



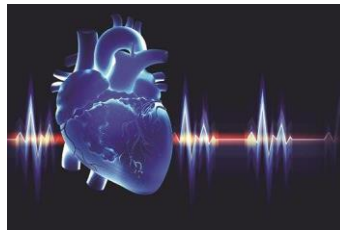
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗ  
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ -  
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**«Βιοδείκτες στη διάγνωση και θεραπεία οξείας καρδιακής  
ανεπάρκειας»**

υπό

Χρήστου Σπηλιωτόπουλου

Καρδιολόγος ΓΝ Αμμοχώστου, Κύπρος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους  
των απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

*«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»*

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2024



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗ  
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

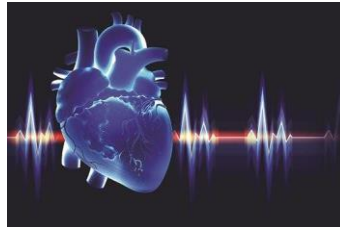


**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ -  
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

**(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)**

---



**Biomarkers in the diagnosis and therapy of acute heart failure**

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

**ΧΡΗΣΤΟΣ ΣΠΗΛΙΩΤΟΠΟΥΛΟΣ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ**

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ

ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

**Επιβλέπων:** ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΓΙΑΜΟΥΖΗΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΓΙΑΜΟΥΖΗΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
2. ΧΡΗΣΤΟΣ ΠΑΝΤΣΙΟΣ, ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Β΄ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ,  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ
3. ΑΝΔΡΕΑΣ ΞΑΝΘΟΠΟΥΛΟΣ, ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Β΄ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ,  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ

**Αναπληρωματικό μέλος:**

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΧΑΜΑΪΔΗ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΕΣΥ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ,  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:** Biomarkers in the diagnosis and therapy of acute heart failure

## Ευχαριστίες

*Η παρούσα διπλωματική πραγματοποιήθηκε για την εκπλήρωση του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών <<Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση>> του Τμήματος Ιατρικής, της σχολής Επιστημών Υγείας, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.*

*Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή καρδιολογίας κ. Σκουλαρίκη και όλους τους διδάσκοντες για το εξαιρετικό πρόγραμμα σπουδών.*

*Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή κ. Γιαμούζη και στα μέλη της τριμελούς επιτροπής για την καθοδήγηση τους στη συγγραφή της διπλωματικής εργασίας.*

*Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την σύντροφό μου για την συμπαράστασή της και την πολύτιμη βοήθειά της κατά τη φοίτησή μου σε αυτό το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών.*

## Περίληψη

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα της παγκόσμιας οικονομίας της υγείας. Οι διαθέσιμες κλινικές μέθοδοι παρουσιάζουν ελλιπή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της νόσου. Οι βιοδείκτες, από την άλλη, αποτελούν μια μη επεμβατική μέθοδο, με χαμηλό κόστος που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην αξιολόγηση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Πολυάριθμες μελέτες έχουν υποδείξει την τιμή του B-τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου και του N-τερματικού προ-B-τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου για τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και την θεραπεία. Αυτοί οι βιοδείκτες είναι επίσης δημοφιλείς για προσυμπτωματικό έλεγχο πληθυσμού και χρησιμεύουν ως κατευθυντήριες γραμμές για το πότε πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία σε περιπτώσεις με υποκλινική καρδιακή ανεπάρκεια. Οι τροπονίνες υψηλής ευαισθησίας και ο διαλυτός καταστολέας της ογκογονικότητας-2, που έχουν ανεξάρτητη αξία από τα νατριουρητικά πεπτίδια, είναι μεταξύ άλλων οι πιο υποσχόμενοι βιοδείκτες για την ταξινόμηση κινδύνου. Η γαλεκτίνη-3, ο παράγοντας διαφοροποίησης της ανάπτυξης 15, η μεσαίας περιοχής προ-αδρενομεδουλλίνη και οι βιοδείκτες νεφρικής δυσλειτουργίας είναι άλλοι βιοδείκτες που έχουν αξιολογηθεί ως πιθανοί δείκτες δυσμενών εκβάσεων στην καρδιακή ανεπάρκεια. Τόσο οι γνωστοί όσο και οι μη ευρέως αναγνωρισμένοι βιοδείκτες μπορούν να βοηθήσουν στην άμεση ιατρική θεραπεία και τελικά να ενισχύσουν τα αποτελέσματα για καλύτερη διαχείριση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Προκειμένου να ερμηνευτούν σωστά και να ενσωματωθούν αναγνωρισμένοι και αναπτυσσόμενοι βιοδείκτες για την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια στην κλινική πράξη, είναι σημαντικό να κατανοηθούν οι διάφορες ικανότητες και περιορισμοί αυτών των βιοδεικτών. Αυτές οι πληροφορίες μπορεί να βοηθήσουν στη φροντίδα των ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.

**Λέξεις - κλειδιά:** οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, βιοδείκτες, διάγνωση, θεραπεία

## Abstract

Heart failure is one of the most emerging problems of the global health economy. The available clinical methods show insufficient sensitivity and specificity for the diagnosis of the disease. Biomarkers, on the other hand, are a non-invasive, low-cost method that can be used in the assessment of acute heart failure. Numerous studies have indicated the value of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in heart failure diagnosis and therapy. These biomarkers are also popular for population screening and serve as guidelines for when to initiate treatment in cases with subclinical heart failure. High-sensitivity troponins and soluble tumor suppressor-2, which have independent value from natriuretic peptides, are among others the most promising biomarkers for risk stratification. Galectin-3, growth differentiation factor 15, mid-domain pro-adrenomedullin, and renal dysfunction markers are other biomarkers that have been evaluated as potential indicators of adverse outcomes in heart failure. Both known and unrecognized biomarkers can help direct medical treatment and ultimately enhance outcomes for better management of acute heart failure. In order to properly interpret and incorporate identified and developing biomarkers for acute heart failure into clinical practice, it is important to understand the various capabilities and limitations of these biomarkers. This information may help in the care of patients with acute heart failure.

**Key words:** acute heart failure, biomarkers, diagnosis, therapy

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Ευχαριστίες .....                                                                | 8  |
| Περίληψη .....                                                                   | 9  |
| Abstract.....                                                                    | 10 |
| Εισαγωγή.....                                                                    | 13 |
| Κεφάλαιο 1 - Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.....                                      | 15 |
| 1.1.    Επιδημιολογία.....                                                       | 16 |
| 1.1.1.    Επιπολασμός .....                                                      | 16 |
| 1.1.2.    Παράγοντες κινδύνου.....                                               | 18 |
| 1.1.3.    Νοσηρότητα και θνησιμότητα .....                                       | 19 |
| 1.2. Παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας και βιοδείκτες .....               | 20 |
| 1.2.1. Ταξινόμηση βιοδεικτών .....                                               | 21 |
| Κεφάλαιο 2 - Βιοδείκτες της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.....                    | 22 |
| 2.1. Νατριουρητικά πεπτίδια .....                                                | 22 |
| 2.2. Τροπονίνη .....                                                             | 26 |
| 2.3. Πρωτεΐνη δέσμευσης λιπαρών οξέων της καρδιάς.....                           | 27 |
| 2.4. Διαλυτός καταστολέας ογκογονικότητας-2(sST2).....                           | 27 |
| 2.5. Γαλεκτίνη-3 .....                                                           | 27 |
| 2.6. Παράγοντας διαφοροποίησης ανάπτυξης 15.....                                 | 28 |
| 2.7. MicroRNAs.....                                                              | 28 |
| 2.8. Πρωτεΐνη ανθρώπινης επιδιδυμίδας 4 .....                                    | 28 |
| 2.9. Ρεξιστίνη .....                                                             | 29 |
| 2.10. Μεσαίας περιοχής προ-αδρενομεδουλλίνη.....                                 | 29 |
| 2.11. Ενθοθελίνη-1 .....                                                         | 30 |
| 2.12. Κοπεπτίνη .....                                                            | 30 |
| 2.13. Λιποκαλίνη που σχετίζεται με ουδετερόφιλη ζελατινάση.....                  | 30 |
| 2.14. Διαλυτό κλάσμα του παράγοντα διαφοροποίησης 146 .....                      | 31 |
| 2.15. Προκαλσιτονίνη .....                                                       | 31 |
| 2.16. Ιντερλευκίνη 6 .....                                                       | 32 |
| 2.17. Πρωτεΐνη δέσμευσης 7 του αυξητικού παράγοντα ομοιάζων στην ινσουλίνη ..... | 32 |
| 2.18. Παραθυρεοειδής ορμόνη .....                                                | 32 |
| 2.19. Πεντραξίνη 3.....                                                          | 33 |
| 2.20. Μυελούπεροξειδάση .....                                                    | 33 |
| 2.21. Μεταλλοπρωτεϊνάσες εξωκυττάριου χώρου.....                                 | 33 |
| 2.22. Αγγειογενίνη .....                                                         | 34 |

|                                                                                                            |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Κεφάλαιο 3 - Βιοδείκτες που σχετίζονται με ειδικές καταστάσεις .....</b>                                | <b>35</b> |
| <b>3.1. Καρδιο-νεφρικοί βιοδείκτες.....</b>                                                                | <b>35</b> |
| <b>3.2. Καρδιο-αιματολογικοί βιοδείκτες.....</b>                                                           | <b>35</b> |
| <b>3.3. Βιοδείκτες σε καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο και διατηρημένο κλάσμα<br/>        εξώθησης.....</b> | <b>35</b> |
| <b>Κεφάλαιο 4 - Συμπεράσματα.....</b>                                                                      | <b>38</b> |
| <b>Βιβλιογραφία.....</b>                                                                                   | <b>39</b> |

## Εισαγωγή

Η καρδιακή ανεπάρκεια (heart failure, HF) είναι η κύρια αιτία θανάτου και νοσηρότητας παγκοσμίως, με σημαντικό οικονομικό και ψυχολογικό κόστος που σχετίζεται με την πάθηση. Πρόκειται για ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από μια σειρά σημείων και συμπτωμάτων, όπως η πνευμονική συμφόρηση, η δύσπνοια και η ορθόπνοια. Αυτά τα σημεία και συμπτώματα προκαλούνται συχνά από μια δομική ή λειτουργική καρδιακή ανωμαλία που μειώνει την καρδιακή παροχή και/ή αυξάνει τις ενδοκαρδιακές πιέσεις [1].

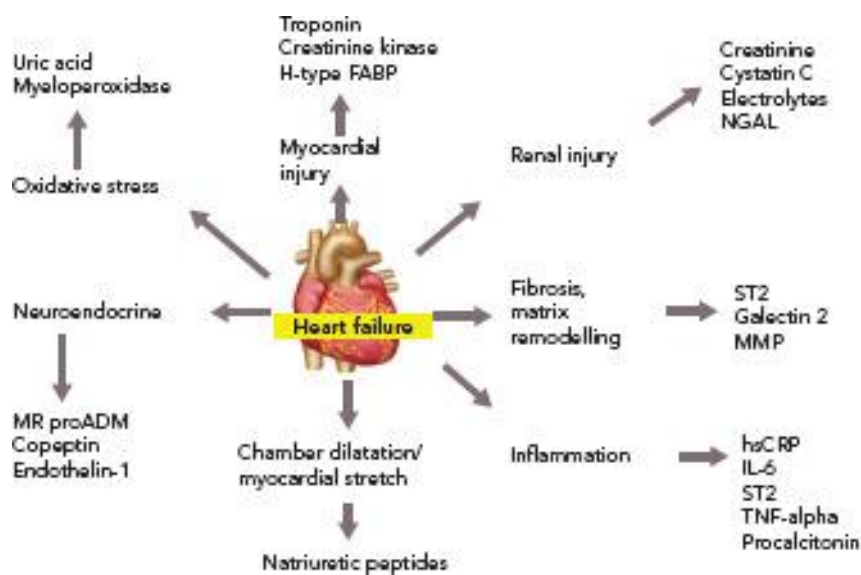
Ο επιπολασμός της HF εκτιμάται ότι είναι μεταξύ 1% και 2%, με τα στοιχεία να ποικίλλουν ανάλογα με τον πληθυσμό που μελετήθηκε. Μεταξύ των ατόμων άνω των 70 ετών, ο επιπολασμός εκτινάσσεται σε πάνω από 10% [2]. Δεδομένου ότι ο εκτιμώμενος επιπολασμός της ασυμπτωματικής συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (Left ventricle, LV) σε άτομα άνω των 65 ετών είναι 5,5% [3], αυτός ο αριθμός μπορεί να υποτιμά το πραγματικό εύρος της νόσου. Σύμφωνα με μια μελέτη, οι γυναίκες έχουν κίνδυνο ανάπτυξης HF 28% και οι άντρες 33% [4].

Χαρακτηριστικά της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (acute heart failure, AHF) είναι συμπτώματα συμφόρησης και δείκτες ανεπαρκούς αιμάτωσης, όπως κόπωση, μειωμένη δυσανεξία στην άσκηση, δύσπνοια, ορθόπνοια, παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια και οίδημα κάτω άκρων. Τα κλινικά συμπτώματα, ωστόσο, πιστεύεται ότι είναι ετερογενή και υπάρχει σαφής κίνδυνος λανθασμένης διάγνωσης, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε καθυστέρηση της φροντίδας [1]. Πολυάριθμες μελέτες υποδεικνύουν ότι αυξημένες νοσηρότητες και θάνατοι συνδέονται με την καθυστέρηση ή αναβολή της θεραπείας [5]. Έτσι, για ένα καλύτερο αποτέλεσμα, η λήψη της κατάλληλης θεραπείας την κατάλληλη στιγμή είναι απαραίτητη.

Η κλινική εκτίμηση και τα ακτινογραφικά αποτελέσματα παίζουν σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση του ασθενούς όταν πρόκειται για υποψία μη αντιρροπούμενης HF. Ωστόσο, οι Marantz et al. διαπίστωσαν ότι η χρήση κλινικών πληροφοριών συν ακτινογραφία θώρακος για τη διάγνωση της HF είχε χαμηλή ευαισθησία (50-73%) και εξειδίκευση (54-78%) [6]. Το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα (Transthoracic echocardiography, TTE) μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό των μη φυσιολογικών πιέσεων πλήρωσης και της λειτουργίας της LV, αλλά πολλοί ασθενείς με μη φυσιολογικό TTE είναι ασυμπτωματικοί [7]. Οι γρήγορες, μη επεμβατικές και χρήσιμες τεχνικές είναι επομένως

καθοριστικές για την έγκαιρη αξιολόγηση και το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα της μη αντιρροπούμενης HF.

Σήμερα είναι διαθέσιμο ένα ευρύ φάσμα πιθανών βιοδεικτών για την HF (Εικόνα 1). Στην εργασία αυτή εξετάζονται τα δεδομένα σχετικά με τους βιοδείκτες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν κλινικά σε ασθενείς με AHF τόσο για τη διάγνωση όσο και για την πρόγνωση. Επίσης, συζητούνται λεπτομερέστερα οι σημαντικότεροι βιοδείκτες σε αυτόν τον τομέα και τα υποστηρικτικά δεδομένα για τη χρήση τους.



Εικόνα 1: Διαφορετικοί δυνητικοί βιοδείκτες στη διάγνωση και διαχείριση της HF [8].

FABP = πρωτεΐνη που δεσμεύει λιπαρά οξέα. hsCRP = C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας. IL = ιντερλευκίνη. MMP = μεταλλοπρωτεϊνάση μήτρας. NGAL = λιποκαλίνη που σχετίζεται με ουδετεροφιλική ζελατινάση. ST2 = καταστολέας της ογκογονικότητας-2. TNF = παράγοντας νέκρωσης όγκου.

## Κεφάλαιο 1 - Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια

Η HF είναι ένα μακροχρόνιο, προοδευτικό κλινικό σύνδρομο που προκαλείται από ανατομικές ή λειτουργικές καρδιακές ανωμαλίες που έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (left ventricular ejection fraction, LVEF) σε HF με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης (HF with reduced ejection fraction, HFrEF) ή ελαφρώς μειωμένο κλάσμα εξώθησης σε HF με ελαφρώς μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HF with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF) ή διατηρημένο LVEF σε HF με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HF with preserved ejection fraction, HFpEF) [1]. Η καρδιακή δυσλειτουργία οδηγεί σε αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της καρδιάς σε ηρεμία ή/και κατά τη διάρκεια του στρες [1]. Τα συμπτώματα της HF περιλαμβάνουν δύσπνοια στην κόπωση/ηρεμία, εύκολη κόπωση, που συχνά συνοδεύονται από τυπικά φυσικά σημεία, όπως πνευμονικοί τρίζοντες (μη φυσιολογικοί ήχοι τριξίματος), περιφερικό οίδημα ή διατεταμένες σφαγίτιδες φλέβες [1]. Ο αριθμός των ασθενών που ζουν με HF έχει αυξηθεί σημαντικά ως αποτέλεσμα πολλών δημογραφικών αλλαγών, συμπεριλαμβανομένου του μεγαλύτερου προσδόκιμου ζωής, σε συνδυασμό με σημαντική μείωση της βραχυπρόθεσμης θνησιμότητας σε ασθενείς με διάφορες καρδιακές παθήσεις, ιδιαίτερα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και συγγενείς καρδιοπάθειες, και σημαντική βελτίωση στη μακροπρόθεσμη επιβίωση σε ασθενείς με HFrEF (λόγω της ευρείας χρήσης αποτελεσματικών από του στόματος θεραπειών και συσκευών) [9]. Το 2% των ενηλίκων σε εύπορες χώρες έχουν HF, καθιστώντας το ένα σοβαρό ζήτημα για τη δημόσια υγεία. Από τη δεκαετία του 1990, ο αριθμός των εισαγωγών σε νοσοκομεία που σχετίζονται με HF έχει τριπλασιαστεί.

Ο πιο συνηθισμένος λόγος για επείγουσα εισαγωγή στο νοσοκομείο για άτομα άνω των 65 ετών είναι η AHF, η οποία χαρακτηρίζεται ως έναρξη ή επιδείνωση των συμπτωμάτων και των σημείων της HF [10]. Από κλινική άποψη, η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια διακρίνεται σε οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (acute decompensated HF, ADHF), στην οποία τα συμπτώματα επιδεινώνονται σε ασθενείς με προηγούμενης διαγνωσμένη χρόνια HF, και σε *de novo*, στην οποία τα συμπτώματα εκδηλώνονται σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό HF. Ενώ αυτή η ταξινόμηση επηρεάζει κυρίως τα κλινικά αποτελέσματα, προσφέρει λίγες νέες γνώσεις για την παθογένεση της AHF (η *de novo* HF απαιτεί μια πιο ολοκληρωμένη διαγνωστική διαδικασία για την εξέταση της υποκείμενης καρδιακής παθολογίας από την ADHF). Η πλειονότητα των νοσηλειών αποδίδονται στην ADHF παρά στην *de novo* AHF επειδή η HF είναι μια χρόνια και

προοδευτική νόσος [11,12]. Η κλινική παρουσίαση της AHF χαρακτηρίζεται ως επί το πλείστον από συμπτώματα και σημεία που σχετίζονται με πνευμονική συμφόρηση (δηλαδή, συσσώρευση εξωκυττάριου υγρού, που ξεκινά από αυξημένες ενδοκοιλιακές πιέσεις καρδιακής πλήρωσης) [13,14]. Αντίστοιχα, η αρχική θεραπεία στους περισσότερους ασθενείς με AHF αποτελείται από μη επεμβατικό αερισμό και ενδοφλέβια διουρητικά, τα οποία χορηγούνται μόνα τους ή, ιδιαίτερα στην Ευρώπη και την Ασία, σε συνδυασμό με βραχείας δράσης αγγειοδιασταλτικά [15]. Μόνο μια μειοψηφία ασθενών με AHF παρουσιάζουν καρδιογενές σοκ, μια κρίσιμη κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την παρουσία κλινικών σημείων υποαιμάτωσης των περιφερικών ιστών. Το καρδιογενές σοκ έχει δεκαπλάσια ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα από το AHF χωρίς σοκ και απαιτεί ειδικές θεραπείες [16,17].

Παρά τις σημαντικές εξελίξεις στη διαχείριση της χρόνιας HFrEF, η AHF συνδέεται με δυσμενή αποτελέσματα, με ποσοστά επανεισαγωγής στο νοσοκομείο 90 ημερών και ποσοστά θανάτων 1 έτους από 10–30% [18,19]. Η πλειονότητα των ασθενών εξακολουθεί να λαμβάνει μόνο αποσυμφορητική(διουρητική) φαρμακευτική αγωγή, η οποία, στην καλύτερη περίπτωση, προσαρμόζεται με βάση την αρχική αιμοδυναμική κατάσταση, χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι υποκείμενες παθοφυσιολογικές ιδιαιτερότητες. Αυτό συμβαίνει παρά το γεγονός ότι η AHF δεν είναι μια συγκεκριμένη ασθένεια αλλά μάλλον η κοινή κλινική παρουσίαση διαφόρων, ετερογενών καρδιακών ανωμαλιών. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να έχει συμβάλει στην πληθώρα ουδέτερων ή αρνητικών κλινικών δοκιμών που αξιολογούν την επίδραση των αποσυμφορητικών(διουρητικών) θεραπειών στην επιβίωση και στην επιμονή των κακών αποτελεσμάτων στην AHF. Προκειμένου να βελτιωθούν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, υπάρχει επομένως μια ανικανοποίητη ανάγκη για περαιτέρω εξατομίκευση και συνέχιση της θεραπείας μετά την έξοδο από το νοσοκομείο [20].

## **1.1. Επιδημιολογία**

### **1.1.1. Επιπολασμός**

Σήμερα δεν υπάρχουν παγκόσμια δεδομένα για τον επιπολασμό της AHF, μια έλλειψη που μπορεί να αποδοθεί σε πολλούς παράγοντες. Η διαφορετική κωδικοποίηση του συνδρόμου, σε συνδυασμό με διαφορές στους ορισμούς περιπτώσεων, καθιστά αδύνατη την απλή κατά περιοχές καταγραφή. Η AHF και η χρόνια HF ταξινομούνται από το

σύστημα Διεθνούς Ταξινόμησης Νοσημάτων (International Classification of Disease, ICD) ως ενδιάμεσες καταστάσεις και όχι ως υποκείμενες αιτίες θανάτου. Επιπλέον, το ICD δεν κάνει διάκριση μεταξύ ADHF και *de novo* HF ως αιτίες νοσηλείας. Δεν υπάρχουν παγκόσμιες στατιστικές σχετικά με το ποσοστό των HFrEF και HFpEF που χρησιμεύουν ως υποκείμενες αιτίες της AHF. Οι συνεργάτες του Global Burden of Disease (GBD) παρείχαν δεδομένα από το 1980 έως το 2017 σχετικά με τη θνησιμότητα ανάλογα με την ηλικία και το φύλο 282 αιτιών θανάτου σε 195 χώρες, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών παθήσεων όπως η μυοκαρδιοπάθεια, η ισχαιμική καρδιοπάθεια και η ρευματική καρδιοπάθεια, αλλά δεν συμπεριλήφθηκε η AHF [21]. Η πιο πρόσφατη εκτίμηση της ομάδας GBD το 2010 [22] ήταν 37,7 εκατομμύρια περιπτώσεις επικρατούσας HF παγκοσμίως, που οδήγησε σε κατά μέσο όρο 4,2 χρόνια ζωής με αυτή την αναπηρία για κάθε ασθενή, αλλά δεν αναφέρθηκαν δεδομένα για την παγκόσμια επίπτωση της AHF. Μόνο οι ΗΠΑ και η Ευρώπη έχουν δεδομένα για νοσηλεία με HF ετησίως, οι οποίες ξεπερνούν τις 1 εκατομμύριο νοσηλείες και στις δύο περιοχές. Επιπλέον, τα ποσοστά επανεισαγωγής κατά τους πρώτους τρεις μήνες μετά τη νοσηλεία για AHF μπορεί να υπερβούν το 30% στις ΗΠΑ και σε άλλες χώρες. Περίπου ένας στους τέσσερις ασθενείς (24%) εισάγονται ξανά εντός 30 ημερών. Μέσα σε έξι μήνες, οι μισοί από τους ασθενείς (50%) εισάγονται ξανά στο νοσοκομείο [11,12]. Ανεξάρτητα από την ηλικία ή τη νεφρική λειτουργία, η υποτροπιάζουσα συσσώρευση υγρών σε ασθενείς με HF έχει συσχετιστεί σταθερά με πιο δυσμενή αποτελέσματα [23]. Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, περίπου το 25–30% των ασθενών με AHF εισάγονται ξανά εντός του μεσοδιαστήματος των 30 έως 90 ημερών μετά το εξιτήριο [24-28]. Ωστόσο, ένα σημαντικό ποσοστό αυτών των ασθενών εισάγονται ξανά για λόγους που δεν σχετίζονται με την HF [29,30]. Οι ιατρικές συννοσηρότητες προκαλούν επανεισαγωγή στο νοσοκομείο και, εάν αφεθούν χωρίς θεραπεία, μπορεί να οδηγήσουν σε προοδευτική HF με την πάροδο του χρόνου [30]. Το άγχος, η κατάθλιψη, η γνωστική έκπτωση και η κοινωνική απομόνωση είναι ψυχοκοινωνικές μεταβλητές που αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο πρόωρης επανεισαγωγής ή θανάτου ασθενούς μετά τη νοσηλεία για AHF [31].

Όσον αφορά τον επιπολασμό της AHF ή της χρόνιας HF σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, δεν υπάρχουν διαθέσιμα εθνικά δεδομένα. Όλα τα μητρώα HF για αυτές τις περιοχές βασίζονται σε μητρώα νοσοκομείων που περιλάμβαναν μόνο ασθενείς που εισήχθησαν για AHF, χωρίς να διαχωρίζουν την *de novo* HF από την ADHF. Τα δεδομένα από ορισμένα βασικά μητρώα συνοψίστηκαν πρόσφατα [32] αλλά επικεντρώνονται στην

αιτιολογία, τους παράγοντες κινδύνου, το κοινωνικοδημογραφικό προφίλ και τη θνησιμότητα. Ένα από τα μεγαλύτερα μητρώα, το INTER-CHEF, περιλάμβανε πληροφορίες για 5.823 ασθενείς με HF από 108 κέντρα κατανεμημένα σε έξι διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές [33]. Η συνολική θνησιμότητα 1 έτους ήταν 16,5%, με την υψηλότερη θνησιμότητα στην Αφρική (34%) και την Ινδία (23%), περίπου τη μισή θνησιμότητα στη νοτιοανατολική Ασία (15%) και τη χαμηλότερη θνησιμότητα στην Κίνα (7%), τη Νότια Αμερική (9%) και τη Μέση Ανατολή (9%) [33].

### *1.1.2. Παράγοντες κινδύνου*

Σύμφωνα με μια συστηματική ανάλυση των παγκόσμιων παραγόντων κινδύνου για HF, η ισχαιμική καρδιοπάθεια ήταν η κύρια υποκείμενη αιτία εισαγωγών AHF σε περισσότερο από 50% των ασθενών σε περιοχές υψηλού εισοδήματος καθώς και στην Ανατολική και Κεντρική Ευρώπη [34]. Σε περιοχές υψηλού εισοδήματος της Ασίας Ειρηνικού και της Λατινικής Αμερικής, το 30-40% των εισαγωγών αφορούσε ισχαιμική καρδιοπάθεια [34], ενώ στην υποσαχάρια Αφρική, το ποσοστό ήταν μικρότερο από 10% [35]. Η υπέρταση συνέβαλε στον ίδιο βαθμό (17%) στην HF παγκοσμίως [34]. Ο επιπολασμός της ρευματικής καρδιοπάθειας ήταν υψηλότερος στην Ανατολική Ασία (34%) και στην υποσαχάρια Αφρική (14%), σε σύγκριση με άλλους τακτικά αναφερόμενους παράγοντες κινδύνου [34]. Η ποικιλόμορφη ομάδα μυοκαρδιοπαθειών—η οποία μπορεί να περιλαμβάνει μετά-μυοκαρδίτιδα, αυτοάνοσες, οικογενείς, περιγεννητικές, μολυσματικές (λόγω λοίμωξης HIV, για παράδειγμα), ιδιοπαθείς και άλλες παθήσεις—ήταν πιο συχνή στην Αφρική (25,7%), με τη μυοκαρδιοπάθεια που σχετίζεται με τη νόσο Chagas να είναι μια ιδιαίτερη αιτία στη Λατινική Αμερική [34], όπου είναι η αιτία της HF στο 10% των ασθενών στη μελέτη RAMADHF και στο 28% στη μελέτη GESICA [37,38].

Οι ασθενείς με AHF έχουν συνήθως μέση ηλικία >75 ετών κατά την εμφάνιση, σε περιοχές υψηλού εισοδήματος με αντίστοιχες υψηλές βαθμολογίες στον δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης (στατιστικό εργαλείο που λαμβάνει υπόψη το προσδόκιμο ζωής, την εκπαίδευση και το εισόδημα). Αντίθετα, η διάμεση ηλικία των ασθενών με AHF είναι έως και δύο δεκαετίες χαμηλότερη σε άλλες περιοχές, όπως η Λατινική Αμερική και η υποσαχάρια Αφρική [33]. Αυτή η διαφορά θα μπορούσε να οφείλεται σε ατελώς θεραπευμένη υπέρταση, ισχαιμική καρδιοπάθεια και καθυστερημένη ρευματική

καρδιοπάθεια που οδηγεί σε εμφάνιση HF σε νεότερες ηλικιακές ομάδες. Επιπλέον, υπάρχουν διαφορές μεταξύ των περιοχών στην κατανομή των φύλων. Για παράδειγμα, η ρευματική καρδιοπάθεια επηρεάζει συνήθως τις γυναίκες περισσότερο από τους άνδρες [39,40] και η περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια είναι πιο διαδεδομένη στην Αφρική [41]. Δεδομένου ότι οι γυναίκες επηρεάζονται δυσανάλογα από την επιδημία της παχυσαρκίας, η υπερτασική καρδιακή νόσος, η οποία προκαλεί HF, είναι συχνότερη στις γυναίκες παρά στους άνδρες [33].

### *1.1.3. Νοσηρότητα και θνησιμότητα*

Σε όλο τον κόσμο, το ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας από AHF είναι περίπου 4%, αυξάνεται σε περίπου 10% μέσα σε 60 έως 90 ημέρες από την έξοδο από το νοσοκομείο και στη συνέχεια αυξάνεται σε 25-30% μετά από ένα έτος [24-26, 42,43]. Η προοπτική μελέτη κοόρτης INTER-CHF έδειξε εντυπωσιακές παγκόσμιες διακυμάνσεις στη θνησιμότητα που σχετίζεται με την HF, με την υψηλότερη συνολική 1 έτους και σχετιζόμενη με την HF θνητότητα στις χώρες με τον νεότερο πληθυσμό, όπως η Ινδία και οι αφρικανικές χώρες [33]. Στην ομάδα HF, δεν διεξήχθη ανάλυση που συνέκρινε το HFrEF με το HFpEF ως την υποκείμενη πάθηση.

Σε μια προοπτική μελέτη της AHF σε εννέα υποσαχάριες χώρες, οι καθοριστικοί παράγοντες της επανανοσηλείας και της έκβασης (συμπεριλαμβανομένου του θανάτου) μετά από ένα επεισόδιο AHF προσδιορίστηκαν με ανάλυση δεδομένων από το μητρώο THESUS-HF [43]. Οι παράγοντες που προέβλεπαν θνησιμότητα 180 ημερών ήταν παρόμοιοι με εκείνους που βρέθηκαν σε χώρες υψηλού εισοδήματος: κακοήθεια, σοβαρή πνευμονική νόσος, ιστορικό καπνίσματος, συστολική αρτηριακή πίεση και καρδιακός ρυθμός που ήταν είτε πάνω είτε κάτω από το φυσιολογικό τους εύρος, καθώς και συμπτώματα και σημεία συμφόρησης κατά την εισαγωγή, όπως περιφερικό οίδημα, δύσπνοια σε ύπτια θέση, δυσλειτουργία των νεφρών, αναιμία και θετικότητα στον HIV. Κατά τη σύγκριση των αναφερόμενων ρυθμών συμβάντων με αυτά που προβλέπονται από τα μοντέλα, τα διαγράμματα βαθμονόμησης έδειξαν ότι οι κίνδυνοι ήταν συνήθως μέτριοι για όλους τους παράγοντες κινδύνου που ελήφθησαν υπόψη. Αυτό υποδηλώνει ότι οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες που προκαλούν δυσμενή έκβαση σε ασθενείς με AHF εξακολουθούν να είναι ως επί το πλείστον άγνωστοι [43].

## 1.2. Παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας και βιοδείκτες

Η HF περιλαμβάνει πολυάριθμες παθοφυσιολογικές οδούς, γεγονός που οδηγεί στην δυνατότητα σύνδεσης πολλαπλών βιοδεικτών με την πάθηση. Ο βασικός μηχανισμός που εμπλέκεται στην AHF συνίσταται στη μείωση της αρτηριακής πλήρωσης και της παροχής αίματος στα περιφερικά όργανα. Η διαταραχή της ομοιόστασης προκαλεί στη συνέχεια διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (sympathetic nervous systems, SNS) και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (renin-angiotensin-aldosterone, RAAS). Η απελευθέρωση νευροορμονών προκαλεί φλεβική και αρτηριακή αγγειοσύσπαση, κατακράτηση άλατος και νερού και τελικά αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας της καρδιάς [44]. Η καρδιακή αναδιαμόρφωση προκαλείται από φλεγμονώδεις αποκρίσεις, αλλοιώσεις της εξωκυττάριας ουσίας και τραυματισμό και θάνατο των καρδιακών μυοκυττάρων. Αυτά τα γεγονότα χτίζουν σταδιακά έναν φαύλο κύκλο που τελικά καταλήγει σε ανεπανόρθωτη βλάβη.

Επιπλέον, η πτώση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής παροχής προκαλεί μείωση της στεφανιαίας κυκλοφορίας και της παροχής οξυγόνου ανά καρδιακό κύτταρο. Η διάταση στην κοιλιακή κοιλότητα σε αυξημένες πιέσεις πλήρωσης θα οδηγήσει σε απελευθέρωση βιοδεικτών όπως τα νατριουρητικά πεπτίδια [45]. Τα μυοκύτταρα είτε θα εισέλθουν σε κατάσταση «χειμερίας νάρκης» ή θα υποστούν απόπτωση ως απόκριση στην συνεχώς μειωμένη παροχή αίματος και υπερφόρτωση πίεσης, που τελικά θα έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ενδοκυτταρικών υλικών όπως η καρδιακή τροπονίνη [46]. Επιπλέον, ο τραυματισμός των καρδιακών μυοκυττάρων πυροδοτεί την απόκριση του σώματος στο στρες, η οποία ξεκινά μια φλεγμονώδη απόκριση, οξειδωτικό στρες και την παραγωγή πολλών δεικτών, συμπεριλαμβανομένων των μορίων προσκόλλησης, των χημειοκινών όπως η γαλεκτίνη-3 και ST2 και οι κυτοκίνες. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις θα οδηγήσουν σε θνησιμότητα του μυοκαρδίου, ίνωση των ιστών και μείωση της καρδιακής λειτουργίας. Από την άλλη πλευρά, η αναδιαμόρφωση της καρδιάς έχει ως αποτέλεσμα ινωτικές αλλαγές στην εξωκυττάρια ουσία, προκαλώντας αλλοιώσεις στις δομές της, όπως τα ινίδια κολλαγόνου και η μεταλλοπρωτεΐνωση των ιστών [47]. Συμπερασματικά, ένας βιοδείκτης είναι κάθε ουσία-πεπτίδιο που μπορεί να μετρηθεί με δείγμα αίματος και πρέπει να εκπληρώνει τους ακόλουθους στόχους, όσον αφορά την HF: 1) να επιβεβαιώνει ή να απορρίπτει τη διάγνωση, 2) να βοηθάει στην κατανόηση των υποκείμενων

παθοφυσιολογικών μηχανισμών, 3) να εκτιμά τη σοβαρότητα και πρόοδο της νόσου, 4) να καθοδηγεί τη θεραπευτική απάντηση [135].

### 1.2.1. Ταξινόμηση βιοδεικτών

Αν και η παθοφυσιολογία της HF είναι πολύπλοκη και οι μηχανισμοί που διέπουν το σχηματισμό βιοδεικτών αλληλοεπικαλύπτονται, οι καρδιακοί βιοδείκτες στην AHF μπορούν να κατηγοριοποιηθούν όπως φαίνεται στον Πίνακα 1 [48]. Οι σημαντικότεροι βιοδείκτες για την AHF αναλύονται με περισσότερες λεπτομέρειες στο επόμενο κεφάλαιο.

Πίνακας 1: Μηχανισμοί παραγωγής βιοδεικτών [48].

| Καρδιακή Βλάβη               | BNP, NT-proBNP, MR-proANP                                                                                                                                                                  |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Τραυματισμός μυοκυττάρων     | Τροπονίνη T, τροπονίνη I, ελαφριά αλυσίδα μυοσίνης I, πρωτεΐνη λιπαρού οξέος καρδιακού τύπου, CK-MB                                                                                        |
| Κυτταρικός θάνατος και ίνωση | Μεταλλοπρωτεϊνάσες, προπεπτίδια κολλαγόνου, γαλεκτίνη-3, διαλυτό ST2, GDF-15, MicroRNA, VEGFR, πρωτεΐνη επιδιδυμίδας 4, ρεξιστίνη                                                          |
| Νευροορμονική ενεργοποίηση   | Ρενίνη, αγγειοτενσίνη II, αλδοστερόνη, βαζοπρεσσίνη, κοπεπτίνη, νορεπινεφρίνη, χρωμογρανίνη A, MR-proADM, Ενδοθηλίνη-1                                                                     |
| Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία    | CD 146, Λιποκαλίνη που σχετίζεται με ουδετεροφιλική ζελατινάση                                                                                                                             |
| Φλεγμονή                     | C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, TNF-α, διαλυτοί υποδοχείς TNF, Fas, ιντερλευκίνες (1, 6 και 18), οστεοπρωτεγερίνη, αδιπονεκτίνη, πρωτεΐνη δέσμησης 7 του αυξητικού παράγοντα ομοιάζων στην ινσουλίνη |
| Οξειδωτικό στρες             | Μυελοϋπεροξειδάση οξειδωτικού στρες, ουρικό οξύ, οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, βιοπυρρίνες ούρων, ισοπροστάνες ούρων και πλάσματος, μηλονοδιαλδεΐδη του πλάσματος          |
| Βιοδείκτες νεφρών            | Κρεατινίνη, BUN, eGFR, κυστατίνη C, β-trace πρωτεΐνη                                                                                                                                       |
| Ηπατικοί βιοδείκτες          | Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας                                                                                                                                                             |
| Αιματολογικοί βιοδείκτες     | Αιμοσφαιρίνη, RDW, σίδηρος, φερριτίνη, κορεσμός τρανσφερίνης                                                                                                                               |

## Κεφάλαιο 2 - Βιοδείκτες της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας

### 2.1. Νατριουρητικά πεπτίδια

Τα νατριουρητικά πεπτίδια παράγονται ως απόκριση στην τάση του μυοκαρδίου μέσω της διέγερσης των υποδοχέων νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου B (B-type natriuretic peptide, BNP) στις κοιλίες, που οδηγούν σε αύξηση της νατριούρησης και ανταγωνίζονται τις επιδράσεις της ενεργοποίησης του νευροορμονικού συστήματος [49]. Συγκεκριμένα, παράγονται από τη ρύθμιση προς τα πάνω του γονιδίου του νατριουρητικού πεπτιδίου B που δημιουργεί pre-proBNP. Το Pre-proBNP θα μετατραπεί σε proBNP, το οποίο θα αποικοδομηθεί σε BNP και NT-proBNP (N-Terminal B-type Natriuretic Peptide) [50]. Μέσω ενός καταρράκτη που ρυθμίζεται από κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cyclic guanosine monophosphate, cGMP), οι υποδοχείς νατριουρητικών πεπτιδίων A και B ξεκινούν το φαινόμενο BNP στο πλάσμα. Το BNP αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών και απομακρύνεται από το σώμα μέσω της ενδοπεπτιδάσης και του νατριουρητικού πεπτιδικού υποδοχέα C, τα οποία έχουν χρόνο ημιζωής περίπου 20 λεπτών [51]. Αντίθετα, το NT-proBNP έχει χρόνο ημιζωής εβδομήντα λεπτών, με περίπου το μισό να αποβάλλεται από τα νεφρά [52]. Τα νατριουρητικά πεπτίδια έχουν μελετηθεί για τη σχέση τους με την AHF. Το BNP μπορεί να συσχετιστεί με τις πιέσεις ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, το τελοδιαστολικό στρες LV και την τελοδιαστολική πίεση LV και τη λειτουργική κατηγορία του New York Heart Association (NYHA) και είναι αντιστρόφως συσχετισμένο με το LVEF [53,54].

Η σύνδεση μεταξύ HF και νατριουρητικών πεπτιδίων έχει αποτελέσει αντικείμενο πολυάριθμων ερευνών. Η πρώτη και μεγαλύτερη ήταν η έρευνα Breathing Not Properly [55], η οποία εξέτασε τη σημασία του BNP στη διάγνωση της HF σε ασθενείς που προσήλθαν στο Τμήμα Επειγόντων με οξεία δύσπνοια. Μετά από δοκιμή περίπου 1500 ασθενών, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αρνητική προγνωστική αξία (negative predictive value, NPV) ήταν 96% για επίπεδα BNP κάτω από 50 pg/mL και η θετική προγνωστική αξία (positive predictive value, PPV) ήταν 79% για επίπεδα άνω των 100 pg/mL. Ωστόσο, η έρευνα PRIDE, N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department, ήταν η πρώτη σημαντική μελέτη για το NT-proBNP. Αυτή εξέτασε τη χρήση του NT-proBNP στη διάγνωση της HF σε ασθενείς που φτάνουν με οξεία δύσπνοια στο τμήμα επειγόντων περιστατικών [56]. 600 ασθενείς με παρουσία

δύσπνοιας στο τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, εξετάστηκαν για τα επίπεδα NT-proBNP. Η μελέτη ανέφερε περιορισμό που σχετίζεται με την ηλικία για το επίπεδο του NT-proBNP:  $\geq 450$  για ηλικίες  $< 50$  ετών,  $\geq 900$  για 50-75 έτη και  $\geq 1800$  pg/mL για  $> 75$  έτη. Πολλές άλλες μελέτες εξετάζουν τα νατριουρητικά πεπτίδια και τη σχέση τους με την AHF σε διάφορα κλινικά πλαίσια, συννοσηρότητες όπως χρόνια νεφρική νόσο [57] και ηλικιακές ομάδες. Ο Πίνακας 2 [58] συνοψίζει τα όρια όπως προτείνονται από τους Kim et al. [59]. Τα επίπεδα BNP μεταξύ διάγνωσης και αποκλεισμού της HF μπορούν να ερμηνευθούν ανάλογα με την κλινική κατάσταση και την παρακολούθηση των ασθενών.

Πίνακας 2: Επίπεδα BNP και NT-proBNP σε διαφορετικά κλινικά σενάρια [58].

|                                                                                                                                  |                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Στην οξεία δύσπνοια:</b>                                                                                                      |                                       |
| <i>Για τον εντοπισμό οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (πολλαπλές τιμές αποκοπής)</i>                                                 |                                       |
| BNP                                                                                                                              | $< 100$ pg/mL για να αποκλειστεί      |
|                                                                                                                                  | $> 400$ pg/mL για να θεωρηθεί θετικό  |
| NT-proBNP                                                                                                                        | $< 450$ pg/mL για ηλικία $< 50$ ετών  |
|                                                                                                                                  | $< 900$ pg/mL για ηλικία 50-75 ετών   |
|                                                                                                                                  | $< 1800$ pg/mL για ηλικία $> 75$ ετών |
| <i>Για τον εντοπισμό οξείας καρδιακής ανεπάρκειας από δείγμα υπεζωκοτικών υγρών</i>                                              |                                       |
| NT-proBNP                                                                                                                        | $> 1500$ pg/mL                        |
| <b>Σε Νεφρική Ανεπάρκεια με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) <math>&lt; 60</math> mL/min/εμβαδόν επιφάνειας σώματος (BSA):</b> |                                       |
| BNP                                                                                                                              | $< 200$ pg/mL                         |
| NT-proBNP                                                                                                                        | $< 1200$ pg/mL                        |
| <b>Σε εξωτερικό ιατρείο(χωρίς οξεία δύσπνοια):</b>                                                                               |                                       |
| BNP                                                                                                                              | 20 pg/mL (ασυμπτωματικό)              |
|                                                                                                                                  | 40 pg/mL (συμπτωματικό)               |
| NT-proBNP                                                                                                                        | $< 50$ pg/mL για ηλικία $< 50$ ετών   |
|                                                                                                                                  | $< 75$ pg/mL για ηλικίες 50-75 ετών   |
|                                                                                                                                  | $< 250$ pg/mL για ηλικία $> 75$ ετών  |

Τα νατριουρητικά πεπτίδια πιστεύεται ότι είναι οι πιο σημαντικοί δείκτες για τη διάγνωση και τη θεραπεία της HF. Είναι χρήσιμα για την παρακολούθηση τόσο νοσηλευόμενων όσο και εξωτερικών ασθενών με HF. Η μείωση των επιπέδων BNP  $> 46\%$  από την εισαγωγή με επίπεδο BNP  $< 300$  pg/mL κατά την έξοδο έχει συνδεθεί με χαμηλότερο ποσοστό επαναλαμβανόμενων νοσηλειών και θνησιμότητας από κάθε αιτία [60]. Επιπλέον, η έρευνα έχει δείξει ότι οι αυξήσεις στα επίπεδα BNP άνω του 40% και των

επιπέδων NT-proBNP άνω του 25% είναι ενδεικτικές μιας αλλαγής στην καρδιακή λειτουργία [61]. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management, στην επικεντρωμένη τους ενημέρωση το 2014, συνέστησαν τη μέτρηση του επιπέδου BNP, σε ασθενείς που εισάγονται για ADHF, πριν από την έξοδο, με στόχο τη μείωση των επιπέδων BNP >30% από τα επίπεδα εισαγωγής, ώστε να διαπιστωθεί εάν είναι κλινικά ευβολαιμικοί [62]. Ωστόσο, μια μεγάλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, η δοκιμή Guiding Evidence-based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure (GUIDE-IT), εξέτασε τα πλεονεκτήματα της κατευθυνόμενης θεραπείας με NT-proBNP σε ασθενείς με HfrEF, αλλά δεν ανέφερε διαφορά από μια συνήθη στρατηγική θεραπείας στη βελτίωση των αποτελεσμάτων [63].

Τα χαμηλά επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων συνδέθηκαν με καλύτερα αποτελέσματα και αποτελούν ισχυρούς δείκτες για την πρόγνωση της HF. Ένα υψηλότερο ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας και θνησιμότητας ενός έτους συσχετίστηκε με υψηλά επίπεδα εισαγωγής στο νοσοκομείο BNP και NT-proBNP, στο Εθνικό Μητρώο Οξείας Μη Αντιρροπούμενης Καρδιακής Ανεπάρκειας (Acute Decompensated Heart Failure National Registry, ADHERE) [64]. Οι Miller et al. [65] σημείωσαν ότι βελτιώσεις στα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μόνο με σημαντικές μειώσεις >80% στα επίπεδα NT-proBNP ή BNP.

Παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιούνται ευρέως στη διάγνωση, τη θεραπεία, την παρακολούθηση ADHF, τα νατριουρητικά πεπτίδια θα πρέπει να ερμηνεύονται μόνο σε κατάλληλες κλινικές συνθήκες. Η ερμηνεία των νατριουρητικών πεπτιδίων μπορεί να επηρεαστεί από διάφορες καρδιακές και συστηματικές καταστάσεις που επηρεάζουν το επίπεδό τους. Τέτοιες κοινές καταστάσεις παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 [55]. Ωστόσο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι ίδιες τιμές αποκοπής για BNP ή NT-proBNP. Σε αντίθεση με το HFrEF, η HFpEF συνδέθηκε με χαμηλότερα επίπεδα BNP και NT-proBNP καθώς και με φτωχότερη ευαισθησία [66]. Οι αναστολείς της νεπριλυσίνης, όπως το LCZ696 στο Entresto, αυξάνουν επίσης τα επίπεδα BNP αλλά έχουν ελάχιστη επίδραση στα επίπεδα NT-proBNP [67].

*Πίνακας 3: Καταστάσεις που σχετίζονται με υψηλά και χαμηλά επίπεδα BNP και NT-proBNP [55].*

|                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Καταστάσεις που σχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα BNP ή NT-proBNP</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| Παχυσαρκία                                                              |
| Οξύ πνευμονικό οίδημα                                                   |
| Περικαρδιακός επιπωματισμός                                             |
| <b>Καταστάσεις που σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα BNP ή NT-proBNP</b> |
| Ηλικία                                                                  |
| Δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια                                               |
| Νεφρική ανεπάρκεια                                                      |
| Βαλβιδοπάθειες                                                          |
| Αρρυθμίες                                                               |
| Στεφανιαία νόσος                                                        |
| Καρδιομυοπάθειες                                                        |
| Ηπατική νόσος                                                           |
| Σήψη                                                                    |
| Υποαραχνοειδής αιμορραγία                                               |
| Τραύμα                                                                  |
| Εγκεφαλικό                                                              |
| Αναιμία                                                                 |
| Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων                              |

Αν και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο ως υποστηρικτικός δείκτης σε συνδυασμό με την κλινικών εικόνα, τα νατριουρητικά πεπτίδια μπορεί να είναι χρήσιμα στη θεραπεία της HF. Λαμβάνοντας υπόψιν τα διαθέσιμα δεδομένα, η American Heart Association, η European Society of Cardiology και η Heart Failure Society of America έχουν όλα επικυρώσει τη χρήση νατριουρητικών πεπτιδίων για τη θεραπεία της HF [68-70].

Το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (Atrial Natriuretic Peptide, ANP) είναι ένα άλλο νατριουρητικό πεπτίδιο που έχει ερευνηθεί. Η ουσία αυτή απελευθερώνεται από τους κόλπους, ως απάντηση στην καρδιακή τάση. Μεταβολίζεται σε NT-pro-ANP παρόμοια με το BNP, ωστόσο είναι πιο ασταθές και πιο δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί από το BNP. Μετρήσιμο και πιο σταθερό είναι το Mid-regional pro-atrial νατριουρητικό πεπτίδιο (MR-proANP) [71]. Το MR-proANP έδειξε υψηλή ευαισθησία στη διάγνωση της HF στην οξεία δύσπνοια και δεν ήταν κατώτερο από το BNP σε τιμή αποκοπής 100 pg/mL [52,72]. Επιπλέον, το MR-proANP έδειξε όφελος στην αξιολόγηση της ADHF σε

καταστάσεις όπου το BNP έχει περιορισμούς, όπως στην παχυσαρκία και τη χρόνια νεφρική νόσο. Τα συνιστώμενα όρια είναι  $< 214$  pmol/L για άτομα άνω των 65 ετών και  $< 104$  pmol/L για άτομα κάτω των 65 ετών [52]. Οι κολπικές διαταραχές, όπως οι κολπικές αρρυθμίες, μπορούν, ωστόσο, να αλλάζουν το επίπεδό τους [72].

## 2.2. Τροπονίνη

Το μεταβολικό υποπροϊόν του συμπλέγματος τροπονίνης-τροπομυοσίνης, η καρδιακή τροπονίνη απελευθερώνεται ως αποτέλεσμα της βλάβης του μυοκαρδίου [73]. Η ειδική για την καρδιά τροπονίνη T (cardiac troponin T, cTnT), η τροπονίνη I και η υψηλής ευαισθησίας καρδιακή τροπονίνη-T (highly-sensitive cardiac troponin-T, HS-cTnT), η οποία ανιχνεύει την καρδιακή τροπονίνη T σε χαμηλότερο επίπεδο κατωφλίου, είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι σε κλινικές συνθήκες τύποι τροπονίνης [74]. Υψηλά επίπεδα cTnT έχουν συνδεθεί με χαμηλή καρδιακή παροχή, υψηλή τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας και πνευμονική υπέρταση [75].

Η τροπονίνη χρησιμοποιείται κυρίως σε κλινικές συνθήκες για τη διάγνωση ισχαιμικής καρδιακής νόσου, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου τύπου I. Ωστόσο, συνιστάται η αξιολόγηση της τροπονίνης σε μη αντιρροπούμενη HF, κυρίως HS-cTnT, για διάφορους λόγους: 1) Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση του συνυπάρχοντος εμφράγματος του μυοκαρδίου τύπου I ως παράγοντα απορρύθμισης της HF και την έκταση της καρδιακής βλάβης των μυοκυττάρων [76]. 2) Υψηλό επίπεδο HS-cTnT (πάνω από 20 pg/mL) σε σύνδρομο AHF χωρίς οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου συσχετίστηκε με υψηλότερη θνησιμότητα και νοσηλεία για HF [77]. 3) Τα επίπεδα του HS-cTnT με πτωτική τάση υποδεικνύουν κλινική βελτίωση και η HS-cTnT μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της βελτίωσης των παροξύνσεων της HF. Ωστόσο, μια σειρά από ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της μεγέθυνσης των κοιλιών, των αρρυθμιών, των διαταραχών του θυρεοειδούς, του εγκεφαλικού επεισοδίου, της πνευμονικής εμβολής, της σήψης και του σοκ, μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα hs-cTnT [78].

### 2.3. Πρωτεΐνη δέσμευσης λιπαρών οξέων της καρδιάς

Παρόμοια με την τροπονίνη, η πρωτεΐνη που δεσμεύει τα λιπαρά οξέα της καρδιάς (Heart fatty acid-binding protein, H-FABP) απελευθερώνεται από τα καρδιακά μυοκύτταρα μετά από βλάβη. Έχει τεκμηριωθεί σε περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου και σε υποψία για έμφραγμα του μυοκαρδίου όταν τα επίπεδα τροπονίνης είναι αρνητικά. Τα αυξημένα επίπεδα H-FABP συνδέονται με χειρότερη έκβαση σε ισχαιμική HF και έμφραγμα του μυοκαρδίου [79].

### 2.4. Διαλυτός καταστολέας ογκογονικότητας-2(sST2)

Μία από τις ισομορφές του γονιδίου *IL1RL1* παράγει τη διαλυτή πρωτεΐνη ST2 (suppression of tumorigenicity 2, sST2), η οποία δρα ως δόλωμα και συνδέεται ανταγωνιστικά με την ιντερλευκίνη-33 (interleukin-33, IL-33) για να αποτρέψει την προστατευτική της δράση και να προάγει την ίνωση του μυοκαρδίου [80]. Υπάρχει και η διαμεμβρανική πρωτεΐνη ST2(ST2L), που συνδέεται με την IL-33 και προάγει ευεργετικά μονοπάτια σηματοδότησης έναντι της ίνωσης και της υπερτροφίας. Το αυξημένο sST2 έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιακή αναδιαμόρφωση [81]. Η έρευνα δεν υποστήριξε τη σημασία της μέτρησης του sST2 στη διάγνωση της AHF [82]. Ωστόσο, καθώς το sST2 δεν επηρεάζεται από κολπικές αρρυθμίες, παχυσαρκία, ηλικία ή νεφρική δυσλειτουργία, η πτώση του έχει συνδεθεί με χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας σε άτομα με AHF [83]. Επίσης, σε ασθενείς με αυξημένο sST2, μπορεί να ωφελήσει η στοχευμένη θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων μινεραλοκορτικοειδών(MRAs), ως αντινωτικά φάρμακα. Οι συστάσεις ACC/AHA για τη θεραπεία της HF ενσωματώνουν πλέον το sST2 ως βιοδείκτη για την προγνωστική αξιολόγηση της πάθησης [84].

### 2.5. Γαλεκτίνη-3

Η γαλεκτίνη-3 (Galectin-3, Gal-3) είναι μια πρωτεΐνη δέσμησης β-γαλακτοσιδάσης που παράγεται από μακροφάγα για να διεγείρει την ίνωση. Η πρωτεΐνη αυτή έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένη στην καρδιακή αναδιαμόρφωση, την καρδιακή ίνωση και τη νεφρική δυσλειτουργία-ίνωση [85]. Το Gal-3 μελετήθηκε στη διάγνωση της AHF και βρέθηκε ότι είναι κατώτερη σε σύγκριση με το NT-proBNP σύμφωνα με τη μελέτη PRIDE [86], ενώ άλλες μελέτες αναφέρουν ότι δεν είναι κατώτερη, αλλά χωρίς πρόσθετα οφέλη [87]. Τα υψηλά επίπεδα Gal-3 βρέθηκε να σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς με HF [88]. Οι οδηγίες ACC/AHA για τη θεραπεία της HF περιλαμβάνουν πλέον το gal-3 ως βιοδείκτη για την πρόγνωση.

## **2.6. Παράγοντας διαφοροποίησης ανάπτυξης 15**

Η έκφραση του παράγοντα διαφοροποίησης ανάπτυξης 15 (growth differentiation factor 15, GDF-15) έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένη σε έμφραγμα του μυοκαρδίου και HF, ενώ είναι υψηλή σε περιπτώσεις ιστικής βλάβης, φλεγμονής και αρκετών κακοηθειών. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις GDF-15 έχουν συνδεθεί με αυξημένη θνησιμότητα και πιο σοβαρά συμπτώματα HF [89]. Σύμφωνα με τους Bettencourt et al. [90], τα υψηλότερα επίπεδα GDF-15 στην AHF συνδέονται με χειρότερα αποτελέσματα, ανεξάρτητα από τα επίπεδα BNP, και όταν και τα δύο αυξάνονται, συνδέεται με υψηλότερη θνησιμότητα.

## **2.7. MicroRNAs**

Τα microRNAs είναι μετα-μεταγραφικοί ρυθμιστές της γονιδιακής έκφρασης που έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη του εμβρύου. Η AHF και, σε μικρότερο βαθμό, η χρόνια HF έχουν αναφερθεί να παρουσιάζουν χαμηλότερες ποσότητες microRNAs, πιθανώς ως αποτέλεσμα της αιμοαραίωσης [91].

## **2.8. Πρωτεΐνη ανθρώπινης επιδιδυμίδας 4**

Η έρευνα έχει δείξει ότι η πρωτεΐνη ανθρώπινης επιδιδυμίδας 4 (human epididymis protein 4, HE4) μπορεί να παίζει ρόλο στην ίνωση λόγω της συσχέτισής της με

εξωκυτταρικούς αναστολείς πρωτεΐνάσης. Αυξημένα επίπεδα HE4 έχουν αναφερθεί στην ίνωση, τη νεφρική δυσλειτουργία και ορισμένες κακοήθειες [92]. Τα επίπεδα HE4 συσχετίστηκαν άμεσα με τη σοβαρότητα της HF και τα χειρότερα αποτελέσματα [93]. Οι Liu et al. ανέφεραν ότι τα εργαλεία-μοντέλα πολλαπλών δεικτών έχουν τη δυνατότητα να βελτιώσουν τον κλινικό έλεγχο των φαρμάκων [94]. Η HE4 χρησιμοποιήθηκε ως μέρος ενός μοντέλου πολλαπλών δεικτών για τη διερεύνηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία σε ασθενείς με AHF.

## **2.9. Ρεζιστίνη**

Τα μακροφάγα εκκρίνουν ένα πεπτίδιο που ονομάζεται ρεζιστίνη, το οποίο είναι πλούσιο σε κυστεΐνες και συνδέεται με τον διαβήτη και την αθηροσκλήρωση [95]. Το υψηλό επίπεδο ρεζιστίνης σχετίζεται αντιστρόφως με τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας [96]. Τα αυξημένα επίπεδα ρεζιστίνης έχουν συνδεθεί σε πολυάριθμες μελέτες με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, εμφάνιση και εξέλιξη της HF, αυξημένο αριθμό καρδιακών συμβαμάτων σε ασθενείς με HF και χειρότερη πρόγνωση [97].

## **2.10. Μεσαίας περιοχής προ-αδρενομεδουλλίνη**

Το αγγειοδιασταλτικό πεπτίδιο αδρενομεδουλλίνη παράγεται από τα καρδιακά μυοκύτταρα και τους ινοβλάστες και απελευθερώνεται ως αντίδραση σε αυξημένη τάση του τοιχώματος της καρδιας και νευροορμονική ενεργοποίηση [99]. Κατά την παραγωγή αδρενομεδουλλίνης, παράγεται μαζί και η προ-αδρενομεδουλλίνη μεσαίας περιοχής (mid-regional pro-adrenomedullin, MR-proADM). Ωστόσο, σε αντίθεση με την MR-proADM, η αδρενομεδουλλίνη έχει μικρό χρόνο ημιζωής και είναι δύσκολο να μετρηθεί [99]. Πολυάριθμες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, της υπέρτασης, της νεφρικής ανεπάρκειας, της στεφανιαίας νόσου και του σακχαρώδη διαβήτη, βρέθηκαν να σχετίζονται με υψηλότερο MR-proADM. Αλλά όταν επρόκειτο για την πρόβλεψη του θανάτου σε ασθενείς με AHF, η MR-proADM βρέθηκε να είναι πιο ακριβής από τα νατριουρητικά πεπτίδια [100]. Επιπλέον, όταν συνδυάζεται με νατριουρητικά πεπτίδια, η MR-proADM έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την ακρίβεια της διάγνωσης ADHF σε πληθυσμό >70 ετών [101].

### **2.11. Ενδοθηλίνη-1**

Το αγγειοσυσταλτικό πεπτίδιο ενδοθηλίνη-1 (ET-1) εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ως αντίδραση στην ενεργοποίηση των νευροορμονών. Ανακαλύφθηκε ότι η αυξημένη ET-1 συνδέεται με επιδείνωση της ενδονοσοκομειακής και μακροχρόνιας θνησιμότητας στην HF [102] και είναι ανεξάρτητη από τα νατριουρητικά πεπτίδια. Στη μελέτη Val-HeFT, οι ερευνητές σύγκριναν πολλές νευροορμόνες και η ET-1 βρέθηκε να είναι η πιο ισχυρή μετά το BNP, ως προς την προγνωστική της αξία για θνησιμότητα και νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια.

### **2.12. Κοπεπτίνη**

Ως απόκριση σε μείωση του όγκου του πλάσματος και αύξηση της ωσμωτικότητας του ορού, η οπίσθια υπόφυση παράγει αργινίνη βαζοπρεσίνη, μια αντιδιουρητική ορμόνη, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την κατακράτηση άλατος και νερού. Η κοπεπτίνη παράγεται από ένα πρόδρομο μόριο βαζοπρεσίνης αργινίνης και μπορεί να μετρηθεί στον ορό. Μια μελέτη σχετικά με τη χρήση της κοπεπτίνης για τον εντοπισμό AHF [103] δεν βρήκε κανένα όφελος έναντι των νατριουρητικών πεπτιδίων. Ωστόσο, ανακαλύφθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα κοπεπτίνης συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου, επανεισαγωγές και ανάγκη για μεταμόσχευση, ιδιαίτερα όταν συνδυάζονται με υπονατριαιμία και αυξημένα νατριουρητικά πεπτίδια [104]. Επιπλέον, σε ασθενείς με HF με νεφρική δυσλειτουργία, η πρόγνωση με βάση την κοπεπτίνη έχει αποδειχθεί αξιόπιστη [104].

### **2.13. Λιποκαλίνη που σχετίζεται με ουδετερόφιλη ζελατινάση**

Η γλυκοπρωτεΐνη λιποκαλίνη που σχετίζεται με ουδετερόφιλη ζελατινάση (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) παράγεται από τους νεφρούς, το ήπαρ και τα ουδετερόφιλα. Η οξεία σωληναριακή βλάβη και η HF έχουν συνδεθεί με αυξημένα επίπεδα NGAL [106]. Τα αυξημένα επίπεδα NGAL έχουν συνδεθεί επίσης με αυξημένες

πιθανότητες θανάτου, επανεισαγωγής στο νοσοκομείο και οξείας νεφρικής βλάβης κατά τη διάρκεια νοσηλείας για AHF [106].

## **2.14. Διαλυτό κλάσμα του παράγοντα διαφοροποίησης 146**

Ο παράγοντας διαφοροποίησης 146 (cluster of differentiation 146, CD146) είναι μέρος του υποδοχέα που συμμετέχει στις συνδέσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων και είναι υπεύθυνο για την ακεραιότητα των ιστών. Σε περιπτώσεις ενδοθηλιακής βλάβης, απελευθερώνεται στην κυκλοφορία ως διαλυτό CD146 (soluble CD146, sCD146), το οποίο προάγει την αγγειογένεση σε τραυματισμό του μυοκαρδίου, HF, ηπατική νόσο και αθηροσκλήρωση [107]. Όταν υπάρχουν διαφορετικά επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων, υψηλά επίπεδα sCD146 σημαίνουν διάγνωση AHF [108].

## **2.15. Προκαλσιτονίνη**

Η δύσπνοια είναι ένα από τα πιο χαρακτηριστικά σημάδια ADHF. Η δύσπνοια είναι ένα κοινό σύμπτωμα πολλών πνευμονικών παθήσεων, καθιστώντας δύσκολη τη διάκρισή της από την οξεία HF. Επιπλέον, πνευμονικές διαταραχές όπως η πνευμονία μπορεί να προκαλέσουν επιδείνωση της HF ή να συνυπάρχουν μαζί της. Μια πρωτεΐνη που είναι αυξημένη σε φλεγμονώδεις καταστάσεις όπου η αιτία είναι βακτηριακή (οχι ιογενής), είναι η προκαλσιτονίνη, η οποία παράγεται από τα C κύτταρα του θυρεοειδούς και από εξωθυρεοειδικούς ιστούς [109]. Λόγω της ικανότητάς της να κατευθύνει τη θεραπεία με αντιβιοτικά, η αυξημένη προκαλσιτονίνη έχει αυξήσει την ακρίβεια ανίχνευσης βακτηριακής πνευμονίας σε ασθενείς που νοσηλεύονται με AHF, οπότε δύναται να ξεκινήσουν αντιβιοτική θεραπεία από την αρχή της νοσηλείας [109]. Τα επίπεδα προκαλσιτονίνης συσχετίζονται στενά με τη σοβαρότητα της HF και μπορεί να είναι αυξημένα σε ασθενείς με HF ακόμη και απουσία βακτηριακής λοίμωξης [110]. Επιπλέον, ένα υψηλότερο επίπεδο προκαλσιτονίνης συνδέθηκε με χειρότερη πρόγνωση σε άτομα με HF [111]. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, η ερμηνεία του επιπέδου προκαλσιτονίνης θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την παρουσία και τη σοβαρότητα της HF. Το προτεινόμενο όριο για το επίπεδο προκαλσιτονίνης για τον αποκλεισμό βακτηριακής λοίμωξης είναι  $>0,20$  ng/mL [112].

## **2.16. Ιντερλευκίνη 6**

Ως αντι-αποπτωτικός παράγοντας, η ιντερλευκίνη 6 (interleukin-6, IL-6) είναι ένας φλεγμονώδης δείκτης που παρατηρείται αυξημένος σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, στρες και χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, ανακαλύφθηκε ότι η παρατεταμένη έκθεση στην IL-6 συνδέθηκε τόσο με υπερτροφία όσο και με μείωση της καρδιακής λειτουργίας [113]. Έχει αποδειχθεί ότι χειρότερα αποτελέσματα για HF συνδέονται με αυξημένα επίπεδα IL-6 μαζί με άλλο καρδιακό βιοδείκτη [113].

## **2.17. Πρωτεΐνη δέσμευσης 7 του αυξητικού παράγοντα ομοιάζων στην ινσουλίνη**

Ο αυξητικός παράγοντας 1 που μοιάζει με ινσουλίνη (insulin-like growth factor 1, IGF-1) και η πρωτεΐνη δέσμευσης 7 του αυξητικού παράγοντα ομοιάζων στην ινσουλίνη (insulin-like growth factor-binding protein 7, IGFBP-7) συνδέονται μεταξύ τους για να ελέγξουν τις δράσεις της αυξητικής ορμόνης και του IGF-1, και διεγείρουν την ανάπτυξη πολλών ιστών, συμπεριλαμβανομένου του καρδιακού ιστού [114]. Η υπερτροφία του μυοκαρδίου, η HF, ο καρκίνος, το μεταβολικό σύνδρομο και οι πνευμονικές διαταραχές είναι όλες καταστάσεις που έχουν συνδεθεί με αυξημένη IGFBP-7 [115]. Λόγω της σχέσης της με τη διαστολική δυσλειτουργία και το μεταβολικό σύνδρομο, τα υψηλά επίπεδα της IGFBP-7 έχουν εξεταστεί σε σχέση με την πρόγνωση της HF, ιδιαίτερα της HFpEF [116]. Επιπλέον, τα επίπεδα της IGFBP-7 στα ούρα ήταν προγνωστικά για οξεία νεφρική βλάβη στην AHF [117,118].

## **2.18. Παραθυρεοειδής ορμόνη**

Η σχέση της παραθυρεοειδούς ορμόνης (parathyroid hormone, PTH) με την HF και οι σχετικές επιδράσεις της έχουν επίσης διερευνηθεί. Οι Altay et al. ανέφεραν ότι η PTH συσχετίστηκε με τα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων σε ασθενείς με οξεία HF και ήταν πιο ακριβής στην πρόβλεψη της διάγνωσης HFpEF και σοβαρής HFpEF [119]. Στον

γενικό πληθυσμό, τα αυξημένα επίπεδα PTH συνδέθηκαν με αυξημένο κίνδυνο HF, σύμφωνα με τον Meng et al [120].

### **2.19. Πεντραξίνη 3**

Ένας φλεγμονώδης βιοδείκτης που ονομάζεται πεντραξίνη 3 μπορεί να υπάρχει στην HFrEF και ένα αυξημένο επίπεδο αυτού του βιοδείκτη μπορεί να υποδεικνύει χειρότερα αποτελέσματα στην HF [121].

### **2.20. Μυελοϋπεροξειδάση**

Τα λευκοκύτταρα εκκρίνουν μυελοϋπεροξειδάση (MYELOPEROXIDASE, MPO), ένα ένζυμο που προκαλεί βλάβη στους ιστούς, α) σχηματίζοντας αντιδραστικές οξειδωτικές ρίζες (ROS) και β) μειώνοντας το μονοξείδιο του αζώτου (NO). Σε ασθενείς με οξεία HF, τα αυξημένα επίπεδα MPO ( $> 99$  pmol/L) έχουν συνδεθεί με υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας 1 έτους. Μια διαφορετική μελέτη διαπίστωσε ότι η MPO μπορούσε να προβλέψει την HF σε άτομα ηλικίας 65 έως 75 ετών [122].

### **2.21. Μεταλλοπρωτεϊνάσες εξωκυττάρου χώρου**

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες εξωκυττάρου χώρου (matrix metalloproteinases, MMPs) και οι αναστολείς ιστού των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMPs) αποτελούν συστατικά του εξωκυττάρου χώρου μεταξύ των μυοκυττάρων και καθορίζουν τον τύπο και την ποσότητα του κολλαγόνου στην αναδιαμόρφωση των καρδιακών κοιλιών. Η συγκέντρωση των MMPs, ιδιαίτερα της MMP-3 και MMP-9, συσχετίστηκε με κακά αποτελέσματα στην HFrEF [123]. Παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα TIMP1 μπορούσαν να προβλέψουν τη θνησιμότητα των ασθενών με HF [124]. Τα επίπεδα της TIMP-2 στα ούρα ήταν προγνωστικά για οξεία νεφρική βλάβη σε AHF [124].

## **2.22. Αγγειογενίνη**

Η αγγειογενίνη είναι ένας βιοδείκτης που διεγείρει τον σχηματισμό αιμοφόρων αγγείων. Μπορεί να αυξηθεί σε περιπτώσεις καρκίνου, φλεγμονής και HF. Υψηλά επίπεδα αγγειογενίνης έχουν αναφερθεί και σε πληθυσμό με HF [125]. Οι Jiang et al. ανέφεραν ότι η υψηλή συγκέντρωση αγγειογενίνης συσχετίστηκε με κακή έκβαση [126].

## **Κεφάλαιο 3 - Βιοδείκτες που σχετίζονται με ειδικές καταστάσεις**

### **3.1. Καρδιο-νεφρικοί βιοδείκτες**

Οι ανωμαλίες της νεφρικής λειτουργίας (νεφρική ανεπάρκεια) είναι τυπικό χαρακτηριστικό της HF και συνδέονται με χειρότερα αποτελέσματα σε αυτόν τον πληθυσμό [127]. Η συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων της AHF και του κινδύνου επανεισαγωγής στο νοσοκομείο εξετάστηκε σε σχέση με την κυστατίνη C και την β-trace πρωτεΐνη (β-trace protein, BTP). Παρατηρήθηκε ότι έχει καλύτερη συσχέτιση από το άζωτο της ουρίας αίματος και την κρεατινίνη στην πρόβλεψη της έκβασης και της επανεισαγωγής και στην πρόβλεψη ήπιας νεφρικής δυσλειτουργίας [128]. Επιπρόσθετα, ως προγνωστικός δείκτης στην ADHF, η συνδυασμένη εξίσωση CKD-EPI κρεατινίνης-κυστατίνης ήταν καλύτερη από μια εξίσωση που βασίζεται μόνο στην κρεατινίνη ορού ή στην κυστατίνη C [129].

### **3.2. Καρδιο-αιματολογικοί βιοδείκτες**

Η σιδηροπενική αναιμία, ειδικότερα, είναι μια συνοδός νόσος που συχνά σχετίζεται με HF και μπορεί να προκαλέσει παροξύνσεις HF σε τακτική βάση [130]. Ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης, το αυξημένο πλάτος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (red blood cell distribution width, RDW) έχει βρεθεί ότι έχει μια προγνωστική σχέση με την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια ασχέτως του κλάσματος εξωθήσεως [131]. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας συνιστάται εάν η φερριτίνη είναι μικρότερη από 100 ng/ml ή εάν η φερριτίνη είναι μεταξύ 100-300 ng/ml και ο κορεσμός της τρανσφερρίνης είναι μικρότερος από 20% [132].

### **3.3. Βιοδείκτες σε καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης**

Αν και η εξέλιξη της νόσου και η συμπτωματολογία στην HFrEF και στην HFpEF είναι παρόμοια, η παθοφυσιολογία τους διαφέρει ως προς τις αιμοδυναμικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Οι Tromp et al. ισχυρίζονται ότι η HFrEF σχετίζεται περισσότερο με τα συσταλτικά αποθέματα του καρδιακού ιστού και έτσι έχει μεγαλύτερη επίδραση στον μηχανισμό τάσης των τοιχωμάτων της καρδιάς [133]. Αντίθετα, έχει

προταθεί ότι η HFpEF σχετίζεται με φλεγμονώδεις και αγγειογενετικές οδούς και επηρεάζει την καρδιακή αναδιαμόρφωση, η οποία οδηγεί σε διαστολική δυσλειτουργία. Οι ίδιοι συγγραφείς υποστήριξαν αυτή την υπόθεση, με την αύξηση των δεικτών τάσης (pro-BNP, ANP) σε κοόρτες HFpEF, και αντίστοιχα των αγγειογενετικών και φλεγμονωδών δεικτών όπως η νευρολιπίνη, η οστεοποντίνη και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (highly-sensitive C-reactive protein, hs-CRP) σε κοόρτες HFpEF. Σε πολλές μελέτες, έχει υποτεθεί ότι η αύξηση του Pro-BNP είναι πιο έντονη και μπορεί να αναζητηθεί με μεγαλύτερη αξιοπιστία σε ασθενείς με HFpEF σε σύγκριση με ασθενείς με HFrEF [134]. Η διαφορά αυτή στην πιο μειωμένη απελευθέρωση βιοδείκτη τάσης(π.χ. BNP) στην HFpEF, εξηγείται από την υπερτροφική και ινώδη καρδιά που εξουδετερώνει την επίδραση των δυνάμεων τάσης(stretch) με δυνάμεις διάτμησης(shear forces). Λόγω των πολλαπλών συννοσηροτήτων που σχετίζονται με την HFpEF, ο ρόλος των βιοδεικτών, ιδιαίτερα του pro-BNP, δεν είναι επικυρωμένος σε αυτή την ομάδα HF, και ως εκ τούτου η πορεία της νόσου δεν μπορεί να προβλεφθεί αποκλειστικά από την αύξησή τους. Απαιτούνται περισσότερες πληροφορίες για την αποσαφήνιση της σημασίας των βιοδεικτών στην πορεία της νόσου και των αποτελεσμάτων των δύο ξεχωριστών ομάδων HF, καθώς μελέτες έχουν γίνει μόνο σε άτομα με διάγνωση HF, ανεξαρτήτως τύπου. Ο Πίνακας 4 υπογραμμίζει τον ρόλο των διαφορετικών βιοδεικτών σε ασθενείς με HFrEF και HFpEF.

Πίνακας 4: Βιοδείκτες στην HFrEF και στην HFpEF [48].

|             | <b>HFrEF</b> |           |                   | <b>HFpEF</b>                  |                               |                                           |
|-------------|--------------|-----------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|
|             | Διάγνωση     | Παρόξυνση | Πρόγνωση          | Διάγνωση                      | Παρόξυνση                     | Πρόγνωση                                  |
| NT-proBNP   | Υψηλό        | Υψηλό     | Υψηλή θνησιμότητα | Υψηλό προς κανονικό           | Υψηλό                         | Άγνωστο                                   |
| Γαλεκτίνη-3 | Υψηλή        | Υψηλή     | Υψηλή θνησιμότητα | Υψηλή                         | Υψηλή                         | Υψηλή θνησιμότητα                         |
| ST2         | Υψηλός       | Υψηλός    | Υψηλή θνησιμότητα | Υψηλός                        | Υψηλός                        | Υψηλή θνησιμότητα (σε σχέση με το proBNP) |
| HS-cTnT     | Υψηλή        | Υψηλή     | Υψηλή θνησιμότητα | Υψηλή                         | Υψηλή                         | Άγνωστο                                   |
| HS-CRP      | Υψηλή        | Υψηλή     | Άγνωστο           | Υψηλή (σε σχέση με το proBNP) | Υψηλή (σε σχέση με το proBNP) | Άγνωστο                                   |
| Νευρολιπίνη | Υψηλή        | Υψηλή     | Άγνωστο           | Υψηλή (σε σχέση με το proBNP) | Υψηλή (σε σχέση με το proBNP) | Άγνωστο                                   |

## Κεφάλαιο 4 - Συμπεράσματα

Η μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια συνδέεται με μια τεράστια επιβάρυνση στα οικονομικά της υγείας των χωρών. Έχει προταθεί ότι η χρήση βιοδεικτών σε συνδυασμό με την κλινική αξιολόγηση για τη διάγνωση, πρόγνωση και την θεραπεία της AHF μπορεί να μειώσει τα ποσοστά νοσηλείας και, τελικά, τη νοσηρότητα. Οι κύριοι βιοδείκτες που βοηθούν στη διάγνωση της ADHF εξακολουθούν να είναι τα νατριουρητικά πεπτίδια. Αντίθετα, τα MR-proANP, MR-proADM, sST2, κοπεπτίνη και Gal-3 έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα στη διάγνωση της AHF. Οι βιοδείκτες δεν είναι τόσο καλοί όσο οι επεμβατικές μέθοδοι αξιολόγησης της υπερφόρτωσης υγρών στην HF, αλλά είναι ωστόσο μια πολύτιμη μη επεμβατική μέθοδος για την πρόβλεψη της διαχείρισης της καρδιακής ανεπάρκειας. Για την επικύρωση της χρήσης νέων βιοδεικτών στο πλαίσιο των HFrEF και HFpEF, καθώς και του ρόλου τους στις παροξύνσεις, την πρόγνωση και τη θεραπεία θα χρειαστούν περισσότερες πληροφορίες.

## Βιβλιογραφία

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–1146.
3. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016.
4. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25(18):1614–1619.
5. Peacock W.F., Emerman C.L., Costanza M.R., Diercks D.B., Lopatin M. Fonarow acute heart failure mortality is dependent on time to intravenous vasoactive administration. *J. Card. Fail*. 2006;12(1).
6. Marantz P.R., Tobin J.N., Wassertheil-Smoller S., Steingart R.M., Wexler J.P., Budner N., Lense L., Wachspress J. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation*. 1988;77(3):607–612.
7. Wang T.J., Evans J.C., Benjamin E.J., Levy D., LeRoy E.C., Vasan R.S. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108(8):977–982.
8. Nadar SK, Shaikh MM. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. *Card Fail Rev*. 2019;5(1):50-56.
9. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):1-20. doi:10.1016/j.jchf.2012.10.002

10. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine--short version. *Eur Heart J*. 2015;36(30):1958-1966.
11. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123-1133.
12. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions [published correction appears in *Eur J Heart Fail*. 2017 Mar;19(3):438]. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):613-625.
13. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(1):28-35. doi:10.1038/nrcardio.2015.134
14. Ishihara S, Gayat E, Sato N, et al. Similar hemodynamic decongestion with vasodilators and inotropes: systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 35 studies on acute heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(12):971-980.
15. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med*. 2011;37(2):290-301.
16. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med*. 2016;42(2):147-163.
17. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):760-773.
18. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med*. 2011;37(4):619-626.
19. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(4):220-229.

20. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):16. Published 2020 Mar 5.
21. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44] [published correction appears in *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170]. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788.
22. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [published correction appears in *Lancet*. 2013 Feb 23;381(9867):628. AlMazroa, Mohammad A [added]; Memish, Ziad A [added]]. *Lancet*. 2012;380(9859):2163-2196.
23. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*. 2007;154(2):260-266.
24. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*. 2005;112(25):3958-3968.
25. Hamo CE, O'Connor C, Metra M, Udelson JE, Gheorghiade M, Butler J. A Critical Appraisal of Short-Term End Points in Acute Heart Failure Clinical Trials. *J Card Fail*. 2018;24(11):783-792.
26. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24(5):442-463.
27. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(12):1541-1547.
28. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, et al. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA*. 2013;309(4):355-363.

29. Fudim M, O'Connor CM, Dunning A, et al. Aetiology, timing and clinical predictors of early vs. late readmission following index hospitalization for acute heart failure: insights from ASCEND-HF. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):304-314.
30. Giamouzis G, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, et al. Hospitalization epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. *J Card Fail.* 2011;17(1):54-75.
31. Sokoreli I, Pauws SC, Steyerberg EW, et al. Prognostic value of psychosocial factors for first and recurrent hospitalizations and mortality in heart failure patients: insights from the OPERA-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(4):689-696.
32. Ferreira JP, Kraus S, Mitchell S, et al. World Heart Federation Roadmap for Heart Failure. *Glob Heart.* 2019;14(3):197-214.
33. Dokainish H, Teo K, Zhu J, et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study [published correction appears in *Lancet Glob Health.* 2017 Jul;5(7):e664]. *Lancet Glob Health.* 2017;5(7):e665-e672.
34. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1186-1194.
35. Damasceno A, Mayosi BM, Sani M, et al. The causes, treatment, and outcome of acute heart failure in 1006 Africans from 9 countries. *Arch Intern Med.* 2012;172(18):1386-1394.
36. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol.* 1997;60(1):49-54.
37. Bocchi EA, Cruz F, Guimarães G, et al. Long-term prospective, randomized, controlled study using repetitive education at six-month intervals and monitoring for adherence in heart failure outpatients: the REMADHE trial. *Circ Heart Fail.* 2008;1(2):115-124.
38. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de

la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet*. 1994;344(8921):493-498.

39. Zühlke L, Karthikeyan G, Engel ME, et al. Clinical Outcomes in 3343 Children and Adults With Rheumatic Heart Disease From 14 Low- and Middle-Income Countries: Two-Year Follow-Up of the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY Study). *Circulation*. 2016;134(19):1456-1466.
40. Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiariadis E, Mvungi R, Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study. *Eur Heart J*. 2010;31(6):719-727.
41. Bauersachs J, König T, van der Meer P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(7):827-843.
42. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(5):347-356.
43. Sliwa K, Davison BA, Mayosi BM, et al. Readmission and death after an acute heart failure event: predictors and outcomes in sub-Saharan Africa: results from the THESUS-HF registry. *Eur Heart J*. 2013;34(40):3151-3159.
44. Chidsey C.A., Braunwald E., Morrow A.G. Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. *Am. J. Med*. 1965;39:442-451.
45. Iwanaga Y., Nishi I., Furuichi S., Noguchi T., Sase K., Kihara Y., Goto Y., Nonogi H. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006;47(4):742-748.
46. Kociol R.D., Pang P.S., Gheorghiade M., Fonarow G.C., O'Connor C.M., Felker G.M. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010;56(14):1071-1078.

47. Spinale F.G., Zile M.R. Integrating the myocardial matrix into heart failure recognition and management. *Circ. Res.* 2013;113(6):725–738.
48. Al-Sadawi M, Saad M, Ayyadurai P, Shah NN, Bhandari M, Vittorio TJ. Biomarkers in Acute Heart Failure Syndromes: An Update. *Curr Cardiol Rev.* 2022;18(3):e090921196330.
49. Maisel A.S., Daniels L.B. Breathing not properly 10 years later: what we have learned and what we still need to learn. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60(4):277–282.
50. Macheret F., Boerrigter G., McKie P., Costello-Boerrigter L., Lahr B., Heublein D., Sandberg S., Ikeda Y., Cataliotti A., Bailey K., Rodeheffer R., Burnett J.C., Jr Pro-B-type natriuretic peptide(1-108) circulates in the general community: plasma determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57(12):1386–1395.
51. Maisel A.S., Mueller C., Fitzgerald R., Brikhan R., Hiestand B.C., Iqbal N., Clopton P., van Veldhuisen D.J. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13(8):846–851.
52. Maisel A., Mueller C., Nowak R., Peacock W.F., Landsberg J.W., Ponikowski P., Mockel M., Hogan C., Wu A.H., Richards M., Clopton P., Filippatos G.S., Di Somma S., Anand I., Ng L., Daniels L.B., Neath S.X., Christenson R., Potocki M., McCord J., Terracciano G., Kremastinos D., Hartmann O., von Haehling S., Bergmann A., Morgenthaler N.G., Anker S.D. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(19):2062–2076.
53. Potter L.R., Abbey-Hosch S., Dickey D.M. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr. Rev.* 2006;27(1):47–72.
54. Parekh N., Maisel A.S. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function and diastolic heart failure. *Curr. Opin. Cardiol.* 2009;24(2):155–160.

55. Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M., McCord J., Hollander J.E., Duc P., Omland T., Storrow A.B., Abraham W.T., Wu A.H., Clopton P., Steg P.G., Westheim A., Knudsen C.W., Perez A., Kazanegra R., Herrmann H.C., McCullough P.A. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(3):161–167.
56. Januzzi J.L., Jr, Camargo C.A., Anwaruddin S., Baggish A.L., Chen A.A., Krauser D.G., Tung R., Cameron R., Nagurney J.T., Chae C.U., Lloyd-Jones D.M., Brown D.F., Foran-Melanson S., Sluss P.M., Lee-Lewandrowski E., Lewandrowski K.B. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am. J. Cardiol.* 2005;95(8):948–954.
57. Anwaruddin S., Lloyd-Jones D.M., Baggish A., Chen A., Krauser D., Tung R., Chae C., Januzzi J.L., Jr Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(1):91–97.
58. Janda S., Swiston J. Diagnostic accuracy of pleural fluid NT-pro-BNP for pleural effusions of cardiac origin: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2010;10(1):58.
59. Kim H-N., Januzzi J.L., Jr Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation.* 2011;123(18):2015–2019.
60. Di Somma S., Magrini L., Pittoni V., Marino R., Mastrantuono A., Ferri E., Ballarino P., Semplicini A., Bertazzoni G., Carpinteri G., Mulè P., Pazzaglia M., Shah K., Maisel A., Clopton P. In-hospital percentage BNP reduction is highly predictive for adverse events in patients admitted for acute heart failure: the Italian RED Study. *Crit. Care.* 2010;14(3):R116.
61. Araújo J.P., Azevedo A., Lourenço P., Rocha-Gonçalves F., Ferreira A., Bettencourt P. Intraindividual variation of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with stable heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2006;98(9):1248–1250.
62. Moe G.W. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: Anemia, Biomarkers, and Recent Therapeutic Trial Implications. *Can. J. Cardiol.* 2016;32(3):394.

63. Felker G.M., Anstrom K.J., Adams K.F., Ezekowitz J.A., Fiuzat M., Houston-Miller N., Januzzi J.L., Jr, Mark D.B., Piña I.L., Passmore G., Whellan D.J., Yang H., Cooper L.S., Leifer E.S., Desvigne-Nickens P., O'Connor C.M. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(8):713–720.
64. Fonarow G.C., Peacock W.F., Phillips C.O., Givertz M.M., Lopatin M. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(19):1943–1950.
65. Miller W.L., Hartman K.A., Grill D.E., Burnett J.C., Jr, Jaffe A.S. Only large reductions in concentrations of natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) are associated with improved outcome in ambulatory patients with chronic heart failure. *Clin. Chem.* 2009;55(1):78–84.
66. Maisel A.S., McCord J., Nowak R.M., Hollander J.E., Wu A.H., Duc P., Omland T., Storrow A.B., Krishnaswamy P., Abraham W.T., Clopton P., Steg G., Aumont M.C., Westheim A., Knudsen C.W., Perez A., Kamin R., Kazanegra R., Herrmann H.C., McCullough P.A. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41(11):2010–2017.
67. Packer M., McMurray J.J., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., Rouleau J.L., Shi V.C., Solomon S.D., Swedberg K., Zile M., Andersen K., Arango J.L., Arnold J.M., Bělohávek J., Böhm M., Boytsov S., Burgess L.J., Cabrera W., Calvo C., Chen C.H., Dukat A., Duarte Y.C., Erglis A., Fu M., Gomez E., González-Medina A., Hagège A.A., Huang J., Katova T., Kiatchoosakun S., Kim K.S., Kozan Ö., Llamas E.B., Martinez F., Merkely B., Mendoza I., Mosterd A., Negrusz-Kawecka M., Peuhkurinen K., Ramires F.J., Refsgaard J., Rosenthal A., Senni M., Sibulo A.S., Jr, Silva-Cardoso J., Squire I.B., Starling R.C., Teerlink J.R., Vanhaecke J., Vinereanu D., Wong R.C. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54–61.
68. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M.A., Jaarsma T., Køber L.,

- Lip G.Y., Maggioni A.P., Parkhomenko A., Pieske B.M., Popescu B.A., Rønnevik P.K., Rutten F.H., Schwitter J., Seferovic P., Stepinska J., Trindade P.T., Voors A.A., Zannad F., Zeiher A. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the european society of cardiology. developed in collaboration with the heart failure association (hfa) of the esc. *Eur. Heart J.* 2012;33(14):1787–1847.
69. Weintraub N.L., Collins S.P., Pang P.S., Levy P.D., Anderson A.S., Arslanian-Engoren C., Gibler W.B., McCord J.K., Parshall M.B., Francis G.S., Gheorghiade M. Acute heart failure syndromes: emergency department presentation, treatment, and disposition: current approaches and future aims: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122(19):1975–1996.
  70. Heart Failure Society of America Executive summary: HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J. Card. Fail.* 2010;16(6):475–539.
  71. Ghosh N., Haddad H. Atrial natriuretic peptides in heart failure: pathophysiological significance, diagnostic and prognostic value. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2011;89(8):587–591.
  72. Hu Z., Han Z., Huang Y., Sun Y., Li B., Deng A. Diagnostic power of the mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for heart failure patients with dyspnea: a meta-analysis. *Clin. Biochem.* 2012;45(18):1634–1639.
  73. Xu R-Y., Zhu X-F., Yang Y., Ye P. High-sensitive cardiac troponin T. *J. Geriatr. Cardiol.* 2013;10(1):102–109.
  74. Omland T., de Lemos J.A., Sabatine M.S., Christophi C.A., Rice M.M., Jablonski K.A., Tjora S., Domanski M.J., Gersh B.J., Rouleau J.L., Pfeffer M.A., Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(26):2538–2547.
  75. Shionimya H., Koyama S., Tanada Y. Left ventricular end-diastolic pressure and ejection fraction correlate independently with high-sensitivity cardiac troponin-T concentrations in stable heart failure. *J. Cardiol.* 2014;64(6):8–12.

76. Parissis J.T., Papadakis J., Kadoğlu N.P., Varounis C., Psarogiannakopoulos P., Rafouli-Stergiou P., Ikonomidis I., Paraskevaidis I., Dimopoulou I., Zerva A., Dima K., Anastasiou-Nana M., Filippatos G. Prognostic value of high sensitivity troponin T in patients with acutely decompensated heart failure and non-detectable conventional troponin T levels. *Int. J. Cardiol.* 2013;168(4):3609–3612.
77. Ferreira J.P., Santos M., Almeida S., Marques I., Bettencourt P., Carvalho H. High-sensitivity troponin T: a biomarker for diuretic response in decompensated heart failure patients. *Cardiol. Res. Pract.* 2014;2014:269604.
78. Omland T., Røsjø H., Giannitsis E., Agewall S. Troponins in heart failure. *Clin. Chim. Acta.* 2015;443:78–84.
79. Otaki Y., Watanabe T., Kubota I. Heart-type fatty acid-binding protein in cardiovascular disease: a systemic review. *Clin. Chim. Acta.* 2017;474:44–53.
80. Yanagisawa K., Takagi T., Tsukamoto T., Tetsuka T., Tominaga S. Presence of a novel primary response gene ST2L, encoding a product highly similar to the interleukin 1 receptor type 1. *FEBS Lett.* 1993;318(1):83–87.
81. Weinberg E.O., Shimp M., Hurwitz S., Tominaga S., Rouleau J.L., Lee R.T. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation.* 2003;107(5):721–726.
82. Henry-Okafor Q., Collins S.P., Jenkins C.A., Miller K.F., Maron D.J., Naftilan A.J., Weintraub N., Fermann G.J., McPherson J., Menon S., Sawyer D.B., Storrow A.B. Soluble ST2 as a diagnostic and prognostic marker for acute heart failure syndromes. *Open Biomark. J.* 2012;2012(5):1–8.
83. Boisot S., Beede J., Isakson S., Chiu A., Clopton P., Januzzi J., Maisel A.S., Fitzgerald R.L. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J. Card. Fail.* 2008;14(9):732–738.
84. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E., Jr, Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L., Johnson M.R., Kasper E.K., Levy W.C., Masoudi F.A., McBride P.E., McMurray J.J., Mitchell J.E., Peterson P.N., Riegel B., Sam F., Stevenson L.W., Tang W.H., Tsai E.J., Wilkoff B.L. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the

- management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(16):e147–e239.
85. de Boer R.A., Yu L., van Veldhuisen D.J. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2010;7(1):1–8.
  86. van Kimmenade R.R., Januzzi J.L., Jr, Ellinor P.T., Sharma U.C., Bakker J.A., Low A.F., Martinez A., Crijns H.J., MacRae C.A., Menheere P.P., Pinto Y.M. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(6):1217–1224.
  87. Yin Q-S., Shi B., Dong L., Bi L. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. *J. Geriatr. Cardiol.* 2014;11(1):79–82.
  88. de Boer R.A., Lok D.J., Jaarsma T., van der Meer P., Voors A.A., Hillege H.L., van Veldhuisen D.J. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann. Med.* 2011;43(1):60–68.
  89. Kempf T., von Haehling S., Peter T., Allhoff T., Cicoira M., Doehner W., Ponikowski P., Filippatos G.S., Rozentryt P., Drexler H., Anker S.D., Wollert K.C. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50(11):1054–1060.
  90. Bettencourt P., Ferreira-Coimbra J., Rodrigues P., Marques P., Moreira H., Pinto M.J., Guimarães J.T., Lourenço P. Towards a multi-marker prognostic strategy in acute heart failure: a role for GDF-15. *ESC Heart Fail.* 2018;5(6):1017–1022.
  91. Vegter E.L., van der Meer P., Voors A.A. Associations between volume status and circulating microRNAs in acute heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(8):1077–1078.
  92. Kirchhoff C., Habben I., Ivell R., Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol. Reprod.* 1991;45(2):350–357.
  93. de Boer R.A., Cao Q., Postmus D., Damman K., Voors A.A., Jaarsma T., van Veldhuisen D.J., Arnold W.D., Hillege H.L., Silljé H.H. The WAP four-disulfide core

domain protein HE4: a novel biomarker for heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(2):164–169.

94. Liu L.C.Y., Valente M.A.E., Postmus D., O'Connor C.M., Metra M., Dittrich H.C., Ponikowski P., Teerlink J.R., Cotter G., Davison B., Cleland J.G.F., Givertz M.M., Bloomfield D.M., van Veldhuisen D.J., Hillege H.L., van der Meer P., Voors A.A. Identifying subpopulations with distinct response to treatment using plasma biomarkers in acute heart failure: Results from the PROTECT trial: Differential response in acute heart failure. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017;31(3):281–293.
95. Reilly M.P., Lehrke M., Wolfe M.L., Rohatgi A., Lazar M.A., Rader D.J. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation.* 2005;111(7):932–939.
96. McManus D.D., Lyass A., Ingelsson E., Massaro J.M., Meigs J.B., Aragam J., Benjamin E.J., Vasan R.S. Relations of circulating resistin and adiponectin and cardiac structure and function: the Framingham Offspring Study. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(9):1882–1886.
97. Hussain S., Bibi S., Javed Q. Heritability of genetic variants of resistin gene in patients with coronary artery disease: a family-based study. *Clin. Biochem.* 2011;44(8-9):618–622.
98. Daniels L.B., Clopton P., Potocki M., Mueller C., McCord J., Richards M., Hartmann O., Anand I.S., Wu A.H., Nowak R., Peacock W.F., Ponikowski P., Mockel M., Hogan C., Filippatos G.S., Di Somma S., Ng L., Neath S.X., Christenson R., Morgenthaler N.G., Anker S.D., Maisel A.S. Influence of age, race, sex, and body mass index on interpretation of midregional pro atrial natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure: results from the BACH multinational study. *Eur. J. Heart Fail.* 2012;14(1):22–31.
99. Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M., Ichiki Y., Nakamura S., Matsuo H., Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993;192(2):553–560.
100. Potocki M., Breidhardt T., Reichlin T., Morgenthaler N.G., Bergmann A., Noveanu M., Schaub N., Uthoff H., Freidank H., Buser L., Bingisser R., Christ M., Mebazaa A., Mueller C. Midregional pro-adrenomedullin in addition to b-type

natriuretic peptides in the risk stratification of patients with acute dyspnea: an observational study. *Crit. Care.* 2009;13(4):R122.

101. Bahrman P., Bahrman A., Hofner B., Christ M., Achenbach S., Sieber C.C., Bertsch T. Multiple biomarker strategy for improved diagnosis of acute heart failure in older patients presenting to the emergency department. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2015;4(2):137–147.
102. Perez A.L., Grodin J.L., Wu Y., Hernandez A.F., Butler J., Metra M., Felker G.M., Voors A.A., McMurray J.J., Armstrong P.W., Starling R.C., O'Connor C.M., Tang W.H. Increased mortality with elevated plasma endothelin-1 in acute heart failure: an ASCEND-HF biomarker substudy. *Eur. J. Heart Fail.* 2016;18(3):290–297.
103. Vondráková D., Málek F., Ošťádal P., Vránová J., Miroslav P., Schejbalová M., Neužil P. Correlation of NT-proBNP, proANP and novel biomarkers: copeptin and proadrenomedullin with LVEF and NYHA in patients with ischemic CHF, non-ischemic CHF and arterial hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2011;150(3):343–344.
104. Maisel A., Xue Y., Shah K., Mueller C., Nowak R., Peacock W.F., Ponikowski P., Mockel M., Hogan C., Wu A.H., Richards M., Clopton P., Filippatos G.S., Di Somma S., Anand I.S., Ng L., Daniels L.B., Neath S.X., Christenson R., Potocki M., McCord J., Terracciano G., Kremastinos D., Hartmann O., von Haehling S., Bergmann A., Morgenthaler N.G., Anker S.D. 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.
105. Bosselmann H., Egstrup M., Rossing K., Gustafsson I., Gustafsson F., Tonder N., Kistorp C.N., Goetze J.P., Schou M. Prognostic significance of cardiovascular biomarkers and renal dysfunction in outpatients with systolic heart failure: a long term follow-up study. *Int. J. Cardiol.* 2013;170(2):202–207.
106. Yndestad A., Landrø L., Ueland T., Dahl C.P., Flo T.H., Vinge L.E., Espevik T., Frøland S.S., Husberg C., Christensen G., Dickstein K., Kjekshus J., Øie E., Gullestad L., Aukrust P. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *Eur. Heart J.* 2009;30(10):1229–1236.

107. Bardin N., Anfosso F., Massé J.M., Cramer E., Sabatier F., Le Bivic A., Sampol J., Dignat-George F. Identification of CD146 as a component of the endothelial junction involved in the control of cell-cell cohesion. *Blood*. 2001;98(13):3677–3684.
108. Gayat E., Caillard A., Laribi S., Mueller C., Sadoune M., Seronde M.F., Maisel A., Bartunek J., Vanderheyden M., Desutter J., Dendale P., Thomas G., Tavares M., Cohen-Solal A., Samuel J.L., Mebazaa A. Soluble CD146, a new endothelial biomarker of acutely decompensated heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2015;199:241–247.
109. Biomarkers for Heart Failure: An Update for Practitioners of Internal Medicine  
Nicholas Wettersten, MD,<sup>a</sup> Alan S. Maisel, MD<sup>b</sup> <sup>a</sup>Division of Cardiovascular Medicine, University of California, San Diego, La Jolla; <sup>b</sup>Division of Cardiovascular Medicine, Veterans Affairs Medical Center, San Diego, La Jolla, Calif.
110. Maisel A, Neath SX, Landsberg J, et al. Use of Procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnea: Results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail.*
111. Wang W., Zhang X., Ge N., Liu J., Yuan H., Zhang P., Liu W., Wen D. Procalcitonin testing for diagnosis and short-term prognosis in bacterial infection complicated by congestive heart failure: a multicenter analysis of 4,698 cases. *Crit. Care*. 2014;18(1):R4.
112. Demissei B.G., Cleland J.G., O'Connor C.M., Metra M., Ponikowski P., Teerlink J.R., Davison B., Givertz M.M., Bloomfield D.M., Dittrich H., van Veldhuisen D.J., Hillege H.L., Voors A.A., Cotter G. Procalcitonin-based indication of bacterial infection identifies high risk acute heart failure patients. *Int. J. Cardiol.* 2016;204:164–171.
113. Fontes J.A., Rose N.R., Čiháková D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015;74(1):62–68.
114. Kobusiak-Prokopowicz M., Jolda-Mydłowska B., Grzebieniak T., Początek K., Mysiak A. Expression of proinflammatory factors, proangiogenic factors and endostatin in patients with heart failure and different grades of collateral circulation development. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2015;24(6):987–994.

115. Evdokimova V., Tognon C.E., Benatar T., Yang W., Krutikov K., Pollak M., Sorensen P.H., Seth A. IGFBP7 binds to the IGF-1 receptor and blocks its activation by insulin-like growth factors. *Sci. Signal.* 2012;5(255):ra92.
116. Chugh S., Ouzounian M., Lu Z., Mohamed S., Li W., Bousette N., Liu P.P., Gramolini A.O. Pilot study identifying myosin heavy chain 7, desmin, insulin-like growth factor 7, and annexin A2 as circulating biomarkers of human heart failure. *Proteomics.* 2013;13(15):2324–2334.
117. Barroso M.C., Kramer F., Greene S.J., Scheyer D., Köhler T., Karoff M., Seyfarth M., Gheorghiade M., Dinh W. Serum insulin-like growth factor-1 and its binding protein-7: potential novel biomarkers for heart failure with preserved ejection fraction. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016;16(1):199.
118. Schanz M., Shi J., Wasser C., Alscher M.D., Kimmel M. Urinary [TIMP-2] × [IGFBP7] for risk prediction of acute kidney injury in decompensated heart failure. *Clin. Cardiol.* 2017;40(7):485–491.
119. Altay H., Colkesen Y. Parathyroid hormone and heart failure: novel biomarker strategy. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2013;13(1):100–104.
120. Meng F., Wang W., Ma J., Lin B. Parathyroid hormone and risk of heart failure in the general population: A meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(40):e4810.
121. Suzuki S., Takeishi Y., Niizeki T., Koyama Y., Kitahara T., Sasaki T., Sagara M., Kubota I. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am. Heart J.* 2008;155(1):75–81.
122. Tang W.H., Katz R., Brennan M.L., Aviles R.J., Tracy R.P., Psaty B.M., Hazen S.L. Usefulness of myeloperoxidase levels in healthy elderly subjects to predict risk of developing heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2009;103(9):1269–1274.
123. Buralli S., Dini F.L., Ballo P., Conti U., Fontanive P., Duranti E., Metelli M.R., Marzilli M., Taddei S. Circulating matrix metalloproteinase-3 and metalloproteinase-9 and tissue Doppler measures of diastolic dysfunction to risk stratify patients with systolic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2010;105(6):853–856.

124. Frantz S., Störk S., Michels K., Eigenthaler M., Ertl G., Bauersachs J., Angermann C.E. Tissue inhibitor of metalloproteinases levels in patients with chronic heart failure: an independent predictor of mortality. *Eur. J. Heart Fail.* 2008;10(4):388–395.
125. Yu D., Cai Y., Zhou W., Sheng J., Xu Z. The potential of angiogenin as a serum biomarker for diseases: Systematic review and meta-analysis. *Dis. Markers.* 2018;2018:1984718.
126. Jiang H., Zhang L., Yu Y., Liu M., Jin X., Zhang P., Yu P., Zhang S., Zhu H., Chen R., Zou Y., Ge J. A pilot study of angiogenin in heart failure with preserved ejection fraction: a novel potential biomarker for diagnosis and prognosis? *J. Cell. Mol. Med.* 2014;18(11):2189–2197.
127. Legrand M., Mebazaa A., Ronco C., Januzzi J.L., Jr, Marcellin P., Castera L. When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome. *Crit. Care Med.* 2014;42(9):2109–2117.
128. Manzano-Fernández S., Januzzi J.L., Jr, Boronat-Garcia M., Bonaque-González J.C., Truong Q.A., Pastor-Pérez F.J., Muñoz-Esparza C., Pastor P., Albaladejo-Otón M.D., Casas T., Valdés M., Pascual-Figal D.A.  $\beta$ -trace protein and cystatin C as predictors of long-term outcomes in patients with acute heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57(7):849–858.
129. Inker L.A., Schmid C.H., Tighiouart H., Eckfeldt J.H., Feldman H.I., Greene T., Kusek J.W., Manzi J., Van Lente F., Zhang Y.L., Coresh J., Levey A.S. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(1):20–29.
130. Rocha B.M.L., Cunha G.J.L., Menezes Falcão L.F. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(7):782–793.
131. Groenveld H.F., Januzzi J.L., Damman K., van Wijngaarden J., Hillege H.L., van Veldhuisen D.J., van der Meer P. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52(10):818–827.
132. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E., Jr, Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M.,

- Lindenfeld J., Masoudi F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 accf/aha guideline for the management of heart failure: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of america. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70(6):776–803.
133. Tromp J., Khan M.A., Klip I.T., Meyer S., de Boer R.A., Jaarsma T., Hillege H., van Veldhuisen D.J., van der Meer P., Voors A.A. Biomarker profiles in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(4):e003989.
134. Meijers W.C., van der Velde A.R., de Boer R.A. Biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Neth. Heart J.* 2016;24(4):252–258.
135. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation.* 2007 Feb 27;115(8):949-52.

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ**  
**ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**  
**<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>**