

BIOMARKERI NOI ÎN DIAGNOSTICUL INSUFICIENȚEI CARDIACE CU FRAȚIE DE EJECTIE PRESERVATĂ

Liuba Popescu – dr. în st. med., conf. cercet.,
Alexandru Carauș – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,
Angela Bîtca – dr. în șt. med.,
IMSP Institutul de Cardiologie,
Departamentul „Hipertensiuni arteriale”
liubapopes2@yahoo.com; liubapopes2@mail.ru

Rezumat

În pofida progreselor realizate în diagnosticul precoce și stratificarea riscului insuficienței cardiace (IC), puține metode există pentru detecția precoce și prezicerea pronosticului în IC [1, 2]. Recent, cardiotropina-1, endoglina solubilă, ST2, factorul 15 de diferențiere creștere, galectina-3 și alți biomarkeri noi, dar și asocierea lor, s-au propus în confirmarea diagnosticului IC. Acești, biomarkeri noi, au fost cercetați în multiple studii la pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejecție redusă și prezervată.

Cuvinte-cheie: biomarker, insuficiența cardiacă cu fracția de ejecție pastrată

Summary. New biomarkers in diagnose of heart failure with preserved ejection fraction

Although progress has been made in early diagnosis and risk stratification of heart failure (HF), we are still short of tools to detect the disease early and to predict prognosis [1, 2]. Recently, cardiotrophin-1, soluble endoglin, ST2, growth differentiation factor 15, galectin-3 and other newer biomarkers and their combinations have emerged as potential aids in the characterizations of HF. These new biomarkers were studied in different studies on patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction.

Key words: biomarker, heart failure with preserved ejection fraction

Резюме. Новые биомаркеры в диагностике сердечной недостаточности сохранный фракцией выброса

Несмотря на достижения в ранней диагностике и стратификации риска сердечной недостаточности (СН), существуют недостаточно методов для раннего прогнозирования СН [1, 2]. Новые биомаркеры - кардиотропин-1, эндоглин, СТ2, 15 фактор дифференциации роста, галектин-3 и другие маркеры, а также их комбинации, были предложены для постановки диагноза СН. Эти новые биомаркеры были изучены у пациентов с сердечной недостаточностью сохранный фракцией выброса.

Ключевые слова: биомаркеры, сердечная недостаточность с сохранный фракцией выброса

Introducere

Insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție prezerată (ICFEP) se asociază cu o rată înaltă de mortalitate și morbiditate [3, 4]. Prelungirea speranței de viață a pacienților, cât și eficiența terapiei afecțiunilor cu evoluție spre IC au determinat creșterea prevalenței sale, dar și costurile economice implicite. Din aceste considerente, implicațiile practice sunt dificile, pentru că apare necesitatea stabilirii unor teste capabile să ridice recunoașterea precoce a IC, inclusiv în condiții de urgență, să posede valoare pronostică, să permită ameliorarea strategiei terapeutice și dezvoltarea

unor strategii noi de tratament. Măsurarea nivelelor peptidei natriuretice cerebrale (BNP) și a fragmentului N-terminal a pro peptidei natriuretice cerebrale a devenit o parte componentă în practica clinică curentă privind managementul pacienților cu IC [1, 2]. Totodată, concentrațiile BNP sunt influențate de vârstă, sex, masa corporală și funcția renală. Din aceste motive, numai nivele BNP nu pot reflecta severitatea IC în situațiile insuficienței cardiace cu fracție de ejecție prezervată sau edem pulmonar [1]. Recent, noi biomarkeri și asocierea lor au apărut ca ajutor potent în confirmarea IC. Astfel, cardiotropina-1, endoglina

solubila, ST2, factorul 15 de diferențiere creștere, galectina-3 și alți biomarkeri noi au fost cercetați în multiple studii la pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție redusă și preservată. Scopul reviziei prezente este aprecierea rolului biomarkerilor în diagnosticul precoce al ICFEP și interrelația cu biomarkeri noi și presiunea de umplere a VS.

1.1. Date epidemiologice: prevalența, incidența, pronosticul insuficienței cardiace

Insuficiența cardiacă (IC) este cauza comună a morbidității și mortalității crescute. Incidența IC crește odată cu vârsta, astfel 10% din pacienți în vârstă peste 65 de ani au IC, 80% din pacienți internați cu IC sunt în vârstă > 65 de ani.

Prevalența IC în populația generală este de 2-3% (2,2% în Olmsted county și 2,5% în Canada) [5, 6]. În lotul general, 50% din pacienți decedază în 4 ani, iar 40% internați pentru IC decedază sau sunt reinternati în decurs de un an. Managementul IC, la ora actuală, rămâne în continuare de a fi suboptimală. Mortalitatea anuală, estimată în insuficiența cardiacă acută (IC acută), a fost relevată cu o cotă de 17% și în insuficiența cardiacă cronică (ICC) – 7%. Rata de readmiteri a crescut până la 35,8% în IC acută și 17,6% în ICC [7].

1.2. Pronosticul în disfuncția și insuficiența cardiacă diastolică

Studiile epidemiologice au confirmat, că 50% din pacienți cu IC sunt cei cu ICFEP și această jumătate din populație cu IC sunt predominant femeile, în vârstă de 65 de ani cu istoric hipertensiv [3]. Prevalența generală a ICFEP crește în timp odată cu creșterea recunoașterii acestei forme de IC, odată cu îmbătrânirea populației și creșterii prevalenței HTA și obezității [3]. Rezultate privind pronosticul pacienților cu ICFEP, raportate de diverse studii observaționale, sunt contradictorii [3, 4]. Studiile, Framingham Heart Study și Cardiovascular Health Study, au relatat un pronostic semnificativ mai favorabil la pacienții cu disfuncție diastolică [8, 9]. Într-un studiu recent care a inclus 269 pacienți, vârsta minimală a fost de 65 ani, cu semne clinice de IC, ratele de deces au fost de 87 versus 154 decese la 1000 pacienți/an cu funcția sistolică normală și afectată, respectiv [9]. Studiul Olmsted County, Minnesota, a prezentat rezultate comparabile privind supraviețuirea la 5 ani, la pacienții cu ICFEP versus ICFER [10]. Un alt mare studiu, care a inclus toți pacienții spitalizați consecutiv (6076 subiecți) din insuficiență cardiacă exacerbată în anii 1987-2001 (15 ani) a documentat o mortalitate la un an crescută în ambele loturi, dar cu o prevalență la pacienții cu ICFER (32% versus 29%) [4].

Morbiditatea – majoritatea studiilor care au

comparat punctele finale a morbidității în IC sistolică și IC diastolică au relevat rate echivalente [11]. Acestea au inclus ponderea și frecvența spitalizărilor pentru insuficiența cardiacă, statutul simptomatic fiind apreciat după anomaliile consumului miocardic de oxigen, testul mers 6 minute, scorul chestionarului calității vieții (Minnesota Living with Heart Failure - MLHFQ) și alți indicatori ai calității vieții.

Prevalența ICFEP crește în funcție de vârstă, fiind estimată cu o rată de 15%, 33% și 50% în funcție de vârstele <50, 50 și >70 ani respectiv [12,13,24]. Conform rezultatelor studiilor de referință - Framingham Heart Study, Cardiovascular Health Study, EuroHeart Failure Survey Study, Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) prevalența ICFEP a fost estimată cu o variație de 40% - 70% [11].

În acord cu recomandările actuale ale ghidului Societății Europene de Cardiologie, pentru confirmarea diagnosticului de insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată se i-au în considerație nu numai parametrii ecocardiografici, precum sunt: raportul $E/E' > 15$, indexul masei miocardului ventriculului stâng > 122 și > 149 g/m² pentru femei și bărbați respectiv, volumul AS > 40 ml/m², raportul $E/A < 0,5$ și TDE > 280 msec, dar și nivelul peptidei natriuretice cerebrale (BNP) sau NTpro-BNP. BNP este eliberat, ca răspuns la suprasolicitare cu presiune sau volum al miocardului ventriculului stâng, nivelul plasmatic al BNP fiind de mare valoare nu numai pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului de insuficiență cardiacă (IC), dar și aprecierea pronosticului în IC. (Schema 1) [15].

Raportul velocităților precoce și tardive - E'/A' (indicii EcoDoppler tisular) este în corelație liniară cu nivelul BNP plasmatic [16].

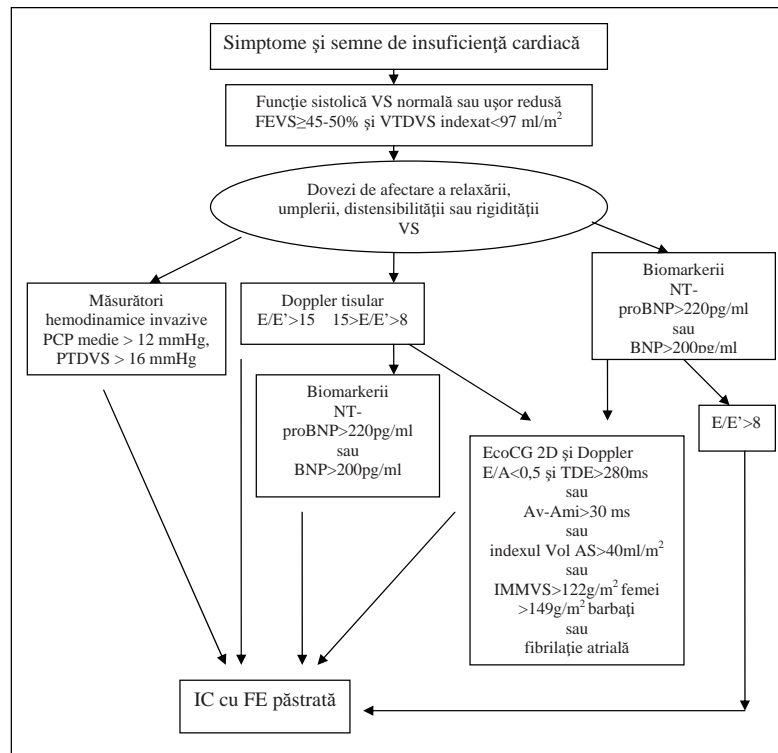
Creșterea morbidității și a mortalității prin boli cardiovasculare impune aplicarea unor metode simple de diagnostic și de stratificare a riscului bolnavului cardiac. În algoritmul de diagnostic peptidele natriuretice și raportul Doppler E/E' sunt parametri importanți în evaluarea prezenței disfuncției diastolice și în evaluarea presiunilor de umplere în ICFEP.

Societatea Europeană de Cardiologie recomandă utilizarea curentă a peptidelor natriuretice în diagnosticul IC [17].

1.3. Diagnosticul Insuficienței Cardiace cu Frația de Ejeție Păstrată

Sistemul peptidei natriuretice este format din cinci peptide asemănătoare structural: ANP – peptidul atrial natriuretic, BNP – peptidul natriuretic cerebral, CNP – peptidul natriuretic C, DNP – peptidul natriuretic de tip dendroaspis.

Peptidul natriuretic cerebral (BNP) este un poli-



Schema 1. Diagnosticul IC cu FE păstrată

peptid din 32 aminoacizi, secretat de miocard ca răspuns la creșterea stresului parietal și expansiune de volum și poate fi rapid determinat în plasmă prin metoda imunofermenativă (valori normale < 100 pg/ml). Valori ale BNP > 100 pg/ml caracterizează ICC: sensibilitate – 90%, specificitate – 76% și factor predictiv – 83%.

Corelarea valorilor BNP și NT-proBNP cu clasele NYHA pentru insuficiență cardiacă. Valorile BNP/NT-proBNP (pg/ml) corespund: NYHA I - $95 \pm 15/342 \pm 141$; NYHA II - $222 \pm 23/951 \pm 129$; NYHA III - $459 \pm 25/1571 \pm 301$; NYHA IV - $1006 \pm 30/1707 \pm 753$. Valorile BNP corelează cu presiunea end diastolică și volumul ventriculului stâng.

Efectele fiziologice ale peptidelor natriuretice sunt: la nivel cardiovascular și pulmonar – vasodilatație venoasă și arterială, scăderea rezistenței vasculare pulmonare, bronhodilatație, scăderea rezistenței vasculare sistemice, scăderea presarcinii și postsarcinii, creșterea debitului cardiac; la nivel renal și suprarenal – scăderea reninei, aldosteronului și a transportului de sodiu și apă; dilatația vaselor aferente și constricția vaselor eferente, creșterea filtrării glomerulare; la nivelul sistemului nervos central - scăderea vasopresinei, corticotropinei și a tonusului simpatic.

Peptidele natriuretice reglează tensiunea arterială, balanța electrolică, volumul de lichide în contra-sensul vasoconstricției și reținerea sodiului. Creșterea patologică a presiunii atriale și intraventriculare induce eliberare în cantități crescute în sânge de BNP.

Cauzele de creștere a BNP: HTA asociată cu HVS – valorile BNP se corelează cu masa VS; insuficiența renală – valorile cresc în cazul alterării umplerii VS, a ischemiei miocardice și a HVS; cord pulmonar acut și cronic, ciroză hepatică, AVC, sepsis și chirurgie cardiacă.

Factorii care modifică valorile BNP sau NT-proBNP: creșterea valorilor – odată cu vârsta, la sexul feminin, boli pulmonare, HTA sistemică, hipertiroidism, sindromul Cushing, glucocorticoizi exogeni, sindromul Cohn, ciroza hepatică cu ascită, insuficiența renală, sindrom paraneoplazic, hemoragie subarahnoidiană, sindrom coronarian acut – infarct miocardic; scăderea valorilor – în obezitate.

Efectele benefice ale peptidelor natriuretice în insuficiența cardiacă: vasodilatație sistemică și pulmonară, supresie neuro-hormonală (SRAA, norepinefrina, aldosteron, endotelina-1), favorizează natriureza și diureza, acțiune lusitrop pozitivă, nu induce kaliureza, nu cresc consumul de oxigen în miocard, nu cauzează sindrom de „furt coronarian”, nu sunt proaritmice, posedă efect antiproliferativ și antifibrotic.

Determinarea valorilor BNP scurtează timpul de diagnostic al IC și reduce costurile. Asocierea disfuncției sistolice și/sau diastolice (ecocardiografic) crește valoarea determinării BNP pentru diagnosticul IC. Determinarea rapidă a BNP poate ajuta la diferențierea dintre cauzele cardiace (valori crescute ale BNP) și respiratorii (valori BNP normale) de dispnee acută în camera de gardă a urgențelor, cu avantaje

pentru prognosticul pacientului și costul îngrijirilor. Valori de referință în dispnee acută: BNP < 80 pg/ml – IC puțin probabilă, sub 2%; BNP - 80-400 pg/ml – necesitatea examenului ecocardiografic Doppler; BNP > 400 pg/ml – IC posibilă în 90% din cazuri.

Nivelurile NT-proBNP sunt buni predictorii ai disfuncției VS, iar dispariția completă a simptomelor IC s-a asociat cu scăderi în medie de 56% ale valorilor acestuia; în cazul stabilizării IC la un pacient simptomatic, scăderea medie a fost de 37%.

Peptidele natriuretice nu trebuie dozate zilnic. Se recomandă măsurarea lor la internare, după 24 de ore de tratament și la ieșirea din spital, când valorile scăzute ale peptidelor natriuretice prognozează rezultate bune. Dozarea BNP nu trebuie efectuată când pacienților li se administrează nesiritide (BNP recombinat).

Utilitatea peptidelor natriuretice în ghidarea terapeutică

Nivelele serice ale BNP și NT-proBNP pot fi influențate de medicația prescrisă pacienților cu insuficiența cardiacă (diuretice, BB, IECA, ARA II), astfel încât aceste peptide ar putea fi folosite și în dirijarea tratamentului medicamentos [18]. Un studiu asociat, „Australia-New-Zealand Heart Failure Group”, realizat pe un eșantion de 69 pacienți cu IC a evidențiat relația dintre PN și conduita terapeutică. 1/2 din pacienți au primit terapie ghidată după nivelurile serice ale NT-proBNP, iar cealaltă 1/2 după tabloul clinic al IC. Monitorizarea clinică s-a realizat după criteriile Framingham. Studiul a înregistrat o mortalitate semnificativ mai scăzută la pacienții cu tratament ghidat de peptide natriuretice (PN), față de grupul cu tratament ghidat pe baza semnelor și simptomelor.

O meta-analiză realizată în baza a 8 trialuri clinice care compară terapia ghidată de PN versus semne clinice, la pacienții cu insuficiență cardiacă, a avut drept obiectiv estimarea mortalității de orice cauză. Această meta-analiză a înrolat 1726 pacienți cu o durată de urmărire de 16 luni (variație de la 3 – 24 luni), iar terapia convențională a inclus inhibitorii enzimei de conversie – 21%, beta-adrenoblocante – 22% în lotul ghidat de PN versus 11,7% și 12,5% în lotul de control. În rezultat, la pacienții cu vârsta < 75 ani mortalitatea totală a fost semnificativ mai joasă în lotul ghidat de PN ($p < 0,01$). Desigur, beneficiul a fost influențat de componentul terapeutic care a redus mortalitatea în IC cronică, iar riscul de respitalizări și evenimente libere de spitalizări nu s-au deosebit semnificativ între loturi [19].

Modularea efectelor BNP și reducerea acestora sub influența medicației la pacienții cu ICC a fost oglindită în diverse studii și trialuri de mare amploare cu remedii de diverse clase: IECAII (Enalapril,

Lizinopril), ARAII (Valsartan în studiul Val-HeFT, Losartan, Candesartan), diuretice (Spironolactona în studiul Aldo-DHF, TOPCAT), beta-blocante (Carvedilol, Metoprolol). Studii privind modularea efectelor BNP în ICFEP sunt mai puține, totodată cu rezultate contradictorii, unele din ele au demonstrat eficiența, altele nu. Astfel, Telmisartanul combinat cu Ramipril a fost mai benefic versus monoterapia cu remediile studiate reducând concentrația BNP peste 6 luni la 40 pacienți cu diabet zaharat și disfuncție diastolică [20]. Efect similar a fost obținut la asocierea dintre Perindopril și Valsartan versus monoterapie - s-a redus semnificativ nivelul BNP peste 40 săptămâni la 31 pacienți cu HTA esențială și HVS [21]. Într-un studiu randomizat, dublu-orb și placebo-controlat la 152 pacienți cu ICFEP medicația cu Valsartan timp de 14 săptămâni n-a influențat semnificativ nivelul BNP [22]. În alt studiu comparativ (Valsartan versus Amodipina administrat la 73 pacienți vârstnici timp de 6 luni) Valsartanul a redus semnificativ nivelul norepinefrinei și aldosteronei, pe când nivelul BNP nu s-a deosebit între cele două grupe [23]. Medicația timp de 6 luni cu Candesartan a redus nivelul BNP la pacienții cu ICFEP [24], la fel ca și medicația timp de 1 an cu Irbesartan a redus nivelele NT-proBNP la pacienții cu ICFEP (studiile IPRESERVE [25] și Hong Kong Diastolic Heart Failure Study) [26]. Într-un studiu norvegian, medicația de 6 luni cu Eprosartan n-a influențat indicii funcției diastolice, în schimb a redus nivelul NT-proBNP la 97 pacienți hipertensivi cu disfuncție diastolică [27].

Menținerea nivelelor crescute de BNP după tratamentele administrate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, în pofda ameliorării FE a VS și clasei funcționale NYHA, rămân a fi factori de risc independenți pentru mortalitatea cardiovasculară la această categorie de pacienți.

Deși creșterea peptidelor natriuretice este mai puțin marcată în ICFEP în raport cu IC prin disfuncție sistolică, ele au un important rol diagnostic complementar examenului ECOCG.

1.4. Biomarkeri noi și determinarea presiunii de umplere a ventriculului stâng

Recent, a sporit interesul pentru agenți și substanțe noi, care pot aprecia presiunea de umplere ventriculară crescută și contribuie la confirmarea ICFEP. Astfel, caracteristica importantă a acestor agenți este abilitatea de a aprecia stresul parietal crescut în cardiomiocite. Majoritatea agenților promițători sunt: cardiotropina -1 [28], endoglina solubilă [29], proteina asociată pancreatitei [30], ST-2 [31], factorul 15 diferențiere creștere [32], galectina-3 [33] și antigenul carbohidrat -125 [34], chiar dacă unul nu poate exclude alți agenți, unde datele interrelației lor cu pre-

siunea end-diastolică a ventriculului stâng nu sunt pe deplin clare.

Cardiotropina-1 (CT-1) este o citokină proinflamatorie, un factor potent de creștere celulară care aparține familiei de interleukină 6 (IL-6), posedă un spectru larg de activități biologice, în primul rând, cardiovasculare. A fost descoperit pe modele experimentale de cardiogeneză bazată pe celule stem, care induce hipertrofie atrială și ventriculară. În IC experimentală s-a dovedit creșterea expresiei la nivel de miocard atrial și ventricular, în paralel cu remodelarea cardiacă [35]. În 2006, Kahn arată ca postinfarct miocardic acut, nivelurile crescute de CT-1 și NT-proBNP au valoare predictivă superioară în combinație pentru riscul de deces și de apariție a IC [36]. Alți autori au comparat creșterea expresiei nivelelor CT-1 în stadiul de insuficiența cardiacă congestivă comparativ cu stadiul de hipertrofie ventriculară stângă la șobolanii în experiment. În concluzie, CT-1 are un rol important în remodelarea VS la etapa de tranziție de la hipertrofie la insuficiența cardiacă la șobolanii hipertensivi [28]. López și coautorii [37] au descris asocierea CT-1 cu progresiunea insuficienței cardiace la pacienții hipertensivi. S-a constatat o corelație directă între CT-1 și IMMVS și indirectă cu fracția de ejeție a VS [37]. La pacienții hipertensivi cu IC proteina miocardială CT-1 a fost în exces și s-a asociat cu creșterea stresului parietal al VS, colagenului tip I și tip III și expresia proteinei în miocardul fibrozat [28]. Celik și coaut. [38] au studiat 57 pacienți cu insuficiență cardiacă diastolică și 33 subiecți sănătoși. CT-1 a fost semnificativ mai crescut la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică și a corelat semnificativ cu nivelul NT-proBNP, cu raportul Doppler E/E' și cu presiunea medie în capilarele pulmonare.

Endoglina (CD105) este factorul- β transformator de creștere care este eliberat în circulație ca endoglina solubilă. Kapur și coaut. [29] a descris interrelația semnificativă a endoglinei solubile și presiunile de umplere ventriculare, indiferent de fracția de ejeție.

Proteina asociată pancreatitei (PAP) face parte din familia citokinelor, expresia acesteia în țesuturi este largă, ca răspuns la factorul de stres extern sau inflamație. Fitzgibbons și coaut. [30] a relatat că nivelurile PAP corelează cu severitatea IC și este markerul sindromului cardiorenal, activării neuro-umorale și creșterii presiunilor de umplere. Concomitent, PAP este un marker sensibil și specific pentru morbiditatea IC la 6 luni și mortalitate de toate cauzele la 12 și 24 luni.

Receptorul solubil ST2 este un membru proteic al familiei de interleukine – 1 (IL-1). Secreția sa este stimulată pe culturi de monocite supuse stresului me-

canic, fiind măsurat în ser [31]. Acțiunea sa se realizează după cuplarea de receptor. Ligandul pentru receptor este IL-33, care este indusă și eliberată de stresul hemodinamic asupra miocitului. Forma solubilă de receptor ST2 este detectată în plasmă. La pacienții cu infarct miocardic acut și insuficiență ventriculară stângă acută, nivelul este predictiv pentru mortalitate. În IC cronică există niveluri crescute, iar creșterea concentrațiilor serice pe termen scurt (în IC clasele III și IV NYHA) poate reprezenta un predictor independent de mortalitate și pentru necesitatea unui transplant cardiac [39]. Rehman și colab. propun ST2 ca un biomarker cu potențial, pornind de la demonstrarea nivelului de predicție în IC acută, aditiv cu cel al peptidelor natriuretice [40]. Markerul se corelează cu severitatea bolii, cu FE (deși este predictiv și în IC cu fracție de ejeție păstrată), cu nivelul peptidelor natriuretice și proteina C reactivă. ST2 corelează cu hipertrofia cardiacă, fibroza și disfuncția ventriculară. Bartunek și coaut. [41] a descris corelarea semnificativă între nivelul seric ST2 și presiunea de umplere ventriculară și nivelul BNP. Wang și coaut. [31] a evaluat 107 pacienți hipertensivi cu FEVS > 50%. 68 din aceștia au fost cu ICFEP. Coeficientul de corelare pentru sST2 a fost 0.80 versus 0.70 pentru NT-proBNP în cadrul ICFEP. Analiza multivariată a dovedit că concentrația sST2 > 13.5 ng/mL s-a asociat independent cu ICFEP. Totodată, Santhanakrishnan și coaut. [42] nu au obținut diferența semnificativă în nivelele ST2 între pacienții cu ICFEP și lotul martor, corespunzător vârstei, sexului și alte co-variabile clinice.

Concentrațiile crescute ale **factorului 15 diferențiere creștere (GDF-15)** și ale troponinei înalt-sensitivă T (hsTnT) au fost observate la pacienții cu ICFEP și insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă (ICFER) [42]. Fiecare din acești markeri, markerul de inflamație și injuriei celulare (GDF-15) – membru a familiei de citokine factorul-beta transformator de creștere și necroza miocitelor (hsTnT), dar și în combinație GDF-15 ($r=0,406$) și hsTnT ($r=0,424$) au corelat semnificativ cu raportul vitezelor E/E', marker surogat noninvasiv al presiunilor de umplere ventriculare. Similar, ambii din acești biomarkeri au corelat semnificativ cu stresul parietal. Valoarea cut-off a GDF-15 de 879 pg/mL asigură o sensibilitate de 92% și specificitate 84%. Rezultate similare au fost observate referitor la GDF-15 fiind comparate la 142 pacienți cu ICFEP, 86 pacienți cu ICFER și 188 subiecți sănătoși din lotul martor [43]. La compararea cu lotul martor, nivelurile plasmatice ale GDF-15 au fost crescute la pacienții cu ICFEP și ICFER. La pacienții cu ICFEP, GDF-15 a corelat cu raportul vitezelor E/E'. Markerul GDF-15 a fost la fel observat în

concentrații minimale, ca și NT-proBNP în detecția ICFEP și combinația acestor doi markeri a fost mai informativă decât NT-proBNP apreciat separat.

Galectina-3 este o proteină stabilă, produs de macrofagele activate din cord, inclusă recent ca biomarker în IC. Molecula reflectă un mecanism molecular important din IC și anume stresul acut asupra fibrei miocardice, la fel ca și NT-proBNP. Două studii recente clinice prospective au propus galectina-3 în cadrul strategiei multimarker în IC [44]. Alături de NT-proBNP, crește puterea de predicție asupra evenimentelor cardiovasculare [45]. Nivele plasmatice au fost crescute în IC acută și cronică, este în corelație cu pronostic nefast [46]. Un studiu, care a inclus 115 pacienți cu dispnee acută, cu sau fără exacerbarea insuficienței cardiace, nivelele crescute a galectinei-3 au fost semnificative, dar au corelat slab cu indicii Doppler a umplerii ventriculare și puternic cu parametrii funcției diastolice [46]. Concomitent, la pacienții recuperați după infarct miocardic acut și FEVS normală, nivelele plasmatice a galectinei-3 nu s-au deosebit semnificativ la pacienții cu sau fără disfuncție diastolică și n-au corelat cu presiunea parțială capilară pulmonară [33]. Semnificația ca biomarker este subliniată și de dovezile experimentale conform cărora, studiul activității genei pentru galectina-3 poate fi predictiv pentru riscul de dezvoltare a IC.

Osteoprotegerin (OPG) este un membru al familiei TNF- α cu expresie miocardică și niveluri circulante crescute în IC. În Dallas Heart Study autorii demonstrează relația independentă cu indicii de hipertrofie ventriculară stângă și fracția de ejeție ușor afectată, fapt care probează teoria rolului axului OPG/RANKL/RANK (OPG-ligand factor nuclear kB-factor nuclear) în remodelarea și disfuncția ventriculară precoce [47]. Rolul său ca biomarker rămâne să fie definit, deoarece nu este elucidat dacă este mediator sau un epifenomen. Osteoprotegerin este o glicoproteină implicată în comunicarea cardiomiocit-matrice extracelulară. Nivelurile sunt crescute în IC de circa 6 ori (12% vs 72%) și are putere de predicție independentă asupra severității clinice și a ratei de deces [48]. Din acest motiv este propus ca biomarker nou pentru stratificarea riscului în IC.

În concluzie – numeroase studii sugerează utilitatea peptidelor natriuretice cerebrale în stabilirea diagnosticului precoce a ICFEP, dar până în prezent cu unele limitări. Recent a fost demonstrat că CT-1, sEng, GDF-15, ST2, galectina-3 și alți biomarkeri noi elucidați pot servi drept oportunități utile în confirmarea diagnosticului precoce a ICFEP, asociate cu presiunile de umplere ventriculare crescute.

Bibliografie

1. M. McMurray JJ, Adamopoulos S., et al. *ESC guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*. Eur Heart J, 2012.
2. Januzzi JL, van Kimmenade R., et al. *NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure. The International Collaborative of NT-proBNP study*. Eur Heart J. 2006;27:330-337.
3. R. S. Bhatia, J. V. Tu, D. S. Lee et al. *Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study*. The New England Journal of Medicine 2006; vol. 355, no. 3, pp. 260–269.
4. T. E. Owan, D. O. Hodge, R. M. Herges, S. J. Jacobsen, V. L. Roger, and M. M. Redfield. *Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction*. The New England Journal of Medicine 2006; vol. 355, no. 3, pp. 251–259.
5. M.M. Redfield, S.J. Jacobsen et al. *Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community*. JAMA 2003; vol.289, p.194-202.
6. J.A.Ezekowitz, P.Kaul, et al. *Trends in heart failure care: has the incident diagnosis of heart failure shifted from the hospital to the emergency department* Eur J Heart Fail and outpatient clinics. Eur J Heart Fai.l. 2011, v.13, p.142-147.
7. A.Maggioni, et al. *Optimizing Heart Failure Treatment*. Eur J Heart Fail. 2013, v.15. p.808-817.
8. R.S. Vasan, M.G. Larson, et al. *Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort*. J Am Col Cardiol. 1999, v.81, p.111-148.
9. J.S. Gottdiener, R.L. McClelland, et al. *Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function // The Cardiovascular Heart Study*. Ann Intern Med. 2002, v. 137, p. 631.
10. M. Senni M, C.M. Tribouilloy, et al. *Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota*. Circulation 1998, v. 98, p.2282.
11. C.W. Yancy, M. Lopatin, et al. *Clinical presentation, management, and inhospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database*. J Am Coll Cardiol. 2006, v. 47, p.76.
12. M.R. Zile, D.L. Brutsaert. *New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function*. Circulation 2002, v. 105.-p.1387.
13. R.L. Gottdien, L.S. McClelland, et al. *Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function // The Cardiovascular Health Study*. Ann Intern Med. 2002, v.137, p. 631.
14. C.M. Halley, et. all. *Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function*. Arch Intern Med., 2011, v. 171, p.1082-1087.
15. C. Tschope, M. Kasner, et al. *The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction:*

correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J.* 2005, v.26, p.2277-2284.

16. W. Paulus. *How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology.* *European Heart Journal*, 2007, nr.28, v. 20, p. 2539-2550.

17. J.V. McMurray, S.A. Adamopoulos, S.D. Anker, et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.* *European Heart Journal*, 2012, v. 33, p. 1787-1847.

18. K. Swedberg, J. Cleland, H. Dargie, et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the ESC.* *Eur Heart J.* 2005, v. 26, p. 1115-1140.

19. P. Porapakkham, P. Porapakkham, et al. *B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis* 2010, 22., nr. 170, v.6, p. 50714.

20. Phovos Symeonides et al. *Both ramipril and telmisartan reverse indices of early diabetic cardiomyopathy: A comparative study.* *Eur J Echocardiography* 2007, v.8, p. 480-486.

21. F.Anan, N. Takahashi, et al. *Effects of valsartan and perindopril combination therapy on left ventricular hypertrophy and aortic arterial stiffness in patients with essential hypertension.* *Eur J Clin Pharmacol.*, 2005, nr.61, v.5-6, p. 353-9.

22. K.Hari, P. Parthasarathy, et al. *The effects of valsartan on exercise time in patients with symptomatic heart failure with preserved ejection fraction.* *Eur J of Heart Failure* 2009, v. 11, p. 980-989.

23. T. Tsutomoto, et al. *Effect of Valsartan on neurohumoral factors in patients with hypertension: a comparison with amlodipine.* *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003, v. 42, p. 71-74.

24. S. Yusuf, M.A. Pfeffer, et al. *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial.* *Lancet* 2003, v. 362, p. 777-781.

25. B.M. Massie, P.E. Carson, J.J. McMurray, et al. *Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction.* *N Engl J Med.* 2008, v. 359, p. 2456-2467.

26. G.W. Yip, M. Wang, et al. *The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction.* *Heart.* 2008, nr. 94, v. 5, p. 573-80.

27. A. Adriaan, et al. *Effects of eprosartan on diastolic function and neurohormones in patients with hypertension and diastolic dysfunction.* *Cardiovasc Drugs Ther.* 2010, nr. 24, v.1, p.33-40.

28. B. López, et al. *Association of cardiostrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure.* *Hypertension* 2014, vol. 63, no. 3, p. 483-489.

29. N. K. Kapur, et al. *Usefulness of soluble endoglin as a noninvasive measure of left ventricular filling pressure*

in heart failure. *The American Journal of Cardiology* 2010, vol. 106, no. 12, p. 1770-1776.

30. T. P. Fitzgibbons, et al. *Usefulness of pancreatitis-associated protein, a novel biomarker, to predict severity of disease in ambulatory patients with heart failure.* *The American Journal of Cardiology* 2014, vol. 113, no. 1, p. 123-126.

31. Y.-Ch. Wang, et al. *Soluble ST2 as a biomarker for detecting stable heart failure with a normal ejection fraction in hypertensive patients.* *Journal of Cardiac Failure* 2013, vol. 19, no. 3, p. 163-168.

32. R. Santhanakrishnan, 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.* *European Journal of Heart Failure* 2012, vol. 14, no. 12, p. 1338-1347.

33. M. J. Andersen, et al. *Relationships between biomarkers and left ventricular filling pressures at rest and during exercise in patients after myocardial infarction.* *Journal of Cardiac Failure* 2014, vol. 20, no. 12, p. 959-967.

34. C.-L. Hung, et al. *Relation of carbohydrate antigen-125 to left atrial remodeling and its prognostic usefulness in patients with HFPEF in women.* *The American Journal of Cardiology* 2012, vol. 110, no. 7, p. 993-1000.

35. Jougasaki M., et al. *Augmented Cardiac Cardiostrophin-1 in Experimental Congestive Heart Failure.* *Circulation* 2000;101:14-17.

36. Khan S. *Cardiostrophin-1 Predicts death or Heart Failure Following Acute Myocardial Infarction.* *J Cardiac Fail* 2006;12:635-640.

37. B. López, et al. *Association of plasma cardiostrophin-1 with stage C heart failure in hypertensive patients: potential diagnostic implications.* *Journal of Hypertension*, 2009, vol. 27, no. 2, p. 418-424.

38. A. Celik, S. Sahin, F. Koc et al. *Cardiostrophin-1 plasma levels are increased in patients with diastolic heart failure.* *Medical Science Monitor* 2012, vol. 18, no. 1, pp. CR25-CR31.

39. Januzzi JL., 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; 50:607-50613.

40. Rehman SU., et al. *Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in patients With Acute Heart Failure.* *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1458-1465.

41. J. Bartunek, et al. *Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load.* *Journal of the American College of Cardiology* 2008, vol. 52, no. 25, pp. 2166-2174.

42. R. Santhanakrishnan, et al. *Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and NT pro-BNP in HFPEF vs. HFREF.* *European Journal of Heart Failure* 2012, vol. 14, no. 12, pp. 1338-1347.

43. R. Stahrenberg, et al. *The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction.* *European Journal of Heart Failure* 2010, vol. 12, no. 12, pp. 1309-1316.

44. Pinto YM. Project: *Does serum galectin-3 measurement allow to predict worsening heart failure?*
45. van Kimmenade RR., et al. *Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure*, J Am Coll Cardiol 2006; 48:1217-1124.
46. F. J. Carrasco-Sánchez, et al. *Predictive value of serum galectin-3 levels in patients with acute heart failure with preserved ejection fraction*. International Journal of Cardiology 2013vol. 169, no. 3, pp. 177–182.
47. Omland T., Drazner M., et al. *Plasma Osteopontin levels in the General Population. Relation to Indices of Left Ventricular Structure and Function*. Hypertens 2007; 49:1392-1398.
48. Roseberg M., Zugck C., et al. *Osteopontin, a New Prognostic Biomarker in Patients With Chronic Heart Failure*. Circulation: Heart Failure 2008; 1: 43-49.