funkčným zmenám zahŕňujú metabolický dysbalans, aktiváciu prozápalových a profibrotických mediátorov, autonómnou neuropatiu a zvýšenie koncentrácie produktov pokročilej glykácie (AGEs), ktoré podporujú zvýšenú akumuláciu kolagénu a následnú tuhosť myokardu (31). V kombinácii s artériovou hypertenziou v tejto špecifickej populácii chorých je symptomatické srdcové zlyhávanie, či už so zachovanou alebo redukovanou EF LK časté. Po klinickom prejave SZ u diabetika je jeho prognóza významne horšia ako u diabetika bez SZ a jednoročná mortalita najmä u pacientov starších ako 65 rokov môže byť až deväťnásobne vyššia. Významnú úlohu tiež zohráva koronárna choroba srdca a uvedené metabolické poruchy pri danom syndróme (32). V prípade MR-proADM a Gal-3 sme nezistili žiadnu koreláciu s masou LK. V štúdií Bhandariho et al. u hypertonikov sa zistili zvýšené hladiny MR-pro-ADM u pacientov s HLK

detegovanou echokardiograficky, avšak optimálna cut-off hladina dosahovala iba 37 % špecifitu (8).

Vo väčšine štúdií sa na odhad masy LK a prítomnosti HEK využíva echokardiografia, avšak magnetická rezonancia (MRI) je zlatým štandardom na funkčnú a anatomickú kvantifikáciu (4). Posledné štúdie porovnávajúce MRI a MDCT ukazujú excelentnú koreláciu medzi oboma modalitami v hodnotení masy LK s korelačným koeficientom v rozsahu 0,89 – 0,97 od 64 detektorových skenerov až po druhú generáciu MDCT skenerov s technológiou dual source (33 – 36), kým 2D echokardiografia dokázala len priemernú koreláciu a nadhodnocovala masu LK (34). Úloha MDCT koronarografie sa významne posilnila v posledných odporúčaníach pre chronické koronárne syndrómy (37) a možno očakávať jej oveľa širšie využitie. Kalkulácia masy LK by sa mohla stať súčasťou každého CT koronarografického vyšetrenia, poskytujúc tak informáciu odosielajúcemu lekárovi o možnom hypertenziou navodenom orgánovom poškodení, bude však potrebných viac prospektívnych štúdií za účelom štandardizácie jej hodnot.

Limitácie

Masa LK nebola hodnotiteľná u všetkých pacientov (početná extrasystólia, pohybové artefakty), čo viedlo k zmenšeniu počtu pacientov. Vzhľadom na metódu prospektívneho triggeringu, ktorý znížil radiačnú záťaž, sme nemohli hodnotiť iné parametre – veľkosť ľavej predsene alebo ejekčnú frakciu ľavej komory, prípadne iné volumetrické parametre hodnotené štandardne v end-diastolickej fáze srdcového cyklu a potvrdiť ich vzťah s hodnotami biomarkerov.

Záver

Výsledky našej štúdie poukazujú na možnú úlohu galektínu-3 ako markera koronárnej aterosklerózy a sST2 s diabetes mellitus v patofyziologickom procese hypertrofie ľavej komory.

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

Autori nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. 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:e147-239.
2. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:776-803.
3. Huňavý M, Gáspár P, Gonsorčík J. Prognostický význam adrenomedulínu, galektínu-3 a solubilného ST2 pri srdcovom zlyhávaní. *Cardiology Lett*. 2017;26:221-227.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-3104.
5. Abbata S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, et al. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2009;3:190-204.
6. Mao SS, Li D, Rosenthal DG, et al. Dual-standard reference values of left ventricular volumetric parameters by multidetector CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2013;7:234-240.
7. Truong QA, Siegel E, Karakas M, et al. Relation of natriuretic peptides and midregional proadrenomedullin to cardiac chamber volumes by computed tomography in patients without heart failure: from the ROMICAT Trial. *Clin Chem*. 2010;56:651-660.
8. Bhandari SS, Davies JE, Struck J, Ng LL. The midregional portion of proadrenomedullin is an independent predictor of left ventricular mass index in hypertension. *Metabolism*. 2010;59:7-13.
9. Neumann JT, Tzikas S, Funke-Kaiser A, et al. Association of MR-proadrenomedullin with cardiovascular risk factors and subclinical cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2013;228:451-459.
10. Voors AA, Kremer D, Geven C, et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:163-171.
11. Dieplinger B, Januzzi JL Jr, 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; 409:33-40.
12. Aksan G, Gedikli Ö, Keskin K, et al. Is galectin-3 a biomarker, a player – or both – in the presence of coronary atherosclerosis? *J Invest Med*. 2016; 64:764-770.
13. Lisowska A, Knapp M, Tycińska A, et al. Predictive value of Galectin-3 for the occurrence of coronary artery disease and prognosis after myocardial infarction and its association with carotid IMT values in these patients: A mid-term prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2016;246:309-317.
14. Ozturk D, Celik O, Satilmis S, et al. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coronary Artery Dis*. 2015;26:396-401.
15. Menini S, Iacobini C, Ricci C, et al. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2013;100:472-480.
16. Demyanets S, Speidl WS, Tentzeris I, et al. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: Relation to disease activity and adverse outcome. *PLoS ONE*. 2014;9:e95055.
17. Gopal DM, Larson MG, Januzzi JL, et al. Biomarkers of cardiovascular stress and subclinical atherosclerosis in the community. *Clin Chem*. 2014;60:1402-1408.

18. Sinning C, Kieback A, Wild PS, et al. Association of multiple biomarkers and classical risk factors with early carotid atherosclerosis: results from the Gutenberg Health study. *Clin Res Cardiol.* 2014;103:477-485.
19. Funke-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;46:155-162.
20. Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, et al. Midregional proadrenomedullin for prediction of cardiovascular events in coronary artery disease: results from the AheroGene study. *Clin Chem.* 2012;58:226-236.
21. Nicoll R, Wiklund U, Zhao Y, et al. The coronary calcium score is a more accurate predictor of significant coronary stenosis than conventional risk factors in symptomatic patients: Euro-CCAD study. *Int J Cardio.* 2016;207:13-19.
22. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, et al. Coronary calcium score and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:434-447.
23. Cho I, Hartaigh Ó, Gransar H, et al. Prognostic implications of coronary artery calcium in the absence of coronary artery luminal narrowing. *Atherosclerosis.* 2017;262:185-190.
24. Gupta A, Lau E, Varshney R, et al. The Identification of Calcified Coronary Plaque Is Associated With Initiation and Continuation of Pharmacological and Lifestyle Preventive Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10:833-842.
25. Hecht H, Blaha MJ, Berman DS, et al. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: Expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2017;11:157-168.
26. Klein R, Ametepe ES, Yam Y, et al. Cardiac CT assessment of left ventricular mass in mid-diastasis and its prognostic value. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18:95-102.
27. Budoff MJ, Ahmadi N, Sarraf G, et al. Determination of left ventricular mass on cardiac computed tomographic angiography. *Acad Radiol.* 2009;16:726-732.
28. 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;117:1538-1549.
29. Ojji DB, Opie LH, Lecour S, et al. The effect of left ventricular remodelling on soluble sST2 in a cohort of hypertensive subjects. *J Hum Hypertens.* 2014;28:432-427.
30. Celic V, Majstorovic A, Pencic-Popovic B, et al. Soluble ST2 levels and left ventricular structure and function in patients with metabolic syndrome. *Ann Lab Med.* 2016;36:542-549.
31. Van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation.* 2008;117:43-51.
32. Gonçalvesová E. Srdcové zlyhávanie a diabetes mellitus. Nebezpečné spojenie. *Cardiology Lett.* 2020;29:9-16.
33. Greupner J, Zimmerman E, Grohmann A, et al. Head-to-head comparison of left ventricular function assessment with 64-row computed tomography, biplane left cineventriculography, and both 2- and 3- dimensional transthoracic echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging as the reference standard. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1897-1907.
34. Kara B, Nayman A, Guler I, et al. Quantitative assessment of left ventricular function and myocardial mass: A comparison of coronary CT angiography with cardiac MRI and echocardiography. *Pol J Radiol.* 2016;81:95-102.
35. Wai B, Thai WE, Brown H, et al. Novel phase-based noise reduction strategy for quantification of left ventricular function and mass assessment by cardiac CT: comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur J Radiol.* 2013;82:e337-341.
36. Takx RA, Moscariello A, Schoepf UJ, et al. Quantification of left and right ventricular function and myocardial mass: comparison of low-radiation dose 2nd generation dual source CT and cardiac MRI. *Eur J Radiol.* 2012;81:e598-604.
37. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;1-71.doi:10.1093/eurheartj/ehz425.