

Niewydolność serca – nowe biomarkery na horyzoncie?

Heart failure – new biomarkers on the horizon?

Agata Tymińska, Agnieszka Kapłon-Cieślicka, Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Niewydolność serca (HF) stanowi jeden z wiodących problemów współczesnej kardiologii. Dotyka coraz większej liczby pacjentów, wiąże się ze złym rokowaniem chorych oraz wysokimi kosztami społecznymi, wynikającymi przede wszystkim z dużej liczby hospitalizacji. Obecnie ważnym kierunkiem w poprawie procesu terapeutycznego HF jest poszukiwanie nowych markerów biologicznych. Celem pracy jest przedstawienie obiecujących biomarkerów biorących udział w patologicznych mechanizmach prowadzących do rozwoju HF. Spośród nich najbardziej cenne wydają się galektyna-3 oraz białko ST-2, odgrywające istotną rolę w remodelingu lewej komory i jej włóknieniu, jednego z kluczowych patofizjologicznych mechanizmów wpływających na rozwój HF. Galektyna-3 jest białkiem wydzielanym przez aktywowane makrofagi, stymulującym stan zapalny i włóknienie mięśnia sercowego. Białko ST-2 jest rozpuszczalną glikoproteiną z rodziny receptora interleukiny 1, wydzielaną przez komórki zapalne, kardiomiocyty i śródbłonek. Białko ST-2 występuje w dwóch istotnych klinicznie izoformach: przezbłonowej (ST-2L) oraz rozpuszczalnej (sST-2) krążącej swobodnie we krwi. Równowaga między obiema formami białka ST-2 gwarantuje prawidłowy efekt biologiczny. Interleukina 33 (IL-33) wiąże się z ST-2L, zapobiegając procesom włóknienia. Natomiast sST-2 obecne w środowisku zewnątrzkomórkowym wiąże się z wolną IL-33, kompetencyjnie dla receptora ST-2L, uruchamiając w ten sposób niekorzystny proces włóknienia mięśnia sercowego. Oba biomarkery wydają się mieć znaczenie w diagnostyce HF, szczególnie we wczesnych stadiach choroby, mogą także dostarczyć cennych informacji prognostycznych. Ich wartość jako dodatkowych markerów diagnostycznych i rokowniczych w ostrej i przewlekłej HF uznano w wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Słowa kluczowe: białko ST-2, galektyna-3, CA-125, GDF-15, hs-cTnT, kopeptyna, microRNA, MR-proADM, rokowanie

Przedrukowano za zgodą z: *Choroby Serca i Naczyń* 2018; 15 (4): 232–244

Wprowadzenie

Niewydolność serca (HF, *heart failure*) jest jednym z najistotniejszych wyzwań współczesnej medycyny w krajach wysoko rozwiniętych. Częstość występowania HF wciąż wzrasta, co między innymi wynika ze starzenia się populacji, skutecznego leczenia inwazyjnego choroby wieńcowej oraz wprowadzania nowych molekuł farmakologicznych poprawiających rokowanie pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego [1]. Co więcej, mimo istotnego postępu w zakresie terapii HF śmiertelność z tego powodu jest wciąż bardzo wysoka. Na podstawie polskiej części

rejestracji HF Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) wskazuje się, że roczna śmiertelność pacjentów hospitalizowanych z powodu HF wynosi 16%, natomiast ryzyko zgonu lub hospitalizacji z powodu HF w rocznej obserwacji sięga 37% [1, 2]. Przekłada się to na obciążenie opieki zdrowotnej znacznymi kosztami (raportowane roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie HF przekraczają 670 mln zł), które wynikają głównie z częstych hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF [3]. Identyfikacja biomarkerów umożliwiających diagnostykę wczesnych stadiów choroby oraz wiarygodną ocenę ryzyka jej progresji pozwoliłaby na zastosowanie od-

powiednich działań prewencyjnych i zapobieganie zaostrzeń HF wymagających hospitalizacji.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono charakterystykę oraz potencjalne kliniczne wykorzystanie galektyny-3 (Gal-3), białka ST-2 (*suppression of tumorigenicity 2*) oraz innych biomarkerów w HF.

Wartość biomarkerów w diagnostyce HF

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ESC wstępna diagnostyka HF opiera się na ocenie prawdopodobieństwa HF przez zebranie wywiadu klinicznego ukierunkowanego na czynniki ryzyka HF (np. choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze) oraz objawy podmiotowe (np. duszność, obrzęki kończyn dolnych, obniżenie tolerancji wysiłku), którym mogą towarzyszyć objawy przedmiotowe (np. poszerzenie żył szyjnych, trzeszczenia nad płucami, obrzęki obwodowe) oraz odchylenia w badaniu elektrokardiograficznym [1]. Jednak różnorodność objawów prezentowanych przez pacjentów z HF często powoduje trudności w diagnostyce różnicowej, przyczyniając się do opóźnienia ustalenia ostatecznego rozpoznania i zaplanowania leczenia, co dodatkowo przekłada się na gorsze rokowanie pacjentów. Badanie echokardiograficzne jest niezbędne do diagnozy HF, ustalenia prawdopodobnej etiologii oraz wdrożenia odpowiedniego leczenia. Na wczesnym etapie diagnostyki HF wytyczne zalecają także oznaczenie peptydów natriuretycznych [1]. Podwyższone stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) i N-końcowego fragmentu proBNP (NT-proBNP, *N-terminal pro-BNP*) pomagają w ustaleniu wstępnego rozpoznania, jednak ich stężenie może być podwyższone w różnych sytuacjach klinicznych (tab. 1) [1, 4, 5]. Podane w wytycznych punkty odcięcia dla peptydów natriuretycznych charakteryzują się wysokimi ujemnymi wartościami predykcyjnymi, dlatego ich rola polega głównie na wykluczeniu, a nie potwierdzeniu rozpoznania HF. Ponadto te same punkty odcięcia stosowane są dla różnych fenotypów HF, niezależnie od frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*).

Dlatego podkreśla się znaczenie nowych biomarkerów jako dodatkowych narzędzi diagnostycznych, pomocnych w diagnostyce różnicowej HF, stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z już rozwiniętą chorobą serca oraz potencjalne ich wykorzystanie w dobieraniu i monitorowaniu terapii.

Znaczenie prewencji HF

W wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, *American Heart Association*), niezależnie od klasyfikacji według *New York Heart Association* (NYHA), zastosowano dodatkową klasyfikację HF (stadia A, B, C i D). Tym samym podkreślono znaczenie identyfikacji pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia HF i rozpoznawania dys-

Agata Tymińska i wsp., Biomarkery w niewydolności serca

Tabela 1. Stany kliniczne wpływające na stężenie peptydów natriuretycznych (opracowano na podstawie [1, 4, 5])

Czynniki związane z obniżeniem stężeń BNP i NT-proBNP
Otyłość
Czynniki związane ze wzrostem stężeń BNP i NT-proBNP
Choroby mięśnia sercowego:
• kardiomiopatia przerostowa oraz choroby spichrzeniowe
• kardiomiopatia takotsubo
• zapalenie mięśnia sercowego
• choroba niedokrwienna serca
Choroby zastawkowe serca
Arytmie
Leki kardiotoksyczne (np. antracykliny)
Ostra i przewlekła choroba nerek
Niedokrwistość
Stany krytyczne:
• sepsa
• zespół ostrej niewydolności oddechowej
• oparzenia
Udar mózgu
Krwotok podpajęczynówkowy
Zatorowość płucna
Nadciśnienie płucne
Obturacyjny bezdech senny
Marskość wątroby z wodobrzuszem
Choroby endokrynologiczne:
• nadczynność tarczycy
• hiperaldosteronizm pierwotny
• zespół Cushinga

BNP (*B-type natriuretic peptide*) – peptyd natriuretyczny typu B; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) – N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B

funkcji lewej komory na etapach przedklinicznych, podczas gdy skala NYHA koncentruje się na objawach już jawnej klinicznie choroby [6]. W obecnych wytycznych ESC monitorowanie pacjentów przed leczeniem potencjalnie kardiotoksycznym oraz w jego trakcie stanowi klasę I zaleceń, co podkreśla znaczenie prewencji HF. Użyteczną techniką w ocenie wczesnej, subklinicznej dysfunkcji lewej komory jest globalne odkształcenie podłużne mięśnia sercowego (GLS, *global longitudinal strain*) [7]. W tym kontekście obiecującymi cząsteczkami są również Gal-3 oraz białko ST-2, które uważa się za biomarkery pomocne w ocenie początkowych etapów remodelingu lewej komory serca [4, 8, 9].

Powszechnie wykorzystywane markery, takie jak BNP i NT-proBNP, mają wysoką wartość diagnostyczną i prognostyczną w HF [1, 4]. Natomiast w pewnych sytuacjach zastosowanie peptydów natriuretycznych jest jednak ograniczone ze względu na ich zmienność związaną z rytmem dobowym,

Tabela 2. Porównanie galektyna-3 (Gal-3) i białka ST-2 z peptydami natriuretycznymi (peptyd natriuretyczny typu B [BNP, *B-type natriuretic peptide*] i N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B [NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*]) (na podstawie [4, 10–15])

Parametr	BNP i NT-proBNP	Gal-3	Białko ST-2
Pochodzenie	Oligopeptydowe neurohormony	Przedstawiciel rodziny białek lektynowych wiążących beta-galaktozydy	Nadrodzina receptorów Toll wiążących interleukinę 1 Parakryny system IL-33/ST
Postać	NT-proBNP – N-końcowy fragment prohormonów BNP – czynny hormon	Budowa domenowa: C-terminalna, koleganopodobna oraz N-terminalna	Dwie izoformy: przezłonowa (ST-2L, <i>ST-2 ligand</i>) oraz rozpuszczalna (sST-2, <i>soluble ST-2</i>)
Źródło	Kardiomiocyty	Aktywowane makrofagi, fibroblasty	Komórki zapalne, kardiomiocyty, śródbłonek
Rola w organizmie	Regulacja gospodarki wodno-sodowej (diureza, natriureza), utrzymanie homeostazy układu sercowo-naczyniowego, wazodylatacja, przeciwwaga dla mechanizmów neurohumoralnych	Wzrost i różnicowanie komórek (głównie zapalnych), sygnalizacja komórkowa, apoptoza i adhezja międzykomórkowa	Wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej limfocytów Th2
Wzrost stężenia	Przeciążenie objętościowe i ciśnieniowe	Stan zapalny, niedokrwienie, stres oksydacyjny czy nadmierna aktywacja neurohormonalna	Stres hemodynamiczny, niedokrwienie, stan zapalny
Czynniki wpływające na stężenie	Wiek, płeć, funkcja nerek, rytm dobowy, wiele stanów chorobowych kardiologicznych i niekardiologicznych (patrz tab. 1); leki (kortykosteroidy, hormony tarczycy, diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny, agoniści i antagoniści układu adrenergicznego)	Mniejsza zmienność biologiczna; stężenie zależne od procesów włóknienia narządowego	Mniej zależne od wieku, płci, BMI, funkcji nerek, etiologii HF, migotania przedsionków, chorób zastawkowych
Mechanizm patofizjologiczny	Odzwierciedla raczej stan hemodynamiczny niż nieprawidłowości strukturalne serca	Włóknienie i niekorzystna przebudowa mięśnia sercowego	
Przydatność diagnostyczna w HF	Wysoka wartość predykcyjna ujemna (dla przyjętych obecnie punktów odcięcia), korelacja stężenia z klasą funkcjonalną wg NYHA Niższe stężenia w HFpEF	Wczesna detekcja HF (rola testu przesiewowego), przydatność w diagnostyce HFpEF	
Przydatność prognostyczna w HF	Wysoka wartość w przewidywaniu zgonu lub powtórnej hospitalizacji zarówno w ostrej, jak i przewlekłej HF		
Test	Zatwierdzony przez FDA, dostępny na rynku		

BMI (body mass index) – wskaźnik masy ciała; HF (heart failure) – niewydolność serca; NYHA – New York Heart Association; HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction) – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; FDA (Food and Drug Administration) – Agencja ds. Żywności i Leków

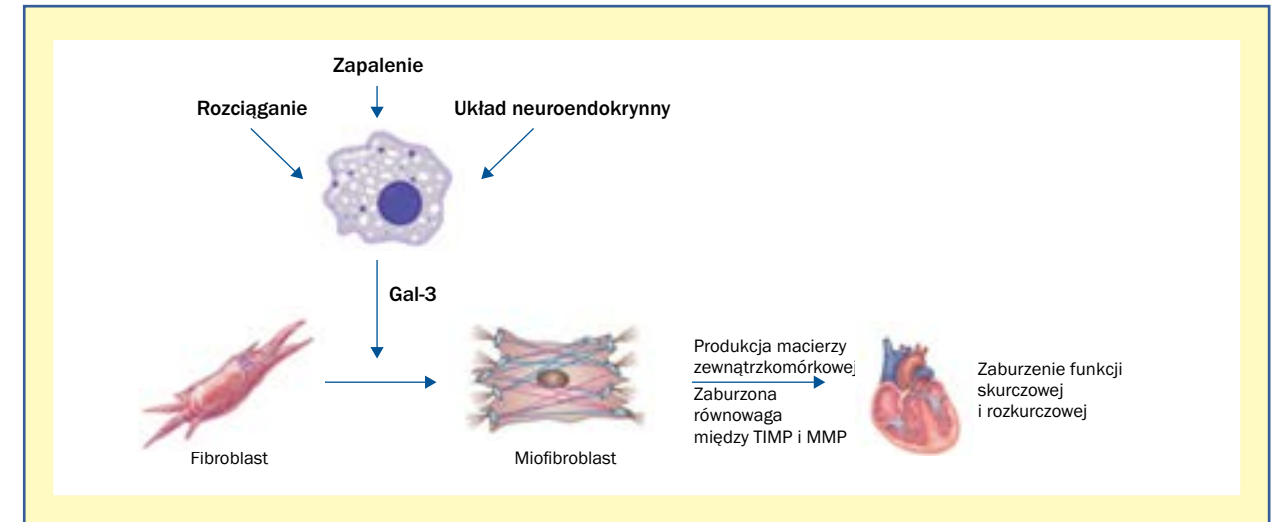
objętością krążącej krwi, wiekiem, płcią, wskaźnikiem masy ciała czy funkcją nerek [4]. Ponadto należy podkreślić, że są one wydzielane przez kardiomiocyty w odpowiedzi na przeciążenie objętościowe oraz ciśnieniowe jam serca (np. w przypadku istotnie hemodynamicznej wady zastawkowej) czy w wyniku migotania przedsionków nawet przy zachowanej funkcji lewej komory [1, 4]. Dlatego nie są one wystarczająco swoiste dla dysfunkcji lewej komory ani czułe w ocenie początkowych etapów jej remodelingu [4]. W tym kontekście obiecującymi cząsteczkami są Gal-3 oraz białko ST-2, które uważa się za biomarkery odzwierciedlające inne szlaki patofizjologiczne, takie jak proces włóknienia miokar-

dium i przebudowa serca [4, 8, 9]. Biomarkery te mogłyby usprawnić stratyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym rozwoju pozawałowej HF oraz wystąpienia zgonu i hospitalizacji (tab. 2) [4, 10–15].

Charakterystyka biologiczna biomarkerów oraz ich rola w patogenezie niewydolności serca

Galektyna-3

Galektyna-3 jest białkiem o masie cząsteczkowej 29–35 kDa, kodowanym przez pojedynczy gen (*LGALS3*),



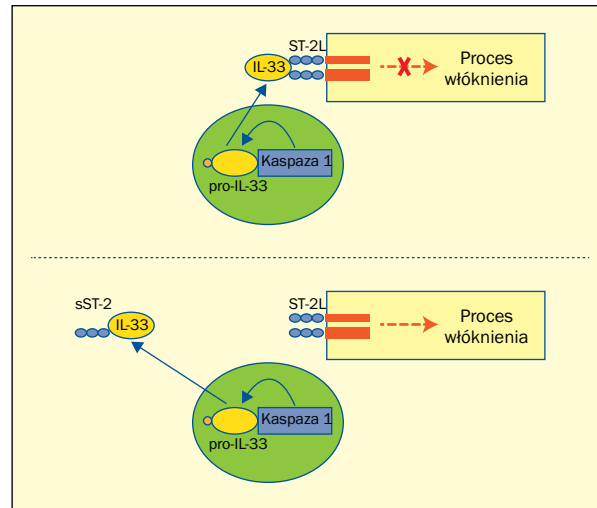
Rycina 1. Transformacja fibroblasty do miofibroblasty oraz rola galektyny-3 (Gal-3) w rozwoju dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia sercowego (na podstawie [16]); TIMP (*tissue inhibitors of metalloproteinases*) – tkankowe inhibitory metaloproteinaz; MMP (*matrix metalloproteinases*) – metaloproteiny macierzy

znajdujący się na chromosomie 14 [10]. Należy do rodziny białek wiążących węglowodany (lektyn), odgrywających istotną rolę w różnorodnych procesach biologicznych [10]. Spośród zidentyfikowanych do tej pory 15 izoform Gal-3 jest najczęściej badany białkiem z tej grupy [10]. Galektyna-3 występuje głównie w cytoplazmie, rzadziej w jądrze komórkowym, mitochondriach i na powierzchni komórek [10, 11]. Na poziomie komórkowym Gal-3 ulega ekspresji w komórkach zapalnych (makrofagi, komórki tuczne, eozynofile, neutrofile), a także nabłonkowych, dendrytycznych oraz w fibroblastach. Na poziomie tkankowym najbardziej obficie występuje w płucach, śledzionie, żołądku, okrężnicy, nadnerczach, macicy i jajnikach [10, 11]. Wykazuje wiele ważnych funkcji regulacyjnych, w tym wpływ na proliferację, apoptozę i adhezję komórek, a także bierze udział w angiogenezie i mechanizmie przerzutowania [10, 11]. Dzięki temu pełni istotną funkcję w odpowiedzi immunologicznej między innymi w stanach zapalnych oraz procesach nowotworowych. Jednak najbardziej znaną rolę Gal-3 jest udział w procesie włóknienia [10, 16] (ryc. 1). Cząsteczka składa się z domen: N-terminalnej, kolagenopodobnej oraz nietypowej domeny C-terminalnej, która za pomocą specyficznych sekwencji białkowych oddziałuje z nieglikozylowanymi cząsteczkami, takimi jak receptory powierzchniowe komórek, między innymi CD11b/CD18 makrofagów, lub różnymi ligandami macierzy pozakomórkowej, w tym kolagenem [12]. Wpływa na migrację makrofagów, stymulację proliferacji fibroblastów i produkcję kolagenu w różnych narządach [10, 11]. Kardiomiocyty cechują się niską, prawie niewykrywalną ekspresją Gal-3 – z tego powodu w obrębie zdrowego miokardium stężenie Gal-3 jest niskie. Natomiast w populacji pacjentów z rozwiniętą chorobą serca stężenie Gal-3 rośnie wraz z nasileniem choroby [17]. Sharma i wsp.

[18] wykazali, że infuzja osierdzia egzogenną rekombinowaną Gal-3 stymuluje migrację makrofagów, proliferację fibroblastów i produkcję kolagenu.

Białko ST-2

Kolejnym obiecującym biomarkerem jest białko ST-2, należące do nadrodziny receptorów Toll wiążących interleukinę 1 (TIR, *Toll/interleukin 1 receptor*) [13]. Gen dla ST-2 znajduje się na chromosomie 2q12 i jest wysoce konserwatywny między różnymi gatunkami [13]. Białko ST-2 występuje w dwóch istotnych klinicznie izoformach: przezłonowej (ST-2L, *ST-2 ligand*) oraz rozpuszczalnej (sST-2, *soluble ST-2*) swobodnie krążącej we krwi [13, 14]. Forma przezłonowa występuje przede wszystkim na komórkach zapalnych, bierze udział we wzmacnianiu odpowiedzi immunologicznej limfocytów Th2 [13, 14]. Jest również obecna w kardiomiocytach i śródbłonce [13, 14]. Ligandem dla ST-2 jest interleukina 33 (IL-33), której ekspresja wzrasta pod wpływem przeciążenia mechanicznego oraz niedokrwienia kardiomiocytów [14]. Parakryny system IL-33/ST-2L odgrywa rolę protekcyjną, przeciwdziałając przerostowi i włóknieniu miokardium [14, 15]. Za przerwanie tego działania ochronnego odpowiada rozpuszczalna forma ST-2, uniemożliwiająca wiązanie IL-33 z białkiem ST-2 [13] (ryc. 2). Równowaga między obiema formami białka ST-2 gwarantuje prawidłowy efekt biologiczny [14]. Uwalnianie sST-2 jest regulowane przez stymulowane do wzrostu fibroblasty oraz przez cytokiny o charakterze prozapalnym, między innymi czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*) i IL-6 [14, 15]. Wzrost stężenia tej frakcji białka ST-2 w osoczu wiąże się z włóknieniem serca oraz stresem hemodynamicznym [14, 15, 19].



Rycina 2A. Interleukina 33 (IL-33) wiąże się z izoformą błonową białka ST-2 (ST-2L, *ST-2 ligand*), zapobiegając procesom włóknienia; **B.** Forma rozpuszczalna (sST-2, *soluble ST-2*) obecna w środowisku zewnątrzkomórkowym, kompetywnie dla receptora ST-2L, wiąże się z wolną IL-33, uruchamiając w ten sposób niekorzystny proces włóknienia mięśnia sercowego (na podstawie [13])

Udział Gal-3 w patogenezie HF

Istnieje wiele patogenetycznych ścieżek rozwoju HF. Istotną rolę przypisuje się procesowi zapalnemu, pojawiającemu się w związku z uszkodzeniem mięśnia sercowego [1, 18]. Przewlekły stan zapalny powoduje przedłużoną aktywację cytokin wydzielanych w celu promowania procesu gojenia, co prowadzi do niekorzystnej przebudowy serca. W wyniku aktywacji makrofagów w odpowiedzi na zapalenie dochodzi do proliferacji fibroblastów serca, które przyczyniają się do wzmożonego wydzielania białek macierzy pozakomórkowej, w tym kolagenu typu I powodującego włóknienie serca [18].

Znaczenie cząsteczki Gal-3 w procesie rozwoju i progresji HF wynika z jednoczesnego udziału w dwóch patologicznych zjawiskach, co potwierdzono w badaniach eksperymentalnych [10, 11, 17, 18]. De Boer i wsp. [17] wykazali, że oprócz istotnej roli Gal-3 w procesie włóknienia, pełni ona również ważną funkcję w odpowiedzi zapalnej, co skutkuje nasileniem niekorzystnego remodelingu serca. Dodatkowo Gal-3 prowadzi również do zahamowania degradacji składu macierzy zewnątrzkomórkowej przez wpływ na stężenie tkankowego inhibitora metaloproteinaz [17, 20]. Galektyna-3 jest wydzielana przez makrofagi pod wpływem działania mediatorów, takich jak osteopontyna, w miejscu, gdzie doszło do uszkodzenia mięśnia sercowego [21]. W modelu myszy z deficytem genu dla osteopontyny zaobserwowano znaczne zmniejszenie ekspresji Gal-3, mniej nasilone włóknienie serca i lepszą funkcję lewej komory w badaniu echokardiograficznym [21]. Lok i wsp. [22] wykazali, że stężenie Gal-3 korelowało ze zmianami

w objętości końcowo-rozkurczowej lewej komory. Zwiększenie lub zachowanie objętości końcowo-rozkurczowej korelowało z wyższymi stężeniami Gal-3 (19 ng/ml) niż w przypadku jej zmniejszenia (14,7 ng/ml) [22].

Na oddzielną uwagę zasługuje niewydolność z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*). Rozpoznanie HFpEF stanowi wyzwanie dla lekarzy praktyków posługujących się standardowymi metodami diagnostycznymi. Patofizjologia HFpEF wiąże się z przerostem oraz sztywnością mięśnia sercowego [23, 24]. Wyższe stężenia Gal-3 wykazano u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, otyłością oraz migotaniem przedsionków, czyli w grupach pacjentów o zwiększonym ryzyku rozwoju HFpEF [1, 23, 24]. Dlatego wydaje się, że ocena znaczenia prognostycznego Gal-3 może być również użyteczna wśród pacjentów z HFpEF [23, 24].

Wartość rokownicza Gal-3 w HF

W ostatnich latach prowadzono wiele badań, które miały na celu wykazanie diagnostycznej i prognostycznej roli Gal-3 w HF. Informacja prognostyczna pochodząca z pomiaru stężenia Gal-3 ma znaczenie u pacjentów zarówno z ostrą HF, jak i przewlekłą jej postacią [25–33]. Wielokrotne pomiary stężenia Gal-3 w dwóch dużych kohortach pacjentów z przewlekłą i ostrą HF z badań COACH (*Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure*) i CORONA (*Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure*) dostarczyły ważnych informacji na temat wartości prognostycznej Gal-3 w identyfikacji pacjentów z HF o podwyższonym ryzyku chorobowości i śmiertelności [25, 26]. W obu badaniach stężenie Gal-3 oznaczono wyjściowo oraz w badaniu CORONA (n = 1329) – po 3 miesiącach i w badaniu COACH (n = 324) – po 6 miesiącach. Za punkt odcięcia przyjęto stężenie Gal-3 powyżej 17,8 ng/ml lub zmianę stężenia w porównaniu z wartością wyjściową o 15%. Pacjenci ze stężeniem markera ponad 17,8 ng/ml lub istotnym wzrostem stężenia markera w porównaniu z wartością wyjściową cechowali się większym ryzykiem powtórnych hospitalizacji oraz śmiertelności z powodu HF (dla badania CORONA: współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 1,60, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,13–2,25, p = 0,007; dla badania COACH: HR 2,38, 95% CI 1,02–5,55, p = 0,046) w porównaniu z pacjentami ze stabilnymi bądź zmniejszającymi się stężeniami Gal-3 [25]. W analizie opartej na kohortach pacjentów z trzech dużych badań klinicznych, liczących łącznie 902 pacjentów (COACH: n = 592, PRIDE [*Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department*]: n = 181, UMD H-23258 [*University of Maryland Pro-BNP for Diagnosis and Prognosis in Patients Presenting with Dyspnea*]: n = 129) udowodniono, że Gal-3 była lepszym czynnikiem prognostycznym w porównaniu z NT-proBNP w przewidywaniu krótkoterminowej

ponownej hospitalizacji u pacjentów z ostrą HF, a kombinacja obu biomarkerów dodatkowo zwiększała wartość predykcyjną [27].

Ustalenie punktów odcięcia dla niskiego i wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z HF mogłoby pomóc w planowaniu dalszej obserwacji i monitorowaniu terapii. W badaniach HF-ACTION (*Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training*) (n = 895) i COACH wykazano, że stężenie Gal-3 w surowicy powyżej 17 ng/ml wiązało się z szybką progresją HF, ocenianą za pomocą liczby hospitalizacji i zgonów [25, 28]. Ponadto w badaniu COACH oceniano wartość predykcyjną niskich stężeń 29 różnych biomarkerów pod kątem wyodrębnienia grupy cechującej się niskim ryzykiem zgonu lub powtórnej hospitalizacji [29]. Stwierdzono, że tylko niskie stężenie Gal-3 (< 11,8 ng/ml) wiązało się z brakiem punktów końcowych (zgon i ponowna hospitalizacja z powodu HF) podczas 30- oraz 180-dniowej obserwacji [29]. Ponadto w badaniu ADHF (*Acute Decompensated Heart Failure*) przy stężeniu Gal-3 poniżej 12 ng/ml po roku od włączenia do badania śmiertelność wynosiła 10,2%, u pacjentów ze stężeniem Gal-3 powyżej 22,3 ng/ml zaś była równa 32,5% [30]. Feola i wsp. [31] zaobserwowali, że pacjenci hospitalizowani z powodu zaostrzenia HF mający bardziej upośledzoną funkcję lewej komory oraz większe stężenia Gal-3 oraz BNP przed wypisem ze szpitala częściej doświadczali punktów końcowych (≥ 2 hospitalizacje z powodu HF lub zgon w ciągu roku). Autorzy sugerują, że chorzy mający jednocześnie podwyższone wartości Gal-3 ($\geq 17,6$ ng/ml) i BNP (≥ 500 pg/ml) mogą wymagać czujniejszej obserwacji i opieki ambulatoryjnej [31].

Z kolei na podstawie badania PREVEND (*Prevention of Vascular and Renal Endstage Disease*), przeprowadzonego wśród populacji ogólnej, badacze sugerują, że obecność podwyższonego stężenia Gal-3 może być czynnikiem predykcyjnym rozwoju HF *de novo*. Zależność ta była obserwowana jedynie u pacjentów ze zwiększonym wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym [32]. Ponadto wykazano, że seryjne pomiary biomarkera dostarczają dokładniejszych informacji prognostycznych w porównaniu z pojedynczym oznaczeniem Gal-3 [33].

W badaniu CORONA Gal-3 nie korelowało z gorszym rokowaniem u starszych pacjentów z przewlekłą skurczową HF o etiologii niedokrwiennej po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej NT-proBNP. Dlatego też Gal-3 może mieć ograniczone zastosowanie w stratyfikacji ryzyka pacjentów w tej grupie wiekowej [26].

W dwóch badaniach stężenie Gal-3 nie różniło się istotnie u pacjentów z HFpEF (określoną jako LVEF > 40%) oraz u pacjentów z obniżoną LVEF [21, 32]. Co ciekawe, w obu badaniach wykazano, że wartość rokownicza Gal-3 jest większa u osób HFpEF niż w niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFREF, *heart failure with reduced ejection fraction*). Galaktyna-3 była niezależnym

predyktorem zgonu lub ponownej hospitalizacji niezależnie od funkcji nerek w tej grupie chorych [23, 34].

Przeciwnie – w badaniu Stoltze Gaborit i wsp. [35] zwiększone stężenia Gal-3 w osoczu towarzyszyły upośledzeniu funkcji nerek. Należy podkreślić, że Gal-3 jest ważnym biomarkerem włóknienia. Wydaje się, że upośledzenie czynności nerek towarzyszące HF może znacząco wpływać na stężenie biomarkera w surowicy, a jego podwyższone stężenia mogą się wiązać bardziej ze stopniem zaawansowania zwłóknienia nerek niż serca, co wskazuje na jego potencjalną rolę w lepszym określeniu zespołu sercowo-nerkowego [35, 36].

Udział białka ST-2 w patogenezie HF

Białko ST-2 bierze udział w niekorzystnej przebudowie serca w wyniku procesów zapalnych oraz przeciążenia komórek miokardium. Kakkar i wsp. [37] wykazali, że bodźce mechaniczne w postaci rozciągania kardiomiocytów i fibroblastów sercowych zwiększają uwalnianie IL-33 z pęcherzyków cytoplazmatycznych oraz liniowo wpływają na ekspresję ST-2Li sST-2. Interleukina 33, wiążąc się ligandem ST-2 (ST-2L), przeciwdziała niekorzystnej przebudowie serca dzięki blokowaniu indukowania przez angiotensynę II i aminy katecholowe mechanizmów uczestniczących w remodelingu, takich jak aktywność czynnika transkrypcyjnego κ B (NF- κ B, *nuclear factor κ B*) kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) czy fosforylacja kinazy IKK [15]. Wzrost rozpuszczalnej formy ST-2, w wyniku antagonizowania efektu wiązania IL33 z ST-2L, pogarsza funkcję serca z następowym rozwojem HF.

Wartość rokownicza białka ST-2 w HF

W przypadku wystąpienia nagłej duszności istotne jest szybkie zdiagnozowanie jej przyczyny. Wiadomo, że ponad 75% przypadków duszności ma przyczynę wynikającą z choroby płuc lub serca. Wczesna stratyfikacja mogłaby pomóc lekarzowi w podjęciu decyzji, czy pacjent wymaga szybkiego przeniesienia na oddział intensywnej opieki, czy w przypadku niskiego ryzyka konieczne jest bardziej zachowawcze postępowanie. W badaniu PRIDE poddano ocenie białko ST-2, NT-proBNP oraz białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) w diagnostyce różnicowej duszności u blisko 600 pacjentów, którzy zgłosili się na szpitalny oddział ratunkowy [19]. Chorzy, u których wystąpiły objawy związane z ostrą HF, mieli wyższe stężenia sST-2 w surowicy niż osoby z pozasercową przyczyną duszności [19]. Dalsze analizy wykazały jednak przewagę NT-proBNP nad białkiem ST-2 w ocenie ostrej HF [19]. Ponadto według badania Dieplingera i wsp. [38] ocena białka ST-2 nie przyniosła korzyści w różnicowaniu sercowej i pozasercowej przyczyny duszności, tym samym autorzy zakwestionowali jego przydatność w diagnostyce HF.

Niemniej białko ST-2 wydaje się mieć znaczenie prognostyczne w przewlekłej HF [38–40]. Pascual-Figal i wsp.

[40] udowodnili, że wyższe stężenie białka ST-2 wiąże się z większym ryzykiem nagłego zgonu sercowego u ambulatoryjnych pacjentów z objawową HF (II–III klasa wg NYHA) i dysfunkcją skurczową (LVEF < 45%). Wykazali, że ponad 70% pacjentów z nagłym zatrzymaniem krążenia miało wcześniej podwyższone stężenia zarówno białka ST-2, jak i NT-proBNP [40].

W subanalizie badania PRIDE wyższe stężenie ST-2 wiązało się z większą rozstrzenią lewej komory, gorszą funkcją skurczową prawej komory i niższą LVEF [41]. Ponadto wykazano, podobnie jak w badaniu HF-ACTION obejmującym 2331 pacjentów ambulatoryjnych z HF, że białko ST-2 jest czynnikiem predykcyjnym niekorzystnych zdarzeń w obserwacji długoterminowej, w tym zgonu i hospitalizacji z powodu HF, niezależnie od innych klinicznych, biochemicznych i echokardiograficznych parametrów [39, 41].

Sugeruje się, że białko ST-2 może być cennym markerem w prognozowaniu ryzyka zgonu oraz progresji HF, szczególnie w połączeniu z NT-proBNP [39, 42]. Dołączenie stężeń białka ST-2 oraz NT-proBNP do skali ryzyka *Seattle Heart Failure Model* (SHFM) poprawiło klasyfikację pacjentów w odpowiednich grupach ryzyka [42].

Wciąż pozostaje niejasne, czy wartość prognostyczna białka ST-2 jest zachowana również u pacjentów z HFpEF. W populacji pacjentów z ostrą HF Friões i wsp. [43] wykazali znaczenie oceny stężenia białka ST-2 jedynie w populacji pacjentów z HFrEF. W innym badaniu, obejmującym chorych z ostrą HF, stwierdzono silną wartość prognostyczną białka ST-2 niezależnie od LVEF [44]. Potrzebne są jednak dalsze badania, by scharakteryzować przydatność białka ST-2 w obu fenotypach HF.

Inne nowe biomarkery w HF

MR-proADM

Nieaktywny peptyd MR-proADM (*mid-regional pro-adrenomedullin*) odzwierciedla stężenie wazoaktywnej adrenomeduliny. Występuje w wielu organach, między innymi w sercu, odpowiadając za kurczliwość mięśnia sercowego, a także w śródbrzoju, wpływając na wazodylację. Podwyższone stężenia krążącego MR-proADM zaobserwowano u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory, nadciśnieniu płucnym oraz zaburzeniami napelniania lewej komory z powodu restrykcji [45]. Istnieją dowody na jego wysoką wartość prognostyczną w ocenie ryzyka zgonu u pacjentów z sepsą i zawałem serca [45]. W ostatnich badaniach postuluje się, że MR-pro-ADM jest skutecznym i niezależnym wskaźnikiem śmiertelności i niekorzystnego przebiegu zaostrzeń choroby w przewlekłej HF, niezależnie od peptydów natriuretycznych [46]. W badaniu BACH wykazano, że MR-proADM przewyższa BNP i NT-proBNP w identyfikacji pacjentów z ostrą HF cechujących się największym ryzykiem zgonu, szczególnie w ciągu 30 dni od zgłoszenia się do szpitalnego oddziału ratunkowego z po-

wodu duszności [47]. Ponadto Ara-Somohano i wsp. [48] dowiedli, że MR-proADM ma lepszą wartość prognostyczną u pacjentów z ostrą dusznością w porównaniu z innymi nowymi biomarkerami: *mid-regional pro-A-type natriuretic peptide* (mid pro-ANP), pro-endotelina, kopeptyna. Mimo licznych badań biomarkera MR-proADM dotychczas nie uwzględniono w schematach diagnostycznych zalecanych w praktyce klinicznej.

Wysokoczuła troponina T

Troponiny sercowe są uznanymi markerami w diagnostyce i ocenie rokowania w grupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Mechanizmy odpowiedzialne za ich uwalnianie są różne i często związane z przyczynami niewieńcowymi, takimi jak uszkodzenia miokardium w wyniku niedokrwistości, wpływu toksycznych substancji czy zapalenia. Wykazano również przydatność oznaczania troponin u pacjentów z HF. Pojawienie się wysokoczułej troponiny T (hs-cTnT, *high-sensitive cardiac troponin T*), która jest podwyższona u większości pacjentów z HF, pozwala dostarczyć informacji prognostycznych [49, 50]. Xue i wsp. [50] wykazali, że wyższe stężenia hs-cTnT korelują z powikłaniami u pacjentów ostrą HF. W wynikach badań Kawahara i wsp. [49] wskazują, że podwyższone stężenie hs-cTnT oraz dynamika jej stężeń to przydatne czynniki prognostyczne wśród pacjentów z przewlekłą HF o podłożu innym niż niedokrwienne. Trwają badania nad możliwością praktycznego wykorzystania tego markera w ocenie rokowania w przewlekłej HF. Obecnie jednak zaleca się oznaczenie hs-cTnT wyłącznie u pacjentów z ostrą dekomensacją HF w celu wykluczenia zawału serca.

Różnicujący czynnik wzrostu 15

Różnicujący czynnik wzrostu 15 (GDF-15, *growth differentiation factor 15*) jest peptydem należącym do rodziny transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β , *transforming growth factor beta*) o właściwościach kardioprotekcyjnych. Różnicujący czynnik wzrostu 15 jest zaangażowany w regulację różnicowania i apoptozy komórek, a także bierze udział w naprawie i przebudowie tkanek. Jego ekspresja w kardiomiocytach jest indukowana w odpowiedzi na stres oksydacyjny oraz niedokrwienie tkanki, a także w HF. Mimo że nie jest markerem swoistym dla kardiomiocytów ma uniwersalną wartość prognostyczną zgonu oraz niekorzystnych zdarzeń w wielu chorobach układu sercowo-naczyniowego [51, 52].

Kempf i wsp. [51] zaobserwowali ponad 2-krotnie wyższe stężenia GDF-15 w grupie pacjentów z HF porównaniu z osobami zdrowymi. Stężenie GDF-15 ściśle wiązało się z zaawansowaniem choroby ocenianej za pomocą klasy funkcjonalnej według NYHA. W kolejnej pracy również potwierdzono wartość predykcyjną tego markera w przewidywaniu ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, była ona niezależna między innymi od wieku,

płci, klasy według NYHA, LVEF i stężenia NT-proBNP [52]. W badaniu porównującym pacjentów z HFpEF i HFrEF GDF-15 był bardziej swoisty dla pacjentów z HFpEF [53], podczas gdy w HFrEF bardziej podwyższone były biomarkery uszkodzenia mięśnia sercowego (hs-cTnT) i stresu hemodynamicznego (NT-proBNP). Może to sugerować, że HFpEF bardziej wiąże się z ogólnoustrojowym zapaleniem. Istnieje potrzeba dalszych badań nad rolą GDF-15 w procesach patofizjologicznych HF. Duże nadzieje wiąże się z potencjalnym wykorzystaniem GDF-15 jako markera monitorowania efektów leczenia HF.

Kopeptyna

Kopeptyna jest markerem endogennej wazopresyny. Nie do końca poznana jest jej fizjologiczna rola w organizmie. Jej stężenie jest niezależne od wieku, natomiast jest współzależne od płci i funkcji nerek. Wykazano, że pomiar kopeptyny ma znaczenie prognostyczne u pacjentów zarówno z ostrą jak i z przewlekłą HF [54, 55]. Obserwacje prowadzone wśród starszych pacjentów z HF wykazały, że podwyższone stężenia kopeptyny w połączeniu z NT-proBNP wiązały się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [56]. W badaniu BACH (*Biomarkers in Acute Heart Failure*) wykazano, że u pacjentów z ostrą HF wyższe stężenie kopeptyny wiązało się ze zwiększoną 90-dniową śmiertelnością, częstszymi wizytami kontrolnymi oraz pobytami na oddziałach ratunkowych [55]. Kopeptyna miała wysoką wartość prognostyczną nawet po uwzględnieniu w analizach peptydów natriuretycznych oraz stężenia sodu [55].

CA-125

Glikoproteina z rodziny mucyn, CA-125 (*carbohydrate antigen 125*), jest wytwarzana przez nabłonek błon surowiczych (otrzewnej, osierdzia, płucnej), a także błonę śluzową szyjki macicy, jajowodów i endometrium. W diagnostyce nowotworowej jest uznanym markerem w wykrywaniu i monitorowaniu przebiegu raka jajnika. Wykazano również wzrost stężenia CA-125 w stanach nienowotworowych (HF, zapalenie osierdzia, marskość wątroby, reumatoidalne zapalenie stawów), gdzie jego zwiększone wydzielanie jest stymulowane reakcją zapalną oraz podwyższeniem ciśnienia hydrostatycznego. Niedawno wykazano, że podwyższone stężenie Ca-125 u pacjentów z HF koreluje z nasileniem choroby oraz ma znaczenie prognostyczne [57]. Klinikzną użyteczność podwyższonych stężeń CA-125 u pacjentów hospitalizowanych z powodu pierwszej manifestacji HF z LVEF nieprzekraczającą 40%, nieleczonych optymalnie z powodu HF, zaobserwowali Folga i wsp. [58]. Autorzy wykazali, że jednoczesne podwyższenie wyjściowych stężeń NT-proBNP i CA-125 jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w rocznej obserwacji. Co więcej, stwierdzono przewagę zmian stężeń CA-125 nad NT-proBNP w przewi-

dywaniu niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych po wdrożeniu właściwego leczenia HF [58].

MikroRNA

MikroRNA należą do klasy jednoniciowych, niekodujących sekwencji RNA, które regulują ekspresją genów na poziomie potranskrypcyjnym. Są obecne wewnątrz komórki, w przestrzeni międzykomórkowej, a także w płynach ustrojowych. Wpływają na wiele procesów zachodzących w komórkach, między innymi przekazywanie sygnałów, różnicowanie czy apoptozę. Ich stężenie rośnie w odpowiedzi na toczące się procesy patologiczne w sercu. Udowodniono, że mikroRNA bierze udział we włóknieniu i w przeroście mięśnia sercowego, czyli procesach odpowiadających za patogenezę HF [59–61]. W badaniach z udziałem pacjentów z przewlekłą HF konsekwentnie wykazano zwiększoną ekspresję mikroRNA w porównaniu ze zdrowymi kohortami kontrolnymi i pacjentami z dusznością, ale bez rozpoznanej HF. Ich stężenie korespondowało z nasileniem objawów choroby w klasie NYHA oraz stężeniem peptydów natriuretycznych. Wciąż są jednak potrzebne badania oceniające przydatność mikroRNA w praktyce klinicznej u pacjentów z HF.

Podsumowanie

W aktualnych wytycznych ESC brakuje rekomendacji dotyczących stosowania biomarkerów Gal-3 i białka ST-2 u pacjentów z HF [1]. Natomiast w wytycznych AHA zarówno ST-2, jak i Gal-3 zostały uznane jako wartościowe dodatkowe markery diagnostyczne i rokownicze w ostrej i przewlekłej HF (klasa zaleceń IIb, poziom dowodu B) [6].

W przyszłości uwzględnienie biomarkerów w algorytmach postępowania wykorzystywanych w codziennej praktyce może przynieść dodatkowe korzyści. Ocena stężeń biomarkerów w szpitalu i/lub opiece ambulatoryjnej mogłaby między innymi pomóc w prognozowaniu ryzyka rozwoju i progresji HF, różnicowaniu przyczyn ostrej duszności, ocenie wyrównania stanu klinicznego pacjenta i odpowiedzi na zastosowaną terapię, a tym samym w podjęciu decyzji dotyczącej długości hospitalizacji czy konieczności intensyfikacji leczenia. Stratyfikacja ryzyka po wypisie ze szpitala na podstawie stężeń biomarkerów mogłaby ułatwić identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka zdarzeń, u których zasadne mogłoby być zwiększenie intensywności monitorowania, w tym w warunkach domowych, zwiększenie częstości wizyt kontrolnych lub zastosowanie nowoczesnych metod telemonitoringu. Pojawiają się doniesienia o ułatwieniu dostępu do oceny biomarkerów, w tym w warunkach ambulatoryjnych. Zhang i wsp. [62] wykazali możliwość oceny stężenia Gal-3 w ludzkiej ślinie (korelująca ze stężeniem w surowicy krwi), jednak potrzebne są dalsze badania, zanim taka metoda diagnostyczna będzie

wykorzystywana w praktyce klinicznej. Podsumowując, należy podkreślić, że obecnie spośród nowych biomarkerów największe nadzieje dotyczące możliwości wykorzystania w diagnostyce i procesie terapeutycznym HF są związane z Gal-3 i białkiem ST-2. Ugruntowana rola peptydów natriuretycznych i troponiny w dzisiejszej kardiologii nakazuje

patrzeć optymistycznie w przyszłość i kontynuować starania w poszukiwaniu kolejnych czułych i swoistych biomarkerów.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Abstract

Heart failure (HF) is nowadays one of the leading problems in cardiology. Heart failure is associated with high morbidity and mortality, as well as high social costs, resulting mainly from a large number of hospitalizations. Currently, an important direction in improving the therapeutic process of HF is searching for new biological markers. The aim of this article is to present promising biomarkers that take a part in the pathological mechanisms leading to the development of HF. Of these, galectin-3 and ST-2 seem to be the most valuable. These biomarkers have an important role in remodeling and fibrosis of the left ventricle, one of the key pathophysiological mechanisms leading to the development of HF. Galectin-3 is a protein secreted by activated macrophages, that stimulate inflammation and fibrosis of the myocardium. ST-2 molecule is a soluble glycoprotein belonging to the family of interleukin 1 receptor, secreted by inflammatory cells, cardiomyocytes and endothelium. The ST-2 has two clinically relevant isoforms – transmembrane (ST-2L, ST-2 ligand) and soluble (sST-2, soluble ST-2) circulating in the bloodstream. The balance between these two forms of ST-2 guarantees an appropriate biological effect. Interleukin-33 (IL-33) prevents fibrosis by binding to ST-2L. In contrast, sST-2 is present in the extracellular environment and through competitive binding with IL-33 prevents its connection with ST-2L, and triggers myocardial fibrosis. Both biomarkers seem to be important in the diagnosis of HF, especially in the early stages of the disease, and can also provide valuable prognostic information. Their value as additional diagnostic and prognostic markers in acute and chronic HF has been underlined in the recent guidelines of the American Heart Association.

Key words: CA-125, copeptin, galectin-3, GDF-15, hs-cTnT, microRNA, MR-proADM, prognosis, ST-2

Piśmiennictwo

- Ponikowski P, Voors A, Anker S, 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 J Heart Fail.* 2016; 18(8): 891–975, doi: 10.1002/ehf.592, indexed in Pubmed: 27207191.
- Tymińska A, Kapłon-Cieślicka A, Ozierański K, et al. Anemia at hospital admission and its relation to outcomes in patients with heart failure (from the Polish Cohort of 2 European Society of Cardiology Heart Failure Registries). *Am J Cardiol.* 2017; 119(12): 2021–2029, doi: 10.1016/j.amjcard.2017.03.035, indexed in Pubmed: 28434647.
- Gierczyński J, Gryglewicz J, Karczewicz E, Zalewska H. Niewydolność serca – analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2013.
- Wu AHB, Wians F, Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: implication on interpretation of test results. *Am Heart J.* 2013; 165(6): 995–999, doi: 10.1016/j.ahj.2013.02.029, indexed in Pubmed: 23708172.
- Wu AHB. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J.* 2006; 152(5): 828–834, doi: 10.1016/j.ahj.2006.08.021, indexed in Pubmed: 17070141.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013; 128(16): 1810–1852, doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807, indexed in Pubmed: 23741057.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37(36): 2768–2801, doi: 10.1093/eurheartj/ehw211, indexed in Pubmed: 27567406.
- Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(2): 158–166, doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.087, indexed in Pubmed: 24076531.
- Karayannis G, Triposkiadis F, Skoularigis J, et al. The emerging role of galectin-3 and ST2 in heart failure: practical considerations and pitfalls using novel biomarkers. *Curr Heart Fail Rep.* 2013; 10(4): 441–449, doi: 10.1007/s11897-013-0169-1, indexed in Pubmed: 24142671.
- Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and the therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med.* 2008; 10: e17, doi: 10.1017/S1462399408000719, indexed in Pubmed: 18549522.
- Ho JE, Liu C, 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, doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.053, indexed in Pubmed: 22939561.

- Barboni EA, Bawumia S, Henrick K, et al. Molecular modeling and mutagenesis studies of the N-terminal domains of galectin-3: evidence for participation with the C-terminal carbohydrate recognition domain in oligosaccharide binding. *Glycobiology.* 2000; 10(11): 1201–1208, indexed in Pubmed: 11087712.
- Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7(10): 827–840, doi: 10.1038/nrd2660, indexed in Pubmed: 18827826.
- Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation.* 2002; 106(23): 2961–2966, indexed in Pubmed: 12460879.
- Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest.* 2007; 117(6): 1538–1549, doi: 10.1172/JCI30634, indexed in Pubmed: 17492053.
- Meijers WC, van der Velde AR, Pascual-Figal DA, et al. Galectin-3 and post-myocardial infarction cardiac remodeling. *Eur J Pharmacol.* 2015; 763(Pt A): 115–121, doi: 10.1016/j.ejphar.2015.06.025, indexed in Pubmed: 26101067.
- 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, doi: 10.1093/eurjhf/hfp097, indexed in Pubmed: 19648160.
- Sharma UC, Pokharel 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, doi: 10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D, indexed in Pubmed: 15520318.
- 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, doi: 10.1016/j.jacc.2007.05.014, indexed in Pubmed: 17692745.
- Lin YH, Lin LY, Wu YW, et al. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients. *Clin Chim Acta.* 2009; 409(1-2): 96–99, doi: 10.1016/j.cca.2009.09.001, indexed in Pubmed: 19747906.
- Liu YHe, D'Ambrosio M, Liao Td, et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 296(2): H404–H412, doi: 10.1152/ajpheart.00747.2008, indexed in Pubmed: 19098114.
- Lok DJ, Lok SI, Bruggink-André de la Porte PW, et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2013; 102(2): 103–110, doi: 10.1007/s00392-012-0500-y, indexed in Pubmed: 22886030.
- de Boer RA, Lok DJ, 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, doi: 10.3109/07853890.2010.538080, indexed in Pubmed: 21189092.
- Polat V, Bozcali E, Uygun T, et al. Diagnostic significance of serum galectin-3 levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Cardiol.* 2016; 71(2): 191–197, doi: 10.2143/AC.71.2.3141849, indexed in Pubmed: 27090041.
- van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T, et al. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(2): 219–226, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000129, indexed in Pubmed: 23395934.
- Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, et al. The predictive value of galectin-3 for mortality and cardiovascular events in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Am Heart J.* 2012; 164(6): 878–883, doi: 10.1016/j.ahj.2012.08.021, indexed in Pubmed: 23194488.
- Meijers WC, Januzzi JL, deFilippi C, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J.* 2014; 167(6): 853–60. e4, doi: 10.1016/j.ahj.2014.02.011, indexed in Pubmed: 24890535.
- 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, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963637, indexed in Pubmed: 22016505.
- 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, doi: 10.1002/ejhf.407, indexed in Pubmed: 26466857.
- deFilippi CR, Felker GM. Galectin-3 in heart failure – linking fibrosis, remodeling, and progression. *ECR.* 2010; 6(2): 33–36.
- Feola M, Testa M, Leto L, et al. Role of galectin-3 and plasma B type-natriuretic peptide in predicting prognosis in discharged chronic heart failure patients. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(26): e4014, doi: 10.1097/MD.0000000000004014, indexed in Pubmed: 27368017.
- 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, doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x, indexed in Pubmed: 22026577.
- van der Velde AR, Meijers WC, Ho JE, et al. Serial galectin-3 and future cardiovascular disease in the general population. *Heart.* 2016; 102(14): 1134–1141, doi: 10.1136/heartjnl-2015-308975, indexed in Pubmed: 27084804.
- Beltrami M, Ruocco G, Dastidar AG, et al. Additional value of galectin-3 to BNP in acute heart failure patients with preserved ejection fraction. *Clin Chim Acta.* 2016; 457: 99–105, doi: 10.1016/j.cca.2016.04.007, indexed in Pubmed: 27067445.
- Stoltze Gaborit F, Bosselmann H, Kistorp C, et al. Galectin 3: association to neurohumoral activity, echocardiographic parameters and renal function in outpatients with heart failure. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16: 117, doi: 10.1186/s12872-016-0290-7, indexed in Pubmed: 27246703.
- Gopal DM, Kommineni M, Ayalon N, et al. Relationship of plasma galectin-3 to renal function in patients with heart failure: effects of clinical status, pathophysiology of heart failure, and presence or absence of heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2012; 1(5): e000760, doi: 10.1161/JAHA.112.000760, indexed in Pubmed: 23316284.
- Kakkar R, Hei H, Dobner S, et al. Interleukin 33 as a mechanically responsive cytokine secreted by living cells. *J Biol Chem.* 2012; 287(9): 6941–6948, doi: 10.1074/jbc.M111.298703, indexed in Pubmed: 22215666.
- Dieplinger B, Gegenhuber A, Kaar G, et al. Prognostic value of established and novel biomarkers in patients with shortness of breath attending an emergency department. *Clin Biochem.* 2010; 43(9):

- 714–719, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.02.002, indexed in Pubmed: 20153308.
39. Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(6): 1172–1179, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000207, indexed in Pubmed: 24103327.
 40. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, et al. MUSIC Investigators. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(23): 2174–2179, doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.041, indexed in Pubmed: 19942089.
 41. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, 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): 311–319, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.833707, indexed in Pubmed: 19808354.
 42. 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, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223, indexed in Pubmed: 21178018.
 43. Friões F, Lourenço P, Laszczynska O, et al. Prognostic value of sST2 added to BNP in acute heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2015; 104(6): 491–499, doi: 10.1007/s00392-015-0811-x, indexed in Pubmed: 25586507.
 44. Manzano-Fernández S, Mueller T, Pascual-Figal D, 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): 259–267, doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.011, indexed in Pubmed: 21211603.
 45. Potocki M, Ziller R, Mueller C. Mid-regional pro-adrenomedullin in acute heart failure: a better biomarker or just another biomarker? *Curr Heart Fail Rep.* 2012; 9(3): 244–251, doi: 10.1007/s11897-012-0096-6, indexed in Pubmed: 22733501.
 46. 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, doi: 10.1093/eurjhf/hfq031, indexed in Pubmed: 20215339.
 47. Maisel A, Mueller C, Nowak RM, et al. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(10): 1057–1067, doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.006, indexed in Pubmed: 21867843.
 48. Ara-Somohano C, Bonadona A, Carpentier F, et al. Evaluation of eight biomarkers to predict short-term mortality in patients with acute severe dyspnea. *Minerva Anestesiol.* 2017; 83(8): 824–835, doi: 10.23736/S0375-9393.17.10882-5, indexed in Pubmed: 28275223.
 49. Kawahara C, Tsutamoto T, Sakai H, et al. Prognostic value of serial measurements of highly sensitive cardiac troponin I in stable outpatients with nonischemic chronic heart failure. *Am Heart J.* 2011; 162(4): 639–645, doi: 10.1016/j.ahj.2011.07.007, indexed in Pubmed: 21982655.
 50. Xue Y, Clopton P, Peacock WF, et al. Serial changes in high-sensitivity troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13(1): 37–42, doi: 10.1093/eurjhf/hfq210, indexed in Pubmed: 21149316.
 51. Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, et al. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. *Clin Chem.* 2007; 53(2): 284–291, doi: 10.1373/clinchem.2006.076828, indexed in Pubmed: 17185363.
 52. Kempf T, von Haehling S, Peter T, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(11): 1054–1060, doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.091, indexed in Pubmed: 17825714.
 53. Santhanakrishnan R, Chong JPC, Ng TP, et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14(12): 1338–1347, doi: 10.1093/eurjhf/hfs130, indexed in Pubmed: 22869458.
 54. Pozsonyi Z, Föhréc Z, Gombos T, et al. Copeptin (C-terminal pro arginine-vasopressin) is an independent long-term prognostic marker in heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Lung Circ.* 2015; 24(4): 359–367, doi: 10.1016/j.hlc.2014.10.008, indexed in Pubmed: 25618448.
 55. Maisel A, Xue Y, Shah K, et al. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail.* 2011; 4(5): 613–620, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.960096, indexed in Pubmed: 21765124.
 56. Alehagen U, Dahlström U, Rehfeld JF, et al. Association of copeptin and N-terminal proBNP concentrations with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure. *JAMA.* 2011; 305(20): 2088–2095, doi: 10.1001/jama.2011.666, indexed in Pubmed: 21610241.
 57. Monteiro S, Franco F, Costa S, et al. Prognostic value of CA125 in advanced heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2010; 140(1): 115–118, doi: 10.1016/j.ijcard.2008.11.023, indexed in Pubmed: 19285353.
 58. Folga A, Filipiak KJ, Mamcarz A, et al. Simultaneous predictive value of NT-proBNP and CA-125 in patients newly diagnosed with advanced heart failure: preliminary results. *Arch Med Sci.* 2012; 8(4): 637–643, doi: 10.5114/aoms.2012.30287, indexed in Pubmed: 23056074.
 59. Goren Y, Kushnir M, Zafir B, et al. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14(2): 147–154, doi: 10.1093/eurjhf/hfr155, indexed in Pubmed: 22120965.
 60. Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res.* 2010; 106(6): 1035–1039, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218297, indexed in Pubmed: 20185794.
 61. Fukushima Y, Nakanishi M, Nonogi H, et al. Assessment of plasma miRNAs in congestive heart failure. *Circ J.* 2011; 75(2): 336–340, indexed in Pubmed: 21157109.
 62. Zhang Xi, Wan Y, Chata R, et al. A pilot study to demonstrate diagnostic potential of galectin-3 levels in saliva. *J Clin Pathol.* 2016; 69(12): 1100–1104, doi: 10.1136/jclinpath-2016-203631, indexed in Pubmed: 27340130.