



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Φίλιππος ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ



Διδακτορική Διατριβή

«Διερεύνηση βιοδεικτών επί των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια»

υπό

ΧΡΗΣΤΟΥ Α. ΖΙΒΛΑ

Καρδιολόγου

Σε συνεργασία με:

Α Καρδιολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου

Νίκαιας – Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

&

Τομέα Καρδιάς – Αγγείων, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών

(ΙΒΕΑΑ)

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2018

© 2018 ΧΡΗΣΤΟΣ Α. ΖΙΒΛΑΣ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (3^η/03-04-2013 ΓΣΕΕΣ):

- 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)** **Φίλιππος Τρυποσκιάδης**
Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού
Νοσοκομείου Λάρισας
- 2^{ος} Εξεταστής** **Ιωάννης Σκουλαρίγκης**
Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου
Λάρισας
- 3^{ος} Εξεταστής** **Γρηγόριος Γιαμούζης**
Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικού Τμήματος
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακού
Νοσοκομείου Λάρισας
- 4^{ος} Εξεταστής** **Σπυρίδων Ποταμιανός**
Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Γαστρεντερολογική Κλινική Πανεπιστημιακού
Νοσοκομείου Λάρισας
- 5^{ος} Εξεταστής** **Ιωάννης Στεφανίδης**
Πρόεδρος του Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας Ιατρικού Τμήματος
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού
Νοσοκομείου Λάρισας
- 6^{ος} Εξεταστής** **Κωνσταντίνος Μακαρίτσης**
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικού Τμήματος
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού
Νοσοκομείου Λάρισας
- 7^{ος} Εξεταστής** **Ευτέρπη Ζαφειρίου**
Επίκουρος Καθηγήτρια Δερματολογίας Ιατρικού Τμήματος
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Δερματολογική Κλινική Πανεπιστημιακού
Νοσοκομείου Λάρισας

Στους γονείς μου Αντρέα και Άννα

Στη σύζυγό μου Σοφία

Στη μικρή μου κόρη Άρτεμις

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

- Στον καθηγητή μου κ. Διονύσιο Κόκκινο, Διευθυντή Τομέα Καρδίας Αγγείων Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών και Ομότιμο Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ο οποίος με ενέπνευσε ως φοιτητή της ιατρικής για να ακολουθήσω την ειδικότητα της καρδιολογίας και μετέπειτα ως ιατρό. Χωρίς την πολύτιμη βοήθειά του αυτή η διατριβή δε θα είχε αρχίσει και δεν θα είχε τελεσφορήσει.
- Στον καθηγητή κ. Φίλιππο Τρυποσκιάδη, Καθηγητή Καρδιολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Διευθυντή Καρδιολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, για την πολύτιμη καθοδήγηση, βοήθεια και στήριξη, ακόμη και όταν βρέθηκα στην Αγγλία για μόνιμη εργασία.
- Στον κ. Ευάγγελο Παπαστεριάδη, τ. Διευθυντή 1^{ης} Καρδιολογικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας – Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων», ο οποίος συνέβαλε στο μέγιστο βαθμό ώστε η μελέτη αυτή να έλθει εις πέρας.
- Στον κύριο Στέλιο Ψαρρά, Ειδικό Λειτουργικό Επιστήμονα Β', Τομέας Ιστολογίας, Κέντρο Βασικής Έρευνας Ι, Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, με τη βοήθεια του οποίου έγιναν οι μετρήσεις των υπό μελέτη βιοδεικτών.
- Στον κ. Παναγιώτη Πετζερίδη, Διευθυντή του Αιμοδυναμικού Εργαστηρίου και τ. Διευθυντή 1ης Καρδιολογικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας – Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων», ο οποίος με βοήθησε στο να ξεπεραστούν όποια εμπόδια προέκυψαν κατά τη διεκπεραίωση της διατριβής.

- Στο προσωπικό του Βιοχημικού Εργαστηρίου του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας – Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων», και ιδιαίτερα στην κα Ελένη Φωτιάδου-Παππά, Συντονίστρια Διευθύντρια Ανοσολογικού τμήματος του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας – Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων», για την υποστήριξή τους στην επεξεργασία και αποθήκευση των δειγμάτων ορού.
- Στην κ. Ανθή Σίμου, υπεύθυνη της Γραμματείας του Καρδιολογικού τμήματος της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την αμέριστη συμπαράσταση και βοήθεια.

ΧΡΗΣΤΟΣ Α. ΖΙΒΛΑΣ

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

- Γεννήθηκα στη Αθήνα τον Απρίλη του 1979. Το 1997 τελείωσα το Λύκειο με βαθμό 18 2/11.
- Το 1997 εισήχθη στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, από όπου αποφοίτησα το 2003, με βαθμό Λίαν Καλώς.
- Από τον Μάρτη έως τον Μάιο 2004, κλινικός παρατηρητής (clinical attachment) στην Α Παθολογική Κλινική του Λαϊκού Νοσοκομείου Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστημίου Αθηνών (Καθηγητής Γεράσιμος Πάγκαλης) .
- Από τον Μάιο 2004 έως τον Μάιο 2005, στρατιωτική θητεία ως οπλίτης ιατρός (Άρτα, Σάμος, Ναύπλιο).
- Υποχρεωτική Υπηρεσία Υπαιθρου στο άγονο Π.Ι. Τετρακόμου, Κέντρο Υγείας Βουργαρελίου, και στην Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Άρτας, από τον Μάρτη 2006 μέχρι τον Δεκέμβρη 2007.
- Ειδικότητα Παθολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Σπάρτης από τον Μάιο 2008 έως τον Φεβρουάριο 2010.
- Ειδικότητα Καρδιολογίας, Α Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας – Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων», από τον Ιούνιο 2010 έως τον Ιούνιο 2014.
- Πιστοποίηση στο Διαθωρακικό Υπερηχογράφημα Ενηλίκων της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιαγγειακής Απεικόνισης (European Association of Cardiovascular Imaging), Δεκέμβριος 2013.

- Απόκτηση τίτλου Ειδικότητας της Καρδιολογίας: Περιφέρεια Αττικής, τον Οκτώβριο του 2014.
- Απόκτηση Ευρωπαϊκού Διπλώματος Καρδιολογίας, Νοέμβριος 2014.
- Specialist Registrar in Cardiology, Queen Alexandra Hospital – Portsmouth Hospitals NHS Trust, United Kingdom, από τον Απρίλη 2015 έως τον Οκτώβριο 2015.
- Πιστοποίηση στο Διοισοφάγειο Υπερηχογράφημα Ενηλίκων της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιαγγειακής Απεικόνισης (European Association of Cardiovascular Imaging), Ιανουάριος 2016.
- Από τον Οκτώβριο 2015 έως σήμερα εργάζομαι ως Specialty Doctor in Cardiology, στο Great Western Hospital – Great Western Hospitals NHS Trust, Swindon, United Kingdom.

Επιστημονική Δραστηριότητα

- Αξιολογητής (Reviewer) στα εξής περιοδικά:
 1. American Heart Journal.
 2. Open Access Journal of Cardiology.
 3. Journal of Cardiovascular Medicine.
- Συντάκτης (Editor) στο περιοδικό Open Access Journal of Cardiology, Medwin Publishers.
- Συγγραφή 10 άρθρων σε Ελληνικά και Ξένα περιοδικά.

- Συγγραφή του κεφαλαίου ‘**Laboratory Variables and Biochemical Markers**’ στο βιβλίο ‘**Frontiers in Heart Failure: Clinical Issues, 1st ed. Bentham eBooks; 2016**’ του κ. Γεωργούλια Παναγιώτη, Αναπληρωτή Καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
- Συμμετοχή σε πάνω από 15 Ελληνικά και Διεθνή συνέδρια, συμπεριλαμβανομένων του ESC Congress 2012, ESC Heart Failure Congress 2014 και του EuroEcho Congress 2017.
- Μέλος:
 1. European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), από το 2011.
 2. European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), silver membership, από το 2012.
 3. Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), από το 2013.
 4. European Heart Failure Association (HFA), από το 2015.
 5. Associate Member of the Royal College of Physicians, από το 2015.

Δημοσιεύσεις από τα αποτελέσματα της διατριβής

- C Zivlas, A Stefanidis, F Triposkiadis, K Kostopoulos, P Margos, A Kotsakis, J Skoularigis, G Giamouzis, A Kranidis, DV Cokkinos. **Predictive biomarkers for functional status and quality of life in heart failure patients with severely impaired left ventricular systolic function.** Eur J Heart Fail 2014; 16 (Suppl 2): 172-3. (Poster presentation at the ESC Heart Failure 2014 Congress)
- Χ. Ζίβλας, Φ. Τρυποσκιιάδης, Σ. Ψαρράς, Α. Στεφανίδης, Α. Καπελούζου, Σ. Χρυσανθόπουλος, Κ. Καρπουζή, Γ. Γιαμούζης, Ι. Σκουλαρίγκης, Κ. Κωστόπουλος, Π. Πεντζερίδης, Α. Κρανίδης, Δ. Κόκκινος. **Νεώτεροι Βιοδείκτες στην Καρδιακή Ανεπάρκεια με πολύ χαμηλό κλάσμα εξώθησης.** Προφορική Ανακοίνωση στο 16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 30 Ιανουαρίου – 1 Φεβρουαρίου 2015, Αθήνα.
- Zivlas C, Triposkiadis F, Psarras S, Giamouzis G, Skoularigis I, Chryssanthopoulos S, Kapelouzou A, Ramcharitar S, Barnes E, Papasteriadis E, Cokkinos D. **Left atrial volume index in patients with heart failure and severely impaired left ventricular systolic function: the role of established echocardiographic parameters, circulating cystatin C and galectin-3.** Ther Adv Cardiovasc Dis 2017; 11: 283-295. Epub 2017 Aug 22.
- C. Zivlas, F. Triposkiadis, S. Psarras, A. Kapelouzou, S. Chryssanthopoulos, G. Giamouzis, J. Skoularigis, E. Papasteriadis, D. Cokkinos. **Determinants of inter- and intra-ventricular dyssynchrony, as assessed by QRS duration on surface electrocardiogram, in heart failure patients with severely impaired systolic**

function. European Heart Journal Supplements (2017) 18 (Supplement 3), iii323
(Poster presentation at the EuroEcho 2017 Congress)

- Zivlas C, Triposkiadis F, Psarras S, Giamouzis G, Skoularigis I, Chryssanthopoulos S, Kapelouzou A, Ramcharitar S, Barnes E, Papasteriadis E, Cokkinos D. **Cystatin C and galectin-3 as therapeutic targets in heart failure.** Ther Adv Cardiovasc Dis 2018; 12: 233-235. Epub 2018 May 31.

Αναφορές άλλων δημοσιεύσεων στις δημοσιεύσεις της διατριβής

- Pérez-Calvo J, Rubio-Gracia J, Josa-Laorden C. **Letter to the Editor regarding the article 'Left atrial volume index in patients with heart failure and severely impaired left ventricular systolic function: the role of established echocardiographic parameters, circulating cystatin C and galectin-3' by Zivlas et al. (2017).** Ther Adv Cardiovasc Dis 2018; 12: 175-176. Epub 2018 Feb 8.
- Hohendanner F, Messroghli D, Bode D, Blaschke F, Parwani A, Boldt LH, Heinzl FR. **Atrial remodelling in heart failure: recent developments and relevance for heart failure with preserved ejection fraction.** ESC Heart Fail 2018; 5: 211-221. Epub 2018 Feb 19.
- Tsikitis M, Galata Z, Mavroidis M, Psarras S, Capetanaki Y. **Intermediate filaments in cardiomyopathy.** Biophys Rev 2018; 10: 1007-1031. Epub 2018 Jul 19.

**«Διερεύνηση βιοδεικτών επί των ασθενών με καρδιακή
ανεπάρκεια»**

ΧΡΗΣΤΟΣ Α. ΖΙΒΛΑΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Φίλιππος Τρυποσκιάδης**, Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. (Επιβλέπων)
2. **Ιωάννης Σκουλαρίγκης**, Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.
3. **Γρηγόριος Γιαμούζης**, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

Η παρούσα μελέτη χρηματοδοτήθηκε από την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία (Αριθμός Υποτροφίας 19/07/2011).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Η πρόγνωση και η εξελικτική πορεία του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) μελετάται τα τελευταία έτη με τη βοήθεια εξειδικευμένων βιοδεικτών (ΒΔ).

Σκοπός. Να αξιολογηθεί η προγνωστική αξία απλών και νεότερων ΒΔ που λαμβάνονται με απλή αιμοληψία από ασθενείς με συστολική ΚΑ, και να συσχετιστούν τα επίπεδα και οι μεταβολές τους με το κλινικό στάδιο, την ποιότητα ζωής, τη δοκιμασία βάρδιας 6 λεπτών (6ΛΔΒ), τα ηλεκτροκαρδιογραφικά (ΗΚΓ) και ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα.

Μέθοδος. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 61 ασθενείς (49 άνδρες και 12 γυναίκες) που νοσηλεύθηκαν στην 1^η Καρδιολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας – Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων», με συμπτώματα ΚΑ και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 35\%$. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 1 έτος. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 3 και άνω, πρωτογενή ηπατική ανεπάρκεια, αυτοάνοσα νοσήματα, νεοπλασίες, συγγενής καρδιοπάθεια και σοβαρού βαθμού βαλβιδοπάθειες, εκτός της σοβαρής λειτουργικής ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας. Οι νέοι ΒΔ που μελετήθηκαν ήταν το αμινοτελικό άκρο του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP), η γκαλεκτίνη-3 (Gal-3), η κυστατίνη C (CysC), ο διαλυτός υποδοχέας της ιντερλευκίνης-33 (soluble suppression of tumorigenicity 2 - sST2), ο αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-15 (GDF-15), η προλακτίνη, η οστεοποντίνη, η ιντερλευκίνη-1β και η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Επίσης, μελετήθηκε η προγνωστική αξία απλών ΒΔ, όπως είναι το ουρικό οξύ, οι λιποπρωτεΐνες και η ελεύθερη τριωδοθυρονίνη (fT3). Οι μετρήσεις των νέων ΒΔ έγιναν στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ως τιμή $p < 0.05$.

Αποτελέσματα. Το αρχικό κλινικό στάδιο ΚΑ κατά New York Heart Association (NYHA) συσχετίστηκε σε σημαντικό βαθμό με το NT-proBNP ($p < 0.0001$), τον GDF-15 ($p = 0.005$), την ολική χοληστερόλη ($p = 0.014$), την πυροσταφυλική τρανσαμινάση SGPT ($p = 0.009$),

και το ουρικό οξύ ($p = 0.024$). Σημαντικοί καθοριστικοί ΒΔ για τη 6ΛΔΒ αποδείχθηκαν οι: ολική χοληστερόλη ($p < 0.001$), λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας LDL ($p = 0.006$), λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας HDL ($p = 0.008$), οξαλοξική τρανσαμινάση (SGOT) ($p = 0.028$), NT-proBNP ($p = 0.001$), sST2 ($p = 0.009$), GDF-15 ($p = 0.03$) και Gal-3 ($p = 0.016$). Μεγαλύτερη διάταση αριστερής κοιλίας και χαμηλότερη fT3 συνδυάστηκαν με πιο διευρυσμένο QRS διάστημα στο ΗΚΓ ($p < 0.05$). Επιπλέον, ο όγκος του αριστερού κόλπου συσχετίστηκε με σοβαρότερη ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας ($p = 0.032$), υψηλότερα επίπεδα CysC ($p = 0.019$) και υψηλότερη συστολική πίεση δεξιάς κοιλίας ($p = 0.038$) κατά τη σταδιακή πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση. Υψηλότερα επίπεδα NT-proBNP (>819.4 pg/ml), sST2 (>3.923 ng/ml), Gal-3 (>10.8 ng/ml) και GDF-15 (>2506.35 pg/ml) συσχετίστηκαν με χειρότερη επιβίωση στο 1 έτος, ακόμη και μετά από προσαρμογή για ηλικία, φύλο, κάθαρση κρεατινίνης, ύπαρξη στεφανιαίας νόσου και διαβήτη. Η προσθήκη του sST2, της Gal-3 και του GDF-15 στο μοντέλο βελτίωσε την προγνωστική ικανότητα του NT-proBNP.

Συμπεράσματα. Νέοι ΒΔ συσχετίζονται με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, το λειτουργικό στάδιο, και μπορούν να προσθέσουν περαιτέρω πληροφορίες για την πρόγνωση ασθενών με συστολική ΚΑ.

Λέξεις – κλειδιά: καρδιακή ανεπάρκεια, βιοδείκτης, πρόγνωση, αριστερός κόλπος, δοκιμασία βάρδιας 6 λεπτών, αμινοτελικό άκρο του πρόδρομου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου, γκαλεκτίνη-3, κυστατίνη C, soluble suppression of tumorigenicity 2, αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-15, προλακτίνη, οστεοποντίνη, ιντερλευκίνη-1β.

ABSTRACT

Christos Zivlas: Investigation of biomarkers in heart failure patients.

(Under the supervision of Filippos Triposkiadis Professor of Cardiology).

Background. The prognosis and progression of heart failure (HF) is studied in the recent years with the use of specific biomarkers (BMRs).

Aim. To assess the prognostic value of simple and novel BMRs which are measured in the blood of patients with systolic HF, and to correlate their levels and fluctuations with the clinical status, quality of life, 6-minute walking test (6MWT), electrocardiographic (ECG) and echocardiographic findings.

Methods. 61 patients (49 men) who were hospitalized in the 1st Cardiology department of the General Hospital in Nikea – Piraeus ‘St. Panteleimon’, with symptoms of HF and left ventricular (LV) ejection fraction $\leq 35\%$ were enrolled in this study. Patients were followed up for 1 year. Exclusion criteria were renal disease worse than stage 3, primary liver disease, autoimmune disease, cancer, congenital heart disease and severe valvular heart disease other than severe functional mitral regurgitation. The novel BMRs studied were: N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), galectin-3 (Gal-3), cystatin C (CysC), soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2), growth-differentiation factor-15 (GDF-15), prolactin, osteopontin, interleukin-1 β and high sensitivity C-reactive protein. Moreover, the prognostic value of simple BMRs, such as uric acid, lipoproteins, and free triiodothyronine (fT3) was also investigated. Measurements of novel BMRs were conducted in the Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens. P-value < 0.05 was considered significant.

Results. Baseline New York Heart Association (NYHA) clinical status of HF was significantly correlated with NT-proBNP ($p < 0.0001$), GDF-15 ($p = 0.005$), total cholesterol ($p = 0.014$), alanine aminotransferase (SGPT) ($p = 0.009$), and uric acid ($p = 0.024$). Significant predictors of 6MWT proven were: total cholesterol ($p < 0.001$), low density lipoprotein (LDL) ($p = 0.006$), high density lipoprotein (HDL) ($p = 0.008$), aspartate aminotransferase (SGOT) ($p = 0.028$), NT-proBNP ($p = 0.001$), sST2 ($p = 0.009$), GDF-15 ($p = 0.03$) and Gal-3 ($p = 0.016$). Greater dilatation of LV and lower fT3 were correlated with wider QRS interval on the ECG ($p < 0.05$). Furthermore, left atrial volume was associated with worse mitral regurgitation ($p = 0.032$), higher level of CysC ($p = 0.019$) and higher right ventricular systolic pressure ($p = 0.038$) in stepwise multiple linear regression analysis. Higher levels of NT-proBNP (>819.4 pg/ml), sST2 (>3.923 ng/ml), Gal-3 (>10.8 ng/ml) και GDF-15 (>2506.35 pg/ml) predicted worse 1-year survival, even after adjustment for age, sex, creatinine clearance, presence of coronary artery disease and diabetes. The addition of sST2, Gal-3 and GDF-15 in the model, improved the predictive value of NT-proBNP alone.

Conclusions. Novel BMRs are associated with symptoms' severity, functional status, and may add additional information for prognosis of patients with systolic HF.

Key Words: heart failure, biomarker, prognosis, left atrium, 6-minute walk test, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, cystatin C, soluble suppression of tumorigenicity 2, growth-differentiation factor-15, prolactin, osteopontin, interleukin-1 β .

Πίνακας Περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	13
ABSTRACT	15
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	17

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ	21
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ	23
ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ – ΟΡΙΣΜΟΣ	25

ΑΠΛΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

1. Αιματοκρίτης και Εύρος Κατανομής των Ερυθρών Αιμοσφαιρίων (RDW).....	28
2. Ηπατικά Ένζυμα.....	29
3. Ουρικό οξύ.....	30
4. Ολική χοληστερόλη και λιποπρωτεΐνες.....	31
5. Κρεατινίνη και Κάθαρση κρεατινίνης.....	32
6. Θυρεοειδικές ορμόνες.....	34

ΝΕΩΤΕΡΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

1. Αμινοτελικό άκρο του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP).....	38
2. Γκαλεκτίνη-3.....	44
3. Κυστατίνη C.....	49
4. Διαλυτός υποδοχέας της ιντερλευκίνης-33 (Soluble suppression of tumorigenicity 2 - sST2).....	51

5. Αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-15 (GDF-15).....	56
6. Προλακτίνη.....	60
7. Οστεοποντίνη.....	61
8. Ιντερλευκίνη-1β.....	64
9. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη.....	70
ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΒΑΔΙΣΗΣ 6 ΛΕΠΤΩΝ.....	74
ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	78
ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΜΙΝΕΣΟΤΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ	
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	81
ΗΧΩΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	
1. Αριστερός κόλπος.....	83
2. Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.....	87
3. Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας.....	90
 ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	97
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	97
1. Αιματολογικές και Βιοχημικές Εξετάσεις.....	98
2. Ηλεκτροκαρδιογράφημα.....	99
3. Ηχωκαρδιογράφημα.....	100
4. Δοκιμασία βάρδιας 6 λεπτών.....	103
5. Νεώτεροι βιοδείκτες.....	103
6. Παρακολούθηση στο πρώτο έτος.....	104
7. Στατιστική ανάλυση.....	105

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Δημογραφικά δεδομένα, κλινικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακά αποτελέσματα.....	107
2. Συσχετίσεις με το λειτουργικό στάδιο κατά NYHA.....	111
3. Παράγοντες καθορισμού της δοκιμασίας βάρδισης 6 λεπτών.....	118
4. Παράγοντες καθορισμού του όγκου του αριστερού κόλπου.....	130
5. Παράγοντες καθορισμού της διάρκειας του QRS διαστήματος.....	134
6. Καθοριστικοί παράγοντες επιβίωσης 1 έτους.....	143
7. Καθοριστικοί παράγοντες επανανοσηλείας στο 1 έτος.....	162
8. Παράγοντες σχετιζόμενοι με ανάστροφη διαμόρφωση αριστερής κοιλίας.....	170
9. Συσχετίσεις μεταξύ των βιοδεικτών.....	175

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

1. Επί των συσχετίσεων με το λειτουργικό στάδιο κατά NYHA.....	184
2. Επί των παραγόντων καθορισμού της δοκιμασίας βάρδισης 6 λεπτών.....	185
3. Επί των παραγόντων καθορισμού του όγκου του αριστερού κόλπου.....	188
4. Επί των παραγόντων καθορισμού της διάρκειας του QRS διαστήματος.....	190
5. Επί των καθοριστικών παραγόντων επιβίωσης 1 έτους και επανανοσηλείας στο 1 έτος.....	192
6. Επί των παραγόντων σχετιζόμενων με την ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας.....	193
7. Επί των συσχετίσεων μεταξύ των βιοδεικτών.....	195

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	196
-------------------------------------	------------

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	197
--------------------------	------------

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	199
--------------------------	------------

ΓΕΝΙΚΟ

ΜΕΡΟΣ

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

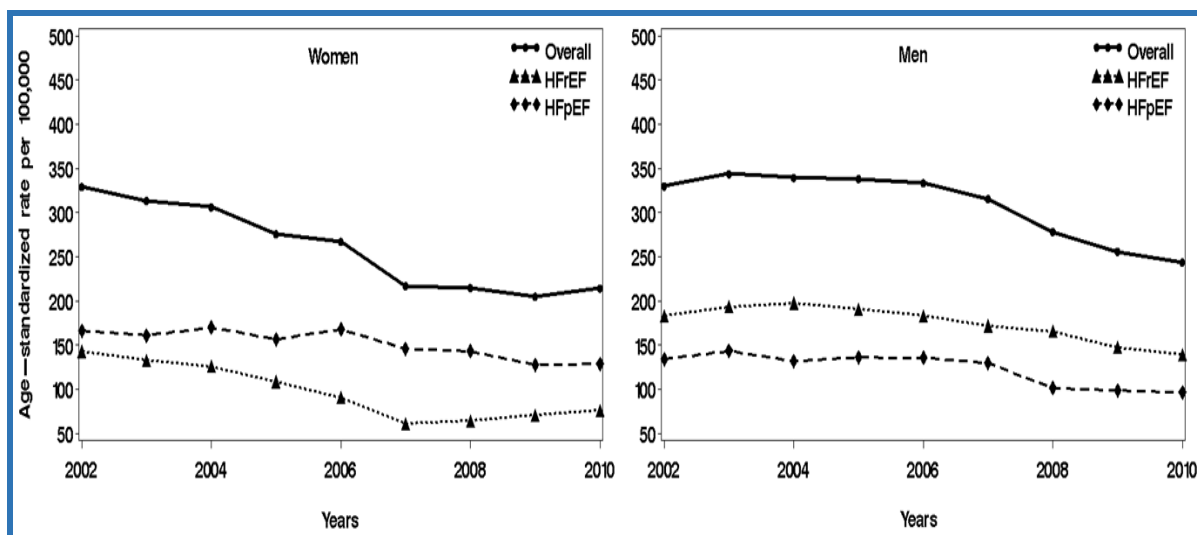
6ΛΑΒ:	Δοκιμασία Βάδισης 6 Λεπτών
ACEi:	Αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της Αγγειοτενσίνης
ARB:	Αναστολέας τύπου 1 υποδοχέων Αγγειοτενσίνης II
CRP:	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CRT-D:	Cardiac Resynchronisation Therapy – Defibrillator
CRT-P:	Cardiac Resynchronisation Therapy – Pacemaker
CysC:	Κυστατίνη C
eGFR:	Εκτιμώμενη Κάθαρση Κρεατινίνης
EWDT:	Χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E
ft3:	Ελεύθερη Τριϊωδοθυρονίνη
Gal-3:	Γκαλεκτίνη-3
GDF-15:	Αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-15
HDL:	Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
hsCRP:	Υψηλής Ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
IL:	Ιντερλευκίνη
IL-1β:	Ιντερλευκίνη-1β
IVST:	Πάχος του μεσοκοιλιακού τοιχώματος
LAV:	Όγκος αριστερού κόλπου
LAVi:	Δείκτης όγκου αριστερού κόλπου
LBBB:	Αριστερός σκελικός αποκλεισμός
LDL:	Λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας
LV Mass index:	Δείκτης Μάζας Αριστερής Κοιλίας
LV Mass:	Μάζα Αριστερής Κοιλίας
LVEDD:	Τελοδιαστολική Διάμετρος Αριστερής Κοιλίας
LVEDV:	Τελοδιαστολικός Όγκος Αριστερής Κοιλίας
LVESD:	Τελοσυστολική Διάμετρος Αριστερής Κοιλίας
LVESV:	Τελοσυστολικός Όγκος Αριστερής Κοιλίας
MRV:	Όγκος Ανεπάρκειας Μιτροειδούς Βαλβίδας
NT-proBNP:	Αμινοτελικό άκρο του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου
NYHA:	New York Heart Association
OPN:	Οστεοποντίνη
PISA:	Εγγύς επιφανείας ίσων ταχυτήτων
PRL:	Προλακτίνη
PWT:	Πάχος του οπίσθιου τοιχώματος
RBBB:	Δεξιός σκελικός αποκλεισμός
RDW:	Εύρος Κατανομής των Ερυθρών Αιμοσφαιρίων
RVSP:	Συστολική πίεση δεξιάς κοιλίας,
SGOT:	Οξαλοξική τρανσαμινάση
SGPT:	Πυροσταφυλική τρανσαμινάση
sST2:	Διαλυτός υποδοχέας της ιντερλευκίνης-33
SV:	Δραστικός Όγκος Παλμού
SVi:	Δείκτης Δραστικού Όγκου Παλμού
Th1:	T1 βοηθητικά κύτταρα

Th2:	T2 βοηθητικά λεμφοκύτταρα
TNFa:	Παράγοντας νέκρωσης όγκου-α
ΒΔ:	Βιοδείκτης
EMKA:	Το ερωτηματολόγιο Μινεσότα για τους ασθενείς με ΚΑ (The Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire)
ΗΚΓ:	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ΚΑ:	Καρδιακή Ανεπάρκεια
ΚΑΔΚΕ:	Καρδιακή Ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης
ΚΑΕΚΕ:	Καρδιακή Ανεπάρκεια με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης
ΚΕΑΚ:	Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας
ΛΑΜΒ:	Λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας
ΧΝΑ:	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

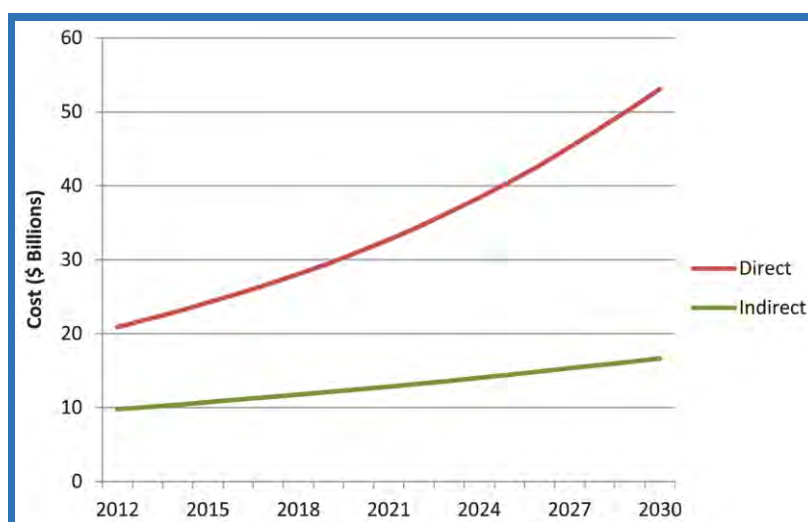
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Πάνω από 5.8 εκατομμύρια ασθενείς στις Η.Π.Α. και 23 εκατομμύρια ασθενείς παγκοσμίως πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ). Ως εκ τούτου, η ΚΑ έχει χαρακτηριστεί μείζον θέμα δημόσιας υγείας.^{1,2} Από το 1970 έως το 1990, μια δραματική αύξηση του επιπολασμού της ΚΑ παρατηρήθηκε, λαμβάνοντας χαρακτηριστικά επιδημίας.³⁻⁷ Κύριες αιτίες για το γεγονός αυτό αποτέλεσαν η γήρανση του πληθυσμού και η πρόοδος στην αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.⁸ Στις ανεπτυγμένες χώρες ο επιπολασμός της ΚΑ είναι 1-2%, και εάν επικεντρωθούμε στον πληθυσμό >70 έτη ηλικίας, ο επιπολασμός αυξάνεται >10%.⁹⁻¹² Στην ηλικία των 55 ετών, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΚΑ είναι 33% για τους άνδρες και 28% για τις γυναίκες.¹¹ Πιο πρόσφατα δεδομένα για την προηγούμενη δεκαετία δείχνουν μια αλλαγή στην επιδημιολογία της ΚΑ. Πιο συγκεκριμένα, η επίπτωση τόσο της ΚΑ με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑΕΚΕ), όσο και της ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑΔΚΕ), φαίνεται να μειώνεται (Γράφημα 1).^{13,14} Επιπλέον, παρατηρείται μια τάση της επίπτωσης προς την ΚΑΔΚΕ, για την οποία συγκεκριμένη θεραπεία απουσιάζει.^{13,15} Η αλλαγή αυτή στην επιδημιολογία έχει επέλθει κυρίως λόγω της μείωσης της επίπτωσης εμφράγματος του μυοκαρδίου, έγκαιρης επαναιμάτωσης, καθώς και βελτίωσης στη θεραπεία της υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη.¹⁶⁻¹⁹ Παρόλη την πρόοδο στη θεραπεία της ΚΑ, η θνητότητα παραμένει υψηλή, με περίπου 50% των ασθενών να πεθαίνουν μέσα στα 5 έτη από τη διάγνωση.^{20,21} Εκτός αυτού, οι επανεισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω απορρυθμίσιας της ΚΑ επιβαρύνουν σημαντικά τόσο την ποιότητα ζωής των ασθενών, όπως και τα συστήματα υγείας. Ασθενείς που επανεισάγονται στο νοσοκομείο έχουν χειρότερη πρόγνωση, ενώ 25% από αυτούς θα επανεισαχθούν μετά από 1 μήνα.^{22,23} Το κόστος για ΚΑ στις Η.Π.Α το έτος 2012 υπερέβηκε τα 30 δισεκατομμύρια δολάρια και αναμένεται να αυξηθεί σε άνω των 53 δισεκατομμυρίων το 2030 (Γράφημα 2).²⁴

Γράφημα 1. Χρονικές τάσεις ανά φύλο, στην επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ), συνολικά και σε σχέση με τον τύπο της ΚΑ (ΚΑΕΚΕ – ΗFrEF έναντι ΚΑΔΚΕ – ΗFrEF) στο Olmsted County της Μινεσότα, από το 2000 μέχρι το 2010. Τροποποιημένο από Gerber Y et al. (JAMA Intern Med 2015)



Γράφημα 2. Προβλεπόμενη αύξηση σε άμεσες και έμμεσες δαπάνες εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας από το 2012 έως το 2030. Οι άμεσες δαπάνες αναμένονται να αυξηθούν με γρηγορότερο ρυθμό σε σχέση με τις έμμεσες, λόγω μειωμένης παραγωγικότητας των ασθενών και πρόωμης θνητότητας. Τροποποιημένο από Heidenreich PA et al. (Circ Heart Fail. 2013)



Για τους παραπάνω λόγους η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης, θεραπείας και παρακολούθησης των ασθενών με ΚΑ είναι εμφανής. Νεώτεροι βιοδείκτες παίζουν σημαντικό ρόλο προς αυτήν την κατεύθυνση.

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ – ΟΡΙΣΜΟΙ - ΤΥΠΟΙ

Ο όρος βιοδείκτης (ΒΔ) εισήχθει το 1989 ως όρος στον Κατάλογο Ιατρικής Ορολογίας (Medical Subject Heading - MeSH): ‘μετρήσιμη και ποσοτικοποιήσιμη βιολογική παράμετρος (π.χ. συγκέντρωση συγκεκριμένου ενζύμου, συγκέντρωση συγκεκριμένης ορμόνης, κατανομή συγκεκριμένου γενετικού φαινοτύπου στον πληθυσμό, παρουσία βιολογικών ουσιών) η οποία λειτουργεί ως εκτιμητής της υγείας και παθοφυσιολογικών διεργασιών, όπως ο κίνδυνος νοσηρότητας, οι ψυχιατρικές νόσοι, η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες και η επίδρασή τους, η διάγνωση νόσου, οι μεταβολικές διεργασίες, οι κατάχρηση ουσιών, η εγκυμοσύνη, η ανάπτυξη κυτταρικών σειρών, επιδημιολογικές μελέτες, κλπ’.²⁵ Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (National Institute of Health) των Ηνωμένων Πολιτειών οριστικοποίησε τον ορισμό του ΒΔ ως ‘ένα χαρακτηριστικό που μετρείται αντικειμενικά και αξιολογείται ως ένας δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθολογικών διεργασιών, ή απάντησης σε κάποια θεραπευτική παρέμβαση’ και καθόρισε τους τύπους των ΒΔ (Πίνακας 1).²⁶

Ένας ΒΔ μπορεί να μετρείται σε κάποιο βιοδείγμα (όπως αίμα, ούρα ή ιστό), μπορεί να είναι κάποια μέτρηση (π.χ. αρτηριακή πίεση, ηλεκτροκαρδιογράφημα – ΗΚΓ, ή καταγραφή ρυθμού – Holter), ή μπορεί να είναι κάποια απεικονιστική μέθοδος (ηχοκαρδιογράφημα ή αξονική τομογραφία).

Ένας νέος ΒΔ θα έχει σημαντική κλινική αξία εάν είναι ακριβής, επαναλήψιμος, αποδεκτός από τον ασθενή, εύκολα ερμηνεύσιμος από τον κλινικό ιατρό, έχει υψηλή ευαισθησία και ει-

Πίνακας 1. Βιοδείκτες: Βασική Ορολογία. Τροποποιημένος από Vasan RS. (Circulation. 2006)

<p>Βιολογικός δείκτης (βιοδείκτης): ένα χαρακτηριστικό που μετρείται αντικειμενικά και αξιολογείται ως ένας δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθολογικών διεργασιών, ή απάντησης σε κάποια θεραπευτική παρέμβαση.</p>	<p>Τύπος 0 βιοδείκτη: Ένας δείκτης της φυσικής ιστορίας μιας νόσου που συσχετίζεται διαχρονικά με γνωστές κλινικές παραμέτρους.</p>
	<p>Τύπος I βιοδείκτη: Ένας δείκτης που ανταποκρίνεται στα αποτελέσματα θεραπευτικών παρεμβάσεων, σύμφωνα με τους μηχανισμούς δράσης του.</p>
	<p>Τύπος II βιοδείκτη (Αντιπροσωπευτικά καταληκτικά σημεία): Ένας δείκτης που πρόκειται να αντικαταστήσει κάποιο καταληκτικό τελικό σημείο. Κάποιο αντιπροσωπευτικό κατάληκτικό σημείο που αναμένεται να προβλέπει κλινικό όφελος (ή βλάβη ή απουσία οφέλους), βασιζόμενο σε επιδημιολογικές, θεραπευτικές, παθοφυσιολογικές ή άλλες επιστημονικές αποδείξεις.</p>
<p>Αξιολόγηση ενός βιοδείκτη (ανάλυσης ή μεθόδου αξιολόγησης): Η διαδικασία αξιολόγησης των χαρακτηριστικών επίδοσης (δηλ. ευαισθησία, ειδικότητα και επαναληψιμότητα) της μέτρησης ενός βιοδείκτη ή κάποιας ανάλυσης.</p>	
<p>Κλινική πιστοποίηση ενός βιοδείκτη: Η αποδεικτική διαδικασία συσχέτισης ενός βιοδείκτη με κάποια διεργασία νόσου ή με κάποια κλινική έκβαση.</p>	
<p>Εκτίμηση ενός βιοδείκτη: Μια διαδικασία συσχέτισης βιοδεικτών με τις εκβάσεις, με σκοπό την καθιέρωση κατάστασης αντιπροσώπευσης μεταξύ των δύο.</p>	

δικότητα για το αποτέλεσμα που μετράει, ερμηνεύει σημαντικό ποσοστό του αποτελέσματος, ανεξάρτητα από καθιερωμένους παράγοντες και συστηματικώς σε πολλαπλές μελέτες, και εάν υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι η γνώση των επιπέδων του ΒΔ αλλάζει τη διαχείριση του ασθενούς.²⁷

Ποικίλοι ΒΔ χρησιμοποιούνται για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς στην ΚΑ. Αυτοί προκύπτουν από τη βασική παθοφυσιολογική διεργασία που συντελείται στην ΚΑ, δηλαδή την κατακράτηση νερού σε ιστούς/όργανα και τη μειωμένη αιμάτωση σε ιστούς/όργανα.²⁸ Ο Braunwald έχει προτείνει 6 κατηγορίες ΒΔ, σχετιζόμενοι με διακριτές παθοφυσιολογικές διεργασίες, ενώ τα micro-RNAs αποτελούν μια νέα ξεχωριστή κατηγορία (Πίνακας 2).²⁹ Πολλοί από αυτούς τους ΒΔ αποτελούν επιπλέον και θεραπευτικούς στόχους.³⁰ Παρακάτω θα γίνει μια παρουσίαση ορισμένων απλών ΒΔ που χρησιμοποιούνται

Πίνακας 2. Κατηγορίες βιοδεικτών στην καρδιακή ανεπάρκεια. Τροποποιημένος από Braunwald E. (N Engl J Med. 2008)

Παθοφυσιολογική Διεργασία	Βιοδείκτης
Φλεγμονή	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, Παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNFα), Αντιγόνο 1 απόπτωσης (FAS, APO-1), Ιντερλευκίνες 1, 6 και 18, Οστεοπροτεγερίνη, Αδιπονεκτίνη, Αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-15
Οξειδωτικό στρές	Οξειδωμένες χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, Μυελοπεροξειδάση, Ουρικές βιοπυρίνες, Ισοπροστάνες ούρων και πλάσματος, Μαλονδιαλδεύδη πλάσματος.
Αναδιαμόρφωση Εξωκυττάριας Θεμέλιας Ουσίας	Οστεοποντίνη, Κυστατίνη C, Γκαλεκτίνη-3, Μεταλλοπρωτεϊνάσες θεμέλιας ουσίας, Ιστικοί αναστολείς μεταλλοπρωτεϊνάσων, Προκολλαγόνο τύπου I και III.
Νευροορμόνες	Νορεπινεφρίνη, Ρενίνη, Αγγειοτενσίνη II, Αλδοστερόνη, Αντιδιουρητική ορμόνη, Ενδοθηλίνη, Προλακτίνη.
Μυοκαρδιακή βλάβη / απόπτωση	Τροπονίνες I και T, Κινάση της ελαφράς αλυσίδας μυοσίνης, Κρεατινική κινάση MB, Αντιγόνο 1 απόπτωσης (FAS, APO-1)
Μυοκαρδιακό στρές	Εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο, Αμινοτελικό άκρο του πρόδρομου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου, Μέσο θραύσμα της προαδρενομεδουλίνης, , soluble suppression of tumorigenicity 2 – sST2, Αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-15.
Νέοι βιοδείκτες	micro-RNAs

καθημερινά ως εξετάσεις ρουτίνας από τον κλινικό ιατρό, όπως ο αιματοκρίτης και η κάθαρση της κρεατινίνης, καθώς και νεώτερων ΒΔ, όπως η κυστατίνη C (CysC) και ο soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2). Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η χρησιμοποίηση πολλαπλών ΒΔ σε μοντέλα πρόγνωσης καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας έχει προταθεί σε πολλές μελέτες, με σκοπό τη βελτιστοποίηση της πρόγνωσης.^{31,32}

ΑΠΛΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Αιματοκρίτης και Εύρος Κατανομής των Ερυθρών Αιμοσφαιρίων (RDW)

Ο αιματοκρίτης (Ht) και η αιμοσφαιρίνη (Hb) μετρούνται σε όλους τους ασθενείς με ΚΑ, προκειμένου να αποκλεισθεί αναιμία. Ηλικιωμένοι, γυναίκες και ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και ΚΑ είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν αναιμία. Επιπλέον, η αναιμία συνδυάζεται με βαρύτερη συμπτωματολογία ΚΑ, χειρότερο λειτουργικό στάδιο, μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηλείας στο νοσοκομείο για ΚΑ και χειρότερη επιβίωση.³³ Η θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας στην ΚΑΕΚΕ έχει μελετηθεί σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες προσφάτως. Στη μελέτη FAIR-HF, ενδοφλέβια έγχυση καρβοξυμαλτοζικού σιδήρου βελτίωσε την ποιότητα ζωής και την κατάταξη κατά New York Heart Assosiation (NYHA), τόσο σε ασθενείς με αναιμία όσο και σε ασθενείς με σιδηροπενία και ΚΑΕΚΕ.³⁴ Επιπλέον, στη μελέτη Confirm-HF, ο ενδοφλέβιος σίδηρος βελτίωσε την αντοχή στην κόπωση και μείωσε την πιθανότητα νοσηλείας για ΚΑ.³⁵ Ωστόσο, οι μελέτες αυτές δεν δείξαν βελτίωση στη θνητότητα. Από την άλλη, η χορήγηση δαρβεποετίνης-α, ενός παράγοντα διέγερσης της ερυθροποίησης, ως θεραπεία για την ήπια-μέτρια αναιμία στην ΚΑΕΚΕ, δεν βελτίωσε ούτε τις επανεισαγωγές στο νοσοκομείο, ούτε τη θνητότητα.³⁶

Το εύρος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (Red Cell Distribution Width – RDW) είναι μια απλή παράμετρος της γενικής αίματος που αντικατοπτρίζει την ετερογένεια στο μέγεθος των κυκλοφορούντων ερυθρών αιμοσφαιρίων.³⁷ Είναι γνωστό ότι αυξημένο RDW συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση, σε ασθενείς τόσο με χρόνια, όσο και με οξεία ΚΑ.³⁸⁻⁴⁰ Σημειωτέον, αυτή η συσχέτιση είναι ανεξάρτητη από την παρουσία αναιμίας. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγείται, καθώς το RDW μπορεί να υποδηλώνει μια κατάσταση επηρεασμένης διακίνησης σιδήρου και αυξημένων φλεγμονωδών διεργασιών, που και οι δύο καταστάσεις μπορεί να οδηγούν στην εξέλιξη της ΚΑ.⁴¹ Ενδιαφέρουσα ήταν η παρατήρηση

ότι ασθενείς με ΚΑ και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) είχαν υψηλότερα επίπεδα RDW σε σύγκριση με αυτούς με ΚΑ χωρίς ΣΔ, σε βάθος χρόνου.⁴² Έτσι το RDW είναι ένας εύκολα μετρήσιμος, χαμηλού κόστους βιοδείκτης, που περικλείει σημαντικές πληροφορίες για την πρόγνωση της ΚΑ. Προσφάτως, το RDW συμπεριλήφθηκε μαζί με το ιστορικό υπέρτασης και εμφράγματος μυοκαρδίου, σε ένα απλό μοντέλο διαστρωμάτωσης κινδύνου (Larissa Heart Failure Risk Score) για θνητότητα ή νοσηλεία για ΚΑ στο 1-έτος.⁴³ Ασφαλώς, δεν πρέπει να παραλείπεται πλήρης έλεγχος για αναστρέψιμα αίτια αναιμίας (π.χ. αιμορραγία από το γαστρεντερικό) στους ασθενείς αυτούς.

Ηπατικά Ένζυμα

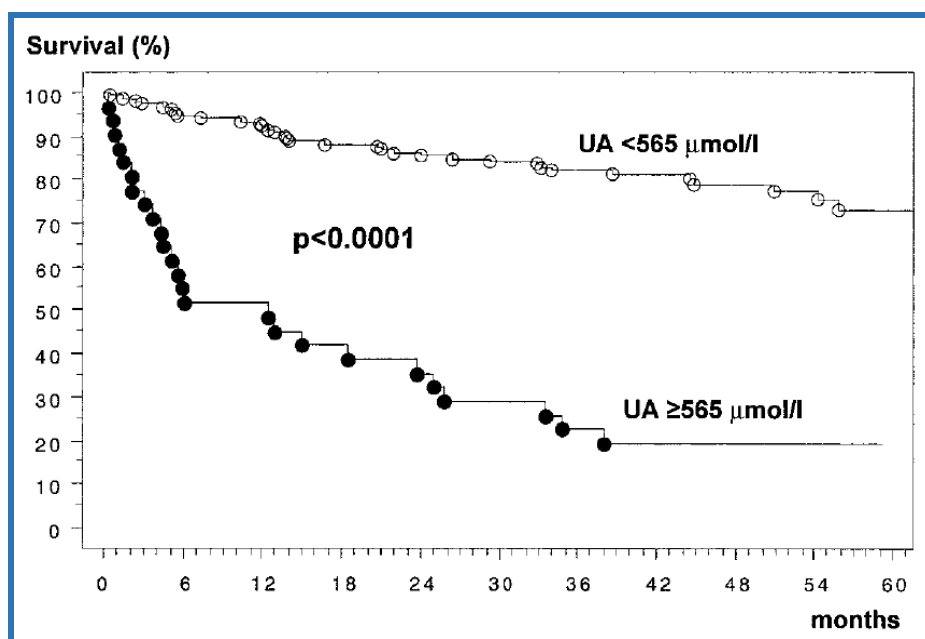
Ηπατική δυσλειτουργία είναι παρούσα στο 20 – 30% των ασθενών με οξεία ΚΑ.⁴⁴⁻⁴⁷ Αυξημένα ηπατικά ένζυμα προμηνύουν δυσμενή πρόγνωση.⁴⁴ Ηπατική δυσλειτουργία συνυπάρχει συχνά με νεφρική δυσλειτουργία (καρδιο-νεφρο-ηπατικό σύνδρομο).^{48,49} Αίτια αποτελούν η μειωμένη αιμάτωση του ήπατος, οι αυξημένες πιέσεις δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων και ως εκ τούτου η αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση (συμφορητική ηπατοπάθεια), όπως και η τοξικότητα φαρμάκων.⁵⁰ Στην περίπτωση που προεξάρχει η φλεβική συμφόρηση, παρατηρείται κυρίως χολόσταση, με αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, χολερυθρίνης και γ-γλουταμύλ-τρανσφεράσης.^{46,50,51} Από τη άλλη, όταν επικρατεί η υποαιμάτωση (οξεία καρδιογενής ηπατική βλάβη), τα βιοχημικά ευρήματα προκύπτουν από την νέκρωση των ηπατικών κυττάρων (αρχικά από τη ζώνη 3) και την απελευθέρωση στην κυκλοφορία κυτταρικών ουσιών και ενζύμων, όπως οι τρανσαμινάσες.⁵¹ Στην περίπτωση που η υποαιμάτωση επιμένει, τότε ακολουθεί η εναπόθεση συνδετικού ιστού και ως τελική κατάληξη η καρδιακή κίρρωση.⁵² Επίσης, η υποαλβουμιναιμία είναι ένα από τα πιο συχνά ευρήματα επηρεασμένης ηπατικής βιοχημείας στη χρόνια ΚΑ, και υποδηλώνει

περισσότερο συστηματική φλεγμονή παρά υποθρεψία.⁵³ Τέλος, στο 80% των ασθενών με δεξιά ή αριστερή ΚΑ, τα επίπεδα προθρομβίνης είναι ελαττωμένα και δεν διορθώνονται με τη χορήγηση βιταμίνης Κ.⁵⁴⁻⁵⁶ Δεν πρέπει επίσης να ξεχνάμε τη συνύπαρξη αλκοολικής μυοκαρδιοπάθειας και αλκοολικής κίρρωσης του ήπατος, η οποία προδιαθέτει σε χειρότερη πρόγνωση από ό,τι κάθε μία νόσος ξεχωριστά.^{57,58}

Ουρικό Οξύ

Το ουρικό οξύ παράγεται από το μεταβολισμό των ενδογενών και των εξωγενών πουρινών με τη δράση του ενζύμου οξειρεδουκτάση της ξανθίνης. Ως εκ τούτου, το ουρικό οξύ είναι ένας γενικός δείκτης κυτταρικού θανάτου. Από τη δράση του ενζύμου οξειρεδουκτάση της ξανθίνης παράγονται επίσης ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.⁵⁹ Καθώς τα επίπεδα ουρικού οξέος αντικατοπτρίζουν τη δράση της οξειρεδουκτάσης της ξανθίνης, το ουρικό οξύ είναι δείκτης επηρεασμένου οξειδωτικού μεταβολισμού, φλεγμονής, αλλά και υπερινσουλιαιμίας και επηρεασμένης λειτουργίας αγγειακού δικτύου.⁵⁹⁻⁶⁶ Σημαντική υπερουριχαιμία παρατηρείται στο ~25% των ασθενών με ΚΑΕΚΕ, και συνδέεται με βαρύτερη συμπτωματολογία, μειωμένη αντοχή στην κόπωση και χειρότερη επιβίωση (Γράφημα 3).^{63,67-69} Η υπόθεση ότι η αναστολή της οξειρεδουκτάσης της ξανθίνης με αλλοπουρινόλη, σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ και αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος θα συντελούσε σε βελτίωση συμπτωματολογίας και επιβίωσης, εξετάστηκε προσφάτως στη μελέτη EXACT-HF.⁷⁰ Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν αλλοπουρινόλη και σε αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, σε σχέση με την επιβίωση και τις επανεισαγωγές στο νοσοκομείο σε 24 εβδομάδες.⁷⁰ Οι συγγραφείς της συγκεκριμένης μελέτης δεν απέκλεισαν την πιθανότητα διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών να παρατηρούνταν σε μακρύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης και σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών. Εξάλλου, σε άλλες

Γράφημα 3. Καμπύλη επιβίωσης για 182 ασθενείς με ΚΑΕΚΕ, ανάλογα με τα επίπεδα ουρικού οξέος πλάσματος. Τροποποιημένο από Anker SD et al. (Circulation. 2003)



μελέτες φάνηκε ότι η αλλοπουρινόλη μείωσε τη μάζα της αριστερής κοιλίας σε διαβητικούς τύπου 2 ασθενείς, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και βελτίωσε τη λειτουργία του ενδοθελίου στους τελευταίους.^{71,72} Επιπλέον μελέτες χρειάζονται για να αποσαφηνίσουν το ρόλο της αναστολής της οξειρεδοουκτάσης της ξανθίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Ολική Χοληστερόλη και Λιποπρωτεΐνες

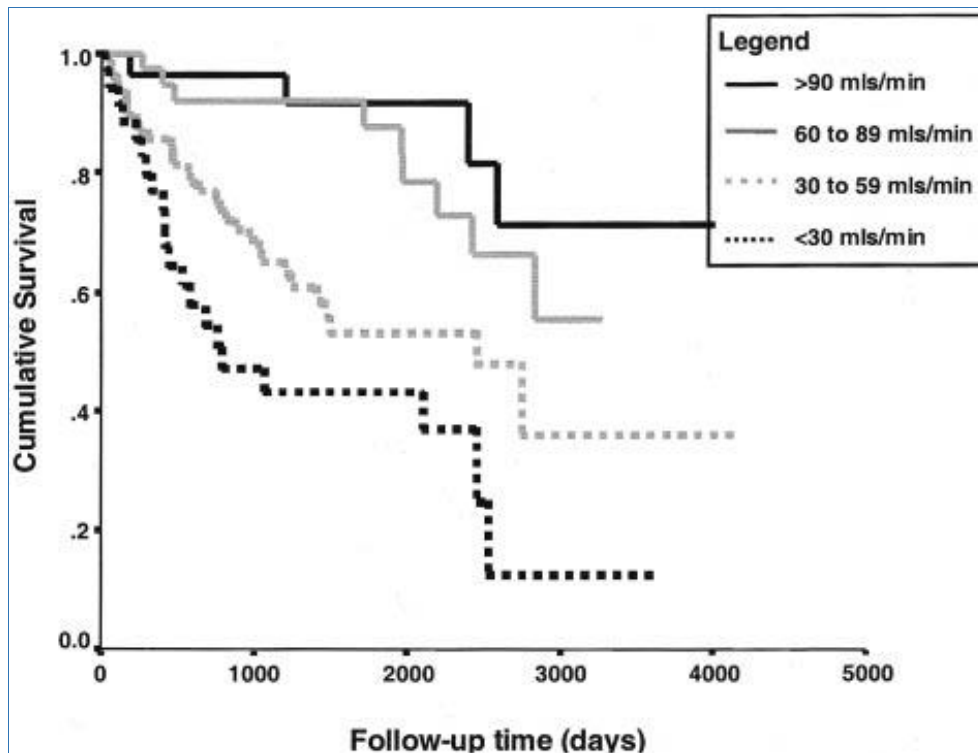
Έχει αποδειχθεί ότι ασθενείς με ΚΑ και χαμηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης έχουν χειρότερη πρόγνωση. Τοιουτοτρόπως, η ολική χοληστερόλη πλάσματος έχει προταθεί ως προγνωστικός δείκτης στην ΚΑΕΚΕ.⁷³ Στη μελέτη CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure), υψηλότερα επίπεδα λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL), λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL), απολιποπρωτεΐνης Α-1 (ApoA-1), ApoB και τριγλυκεριδίων, συσχετίστηκαν με καλύτερη πρόγνωση.⁷⁴ Το γεγονός

αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι χαμηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης συνδυάζονται με πιο προχωρημένα στάδια ΚΑ, όπου οι καταβολικές διεργασίες επικρατούν των αναβολικών, οδηγώντας σε καρδιακή καχεξία.⁷⁵ Επιπροσθέτως, οι λιποπρωτεΐνες λειτουργούν ως ρυθμιστές (buffers) για την ενδοτοξίνη, και με τον τρόπο αυτόν μειώνουν την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού και τη φλεγμονή.⁷⁶

Κρεατινίνη και Κάθαρση Κρεατινίνης

Η κρεατινίνη παράγεται σε συνεχή ρυθμό στους μύες. Χημικά, αποτελεί το προϊόν καταβολισμού της κρεατίνης.⁷⁷ Επειδή δεν επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια, τα επίπεδά της στο πλάσμα αντανακλούν τη νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, ο υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated GFR - eGFR) αποτελεί πιο ακριβή δείκτη της λειτουργίας των νεφρών, καθώς όταν τα επίπεδα της κρεατινίνης έχουν υπερβεί τα κανονικά επίπεδα, ήδη το 50% των νεφρώνων έχει χαθεί.⁷⁸ ΚΑ και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) συχνά συνυπάρχουν, έχουν τους ίδιους αιτιολογικούς παράγοντες (διαβήτης, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) και η συνύπαρξή τους οδηγεί σε χειρότερη πρόγνωση (Γράφημα 4).⁷⁹⁻⁸¹ Γιατί γίνεται αυτό; Τα αίτια είναι πολλά. Αφενός, η ίδια η ΧΝΑ ως αιτιολογικός παράγοντας οδηγεί σε καρδιακή δυσλειτουργία, καθώς έχει παρατηρηθεί βελτίωση του κλάσματος εξωθήσεως αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού.⁸² Η διαταραχή κατά την οποία οξεία ή χρόνια ΝΑ οδηγεί σε οξεία ή χρόνια ΚΑ αντιστοίχως, έχει χαρακτηριστεί οξύ (τύπου 3) και χρόνιο (τύπου 4) νεφροκαρδιογενές σύνδρομο.⁸³ Υπεύθυνες παθοφυσιολογικές διεργασίες περιλαμβάνουν υπερφόρτωση όγκου, αυξημένο προφόρτιο, υπέρταση, ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας, διαταραχές πήκτικότητας, αναιμία, οξειδωτικό stress, επιταχυνόμενη αθηρο-

Γράφημα 4. Επιβίωση ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ανάλογα με την αρχική κάθαρση κρεατινίνης. Τροποποιημένο από McAlister FA et al. (Circulation. 2004)



σκληρωτική νόσος, ενεργοποίηση μηχανισμών φλεγμονής και απόπτωσης.⁸³ Αφετέρου, ασθενείς με ΧΝΑ είναι πιθανόν να αναπτύξουν τοξικότητα φαρμάκων, και πολλά φάρμακα (π.χ. αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης - ACEi, διουρητικά, κλπ.) που αποδεδειγμένα βοηθούν στην ΚΑ, υπο-χρησιμοποιούνται όταν συνυπάρχει ΧΝΑ.⁸⁴ Το ανάστροφο του νεφροκαρδιογενούς συνδρόμου, δηλαδή όταν χρονολογικά επικρατεί πρώτα η ΚΑ και ακολουθεί η νεφρική δυσλειτουργία, ονομάζεται καρδιονεφρικό (οξύ ή χρόνια) σύνδρομο.⁸³ Ωστόσο, η παθοφυσιολογική ύπαρξη του καρδιονεφρικού ή νεφροκαρδιογενούς συνδρόμου έχει αμφισβητηθεί, διότι στην ΚΑ υπάρχουν πολλαπλές αμφίδρομες συσχετίσεις μεταξύ καρδιάς και εξωκαρδιακών νοσηροτήτων (όπως πνευμόνων, ήπατος, μυοπάθειας σκελετικών μυών). Όλες αυτές οι συνοσηρότητες δεν οφείλονται σε απευθείας

αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιάς και άλλων οργάνων, αλλά σε συγχυτικούς παράγοντες (confounders) όπως η υπέρταση, η ηλικία, αλλά και στη γενικευμένη φλεγμονή που επικρατεί στην ΚΑ.⁸⁵ Παρά ταύτα, μία πολύ πρόσφατη ανασκόπηση της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιακής Ανεπάρκειας (Heart Failure Association - HFA) σχετική με την δυσλειτουργία οργάνων στην ΚΑ, υιοθετεί και πάλι τον όρο καρδιονεφρικό σύνδρομο για να περιγράψει την αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιάς και νεφρών στην ΚΑ.⁸⁶ Αδιαμφισβήτητα, ο κλινικός ιατρός οφείλει να διαγιγνώσκει και να θεραπεύει κάθε συνοσηρότητα στην ΚΑ.

Θυρεοειδικές Ορμόνες

Από το 1932 υπάρχουν μελέτες για τη σχέση του θυρεοειδούς αδένου και της καρδιάς. Τότε, στο 8^ο ετήσιο συνέδριο της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας υπήρχαν αναφορές για τη σχέση βρογχοκήλης και διάτασης της καρδιάς, υπερθυρεοειδισμού και συμφορητικής ΚΑ, μυξοιδήματος και ΚΑ, όπως επίσης και της νόσου του Graves με την κολπική μαρμαρυγή.⁸⁷ Είναι επίσης γνωστό ότι ο υπερθυρεοειδισμός προκαλεί αυξημένο καρδιακό ρυθμό και συσταλτικότητα και μειώνει τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την καρδιακή παροχή.^{88,89} Αντίθετα, ο υποθυρεοειδισμός οδηγεί σε συστολική και διαστολική δυσλειτουργία της καρδιάς, αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις και μειωμένη καρδιακή παροχή.⁹⁰ Η δράση των θυρεοειδικών ορμονών στο καρδιομυοκύτταρο συσχετίζεται με τον έλεγχο έκφρασης γονιδίων διαφόρων ενζύμων, πρωτεϊνών, όπως των βαριών αλύσων της μυοσίνης α και β, της σαρκοπλασματικής Ca^{++} - ATPase (SERCA2) και του αναστολέα της (φωσφολαμβάνη), των διαύλων K^{+} , των β1-αδρενεργικών υποδοχέων, της αδενυλικής κυκλάσης, της αντλίας Na^{+}/K^{+} - ATPase, και της αντλίας Na/Ca .^{88,89,91} Από το 1996 έχει περιγραφεί ότι μια 'κατάσταση χαμηλής τριωδοθυρονίνης T3 – low T3 state' είναι συνήθης σε ασθενείς με ΚΑ.⁹² Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται από χαμηλή ολική και

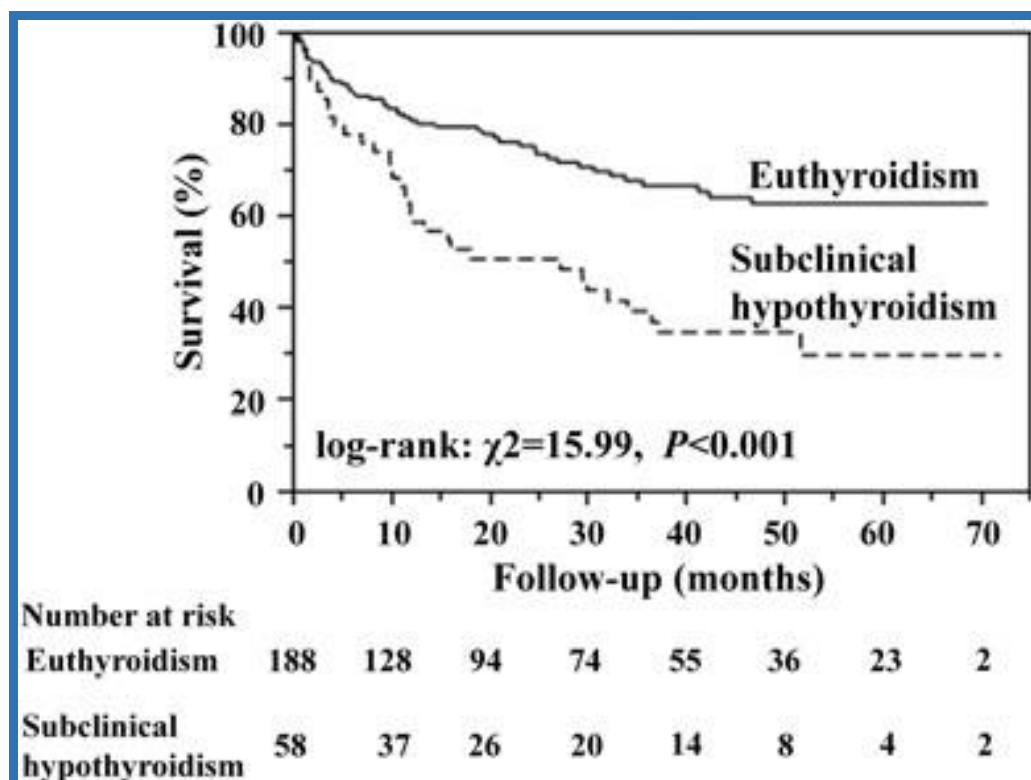
ελεύθερη T3, με κανονικά επίπεδα θυροξίνης (T4) και θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Ιδιαίτερα σημαντικός για την διαφοροποίηση των μυοβλαστών σε καρδιομυοκύτταρα είναι ο υποδοχέας α1 της T3 (TRα1). Ο υποδοχέας αυτός εκφράζεται κυρίως στο μυοκάρδιο και ρυθμίζει σημαντικές συσταλτές πρωτεΐνες, όπως η μυοσίνη.^{93,94} Έχει βρεθεί ότι σε παρουσία φαινυλεφρίνης, η έκφραση του TRα1 αυξάνεται στον κυτταρικό πυρήνα. Επί απουσίας T3, ένας εμβρυϊκός φαινότυπος μυοκυττάρων επικρατεί, με έκφραση β-βαρέων αλύσεων μυοσίνης. Αντίθετα, επί παρουσίας T3 συνδεδεμένης με τον TRα1, μυοβλάστες διαφοροποιούνται σε καρδιομυοκύτταρα, με μείωση των β-βαρέων αλύσεων της μυοσίνης.⁹⁵ Το γεγονός αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία, καθώς στην ΚΑ επικρατεί αυξημένη αδρενεργική δραστηριότητα και 'κατάσταση χαμηλής T3 – low T3 state'.⁹⁶

Οι Gencer et al σε μια πρόσφατη μετανάλυση με πάνω από 25000 άτομα, βρήκαν ότι η υποκλινική δυσλειτουργία του θυρεοειδούς (υπο- ή υπερ-θυρεοειδισμός) συνδυάστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ.⁹⁷ Μάλιστα, ο κίνδυνος αυτός ήταν ανάλογος με τα επίπεδα (αυξημένα ή ελαττωμένα) της TSH. Οι Hayashi et al, πρόσφατα εξέτασαν τη θυρεοειδική λειτουργία σε 274 ασθενείς με οξεία απορρυθμισμένη ΚΑ.⁹⁸ Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός βρέθηκε στο 21% των ασθενών, ενώ περίπου 35% εμφάνισαν 'κατάσταση χαμηλής T3 – low T3 state' (Γράφημα 5). Οι ερευνητές βρήκαν ότι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ήταν ανεξάρτητος παράγοντας καρδιακής θνητότητας και επανεισαγωγών για ΚΑ (Γράφημα 6).⁹⁸ Όσο αφορά τη χρόνια ΚΑ, είναι γνωστό ότι χαμηλά επίπεδα T3 είναι ανεξάρτητος παράγοντας θνητότητας και προσθέτουν προγνωστικές πληροφορίες.⁹⁶ Μάλιστα, η ελεύθερη T3 είχε την ίδια προγνωστική αξία με το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) σε 334 ασθενείς με ΚΑ ισχαιμικής ή διατακτικής αιτιολογίας.⁹⁹ Πολλές αιτίες της 'κατάστασης χαμηλής T3' στην ΚΑ έχουν αναφερθεί. Η σημαντικότερη είναι ίσως η μειωμένη μετατροπή της T4 στην T3, λόγω μειωμένης δράσης του ενζύμου

Γράφημα 5. Επίπτωση δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς και χαμηλής τριωδοθυρονίνης σε 274 ασθενείς με οξεία απορρύθμιση ΚΑ. Τροποποιημένο από Hayashi et al. (ESC Heart Fail. 2016)



Γράφημα 6. Καμπύλες επιβίωσης για συνδυασμένα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση ΚΑ και ευθυρεοειδισμό ή υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Τροποποιημένο από Hayashi T et al. (ESC Heart Fail. 2016)



5'- μονοαποϊωδινάση στους περιφερικούς ιστούς.¹⁰⁰ Επίσης, έχει ενοχοποιηθεί ο αυξημένος καταβολισμός των θυρεοειδικών ορμονών στους ιστούς, καθώς και η εμφάνιση κεντρικού υποθυρεοειδισμού.¹⁰¹⁻¹⁰²

Με βάση τα ανωτέρω, η ορμονική θεραπεία της ΚΑ με θυρεοειδικές ορμόνες θεωρήθηκε ότι θα μπορούσε να είναι εφικτή. Όντως, έχει αποδειχθεί ότι η ενδοφλέβια χορήγηση T3 σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ είναι καλά ανεκτή, χωρίς να προκαλεί ισχαιμία μυοκαρδίου ή αρρυθμίες.¹⁰³ Οι Pingitore et al έχουν δείξει ότι βραχεία (3 ημερών) ενδοφλέβια χορήγηση L-T3 σε σταθερούς ασθενείς με ΚΑ (ισχαιμική ή διατακτική), βελτίωσε το νευρο-ορμονικό προφίλ τους, μειώνοντας σημαντικά τα επίπεδα πλάσματος της νοραδρεναλίνης, του αμινοτελικού άκρου του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP) και της αλδοστερόνης. Παράλληλα, αυξήθηκε ο τελοδιαστολικός όγκος της αριστεράς κοιλίας και ο όγκος παλμού.¹⁰⁴ Πειράματα σε ποντικούς έχουν αποδείξει ότι το συνθετικό ανάλογο θυρεοειδικής ορμόνης 3,5-διυδροθυροπροπιοϊκό οξύ (3,5-diiodothyropropionic acid, DITPA), όταν χορηγείται μετά από προκλητό έμφραγμα του μυοκαρδίου, μειώνει την έκταση του εμφράγματος, ελαττώνοντας τη φλεγμονώδη απάντηση.¹⁰⁵ Σε παρόμοιο μοντέλο πειραματοζώου, η χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών βελτίωσε το κλάσμα εξωθήσεως και την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας.¹⁰⁶ Επίσης σε ποντικούς, το ανάλογο DITPA φάνηκε να μειώνει τη βλάβη επαναιμάτωσης στη μεταμοσχευθείσα καρδιά, μειώνοντας τα μυοκαρδιακά επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (Tumor Necrosis Factor-α - TNFα), της ιντερλευκίνης 1β (IL-1β) και του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1).¹⁰⁷ Αξίζει να σημειωθεί ότι η παλιά αντίληψη ότι η χορήγηση θυροξίνης αυξάνει τον κίνδυνο αρρυθμιών,¹⁰⁸ πλέον δεν ισχύει, καθώς προσφάτως έχει βρεθεί ότι τόσο ο υποθυρεοειδισμός, όσο και ο υπερθυρεοειδισμός ενοχοποιούνται για πρόκληση αρρυθμιών.¹⁰⁹ Μάλιστα, η χορήγηση θυροξίνης σε ζωικό μοντέλο τεχνητού

εμφράγματος μείωσε την ίνωση στο κολπικό μυοκάρδιο και εμπόδισε την πρόκληση κολπικής μαρμαρυγής.¹¹⁰ Χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών έχει τέλος δοκιμαστεί σε ασθενείς πιθανούς δότες καρδιακού μοσχεύματος, όπως και στους αντίστοιχους λήπτες, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.^{111,112}

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, η χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών σε ασθενείς με ‘σύνδρομο χαμηλής T3’ ή/και απόπληκτο μυοκάρδιο έχει προταθεί ως κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση.¹¹³ Στις τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την ΚΑ του 2016, ο έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας με προσδιορισμό της TSH συνιστάται σε κάθε ασθενή με νεοδιαγνωσθείσα ή οξεία ΚΑ (σύσταση κλάση IC).¹¹⁴

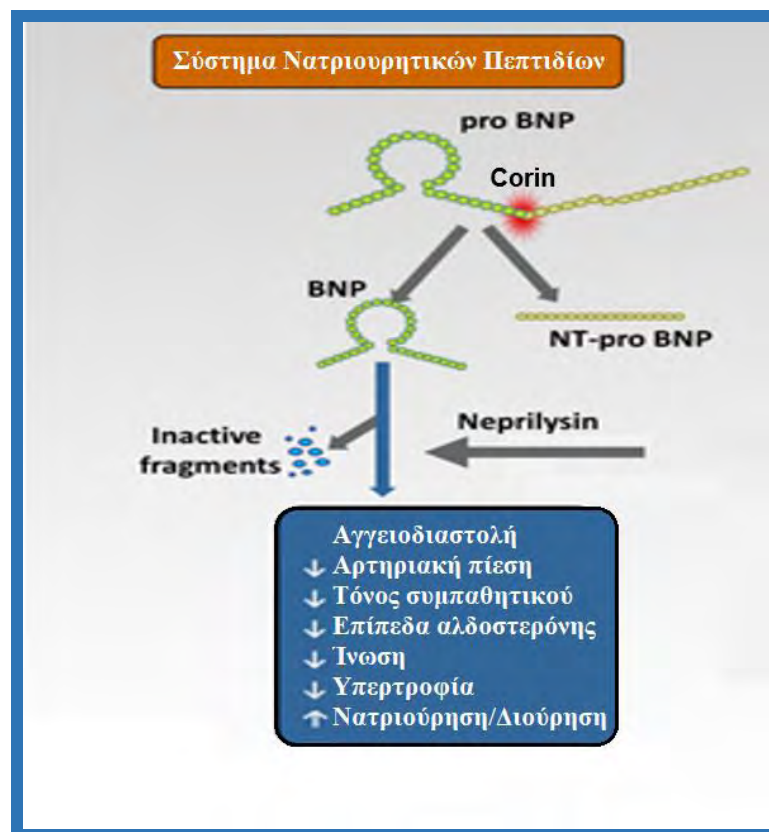
ΝΕΩΤΕΡΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Αμινοτελικό άκρο του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP)

Το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (Brain Natriuretic Peptide – BNP) ανακαλύφθηκε το 1988.¹¹⁵ Αποτελείται από 26 αμινοξέα και βρέθηκε ότι έχει παρόμοιες ιδιότητες με το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (Atrial natriuretic peptide – ANP), όπως νατριούρηση και μείωση της αρτηριακής πίεσης.¹¹⁵ Λίγα χρόνια αργότερα, το 1995, ανακαλύφθηκε το αμινοτελικό άκρο του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP) στο πλάσμα ασθενών με ΚΑ.¹¹⁶ Τα νατριουρητικά πεπτίδια παράγονται από τα μυοκαρδιακά κύτταρα (κόλπων και κοιλιών), ως απάντηση σε αυξημένη τοιχωματική τάση, εξαιτίας φόρτισης πίεσης ή όγκου (όπως στην ΚΑ).¹¹⁷ Αρχικά παράγεται το προ-πεπτίδιο proBNP₁₀₈ ενδοκυτταρικά, και εν συνεχεία αυτό διασπάται με τη δράση του ενζύμου κορίνη, στο βιολογικά ενεργό BNP, και στο βιολογικά αδρανές NT-proBNP.¹¹⁷ Ενδιαφέρουσα ήταν η

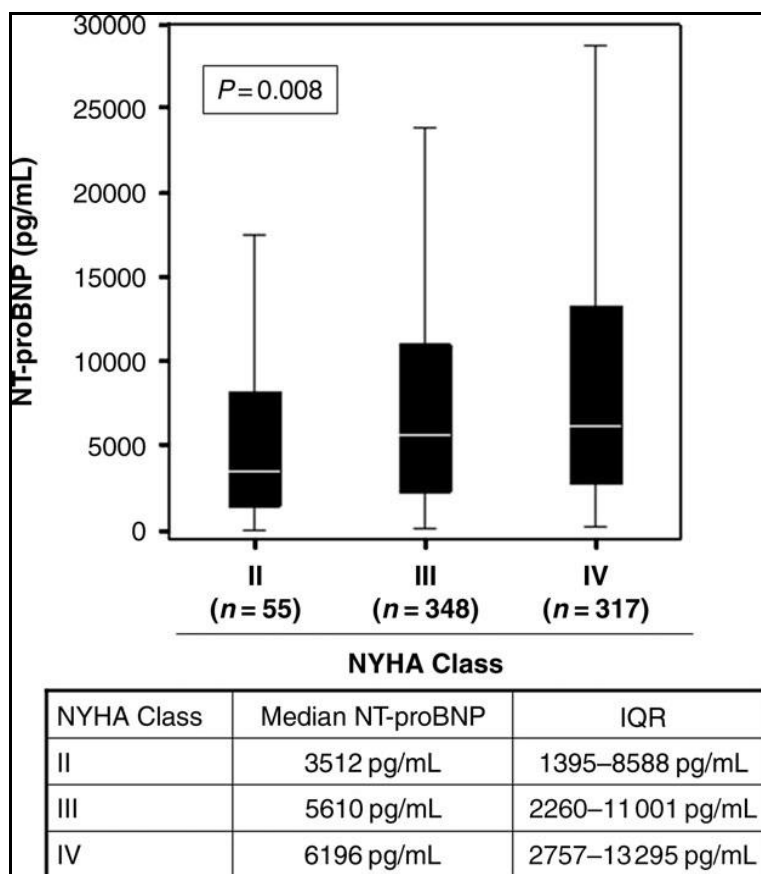
παρατήρηση των Ichiki et al ότι η κορίνη, η οποία είναι μια διαμεμβρανική πρωτεάση της σερίνης, δεν υπάρχει μόνο στην καρδιά, αλλά και στους νεφρούς, όπως και στο πλάσμα, όπου το proBNP μπορεί να διασπάται.¹¹⁸ Η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση νεπριλυσίνη διασπά περαιτέρω το BNP σε αδρανή μόρια.¹¹⁹ Οι δράσεις του BNP περιλαμβάνουν αγγειοδιαστολή, μείωση της αρτηριακής πίεσης και του τόνου του συμπαθητικού, αναστολή της ρενίνης και αλδοστερόνης, αναστολή της ίνωσης, βελτίωση της μυοκαρδιακής χάλασης και αύξηση της νατριούρησης/διούρησης (Γράφημα 7).^{117,120} Το γεγονός ότι τα επίπεδα της κορίνης είναι ελαττωμένα σε ασθενείς με ΚΑ, μπορεί να υποδηλώνει ανεπάρκεια ενεργούς BNP στους ασθενείς αυτούς και να συμβάλλει στην παθογένεση της ΚΑ.^{121,122}

Γράφημα 7. Το σύστημα νατριουρητικών πεπτιδίων και η δράσεις του. Τροποποιημένο από www.Medscape.com.

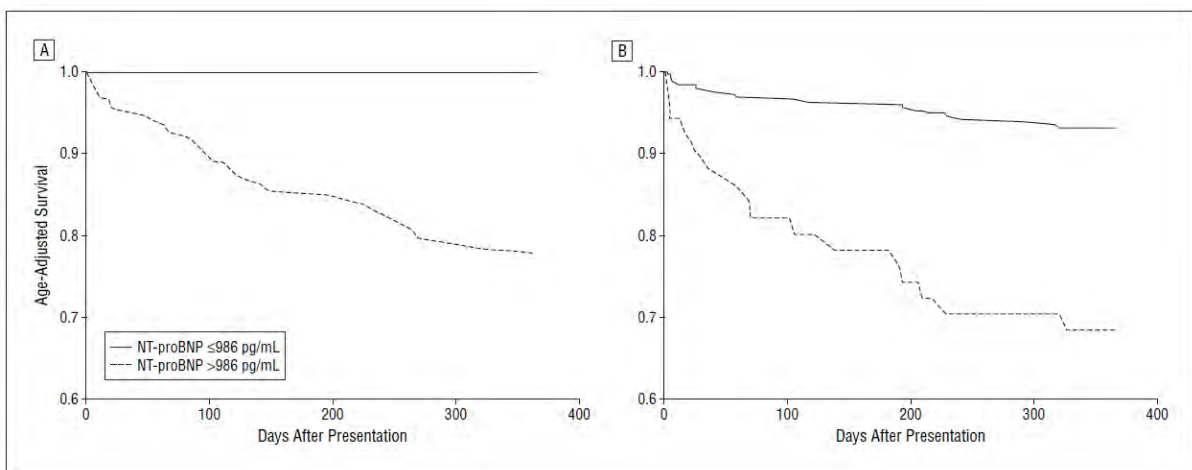


Έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα του NT-proBNP συσχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων κατά NYHA (χειρότερο στάδιο NYHA με αυξημένα επίπεδα NT-proBNP) σε ασθενείς με οξεία ΚΑ (Γράφημα 8).¹²³ Επιπλέον, το NT-proBNP ήταν ο μοναδικός και ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για θνητότητα στο 1-έτος, σε δυσπνοϊκούς ασθενείς στο τμήμα επειγόντων, ανεξάρτητα της παρουσίας ΚΑ (Γράφημα 9).¹²⁴ Στα πλαίσια της μελέτης Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial), εξετάστηκε η προ-

Γράφημα 8. Επίπεδα NT-proBNP σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, ανάλογα με τη βαρύτητα συμπτωμάτων κατά NYHA. Τα μαύρα κουτιά αντιστοιχούν στα διατεταρτημοριακά διαστήματα (Interquartile ranges - IQRs), ενώ οι γραμμές στο 5^ο και 95^ο εκατοστημόριο σε κάθε κατηγορία. Τροποποιημένο από Januzzi JL et al. (Eur Heart J. 2006)



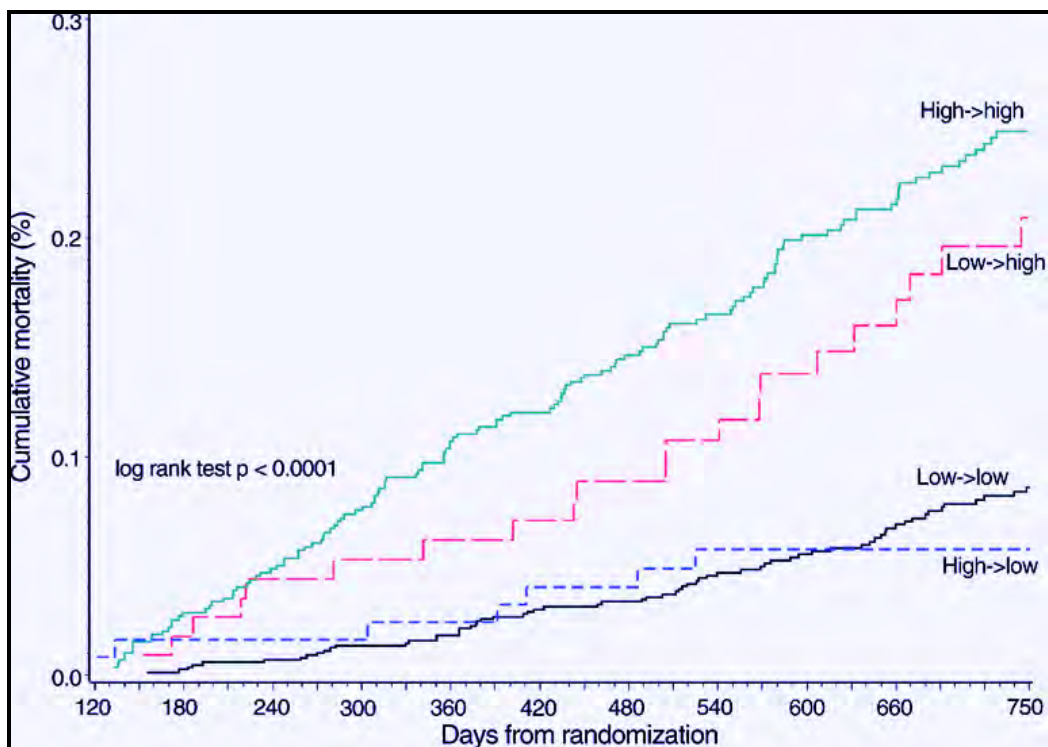
Γράφημα 9. Καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier (προσαρμοσμένες για την ηλικία) που δείχνουν τη θνητότητα στο 1-έτος, ασθενών με δύσπνοια στο τμήμα επειγόντων, ανάλογα με τα επίπεδα του αμινοτελικού άκρου του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP). Αυξημένος κίνδυνος εμφανίστηκε τόσο σε ασθενείς με (A) ($P = 0.001$), όσο και σε ασθενείς χωρίς (B) ($P < 0.001$) οξεία συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατά την προσέλευση. Τροποποιημένο από Januzzi JL Jr et al. (Arch Intern Med. 2006)



γνωστική αξία και η διαστρωμάτωση κινδύνου διαδοχικών (κατά την τυχαιοποίηση και μετά από 4 μήνες) σε 1742 ασθενείς με σταθερή χρόνια ΚΑΕΚΕ, ανάλογα με τα επίπεδα του NT-proBNP.¹²⁵ Βρέθηκε ότι η διακύμανση των επιπέδων πλάσματος NT-proBNP στο χρόνο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαστρωμάτωση κινδύνου. Μάλιστα, ασθενείς με αρχικά επίπεδα NT-proBNP < 1,078 pg/ml, αλλά με αυξημένα επίπεδα στους 4 μήνες, είχαν χειρότερη πρόγνωση από αυτούς με αρχικά αυξημένα επίπεδα NT-proBNP, και εν συνεχεία χαμηλά επίπεδα (Γράφημα 10).¹²⁵

Από την άλλη, τα νατριουρητικά πεπτιδία έχουν χαμηλή ειδικότητα για τη διάγνωση της ΚΑ, παρά την υψηλή ευαισθησία τους. Ο λόγος είναι ότι παράγονται από το μυοκάρδιο σε κάθε

Γράφημα 10. Καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier για ολική θνητότητα σε 4 κατηγορίες ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως, ανάλογα με τη διακύμανση των επιπέδων NT-proBNP πλάσματος (με βάση την οριακή τιμή 1,078 pg/ml), αρχικά και στους 4 μήνες παρακολούθησης. Χαμηλά→χαμηλά (Low→low): ασθενείς με NT-proBNP<1,078 pg/ml, τόσο αρχικά, όσο και στους 4 μήνες (n=904 ασθενείς). Υψηλά→υψηλά (High→high): ασθενείς με NT-proBNP>1,078 pg/ml, τόσο αρχικά, όσο και στους 4 μήνες (n=599 ασθενείς). Υψηλά→χαμηλά (High→low): ασθενείς με NT-proBNP>1,078 pg/ml αρχικά, και <1,078 pg/ml στους 4 μήνες (n=125 ασθενείς). Χαμηλά→υψηλά (Low→high): ασθενείς με NT-proBNP<1,078 pg/ml αρχικά, και >1,078 pg/ml στους 4 μήνες (n=114 ασθενείς). Τροποποιημένο από Masson S et al. (J Am Coll Cardiol. 2008)



περίπτωση που η τάση στα μυοκαρδιακά τοιχώματα αυξάνεται, όπως στην πνευμονική εμβολή, πνευμονική υπέρταση, σε βαλβιδοπάθειες και στην κολπική μαρμαρυγή.¹²⁶⁻¹²⁸ Επιπλέον, η προχωρημένη ηλικία και η νεφρική ανεπάρκεια αυξάνουν τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων, ενώ η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε απρόσμενα χαμηλά επίπεδα, παρά την παρουσία ΚΑ.^{117,129,130} Η υψηλή αρνητική τους προγνωστική αξία (90-98%) επιτρέπει τη χρησιμοποίησή τους για τον αποκλεισμό της οξείας ΚΑ σε ασθενείς με οξεία δύσπνοια.^{114,117}

Λόγω της υψηλής προγνωστικής τους αξίας, η διακύμανση των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων στο χρόνο έχει προταθεί για την καθοδήγηση της θεραπείας της ΚΑ.^{131,132} Ωστόσο, διάφορες μελέτες έχουν δείξει αντιφατικά αποτελέσματα, και γι' αυτόν το λόγο η προσέγγιση αυτή δε συνιστάται από τις πιο πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (ESC) και δεν έχει γενικά επικρατήσει.^{114,133}

Εξαιτίας των θετικών επιδράσεών τους στο καρδιαγγειακό σύστημα, το σύστημα των νατριουρητικών πεπτιδίων έχει αποτελέσει θεραπευτικό στόχο στην ΚΑ. Συνθετικά ανάλογα των νατριουρητικών πεπτιδίων έχουν δοκιμαστεί, και πολλά πεπτίδια έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με οξεία ΚΑ σε διάφορες χώρες.¹³⁴ Ο σημαντικότερος εκπρόσωπος αυτών των πεπτιδίων είναι η νεσιριτιδίη. Παρόλο που αναφέρεται στις πιο πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (ESC) για την ΚΑ, η μελέτη Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure δεν έδειξε όφελος της νεσιριτιδής σε 7141 ασθενείς που νοσηλεύθηκαν για οξεία ΚΑ, ως προς τις επανεισαγωγές για ΚΑ ή την ολική θνητότητα στις 30 ημέρες, με μικρή, μη σημαντική βελτίωση στη δύσπνοια.^{114,135} Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν με την ουλαριτιδίη, ένα συνθετικό ανάλογο νατριουρητικού πεπτιδίου της ουροντιλατίνης, η οποία εκκρίνεται από τους νεφρούς. Στην πολύ πρόσφατη μελέτη TRUE-AHF, η ουλαριτιδίη δε βελτίωσε τις επανεισαγωγές για ΚΑ

στις 30 ημέρες, ούτε την ολική ή καρδιαγγειακή θνητότητα στους 6 μήνες, σε 2157 ασθενείς με οξεία ΚΑ.^{136,137}

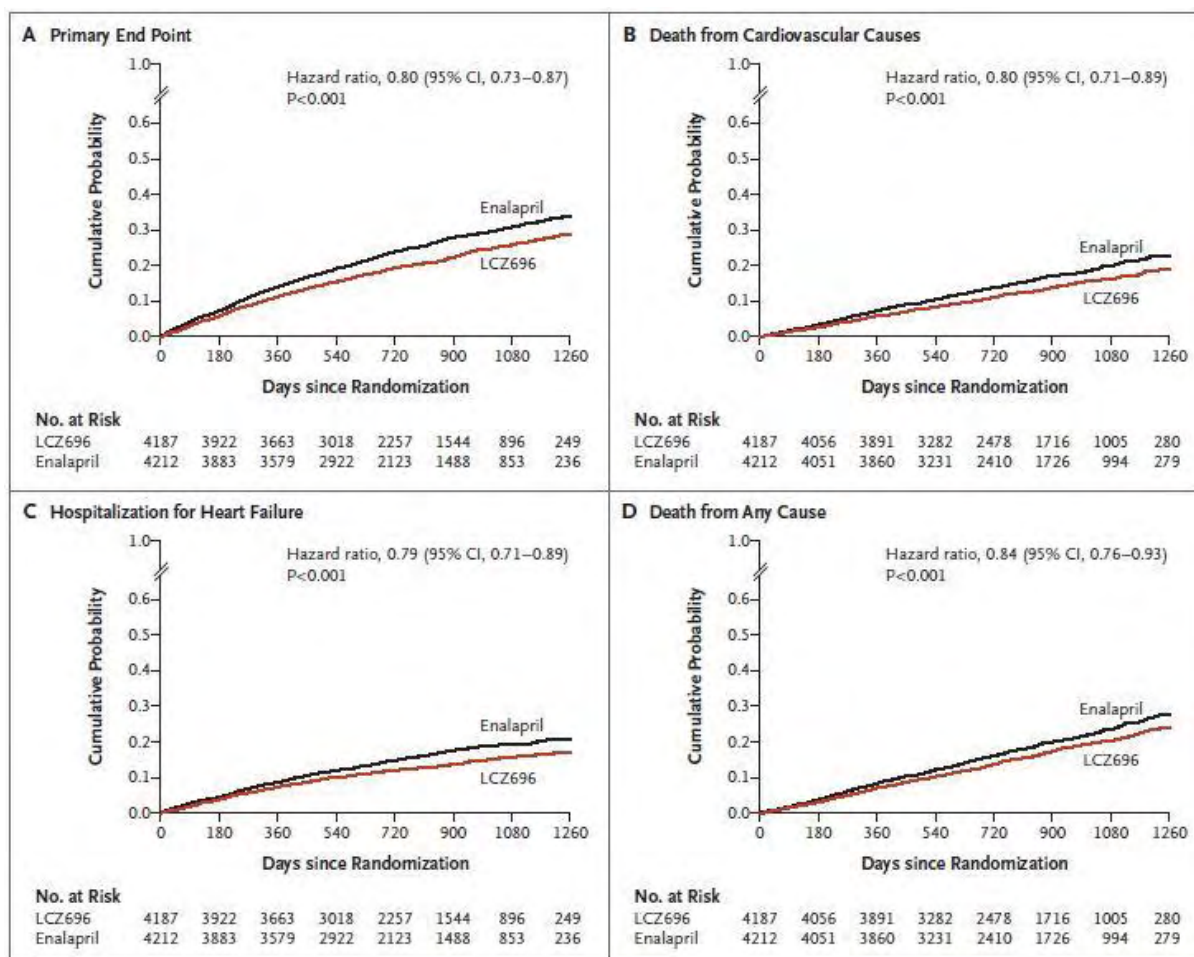
Το χαρακτηριστικότερο παράδειγμα χειραγώγησης του συστήματος νατριουρητικών πεπτιδίων αποτελεί η ουσία LCZ696, που είναι συνδυασμός της βαλσαρτάνης (αναστολέας τύπου 1 υποδοχέων αγγειοτενσίνης II – ARB) και της σακουμιπριλίνης (αναστολέας της νεπριλυσίνης). Η μελέτη PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure) σε πάνω από 8000 ασθενείς με ΚΑΕΚΕ, έδειξε ότι το LCZ696, συγκρινόμενο με τον αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, εναλαπρίλη, μείωσε τις επανεισαγωγές για ΚΑ, μείωσε την πιθανότητα εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας, βελτίωσε τη συμπτωματολογία και τη θνητότητα στους 27 μήνες, όταν η μελέτη διακόπηκε λόγω του εμφανούς όφελους (Γράφημα 11).^{138,139}

Τα νατριουρητικά πεπτιδία είναι ίσως το χαρακτηριστικότερο παράδειγμα, όπου ο βιοδείκτης αντιπροσωπεύει τη φυσική ιστορία της ΚΑ, συσχετίζεται διαχρονικά με γνωστές κλινικές παραμέτρους, ανταποκρίνεται στα αποτελέσματα θεραπευτικών παρεμβάσεων, και επιπλέον αποτελεί ο ίδιος θεραπευτικό στόχο.

Γκαλεκτίνη-3

Η γκαλεκτίνη-3 (Galectin-3, Gal-3) πρωτοπεριγράφηκε το 1972, βρισκόμενη στα φυτά και ασπόνδυλα ζώα.¹⁴⁰ Χημικά, είναι μία πρωτεΐνη προσκολλώμενη στη β-γαλακτοσιδάση, και ανήκει στην οικογένεια των λεκτινών. Το 1974, μία λεκτίνη ανακαλύφθηκε στο ήπαρ κονίκλου, η οποία είχε την ιδιότητα να συγκολλά τα ερυθροκύτταρα διαφόρων ζώων.¹⁴¹ Ένα χρόνο αργότερα, δράση λεκτίνης ανευρέθηκε σε διάφορους ιστούς αρουραίου, όπως πνεύμονα, καρδιά, νεφρούς, θύμο αδένα, σπλήνα, εγκέφαλο, ήπαρ και διάφραγμα.¹⁴² Το

Γράφημα 11. Καμπύλες Kaplan-Meier για τα καταληκτικά σημεία της μελέτης PARADIGM. Πλαίσιο A: Θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια ή πρώτη νοσηλεία για ΚΑ. Πλαίσιο B: Θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια. Πλαίσιο C: Πρώτη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια. Πλαίσιο D: Ολική θνητότητα. Τροποποιημένο από McMurray JJ et al. (N Engl J Med. 2014)



1980, η Powell J απομόνωσε για πρώτη φορά λεκτίνη από ανθρώπινο πνεύμονα.¹⁴³ Τα επόμενα χρόνια φάνηκε ότι οι γκαλεκτίνες εμπλέκονται στην προσκόλληση των κυττάρων και ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη και απόπτωση. Η δε έκφραση των διαφόρων γκαλεκτινών αλλάζει σε περιοχές φλεγμονής, και σε καρκίνους στήθους, εντέρου, προστάτη

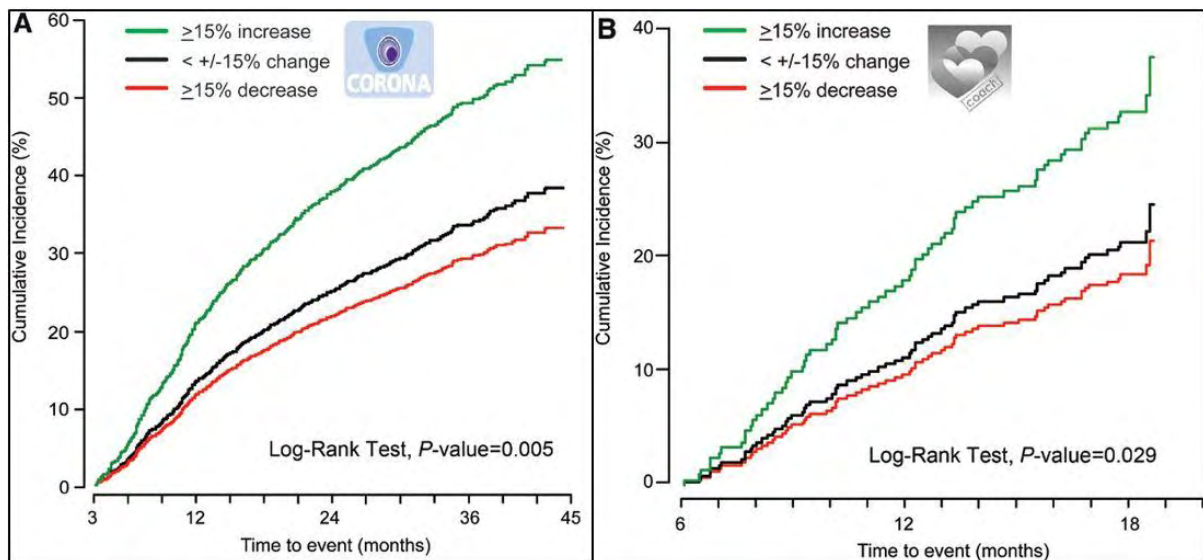
και θυρεοειδούς.¹⁴⁴ Η δράση τους συσχετίστηκε με την ικανότητα καρκινικών κυττάρων για μετάσταση, δίνοντας ελπίδα θεραπείας για πολλές νόσους, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου.¹⁴⁴

Η Gal-3 εκκρίνεται από διάφορους τύπους κυττάρων, όπως μονοκύτταρα, μακροφάγα και επιθηλιακά κύτταρα.^{145,146} Οι Sano et al έδειξαν ότι η Gal-3 παίζει σημαντικό ρόλο στην ικανότητα των μακροφάγων για φαγοκύττωση.¹⁴⁷ Το 2004, σε μια πρωτοποριακή μελέτη, έγχυση Gal-3 στον περικαρδιακό σάκο υγείων αρουραίων προκάλεσε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και αύξηση της αναλογίας κολλαγόνου I προς κολλαγόνο III.¹⁴⁸ Η ίδια ομάδα μελετητών έδειξε ότι υψηλότερη έκφραση Gal-3 στο μυοκάρδιο, συνδυάστηκε με υψηλότερο βαθμό καρδιακής ίνωσης. Επιπλέον φάνηκε ότι ενώ τα καρδιομυοκύτταρα δε φέρουν υποδοχείς Gal-3, οι καρδιακοί ινοβλάστες φέρουν, και όταν συνδέονται με την Gal-3 οδηγούνται σε υπερτροφία. Έτσι, ένας παράγοντας που εκκρίνεται από τα μακροφάγα, αποδείχθηκε ότι προκαλεί υπερτροφία καρδιακών ινοβλαστών. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε βιοψίες μυοκαρδίου ασθενών με υπερτροφία και επηρεασμένο ΚΕΑΚ, η έκφραση mRNA της Gal-3 ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με υπερτροφικές καρδιές χωρίς επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης.¹⁴⁸ Πιο πρόσφατες μελέτες σε ποντικούς που στερούνται (knockout) το γονίδιο της Gal-3, έχουν δείξει ότι η αγγειοτενσίνη-II δεν προκαλεί συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, αλλά μόνο υπέρταση και υπερτροφία μυοκαρδίου. Αντιθέτως, παρουσία Gal-3 προκαλείται και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, με μηχανισμούς ίνωσης και φλεγμονής, μέσω της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και του μορίου-1 διακυτταρικής προσκόλλησης (intercellular adhesion molecule-1, ICAM).¹⁴⁹

Όσο αφορά την προγνωστική ικανότητα της Gal-3 στην ΚΑΕΚΕ, η μελέτη HF-ACTION (n=895 ασθενείς) έδειξε ότι υψηλότερα επίπεδα πλάσματος Gal-3 συσχετίστηκαν με χειρότερο στάδιο ΚΑ κατά NYHA, χαμηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση, χειρότερη νεφρική

δυσλειτουργία, υψηλότερα επίπεδα NT-proBNP και χειρότερο λειτουργικό στάδιο.¹⁵⁰ Στην ίδια μελέτη, αν και η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε σημαντική συσχέτιση των επιπέδων της Gal-3 με την ελεύθερη νοσηλείας επιβίωση, στην πολυπαραγοντική ανάλυση (συμπεριλαμβανομένου του NT-proBNP) η συσχέτιση αυτή ήταν μη σημαντική. Ωστόσο, δεδομένα από τις μελέτες CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure, n=1329 ασθενείς) και την COACH (Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling Failure, n=324 ασθενείς) έδειξαν ότι η διακύμανση των επιπέδων πλάσματος της Gal-3 συσχετίστηκε με τις επανεισαγωγές στο νοσοκομείο και τη θνητότητα.¹⁵¹ Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς με χαμηλά επίπεδα Gal-3 αρχικά, τα οποία εν συνεχεία αυξάνονται στους επόμενους 3-6 μήνες, είχαν χειρότερη πρόγνωση από αυτούς με σταθερά χαμηλά επίπεδα. Παρόμοια, ασθενείς με αρχικά υψηλά επίπεδα Gal-3 που παρέμειναν υψηλά στους επόμενους μήνες, είχαν χειρότερη πρόγνωση από αυτούς με μειούμενα επίπεδα (Γράφημα 12). Η προγνωστική αυτή αξία ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο, την παρουσία διαβήτη, το ΚΕΑΚ, τη νεφρική λειτουργία, τη φαρμακευτική αγωγή και τα επίπεδα του NT-proBNP. Η παρατήρηση αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι η έκκριση της Gal-3 δεν εξαρτάται από την τάση των μυοκαρδιακών τοιχωμάτων, όπως συμβαίνει με τα νατριουρητικά πεπτιδία.¹⁵² Επιπρόσθετα, εκτός από τη σχέση με την ΚΑ, υψηλότερα επίπεδα Gal-3 συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας στο γενικό πληθυσμό.¹⁵³ Ακόμα, η Gal-3 έχει βρεθεί ότι είναι υπεύθυνη για αγγειακή ίνωση προκαλούμενη από την αλδοστερόνη.¹⁵⁴ Τέλος, ανάλυση της μελέτης MADIT-CRT έδειξε ότι ασθενείς σε NYHA I/II στάδιο ΚΑ, με τα υψηλότερα επίπεδα Gal-3, είχαν και το μεγαλύτερο όφελος από τη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με εμφυτεύσιμο απινιδωτή (Cardiac Resynchronisation Therapy – Defibrillator, CRT-D) υποδεικνύοντας ότι η θεραπεία με CRT-D σε αυτούς τους ασθενείς ίσως να μειώνει την μυο-

Γράφημα 12. Καμπύλες συνδυασμένης επίπτωσης για θνητότητα και νοσηλεία για ΚΑ, ανάλογα με το ποσοστό διακύμανσης της γκαλεκτίνης-3 (Gal-3) από την αρχική της τιμή, στις μελέτες CORONA (Πλαίσιο Α) και COACH (Πλαίσιο Β), προσαρμοσμένες με βάση την αρχική τιμή Gal-3. Τροποποιημένο από van der Velde AR et al. (Circ Heart Fail. 2013)



καρδιακή ίνωση.¹⁵⁵ Εξάλλου, υψηλότερα επίπεδα Gal-3 συσχετίστηκαν με αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας σε μια επίσης πρόσφατη μελέτη.¹⁵⁶

Με βάση τα χαρακτηριστικά αυτά, η Gal-3 έχει προταθεί ως θεραπευτικός στόχος, εκτός από βιοδείκτης, στην ΚΑ.¹⁵⁷ Ο αναστολέας της Gal-3, N-ακετυλο-λακτοσαμίνη, όπως επίσης και η γενετική κατάργηση (knockout) του γονιδίου της Gal-3, μείωσε τη μυοκαρδιακή ίνωση και τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ποντικούς που υποβλήθηκαν σε έγχυση αγγειοτενσίνης II ή σε εγκάρσια σύσφιξη της αορτής.¹⁵⁸ Μια παρόμοια μελέτη πειραματικού υπεραλδοστερονισμού, έδειξε ότι φαρμακευτική (με κιτρική πεκτίνη) ή γενετική (knockout) αναστολή της Gal-3, απέτρεψε τη μυοκαρδιακή και νεφρική ίνωση.¹⁵⁹ Ως εκ τούτου, η

αναστροφή της φλεγμονής και της ίνωσης, μέσω της αναστολής της Gal-3, στην ΚΑ είναι μια εντελώς νέα θεραπευτική προσέγγιση που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.¹⁶⁰

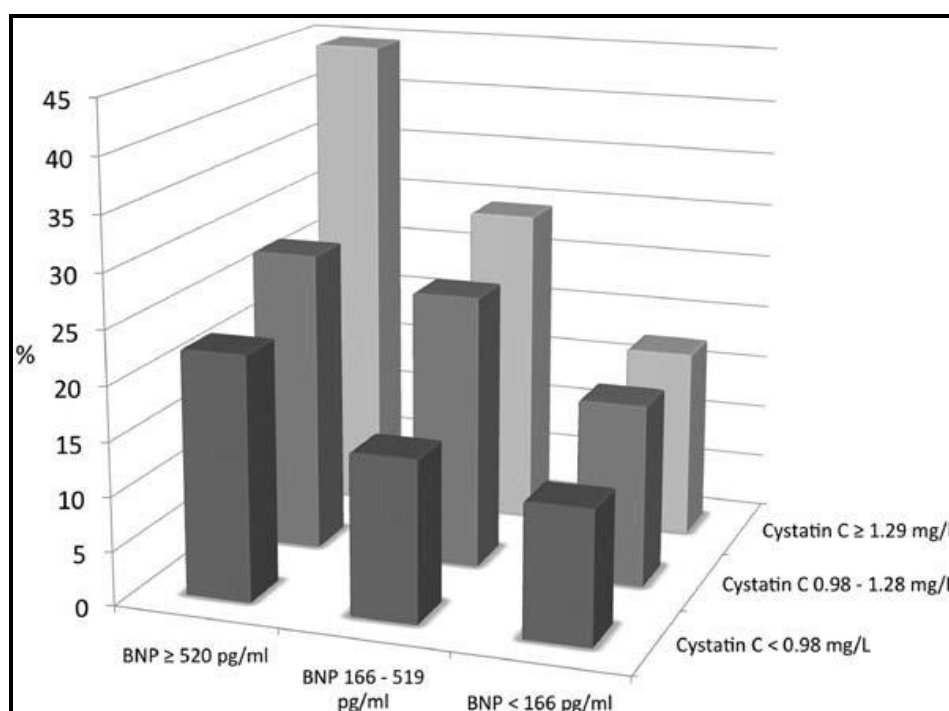
Κυστατίνη C

Η κυστατίνη C (Cystatin C – CysC) είναι ένας αναστολέας της πρωτεάσης της κυστεΐνης που παράγεται σε σταθερό ρυθμό από όλα τα εμπύρηννα κύτταρα στα θηλαστικά. Επειδή φιλτράρεται ελεύθερα από το νεφρικό σπείραμα και δεν εκκρίνεται ή επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια, έχει χαρακτηριστεί ως πιο ακριβής δείκτης νεφρικής λειτουργίας από την κρεατινίνη. Επιπλέον, δεν επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο και τη μυϊκή μάζα.¹⁶¹ Όντως, σε μια ανάλυση που συμπεριέλαβε πάνω από 3400 ασθενείς, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate – eGFR) με βάση την CysC ήταν το ίδιο ακριβής σε σύγκριση με αυτόν με βάση την κρεατινίνη, αλλά ανεξάρτητος από τη μυϊκή μάζα.¹⁶² Ως αναστολέας της πρωτεάσης της κυστεΐνης, η CysC αναστέλει κυρίως την καθεψίνη B.^{163,164} Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς η καθεψίνη B αποδομεί πρωτεΐνες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και ως αποτέλεσμα η CysC βοηθάει στη συσσώρευση κολλαγόνου I, κολλαγόνου III και φμπρονεκτίνης στον εξωκυττάριο χώρο.¹⁶⁵ Αυξημένα επίπεδα CysC έχουν βρεθεί τόσο στο πλάσμα, όσο και στο μυοκάρδιο, σε πειραματικό μοντέλο μυοκαρδιακής ισχαιμίας.¹⁶⁵ Από την άλλη, χαμηλά επίπεδα CysC έχουν βρεθεί σε αθηροσκληρωτικές πλάκες και ανευρύσματα της αορτής.¹⁶⁶

Υψηλά επίπεδα CysC στο πλάσμα αποτελούν αρνητικό προγνωστικό παράγοντα, τόσο στη χρόνια, όσο και στην οξεία ΚΑ, ανεξάρτητα από τα επίπεδα κρεατινίνης, όπως έχει φανεί σε πολλές μελέτες.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ Σε υγιή άτομα που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ‘The Dallas Heart Study’, φάνηκε ότι υψηλότερα επίπεδα CysC συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη μάζα αριστερής κοιλίας και συγκεντρική υπερτροφία μυοκαρδίου, στη μαγνητική τομογραφία καρδιάς.¹⁷⁰ Για

τον λόγο αυτόν έχει υποθεθεί ότι η CysC πιθανώς να μπορεί να ανιχνεύει υποκλινική καρδιακή δυσλειτουργία στο γενικό πληθυσμό. Συνδυασμός δε της CysC με τα επίπεδα του BNP σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ, βελτιώνει ακόμα περισσότερο την διαστρωμάτωση κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα (θάνατο, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό) (Γράφημα 13).¹⁷¹ Στην ΚΑΔΚΕ υπερτασικής αιτιολογίας, επίσης έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα CysC πλάσματος, τα οποία συσχετίστηκαν με την πίεση ενσφήνωσης στα πνευμονι-

Γράφημα 13. Διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, σύμφωνα με τα τεταρτημόρια των επιπέδων κυστατίνης C (cystatin C) και εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) πλάσματος. Ο συνδυαστικός κίνδυνος (για θάνατο, έμφραγμα μυοκαρδίου και εγκεφαλικό) αυξάνεται από 12.3% όταν και οι δύο βιοδείκτες βρίσκονται στο κατώτερο τεταρτημόριο, σε 44.8% όταν οι δύο βιοδείκτες είναι στο υψηλότερο τεταρτημόριο (P<0.0001). Τροποποιημένο από Dupont M et al. (Circ Heart Fail. 2012)



κά τριχοειδή, τα επίπεδα πλάσματος οστεοποντίνης και του ιστικού αναστολέα των μεταλλοπρωτεϊνών-1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1, TIMP-1).¹⁷² Τα ευρήματα αυτά είναι ανεξάρτητα από τον eGFR. Υπάρχει η πιθανότητα η οστεοποντίνη και ο TIMP-1 να αποδομούνται από την καθεψίνη B, και έτσι αυξημένα επίπεδα CysC να αναστέλλουν την αποδόμηση αυτή των πρωτεϊνών αυτών.¹⁷²

Τόσο η καθεψίνη B, όσο και η CysC έχουν αποτελέσει τελευταία θεραπευτικούς στόχους. Σε ένα πειραματικό μοντέλο πρόκλησης εμφράγματος μυοκαρδίου σε αρουραίους, ένας ειδικός αναστολέας της καθεψίνης B (ο CA-074Me) επέφερε σημαντική μείωση της έκτασης του εμφράγματος, μείωση της μυοκαρδιακής υπερτροφίας και ίνωσης, μέσω μείωσης της IL-1β.¹⁷³ Σε ένα μοντέλο φόρτισης πίεσης μέσω αορτικής σύσφιξης (banding) σε ποντικούς, γενετική κατάργηση της καθεψίνης B μείωσε τη μυοκαρδιακή υπερτροφία, ίνωση, δυσλειτουργία και απόπτωση.¹⁷⁴ Τέλος, σε μια πολύ πρόσφατη μελέτη, η αναστολή της CysC απέτρεψε την εμφάνιση υπερτροφίας μυοκαρδίου σε υπερτασικούς αρουραίους.¹⁷⁵

Διαλυτός υποδοχέας της ιντερλευκίνης-33 (Soluble suppression of tumorigenicity 2 - sST2)

Ο υποδοχέας της ιντερλευκίνης-33 (suppression of tumorigenicity 2 - ST2) είναι ένας υποδοχέας της οικογένειας των ιντερλευκινών (ιντερλευκίνης 33, IL-33) που υπάρχει σε 2 ισομορφές: την IL1RL1-b ή ST2L, που είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας, και την IL1RL1-a ή sST2a, που είναι ένας διαλυτός υποδοχέας, ο οποίος κυκλοφορεί ελεύθερα στο αίμα και μπορεί να μετρηθεί.¹⁷⁶ Ο υποδοχέας ST2L εκφράζεται στα T2 βοηθητικά λεμφοκύτταρα (Th2) και μαστοκύτταρα, και είναι απαραίτητος για την αποτελεσματική ανοσολογική απάντηση από τα Th2 κύτταρα.¹⁷⁷ Παρουσία IL-33 προσδεμένης στον ST2L, τα Th2 κύτταρα παράγουν κυτταροκίνες (όπως IL-4, IL-5 και IL-13) και αυξάνουν τα επίπεδα

της ανοσοσφαιρίνης στον ορό. Αυτή η απάντηση πιθανώς εξισορροπεί τη φλεγμονώδη απάντηση από τα T1 βοηθητικά κύτταρα (Th1).¹⁷⁸ Πολλές νόσοι έχουν συσχετισθεί με τον ST2, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, το άσθμα, και η σήψη.¹⁷⁹⁻¹⁸⁵

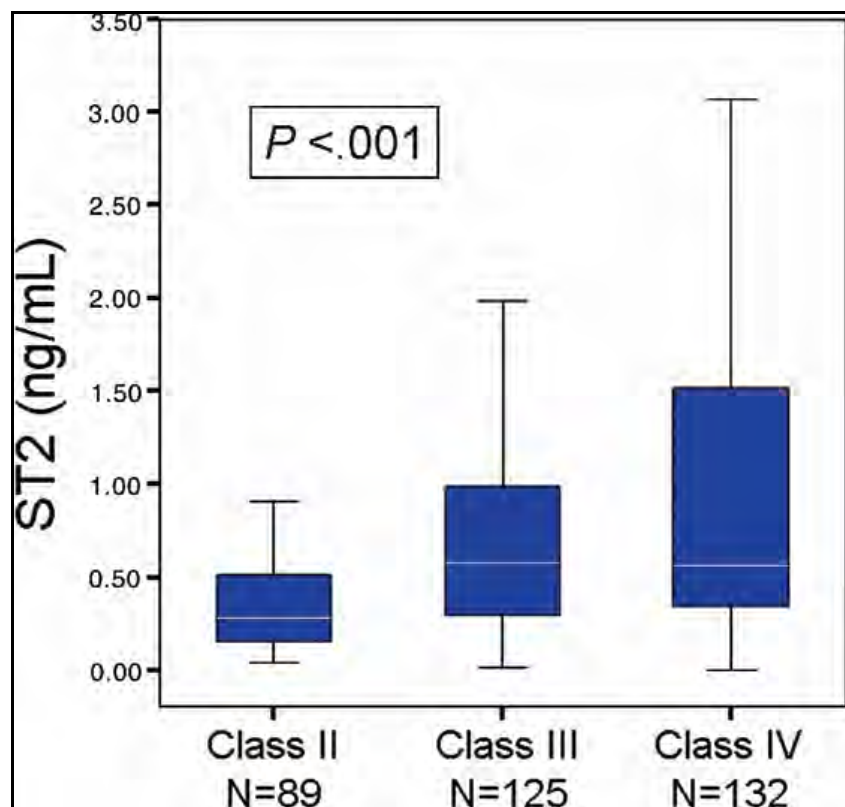
Ο ST2 συνδέεται στενά με την καρδιακή λειτουργία και δυσλειτουργία. Τα μυοκαρδιακά κύτταρα, όπως και οι καρδιακοί ινοβλάστες επίσης εκφράζουν αυξημένα επίπεδα ST2L και sST2 επί αυξημένης μηχανικής τάσης.^{186,187} Στην περίπτωση αυτή αυξάνεται και η έκκριση της IL-33 από τους καρδιακούς ινοβλάστες, η οποία συνδεόμενη με τον ST2L, προστατεύει το μυοκάρδιο από υπερτροφία και ίνωση, παρεμποδίζοντας τη δράση της αγγειοτενσίνης II και/ή της φαινυλεφρίνης.^{176,188,189} IL-33 απελευθερώνεται επίσης μετά από κυτταρική νέκρωση ή βλάβη από ενδοθηλιακά κύτταρα και πιθανώς από μυοκαρδιακά κύτταρα.^{190,191} Με τον τρόπο αυτόν η IL-33 διεγείρει την ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού ή τροποποιεί τη λειτουργία γειτονικών κυττάρων μέσω παρακρινούς δράσης.¹⁹¹ Η καρδιοπροστατευτική αυτή δράση της IL-33 αναστέλλεται από τον sST2 στην κυκλοφορία, ο οποίος έχει χαρακτηριστεί για τον λόγο αυτόν υποδοχέας-δόλωμα (decoy receptor) (Γράφημα 14).¹⁸⁸ Σε ένα πειραματικό μοντέλο εμφράγματος μυοκαρδίου σε αρουραίους, χορήγηση IL-33 απέτρεψε την απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων, βελτίωσε τη συστολική λειτουργία του μυοκαρδίου και την επιβίωση.¹⁹²

Στην οξεία ΚΑ, ανεξαρτήτως της αιτιολογίας (ισχαιμική ή μη) και του ΚΕΑΚ, ο sST2 έχει συσχετιστεί με το κλινικό στάδιο κατά NYHA (Γράφημα 15) και είναι σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας, βελτιώνοντας την προγνωστική ικανότητα προστιθέμενος στα νατριουρητικά πεπτίδια (Γράφημα 16).¹⁹³ Επίσης στη χρόνια ΚΑΕΚΕ, ο sST2 είχε την ίδια προγνωστική αξία με το NT-proBNP, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο ή τη φυλή, την αιτιολογία της ΚΑ, τον δείκτη μάζας σώματος, τη νεφρική

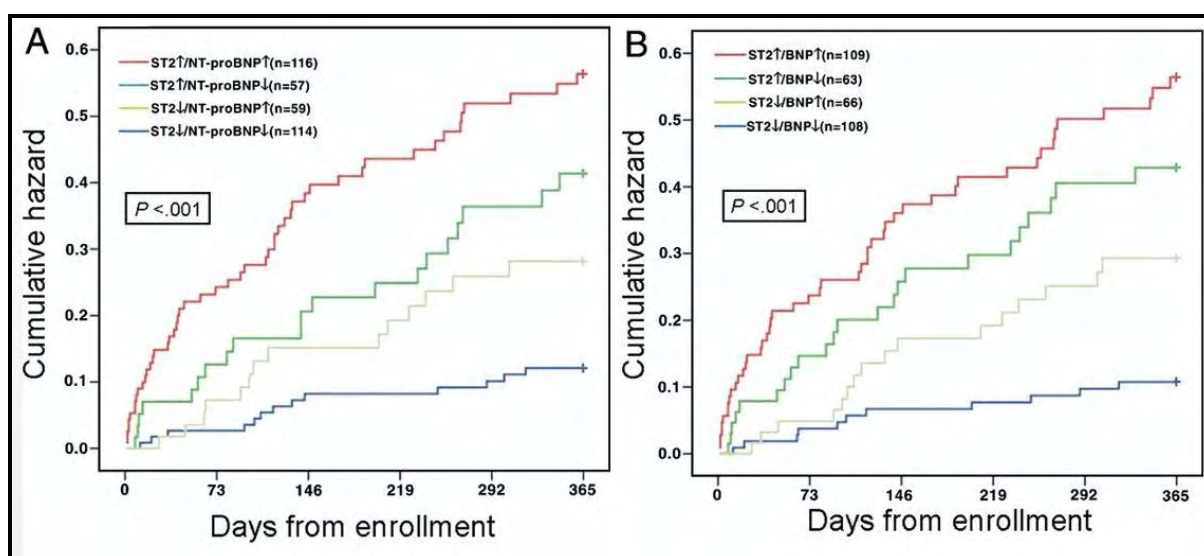
Γράφημα 14. Το καρδιο-προστατευτικό σύστημα της ιντερλευκίνης-33 (IL-33) και του υποδοχέα της ST2L, και η αναστολή από τον διαλυτό υποδοχέα sST2.



Γράφημα 15. Επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-33 (sST2) και συσχέτιση με τη βαρύτητα συμπτωμάτων με βάση την κατάταξη κατά New York Heart Association (NYHA). Τροποποιημένο από Rehman SU et al. (J Am Coll Cardiol. 2008)

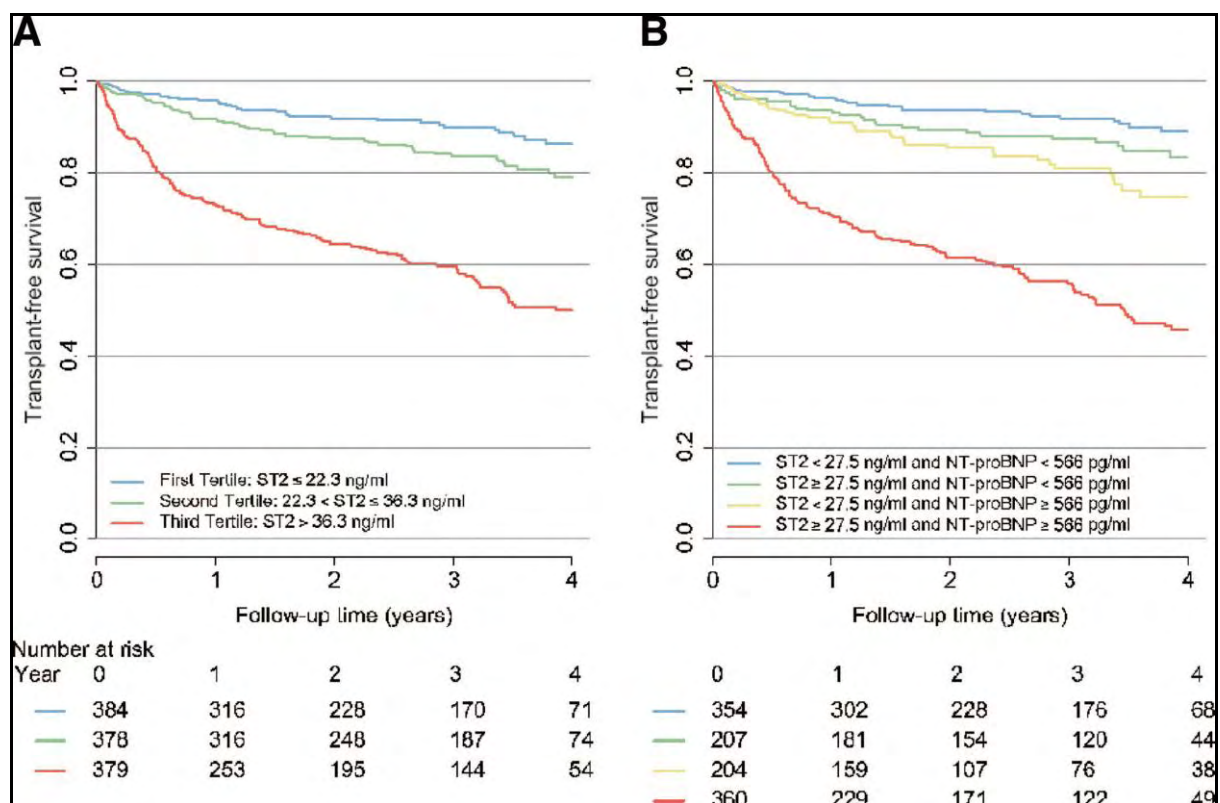


Γράφημα 16. Θνητότητα στο 1-έτος σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, ανάλογα με τα επίπεδα πλάσματος του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-33 (sST2) και (A) τα επίπεδα του αμινοτελικού άκρου του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP) ή (B) τα επίπεδα του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP). Τροποποιημένο από Rehman SU et al. (J Am Coll Cardiol. 2008)



λειτουργία, την αρτηριακή πίεση, το κλάσμα εξώθησης, τα επίπεδα NT-proBNP και τη λήψη ACEi ή ARB, ανταγωνιστών αλδοστερόνης και β-αναστολέων, σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε 1141 ασθενείς.¹⁹⁴ Στην ίδια μελέτη, ασθενείς που είχαν και τους δύο βιοδείκτες (sST2 και NT-proBNP) αυξημένους, είχαν χειρότερη πρόγνωση από αυτούς που είχαν μόνο τον ένα βιοδείκτη αυξημένο (Γράφημα 17). Στη μελέτη Val-HeFT, τα επίπεδα του sST2 συσχετίστηκαν και με άλλους βιοδείκτες ΚΑ, αντανακλώντας διάφορες παθοφυσιολογικές διεργασίες, όπως φλεγμονή και ιστική βλάβη (αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-15 - GDF-15, υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη - hsCRP), μυοκαρδιακή τάση (NT-proBNP), καρδιακή ίνωση (Gal-3) και μυοκαρδιακή νέκρωση

Γράφημα 17. Επιβίωση ελεύθερη μεταμόσχευσης με βάση τα επίπεδα πλάσματος του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-33 (sST2) και του αμινοτελικού άκρου του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP). Οι καμπύλες Kaplan-Meier παρουσιάζουν την επίπτωση της θνητότητας από κάθε αίτιο ή μεταμόσχευσης καρδιάς στους ασθενείς με βάση τα επίπεδα του sST2 (A) και συνδυασμό των επιπέδων sST2 και NT-proBNP (B). Log-rank test $P < 0.0001$ για κάθε πλαίσιο. Τροποποιημένο από Ky B et al. (Circ Heart Fail. 2011)



(υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη – hsCTN).¹⁹⁵ Ωστόσο, οι ερευνητές στη μελέτη αυτή κατέληξαν ότι τα αρχικά επίπεδα του sST2 πλάσματος δεν προσέθεσαν σημαντική πληροφορία για την έκβαση των ασθενών, παραπάνω από αυτήν του NT-proBNP. Από την άλλη, αύξηση (αλλά όχι μείωση) των επιπέδων του sST2 στο 1-έτος παρακολούθησης, συσχετίστηκαν με μεταβολή της θνητότητας.¹⁹⁵ Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται για την

εξακρίβωση της προγνωστικής ικανότητας του sST2 και της σημασίας του στη βελτίωση της έκβασης των ασθενών.

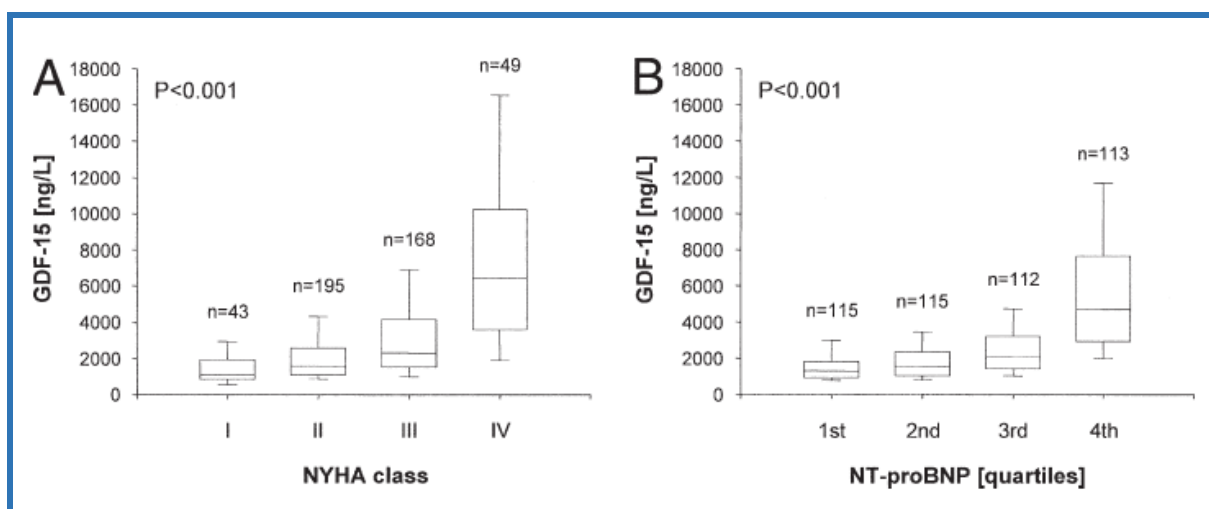
Αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-15 (Growth Differentiation Factor-15 - GDF-15)

Ο αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-15 (GDF-15) είναι μία κυτταροκίνη, μέλος της οικογένειας του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα-β (transforming growth factor-β, TGFβ), που εκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, και έχει αντιφλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες.^{196,197} Καθώς εμπλέκεται στις φλεγμονώδεις διεργασίες, αύξηση των επιπέδων του έχει παρατηρηθεί σε πολλές νόσους, όπως τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τον διαβήτη, τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και τον καρκίνο.¹⁹⁸ Ωστόσο, η ακριβής δράση του GDF-15 παραμένει υπό διερεύνηση. Ο GDF-15 μπορεί να έχει προαποπτωτική, αντιαποπτωτική, προ-αγγειογενετική, αντι-αγγειογενετική, αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτική δράση, και αυτό πιθανώς εξαρτάται από παράγοντες του κυτταρικού μικροπεριβάλλοντος.¹⁹⁸⁻²⁰¹

Στην καρδιά, ο GDF-15 φαίνεται να έχει προστατευτική και αντιαποπτωτική δράση κατά την ισχαιμία, όπως απέδειξαν οι Kempf et al.²⁰² Στη μελέτη αυτή με ποντικούς που υπεβλήθησαν σε πειραματικό έμφραγμα, τα καρδιομυοκύτταρα εξέφρασαν αυξημένα ποσά GDF-15 σε κατάσταση ισχαιμίας. Οι ποντικοί που στερούνταν (knockout) το γονίδιο του GDF-15, παρουσίασαν μεγαλύτερης έκτασης εμφράγματα και περισσότερη απόπτωση στην περιεμφρακτική ζώνη, σε σύγκριση με τους ποντικούς με κανονική έκφραση του γονιδίου.²⁰² Επιπλέον, στην ίδια μελέτη, χορήγηση ανασυνδυασμένου GDF-15 σε κυτταρικές καλλιέργειες καρδιομυοκυττάρων που υπεβλήθησαν σε προσομοίωση ισχαιμίας, προστάτευσε από απόπτωση. Από την άλλη, ο GDF-15 έχει ίσως ποικίλες δράσεις στην ΚΑ,

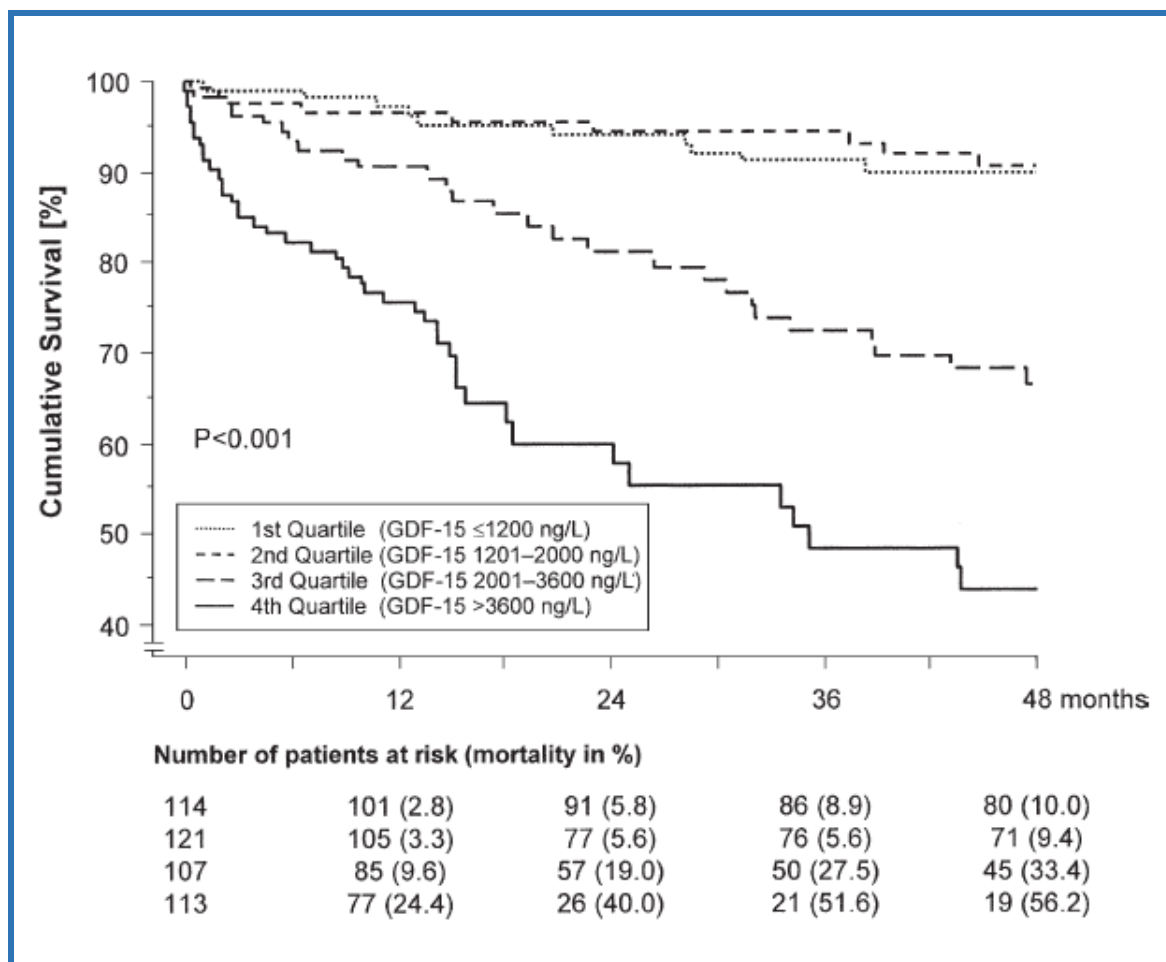
ανάλογα με τα ενδοκυττάρια σήματα που ενεργοποιούνται. Εάν ενεργοποιηθεί η κινάση-1 του TGFβ (TAK1), ο GDF-15 επάγει αντιρροπιστική υπερτροφία.²⁰³ Ωστόσο, παράλληλη έκφραση των SMAD (smallmothers against decapentaplegic) πρωτεϊνών μειώνει την ευεργετική δράση της TAK1.²⁰⁴ Η ενεργοποίηση της SMAD4 θεωρείται να είναι ο «διακόπτης» για τα καρδιομυοκύτταρα, που οδηγεί από την υπερτροφία στην απόπτωση.²⁰³ Καθώς ο GDF-15 εμπλέκεται σε καρδιακές και εξω-καρδιακές παθοφυσιολογικές διεργασίες, έχει υποτεθεί ότι ο βιοδείκτης αυτός μπορεί να δώσει ολοκληρωμένη πληροφορία για την εξέλιξη και πρόγνωση των ασθενών με ΚΑ.²⁰⁵ Όντως, σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε 455 ασθενείς με ΚΑΕΚΕ, φάνηκε ότι ο GDF-15 πλάσματος συσχετίζεται με το κλινικό στάδιο κατά NYHA και τα επίπεδα πλάσματος NT-proBNP (Γράφημα 18).²⁰⁶ Επιπρόσθετα, ο GDF-

Γράφημα 18. Επίπεδα GDF-15 πλάσματος σε 455 ασθενείς με Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια, ανάλογα με το κλινικό στάδιο κατά NYHA (Α) ή με τα επίπεδα του NT-proBNP πλάσματος (Β) κατά την ένταξη στη μελέτη. Τροποποιημένο από Kempf T et al. (J Am Coll Cardiol. 2007)



15 παρέμεινε σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας στα 2 έτη, ακόμα και μετά από προσαρμογή για γνωστούς αρνητικούς παράγοντες, όπως NT-proBNP, νεφρική δυσλειτουργία, αναιμία και υπερουριχαιμία (Γράφημα 19).²⁰⁶ Αθροιστική προγνωστική πληροφορία στο κλινικό στάδιο κατά NYHA, στο KEAK και στο NT-proBNP

Γράφημα 19. Συνολική επιβίωση σε 455 ασθενείς με Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια, ανάλογα με τα τεταρτημόρια των επιπέδων GDF-15 πλάσματος κατά την ένταξη στη μελέτη. Ο αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο και τα ποσοστά θνητότητας φαίνονται κάτω από το γράφημα. P<0.001 σύμφωνα με την απλή Cox ανάλυση παλινδρόμησης. Τροποποιημένο από Kempf T et al. (J Am Coll Cardiol. 2007)



προστέθηκε από τον GDF-15 στη μελέτη αυτήν. Μια άλλη μελέτη, η Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study, εξέτασε σε 1004 ηλικιωμένους (70 ετών) ασθενείς τη συσχέτιση του GDF-15 με την αθηροσκλήρωση, τη γεωμετρία και λειτουργία της αριστερής κοιλίας και τη λειτουργία του ενδοθηλίου.²⁰⁷ Βρέθηκε ότι υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντος GDF-15 συσχετίστηκαν με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αυξημένη επίπτωση αθηροσκλήρωσης καρωτίδων, μεγαλύτερη μάζα αριστερής κοιλίας και συγκεντρική υπερτροφία (αλλά όχι με υπέρταση), μειωμένο κλάσμα εξώθησης και κλινικές εκδηλώσεις στεφανιαίας νόσου (ιστορικό στηθάγχης, εμφράγματος μυοκαρδίου ή επαναγγείωσης) και ΚΑ. Σημαντικό εύρημα από αυτήν τη μελέτη ήταν ότι αυτές οι συσχετίσεις ήταν ανεξάρτητες ως επί των πλείστον από γνωστούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Μάλιστα, το γεγονός ότι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας συνδυάστηκε με τα επίπεδα του GDF-15, ανεξάρτητα από την παρουσία υπέρτασης, ήγειρε την υπόθεση στους ερευνητές της απευθείας δράσης του GDF-15 στη μάζα της αριστερής κοιλίας.²⁰⁷ Παρόμοια με την ΚΑΕΚΕ αύξηση των κυκλοφορούντων επιπέδων GDF-15 έχουν παρατηρηθεί και στην ΚΑΔΚΕ, η οποία συσχετίστηκε με χειρότερο λειτουργικό στάδιο (όπως αξιολογήθηκε με βάση τη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών – 6ΛΔΒ) και χειρότερη ποιότητα ζωής (με βάση το ερωτηματολόγιο SF-36).²⁰⁸ Ο GDF-15 έχει χαρακτηριστεί επίσης χρήσιμος βιοδείκτης για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης ή μη στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (Cardiac Resynchronization Therapy - CRT).²⁰⁹ Τέλος, σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ (ΚΑΕΚΕ ή ΚΑΔΚΕ) και μακρά παρακολούθηση (8.7 ± 1 έτη), ο GDF-15 ήταν ο πιο ισχυρός προγνωστικός βιοδείκτης θνητότητας, ανάμεσα στους hsCRP, hsCTN, Gal-3 και NT-proBNP.²¹⁰

Προλακτίνη

Η προλακτίνη (prolactin - PRL) είναι γνωστό ότι παράγεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και ως κύρια δράση έχει την παραγωγή γάλακτος από τους μαστικούς αδένες κατά τη λοχεία.^{211,212} Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχει βρεθεί ότι PRL παράγεται και εκτός της υποφύσεως, όπως για παράδειγμα από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.²¹³ Μάλιστα, υπερπρολακτιναιμία έχει περιγραφεί σε πολλά αυτοάνοσα νοσήματα, όπως στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, στη συστηματική σκλήρυνση, στην ψωριασική αρθρίτιδα, στον διαβήτη τύπου I, στη νόσο του Addison και στις αυτοάνοσες θυρεοειδοπάθειες.²¹⁴ Η PRL αυξάνει τη σύνθεση της ιντερφερόνης- γ και ιντερλευκίνης-2 (IL-2) από τα Th1 λεμφοκύτταρα, όπως επίσης και ενεργοποιεί τα Th2 λεμφοκύτταρα για παραγωγή αυτοαντισωμάτων.²¹⁵ Με βάση μοριακές και λειτουργικές ενδείξεις, η PRL έχει χαρακτηριστεί ως κυτταροκίνη.^{216,217} Επιπλέον, πρωτεόλυση της PRL επαγόμενη από την καθεψίνη D, παράγει τις λεγόμενες αγγειο-ινχιμπίνες (vasoinhibins) οι οποίες έχουν αντι-αγγειογενετικές και αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες, ενώ ακόμη μειώνουν τη διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων.²¹⁸ Πειράματα σε ποντικούς από το 2006, έδειξαν ότι αυξημένη έκφραση και δράση της καθεψίνης D παράγει μια πρωτεΐνη 16kDa προερχόμενη από την PRL, η οποία προκαλεί μυοκαρδιακή βλάβη.²¹⁹ Μάλιστα, στην ίδια μελέτη, η βρωμοκρυπτίνη, που είναι ένας αγωνιστής των υποδοχέων-D2 της ντοπαμίνης και αναστέλλει την έκκριση της PRL, χορηγούμενη σε κυοφορούντες ποντικούς, απέτρεψε την εμφάνιση μυοκαρδιοπάθειας της λοχείας, διατηρώντας την καρδιακή λειτουργία, αποτρέποντας τη μυοκαρδιακή ίνωση και απόπτωση.²¹⁹ Αυξημένα επίπεδα του 16kDa μορίου της PRL επιβεβαιώθηκαν και στον άνθρωπο, σε γυναίκες με μυοκαρδιοπάθεια της λοχείας, υποδεικνύοντας ότι αυτός είναι ο κύριος ενοχοποιητικός παράγοντας.²¹⁹ Ωστόσο, στην περίπτωση της ισχαιμικής και διατατικής ΚΑ, τα συμπεράσματα των μελετών είναι

αντικρουόμενα. Για παράδειγμα, οι Parissis et al έχουν δείξει ότι τα επίπεδα PRL στο αίμα συσχετίστηκαν με το κλινικό στάδιο κατά NYHA, το KEAK, τη βΛΔΒ, τα επίπεδα BNP και φλεγμονωδών κυτταροκινών στην ΚΑ (ισχαιμική ή διατατική). Επίσης απέδειξαν ότι η PRL είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας ή νοσηλείας στην ΚΑ.²²⁰ Όμως, μια άλλη μελέτη σε 462 ηλικιωμένους ασθενείς με συμπτώματα ΚΑ, δεν έδειξε καμία συσχέτιση των επιπέδων πλάσματος της PRL ούτε με το NT-proBNP, ούτε με ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες, αλλά και ούτε με την καρδιαγγειακή θνητότητα κατά την 10-ετή παρακολούθηση των ασθενών.²²¹ Από την άλλη οι Limas et al υποστήριξαν ότι 25% των ασθενών με ΚΑ έχουν υψηλά επίπεδα PRL, τα οποία συσχετίστηκαν με καλύτερο KEAK και μικρότερη διάταση αριστερής κοιλίας σε 55 ασθενείς με διατατική ή ισχαιμική καρδιοπάθεια.²²²

Το γεγονός ότι η βρωμοκρυπτίνη φαίνεται να βελτιώνει το KEAK και την πρόγνωση σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια της λοχείας, αλλά και η ύπαρξη σημαντικών διαφορών στην εκδήλωση, εξέλιξη και πρόγνωση (χειρότερη στην περίπτωση της μυοκαρδιοπάθειας της λοχείας) μεταξύ της διατατικής μυοκαρδιοπάθειας και αυτής της λοχείας, υποδεικνύουν όντως ότι η PRL και τα παράγωγά της (αγγειο-ινχιμπίνες) αποτελούν αιτιολογικό παράγοντα στη δεύτερη περίπτωση.^{223,224} Εάν ωστόσο τα κυκλοφορούντα επίπεδα PRL αποτελούν και προγνωστικό παράγοντα στην ΚΑ γενικότερα απομένει να επιβεβαιωθεί (ή να απορριφθεί) από μεγαλύτερες μελέτες.

Οστεοποντίνη

Η οστεοποντίνη (Osteopontin - OPN) είναι μια πρωτεΐνη της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας.²²⁵ Σε καλλιέργειες κυττάρων αρουραίου, έχει βρεθεί στους καρδιακούς ινοβλάστες, στα καρδιομυοκύτταρα και στα μακροφάγα που βρίσκονται σε φλεγμονώδη καρδιακό

ιστό.²²⁶ In-vivo, στον άνθρωπο, σε περιπτώσεις ισχαιμικής ή διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας με εκτεταμένη ίνωση μυοκαρδίου, η κύρια προέλευση της OPN είναι τα καρδιομυοκύτταρα.²²⁶ Επιπλέον, εμπλέκεται στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης, της ασβεστοποίησης της αορτικής βαλβίδας και στην επιδιόρθωση βλαβών του μυοκαρδίου, ενώ είναι ελάχιστα ανιχνεύσιμη σε υγιές μυοκάρδιο.^{226,227} Εκτός από την καρδιά, η OPN έχει βρεθεί στην επιφάνεια επιθηλιακών κυττάρων στο γαστρεντερικό σύστημα, στα χοληφόρα, στον παγκρεατικό πόρο, στο ουροποιητικό και γεννητικό σύστημα, στους μαστούς, στους σιελογόνους αδένες, στους ιδρωτοποιούς αδένες και στους βρόγχους.²²⁸ Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι η OPN μπορεί να παίζει έναν προστατευτικό ρόλο στα επιθηλιακά κύτταρα που βρίσκονται σε επαφή με το εξωτερικό περιβάλλον.²²⁸ Επίσης, OPN παράγεται από τους οστεοβλάστες μετά από μηχανική τάση, χωρίς την ανάγκη ορμονικής διέγερσης.²²⁹

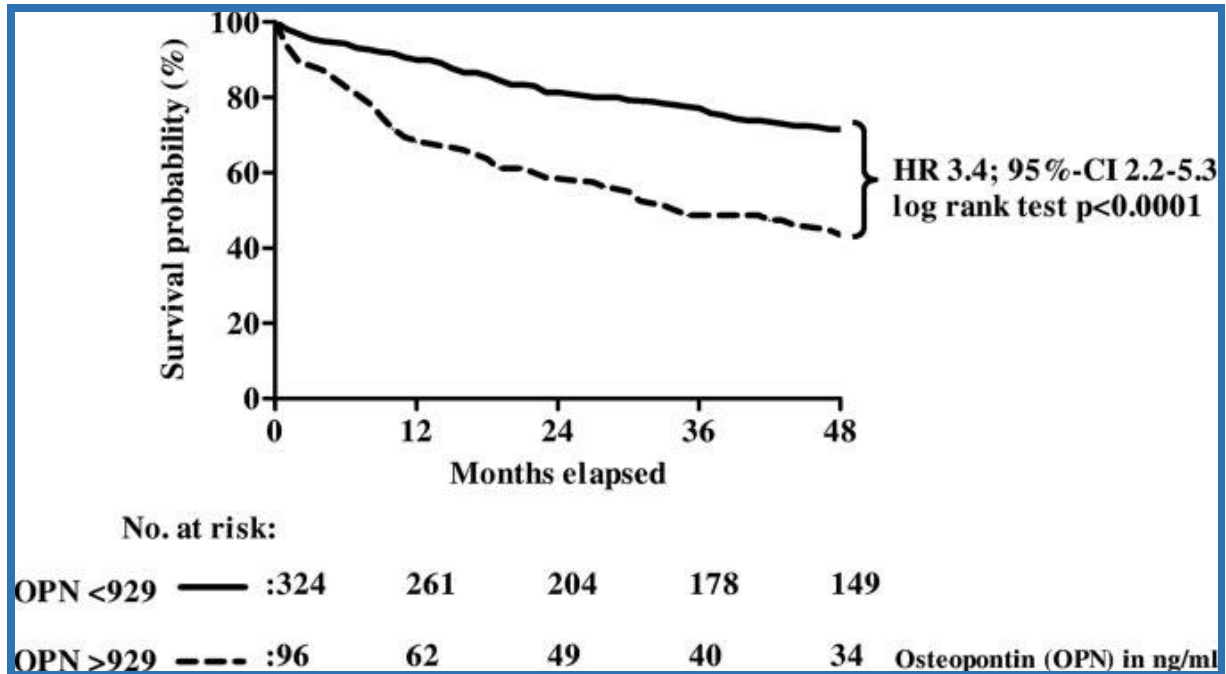
Οι Ashizawa et al έχουν δείξει in vitro ότι OPN παράγεται από τους καρδιακούς ινοβλάστες ποντικών, μία διεργασία που επάγεται από την αγγειοτενσίνη II, όπως επίσης και από φόρτιση πίεσης.²³⁰ Ως αποτέλεσμα, η OPN επάγει υπερπλασία στους καρδιακούς ινοβλάστες, ενώ αντισώματα κατά της OPN όπως και αναστολείς των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης αναστέλλουν αυτή τη διεργασία.²³⁰ Στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, η OPN συνδέεται με την φιβρονεκτίνη και το κολλαγόνο, παίζοντας σημαντικό ρόλο στην αποκατάσταση βλάβης και στην αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου.^{230,232} Από την άλλη, έλλειψη OPN οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας της μεταλλοπρωτεϊνάσης-2, που συνεπάγεται μειωμένη αντιρροπιστική υπερτροφία μυοκαρδίου και μειωμένη διάμεση ίνωση. Αυτές οι αλλαγές πιθανώς να οδηγούν σε διάταση και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.²³³

Στον άνθρωπο, σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, βιοψίες μυοκαρδίου απέδειξαν την έκφραση OPN από καρδιομυοκύτταρα, καθώς επίσης και από μακροφάγα, μονοκύτταρα

και λεία μυϊκά κύτταρα από το τοίχωμα στεφανιαίων αρτηριών.²³⁴ Η έκφραση OPN από τα καρδιομυοκύτταρα ήταν σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς με διατακτική ΚΑ σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ΚΑ. Μάλιστα οι ίδιοι ερευνητές έδειξαν ότι η έκφραση OPN από τα καρδιομυοκύτταρα είναι ανάλογη της βαρύτητας της ΚΑ, όπως αυτή αξιολογείται σύμφωνα με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής και δεξιάς κοιλίας, τον τελοσυστολικό και τελοδιαστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας και την τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας. Με τον τρόπο αυτόν η OPN παραγόμενη από τα καρδιομυοκύτταρα μπορεί να επιδρά στους καρδιακούς ινοβλάστες, με παρακρινικό τρόπο, προκαλώντας υπερπλασία αυτών και παραγωγή κολλαγόνου τύπου I, που είναι σημαντικός παράγων μυοκαρδιακής τοιχωματικής δυσκαμψίας.^{234,235}

Σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε 420 ασθενείς με ΚΑΕΚΕ (ισχαιμικής ή διατακτικής αιτιολογίας), η OPN πλάσματος ήταν σημαντικά αυξημένη σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, συσχετίστηκε σημαντικά με το λειτουργικό στάδιο κατά NYHA, και ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας (Γράφημα 20).²³⁶ Ακόμα η OPN πρόσθεσε επιπλέον προγνωστική πληροφορία όταν συνδυάστηκε με το NT-proBNP στην ίδια μελέτη. Νεώτερες μελέτες έχουν δείξει ότι η OPN επάγει την απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων, και ότι η αναστολή της OPN μειώνει την αναδιαμόρφωση και τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ποντικούς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.^{237,238} Τέλος, τα επίπεδα OPN πλάσματος μειώθηκαν σημαντικά μετά από μεταμόσχευση καρδιάς σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΚΑ σε μια Ολλανδική μελέτη.²³⁹ Στην ίδια μελέτη, τα επίπεδα του mRNA της OPN στο μυοκάρδιο μειώθηκαν μετά από εμφύτευση συσκευή υποστήριξης της αριστερής κοιλίας (left ventricular assist device - LVAD).

Γράφημα 20. Εκτιμώμενη 4-ετής θνητότητα, σε σχέση με τα επίπεδα οστεοποντίνης πλάσματος. Η εκτιμώμενη 4-ετής θνητότητα πάνω ή κάτω από το όριο ήταν 56.5% και 28.4%, αντίστοιχα. Η διάμεση επιβίωση στους ασθενείς πάνω από το όριο ήταν μόλις 34 μήνες. Τροποποιημένο από Rosenberg M et al. (Circ Heart Fail. 2008)



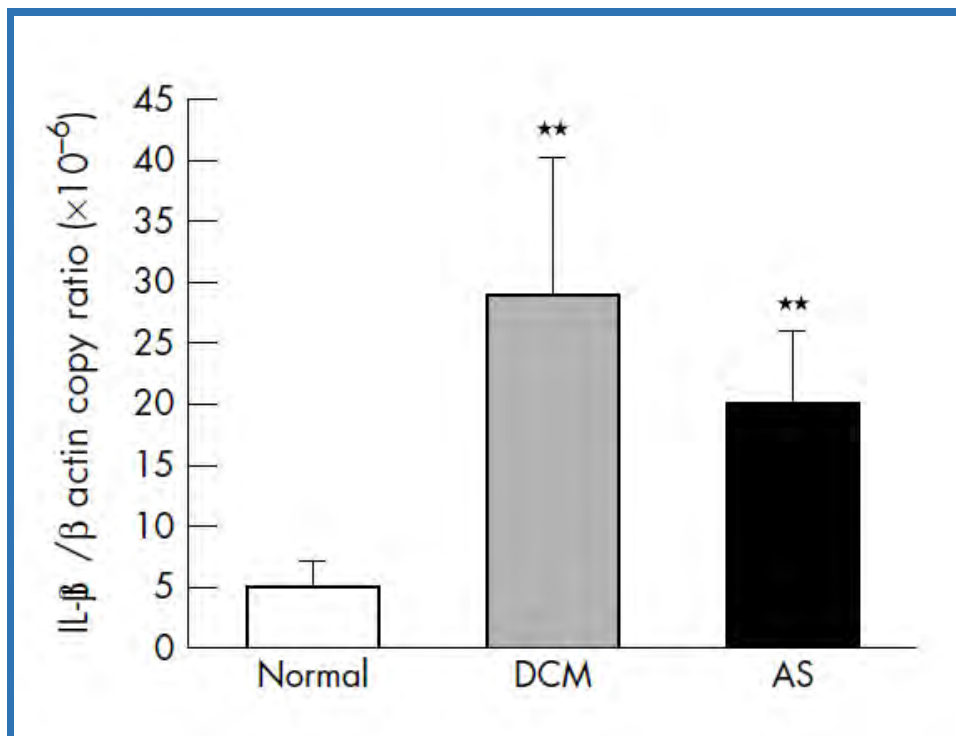
Ιντερλευκίνη-1β

Είναι γνωστό ότι οι κυτταροκίνες επάγουν την απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων και έχουν άμεση αρνητική ινότροπο δράση, η οποία είναι ανάλογος με τη συγκέντρωσή τους. Η αρνητική αυτή ινότροπος δράση στο μυοκάρδιο εξαρτάται από τη συνθετάση του νιτρικού οξέως, και συμβαίνει ως αποτέλεσμα διαφόρων διεργασιών, όπως μείωση των επιπέδων του ενδοκυττάριου ασβεστίου στα καρδιομυοκύτταρα, μείωση της έκφρασης της φωσφολαμβάνης και της σαρκοπλασματικής Ca^{2+} -ΑΤΡάσης (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase – SERCA), καθώς επίσης και αποδέσμευση των β-αδρενεργικών υποδοχέων από τους διαύλους ασβεστίου.²⁴⁰⁻²⁴³

Η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β) είναι μία κυτταροκίνη που ανήκει στην υπερ-οικογένεια της ιντερλευκίνης-1, η οποία περιλαμβάνει 11 κυτταροκίνες, με συν-υποδοχείς, υποδοχείς-δόλωμα (decoy receptors), συνδέουσες πρωτεΐνες και υποδοχείς-αναστολείς.²⁴⁴ Παράγεται από τα μονοκύτταρα του αίματος, αλλά και από τα ιστικά μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα, ως πρόδρομος IL-1β.²⁴⁵ Η πρόδρομος IL-1β, με δράση του ενδοκυττάριου ενζύμου κασπάση-1, μετατρέπεται στην 'ώριμη' IL-1β.²⁴⁵ Εκλυτικοί παράγοντες για την παραγωγή της IL-1β είναι ο λιποπολυσακχαρίτης (ή ενδοτοξίνη) των βακτηριδίων, η IL-1α (η οποία υπάρχει σε όλα τα κύτταρα μεσεγχοματικής προέλευσης και εκλύεται επί κυτταρικής νέκρωσης), μη μικροβιακοί παράγοντες (όπως η υπεροσμωτικότητα, η οξειδωμένη LDL, προϊόντα αποικοδόμησης ινικής και τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, κ.α.) όπως και η ίδια η IL-1β.^{245,246} Έχει αποδειχθεί ότι IL-1β παράγεται επίσης από τα καρδιομυοκύτταρα σε αυξημένες ποσότητες, επί αορτικής στένωσης και διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας (Γράφημα 21).^{247,248} Ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο ΚΑ, υποψήφιοι για LVAD, επίσης είχαν 9-φορές αυξημένη μυοκαρδιακή έκφραση της IL-1β σε σχέση με σταθερούς ασθενείς.²⁴⁹ Καθώς η IL-1β απελευθερώνεται, προκαλείται έκλυση χημοκινών από τα μακροφάγα και τα επιθηλιακά κύτταρα της μικροκυκλοφορίας, με αποτέλεσμα τη χημοταξία.²⁴⁶ Τα επιθηλιακά κύτταρα εκφράζουν επιφανειακά μόρια προσκόλλησης, ουδετερόφιλα που κυκλοφορούν στο αίμα προσκολλώνται και μεταπηδούν στην περιοχή της φλεγμονής, προκαλώντας επέκταση αυτής ακόμα και πέραν της αρχικής βλάβης.²⁴⁶ Επιπλέον, η IL-1β επιδρά στους ινοβλάστες, συντηρώντας σε αυτούς έναν φλεγμονώδη φαινότυπο, με περαιτέρω παραγωγή κυτταροκινών, παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών και αναστολή της μετατροπής τους σε μυοϊνοβλάστες.²⁵⁰

Οι Testa et al έχουν δείξει ότι σε ασθενείς με ΚΑ ισχαιμικής ή υπερτασικής αιτιολογίας, τα επίπεδα της κυκλοφορούσας IL-1β και του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 (IL-1-Ra)

Γράφημα 21. Επίπεδα μυοκαρδιακής έκφρασης του γονιδίου της ιντερλευκίνης-1β (IL-1β) σε υγιή άτομα (Normal), σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (DCM) και σε ασθενείς με στένωση αορτικής βαλβίδας (AS). Ο αριθμός αντιγράφων της IL-1β έχει αναχθεί σε 1 εκατομμύριο αντίγραφα της β-ακτίνης. **p < 0.001 σε σχέση με τα υγιή άτομα. Τροποποιημένο από Vanderheyden M et al. (Heart. 2005)

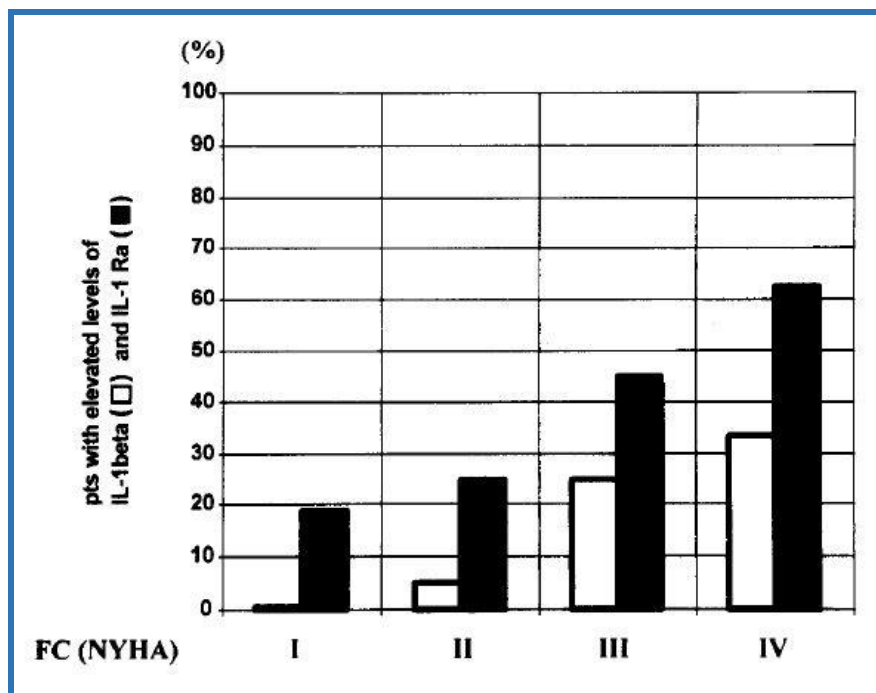


αυξάνονται αναλόγως με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων κατά NYHA (Γράφημα 22).²⁵¹ Όσο αφορά την προγνωστική αξία των κυτταροκινών στην ΚΑ, στη μελέτη VEST, μια από τις μεγαλύτερες μελέτες (1200 ασθενείς) για τον ρόλο των κυτταροκινών στην ΚΑ, φάνηκε ότι τα επίπεδα του TNF, της IL-6 και των υποδοχέων του TNF είναι σημαντικοί ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας.²⁵² Μάλιστα, η ίδια μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα των κυτταροκινών αυτών ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια σε

σύγκριση με την διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, υποδηλώνοντας μια πιο γενικευμένη φλεγμονώδη διεργασία επί αθηροσκληρωτικής νόσου.

Για τους παραπάνω λόγους, η ιδέα της αναστολής των επιβλαβών κυτταροκινών στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και στην ΚΑ απέκτησε αυξανόμενο ενδιαφέρον. Δυστυχώς, η αναστολή του TNF με την εταρνεσέπτη δεν έδειξε όφελος στη νοσηρότητα και τη θνητότητα της ΚΑ, ενώ αντιθέτως αύξησε τις ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως τις λοιμώξεις.²⁵³ Ωστόσο, η αναστολή της IL-1β μέσω του anakinra, που είναι η ανασυνδυασμένη μορφή του IL-1-Ra,

Γράφημα 22. Ποσοστό ασθενών με ΚΑ με αυξημένα (πάνω από το 95^ο εκατοστημόριο για φυσιολογικά άτομα) επίπεδα ιντερλευκίνης-1β (IL-1β) και του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 (IL-1-Ra), σε σχέση με το λειτουργικό στάδιο (FC) κατά NYHA. Τροποποιημένο από Testa M et al. (J Am Coll Cardiol. 1996)

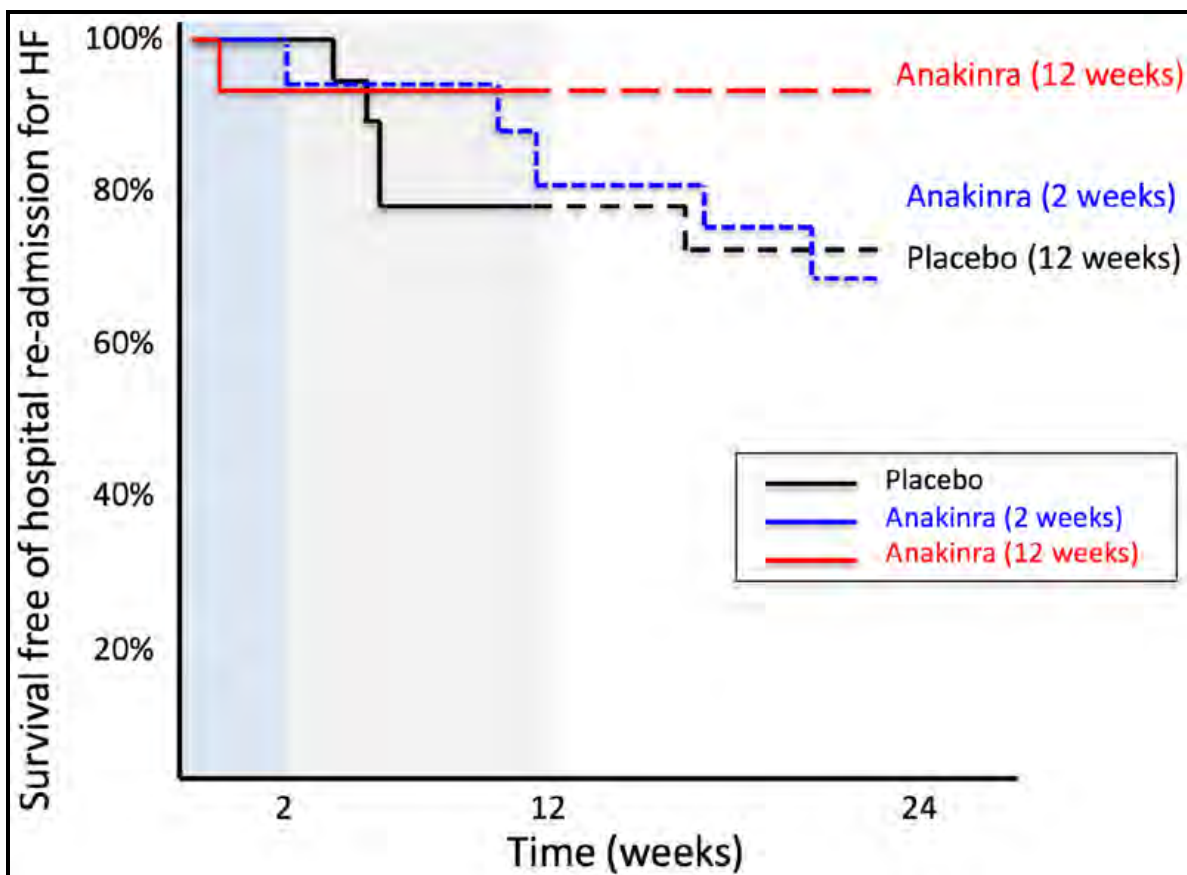


ήδη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.^{254,255} Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση του anakinra στο μυοκάρδιο. Οι Ikonomidis et al έχουν δείξει

ότι το anakinra βελτιώνει τη λειτουργία της της αριστερής κοιλίας (όπως αυτή αξιολογείται με βάση το ιστικό doppler) και μειώνει το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.²⁵⁶ Η πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη των Van Tassel et al έδειξε ότι η χορήγηση μόνο μίας δόσης ανασυνδυασμένης IL-1β σε υγιείς ποντικούς προκάλεσε σημαντική μείωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.²⁵⁷ Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ίδιοι ερευνητές έδειξαν ότι πλάσμα από ασθενείς με ΚΑ, ενιέμενο σε ποντικούς, προκάλεσε επίσης δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Και οι δύο παραπάνω φαινότυποι στους ποντικούς προλήφθηκαν με προηγούμενη χορήγηση anakinra.²⁵⁷ Οι παραπάνω παρατηρήσεις οδήγησαν τους ίδιους ερευνητές στη χορήγηση για 2 εβδομάδες anakinra σε 7 ασθενείς με ΚΑΕΚΕ και αυξημένη hsCRP πλάσματος. Το anakinra μείωσε τα επίπεδα της hsCRP και οδήγησε στη βελτίωση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου (peak VO₂) κατά την δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης στους ασθενείς αυτούς.²⁵⁷ Η μελέτη Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial-2 (VCU-ART2) έδειξε ότι η αναστολή της IL-1β με το anakinra σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST-διαστήματος (STEMI) ήταν ασφαλής και μείωσε την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας.²⁵⁸ Στην ΚΑΔΚΕ, το anakinra χορηγούμενο για 28 ημέρες, επίσης βελτίωσε το λειτουργικό στάδιο των ασθενών (όπως αυτό αξιολογήθηκε με βάση το peak VO₂ κατά την δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης) και μείωσε την CRP πλάσματος, χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.²⁵⁹ Τέλος, στην πολύ πρόσφατη μελέτη REDHART, το anakinra χορηγούμενο για 12 εβδομάδες σε 60 ασθενείς με πρόσφατα επιδεινούμενη ΚΑΕΚΕ και αυξημένα επίπεδα CRP πλάσματος, βελτίωσε την αντοχή στην κόπωση και παρουσίασε μια μη σημαντική τάση μείωσης της θνητότητας και των επανεισαγωγών για ΚΑ (Γράφημα 23).²⁶⁰ Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η επίπτωση του anakinra στη θνητότητα και στις επανεισαγωγές για ΚΑ χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Ήδη προς αυτήν την κατεύθυνση, το canakinumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της IL-1β, έδειξε μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας σε πάνω από 10.000 ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, στην πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη CANTOS.²⁶¹

Γράφημα 23. Επίδραση της θεραπείας με anakinra στη θνητότητα και στις επανεισαγωγές για καρδιακή ανεπάρκεια (HF). Η επίπτωση θανάτου ή επανεισαγωγών για ΚΑ στις 24 εβδομάδες ήταν 30% για την ομάδα μαρτύρων (placebo), 31% για την ομάδα που χορηγήθηκε anakinra για 2 εβδομάδες, και 6% στην ομάδα που χορηγήθηκε anakinra για 12 εβδομάδες (log-rank P test $P=0.10$). Τροποποιημένο από Van Tassel BW et al. (Circ Heart Fail. 2017)



C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

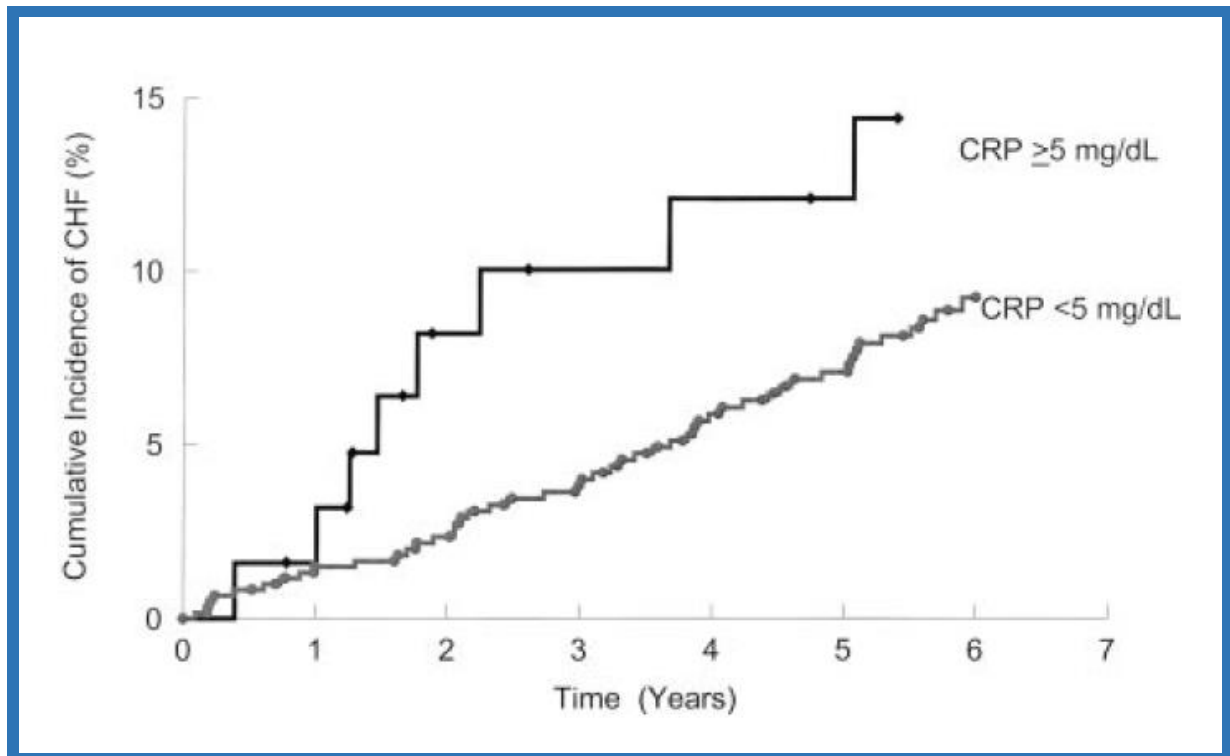
Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reacting protein, CRP) παράγεται από τα ηπατοκύτταρα, ως απάντηση στα αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών, κυρίως της IL-6 και του TNFα.²⁶² Τα επίπεδά της μπορούν να αυξηθούν έως και 100 φορές μέσα σε 24 έως 48 ώρες από την έναρξη μίας φλεγμονώδους διεργασίας. Για τον λόγο αυτόν, η CRP αποτελεί έναν χρήσιμο δείκτη φλεγμονής στην κλινική πράξη.²⁶³ Από την άλλη, η ίδια η CRP έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την παραγωγή κυτταροκινών, όπως IL-1β, IL-6, και TNFα, από τα μακροφάγα, διαιωνίζοντας τη φλεγμονή.^{264,265} Επίσης, μειώνει την παραγωγή του νιτρικού οξέως (nitric oxide - NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα τη μείωση της αγγειογένεσης και επαγωγή της απόπτωσής τους.²⁶⁶ Η CRP μπορεί ακόμα να ενεργοποιήσει το συμπλήρωμα.²⁶⁷ Για όλα τα παραπάνω η CRP έχει ενοχοποιηθεί ως παράγοντας πρόκλησης αθηροσκλήρωσης και θρόμβωσης.²⁶⁶

Ο κλασικός προσδιορισμός της CRP με τη χρήση μονοκλωνικού αντισώματος, μπορεί να ανιχνεύσει επίπεδα CRP από 3mg/L και άνω. Ως εκ τούτου, η μέθοδος αυτή δεν είναι αρκετά ευαίσθητη στην ανίχνευση ελαχίστων αυξομειώσεων της CRP σε καταστάσεις υποκλινικής χρόνιας φλεγμονής, όπως είναι η αθηροσκλήρωση.²⁶⁸ Για τον λόγο αυτόν αναπτύχθηκαν μέθοδοι ανίχνευσης υψηλής ευαισθησίας CRP (high sensitivity CRP – hsCRP), οι οποίες μπορούν να προσδιορίσουν επίπεδα CRP με ευαισθησία 0.1-0.2 mg/L.²⁶⁹

Στη μελέτη Framingham, σε 732 ηλικιωμένα άτομα χωρίς ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ΚΑ, επίπεδα CRP πλάσματος ≥ 5 mg/dl συσχετίστηκαν με 2.8 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ (Γράφημα 24).²⁷⁰ Επιπλέον, στη μελέτη MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), υψηλότερα επίπεδα CRP συσχετίστηκαν με σταδιακή επιδείνωση της περιμετρικής παραμόρφωσης (circumferential strain) του μυοκαρδίου στη μαγνητική τομογραφία καρδιάς, σε 785 ασυμπτωματικά άτομα χωρίς προηγούμενο ιστορικό

Γράφημα 24. Καμπύλες Kaplan-Meier που δείχνουν την αθροιστική επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας, σε άτομα με τιμές CRP πλάσματος πάνω ή κάτω από 5 mg/L.

Τροποποιημένο από Vasan RS et al. (Circulation. 2003)



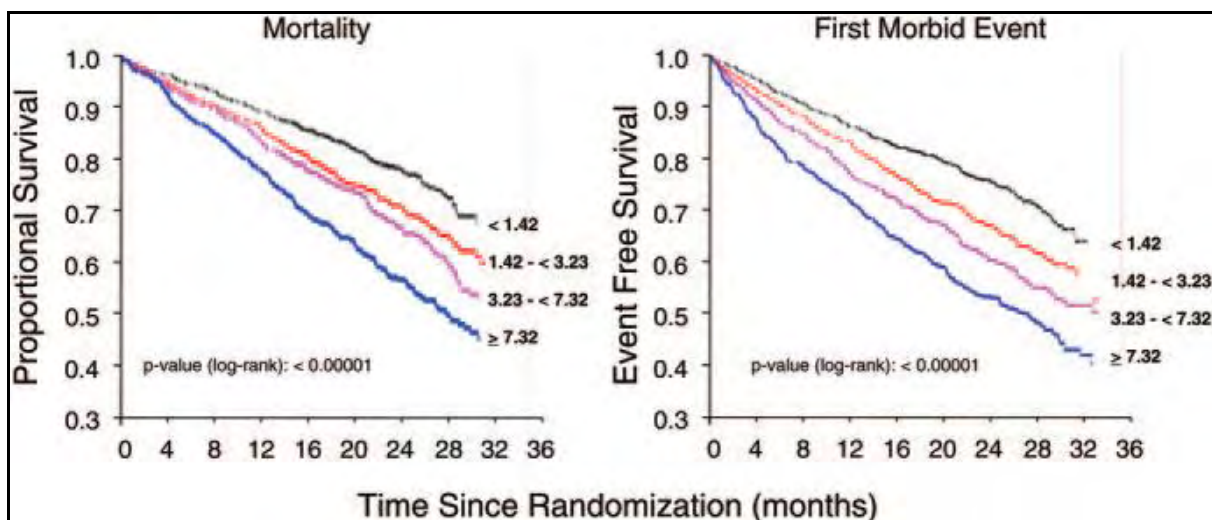
καρδιοπάθειας, που παρακολούθηθηκαν για 5 έτη.²⁷¹ Αξίζει να σημειωθεί ότι η συσχέτιση αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική, ανεξάρτητα της ηλικίας, του φύλου, της καταγωγής, του δείκτη μάζας σώματος, της νεφρικής λειτουργίας, και των οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων (με ή χωρίς επαναιμάτωση).²⁷¹ Ανάμεσα στους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, οι συγγραφείς ανέφεραν τη διαταραχή της μικροκυκλοφορίας, τη σχετιζόμενη με το γήρας υποκλινική διάμεση ίνωση του μυοκαρδίου, την επιδείνωση του μεταβολισμού ασβεστίου-τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, αλλά και τη χρόνια έκθεση σε φλεγμονή (μέσω της αυξημένης CRP και κυτταροκινών). Προς αυτήν την κατεύθυνση, μία πρόσφατη μελέτη απέδειξε ότι οι φλεγμονώδεις διεργασίες

που συντελούνται στην οξεία ΚΑ είναι ανεξάρτητες της μηχανικής φόρτισης του μυοκαρδίου, και ότι αυτές διατηρούνται μέχρι και 1 μήνα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, παρόλο που η μηχανική φόρτιση έχει επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα.²⁷²

Στη μελέτη Val-Heft, η CRP πλάσματος συσχετίστηκε με τη βαρύτητα της ΚΑ (μικρότερο ΚΕΑΚ και χειρότερη ΝΥΗΑ) και τη θνητότητα, σε 4202 ασθενείς με χρόνια ΚΑΕΚΕ (Γράφημα 25).²⁷³ Μάλιστα, η συσχέτιση αυτή ήταν ανεξάρτητη της αιτιολογίας της ΚΑ (ισχαιμική ή διατακτική). Προστιθέμενη στο BNP, η CRP βελτίωσε την προγνωστική ικανότητα. Στην ίδια μελέτη, η βαλσαρτάνη μείωσε σε σημαντικό βαθμό τα επίπεδα της CRP.

Παρόμοια συμπεράσματα ισχύουν και για την οξεία ΚΑ. Οι Mueller et al έχουν δείξει ότι τα

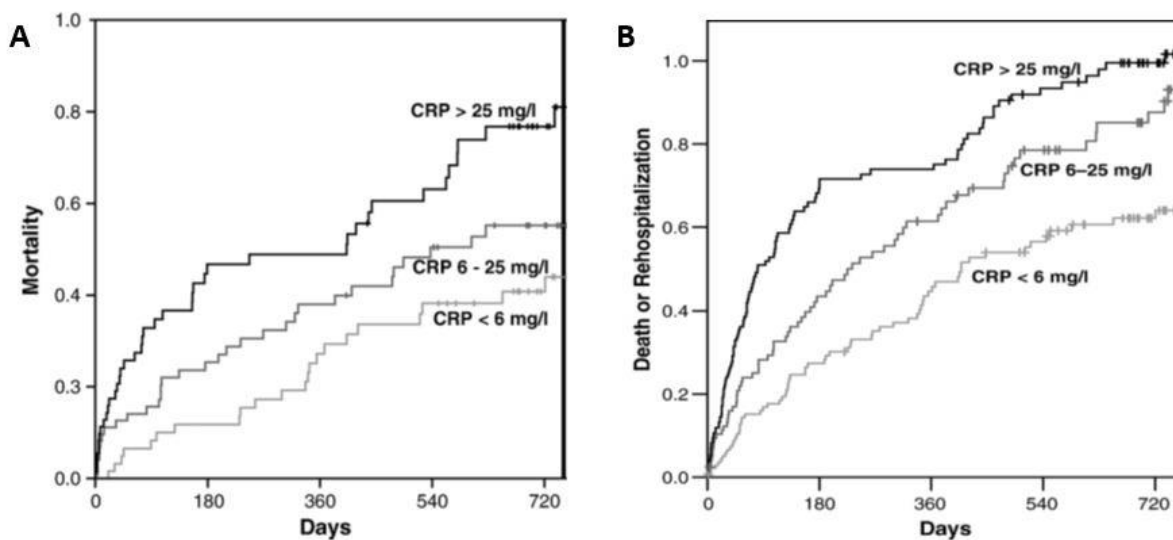
Γράφημα 25. Καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier για θνητότητα και πρώτο νοσηρό σύμβαμα (θάνατος, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, χορήγηση ινóτροπων ή αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων για άνω των 4 ωρών χωρίς νοσηλεία), ανάλογα με τα αρχικά επίπεδα (σε mg/L) πλάσματος της CRP. Τροποποιημένο από Anand IS et al. (Circulation. 2005)



επίπεδα πλάσματος CRP κατά την εισαγωγή ασθενών (n=214) με οξεία ΚΑΕΚΕ στο νοσοκομείο, προέβλεψαν τη θνητότητα και τις επανεισαγωγές για απορρύθμιση ΚΑ στα 2 έτη, ανεξάρτητα της ηλικίας, του φύλου, της παρουσίας στεφανιαίας νόσου ή χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, της νεφρικής λειτουργίας, των επιπέδων τροπονίνης και BNP (Γράφημα 26).²⁷⁴

Η hsCRP επίσης έχει αποδειχθεί ένας ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας τόσο στη χρόνια, όσο και στην οξεία ΚΑΕΚΕ.^{275,276} Οι Pereira et al σε ένα πολύ πρόσφατο άρθρο τους προτείνουν το όριο της hsCRP της τάξης του 25mg/L, προκειμένου ο κλινικός ιατρός να απορρίψει (<25mg/L) ή να αναλογιστεί (>25mg/L) συνυπάρχουσα λοίμωξη σε ασθενείς με οξεία ΚΑ.²⁷⁷

Γράφημα 26. (Α) Θνητότητα σε ασθενείς με οξεία ΚΑ, ανάλογα με τα επίπεδα CRP εισαγωγής στο νοσοκομείο ($P = 0.0265$). (Β) Επίπτωση του συνδυασμένου καταληκτικού σημείου θανάτου ή επανεισαγωγής στο νοσοκομείο για απορρύθμιση ΚΑ σε ασθενείς με οξεία ΚΑ, ανάλογα με τα επίπεδα CRP ($P = 0.0015$). Τροποποιημένο από Mueller C et al. (Am Heart J. 2006)



Όσο αφορά την ΚΑΔΚΕ, υπάρχει μία κυρίως μελέτη που εξέτασε τα επίπεδα της hsCRP σε σχέση με το λειτουργικό στάδιο και την πρόγνωση.²⁷⁸ Στη μελέτη αυτή, τα επίπεδα της hsCRP δε διέφεραν μεταξύ ΚΑΕΚΕ και ΚΑΔΚΕ, που ήταν αυξημένα σε σχέση με φυσιολογικά άτομα. Σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ των επιπέδων της hsCRP και του λειτουργικού σταδίου κατά ΝΥΗΑ, στους ασθενείς με ΚΑΔΚΕ. Ωστόσο, η hsCRP δεν κατάφερε να προβλέψει τις επανεισαγωγές στο νοσοκομείο στους ασθενείς με ΚΑΔΚΕ, σε αντίθεση με αυτούς με ΚΑΕΚΕ.²⁷⁸ Μια μεγαλύτερη και πιο πρόσφατη μελέτη, έδειξε ότι τα επίπεδα της hsCRP είναι σημαντικά ψηλότερα στην ΚΑΔΚΕ σε σχέση με την ΚΑΕΚΕ.²⁷⁹ Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σημαντικές παθοφυσιολογικές διαφορές υπάρχουν μεταξύ της ΚΑΔΚΕ και της ΚΑΕΚΕ, από την άποψη ότι στη μεν πρώτη επικρατούν η φλεγμονή και αγγειογενετικές διεργασίες, ενώ στη δεύτερη επικρατούν κυρίως διεργασίες σχετιζόμενες με αυξημένη μυοκαρδιακή τάση.

Τέλος, έχει αποδειχθεί ότι το μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της IL-1β, canakinumab, μειώνει τα επίπεδα της CRP, με τρόπο δόσοεξαρτώμενο, ανοίγοντας νέους ορίζοντες, όχι μόνο για τη θεραπεία της αθηροσκλήρωσης, αλλά και της ΚΑ.^{261,280}

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΒΑΔΙΣΗΣ 6 ΛΕΠΤΩΝ

Η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (Peak O₂) κατά την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης αποτελεί τον 'χρυσό κανόνα' για την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας στους ασθενείς με ΚΑ. Ωστόσο, η δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (6ΛΔΒ) έχει προταθεί ως μία απλή, φθηνή και με καλή επαναληψιμότητα δοκιμασία, εναλλακτική της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης.²⁸¹ Η 6ΛΔΒ αντιπροσωπεύει τη δραστηριότητα του ασθενούς κατά την καθημερινή ζωή, και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ηλικιωμένους που αναπτύσσουν συμπτώματα πολύ πριν τη μέγιστη λειτουργική τους ικανότητα.²⁸¹

Η 6ΛΔΒ πραγματοποιείται σε εσωτερικό διάδρομο τουλάχιστον 25 μέτρων, υπό την επίβλεψη ιατρού.²⁸² Οι ασθενείς παροτρύνονται να περπατήσουν ‘όσο πιο γρήγορα και όσο πιο μακριά’ μπορούν, ενώ επιτρέπεται να σταματήσουν κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, εάν παρουσιάσουν συμπτώματα, π.χ. δύσπνοια. Ωστόσο, πρέπει να ξαναρχίσουν τη βάρδια όσο το δυνατόν πιο σύντομα. Στο τέλος των 6 λεπτών, ο ιατρός μετράει την απόσταση που διήνυσε ο ασθενής. Για την ολοκληρωμένη μελέτη, διάφοροι μελετητές έχουν προσθέσει στη 6ΛΔΒ τη μέτρηση του καρδιακού ρυθμού, του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο, και της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου.^{283,284} Η 6ΛΔΒ αποτελεί μία ασφαλής εξέταση, με πολύ σπάνιες επιπλοκές, και καλή επαναληψιμότητα.^{285,286}

Αν και η 6ΛΔΒ συσχετίζεται πολύ καλά με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, η σχέση της με δείκτες συστολικής ή διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (π.χ. ΚΕΑΚ ή τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας) είναι ισχνή.^{284,287} Ωστόσο, μια ομάδα ερευνητών, σε 113 ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, έδειξε ότι η 6ΛΔΒ συσχετίστηκε με το κλάσμα εξώθησης της δεξιάς κοιλίας.²⁸⁸ Το παράδοξο αυτό, ότι δηλαδή η συστολική και η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας δεν καθορίζει την απόσταση που διανύεται κατά την 6ΛΔΒ, εξηγείται από το γεγονός ότι η 6ΛΔΒ εξαρτάται και από έξω-καρδιακές παραμέτρους, όπως το μυοσκελετικό και αναπνευστικό σύστημα, τη γενική κατάσταση του ασθενούς, καθώς και από τη διάθεση.²⁸⁹

Οι Enright et al προσδιόρισαν τις φυσιολογικές τιμές της διανυόμενης απόστασης κατά την 6ΛΔΒ στους ενήλικες, με βάση τα ανθρωπομετρικά τους χαρακτηριστικά (φύλο, ύψος, βάρος, ηλικία), και ανέπτυξαν εξισώσεις αναφοράς (Πίνακας 3).²⁹⁰

Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την προγνωστική αξία της 6ΛΔΒ σε ασθενείς με ΚΑ. Οι Bittner et al εξέτασαν 898 ασθενείς με ΚΕΑΚ $\leq 45\%$ και τους παρακολούθησαν κατά μέσο όρο για 242 ημέρες. Έδειξαν ότι το ΚΕΑΚ και η 6ΛΔΚ ήταν ισχυροί και ανεξάρτητοι

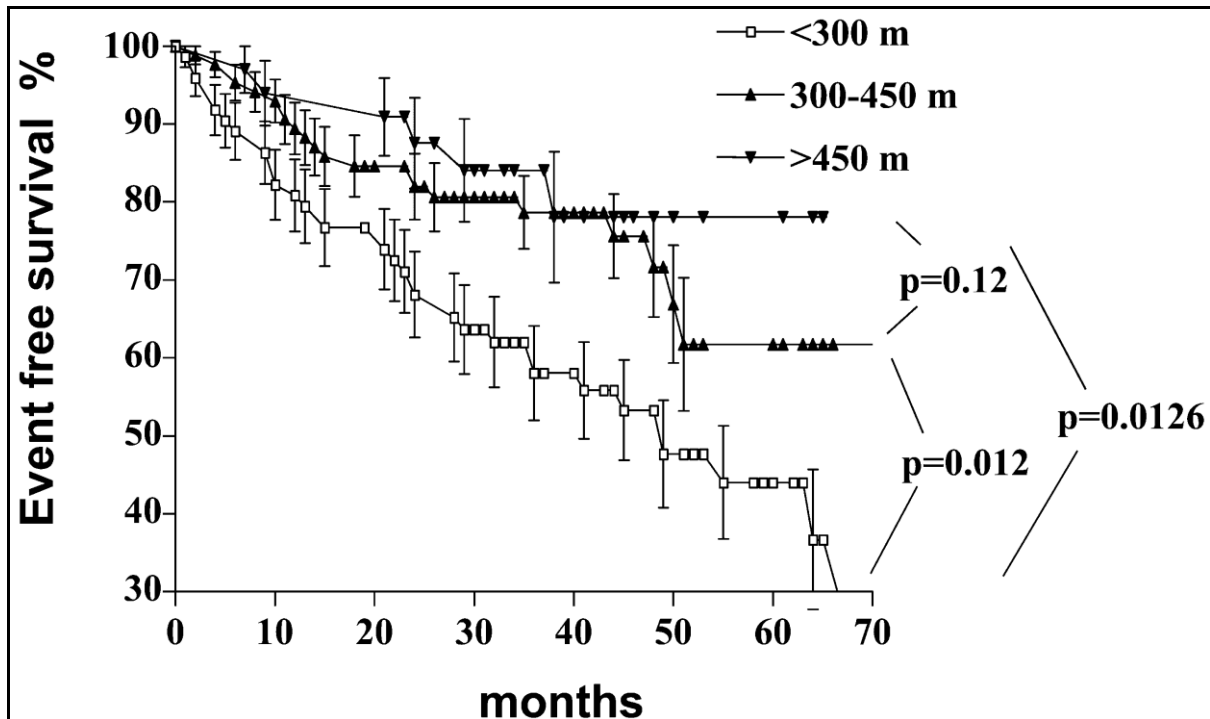
Πίνακας 3. Εξισώσεις αναφοράς για τον υπολογισμό της διανυόμενης απόστασης κατά τη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών σε φυσιολογικούς ενήλικες. Τροποποιημένο από Enright PL et al. (Am J Respir Crit Care Med. 1998)

<p>Men: $6MWD = (7.57 \times \text{height}_{\text{cm}}) - (5.02 \times \text{age}) - (1.76 \times \text{weight}_{\text{kg}}) - 309 \text{ m.}$ Alternate equation using BMI*: $6MWD = 1,140 \text{ m} - (5.61 \times \text{BMI}) - (6.94 \times \text{age})$ When using either equation, subtract 153 m for the LLN</p>
<p>Women: $6MWD = (2.11 \times \text{height}_{\text{cm}}) - (2.29 \times \text{weight}_{\text{kg}}) - (5.78 \times \text{age}) + 667 \text{ m.}$ Alternate equation using BMI: $6MWD = 1,017 \text{ m} - (6.24 \times \text{BMI}) - (5.83 \times \text{age})$ When using either equation, subtract 139 m for the LLN</p>

Συντμήσεις - Επεξηγήσεις: Age = Ηλικία; BMI = Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index, σε kg/m²); Height = Ύψος; LLN = Κατώτερο Φυσιολογικό Όριο (Lower Limit of Normal); 6MWT = Δοκιμασία Βάρδισης 6 Λεπτών (6 Minute Walk Test); Weight = Βάρος.

προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας και νοσηλείας για ΚΑ.²⁹¹ Οι Roul et al έδειξαν ότι μια διανυόμενη απόσταση $\leq 300\text{m}$ κατά την 6ΛΔΒ προέβλεψε τη θνητότητα σε 121 ασθενείς με ΝΥΗΑ ΙΙ ή ΙΙΙ στάδιο ΚΑ.²⁹² Οι Rostagno et al επίσης επιβεβαίωσαν ότι μια διανυόμενη απόσταση $< 300\text{m}$ κατά την 6ΛΔΒ, προσδιορίζει τους υψηλού κινδύνου ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας ΚΑ, με επιβίωση στα 3 έτη γύρω στο 60% (Γράφημα 27).²⁹³ Ωστόσο, οι Lucas et al έδειξαν ότι η 6ΛΔΒ δεν μπορεί να υποκαταστήσει την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης, ως προγνωστικό παράγοντα θνητότητας, στην περίπτωση προχωρημένης ΚΑ.²⁹⁴ Συνολικά, η 6ΛΔΒ αποτελεί μια χρήσιμη μέθοδο διαστρωμάτωσης

Γράφημα 27. Καμπύλες Kaplan – Meier για την 7ΛΔΒ, ανάλογα με τη διανυόμενη απόσταση. Τροποποιημένο από Rostagno et al. (Eur J Heart Fail. 2003)



κινδύνου σε ασθενείς με ήπιας-μέτριας βαρύτητας ΚΑ, ενώ η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπωσης είναι καταλληλότερη για ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΚΑ, υποψήφιους για μεταμόσχευση.²⁹³ Για τους παραπάνω λόγους, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιακής Ανεπάρκειας έχει συμπεριλάβει την 6ΛΔΒ ως μία μεθοδο εκτίμησης της λειτουργικής κατάστασης ασθενών με χρόνια ΚΑ, αλλά και ως ένα δείκτη πρόγνωσης, όπου < 300m υποδηλώνουν κακή έκβαση, ενώ > 500m συνδυάζονται με χαμηλό κίνδυνο.²⁹⁵ Τέλος, σε μία σχετικά πρόσφατη υποανάλυση της μελέτης SCD-HeFT, φάνηκε ότι η θεραπεία με εμφυτεύσιμο απινιδωτή (ICD) δεν μείωσε τον αρρυθμικό θάνατο σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ και διανυόμενη απόσταση < 288m κατά την 6ΛΔΒ, σε αντίθεση με αυτούς που διήνυσαν μεγαλύτερη απόσταση.²⁹⁶

ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

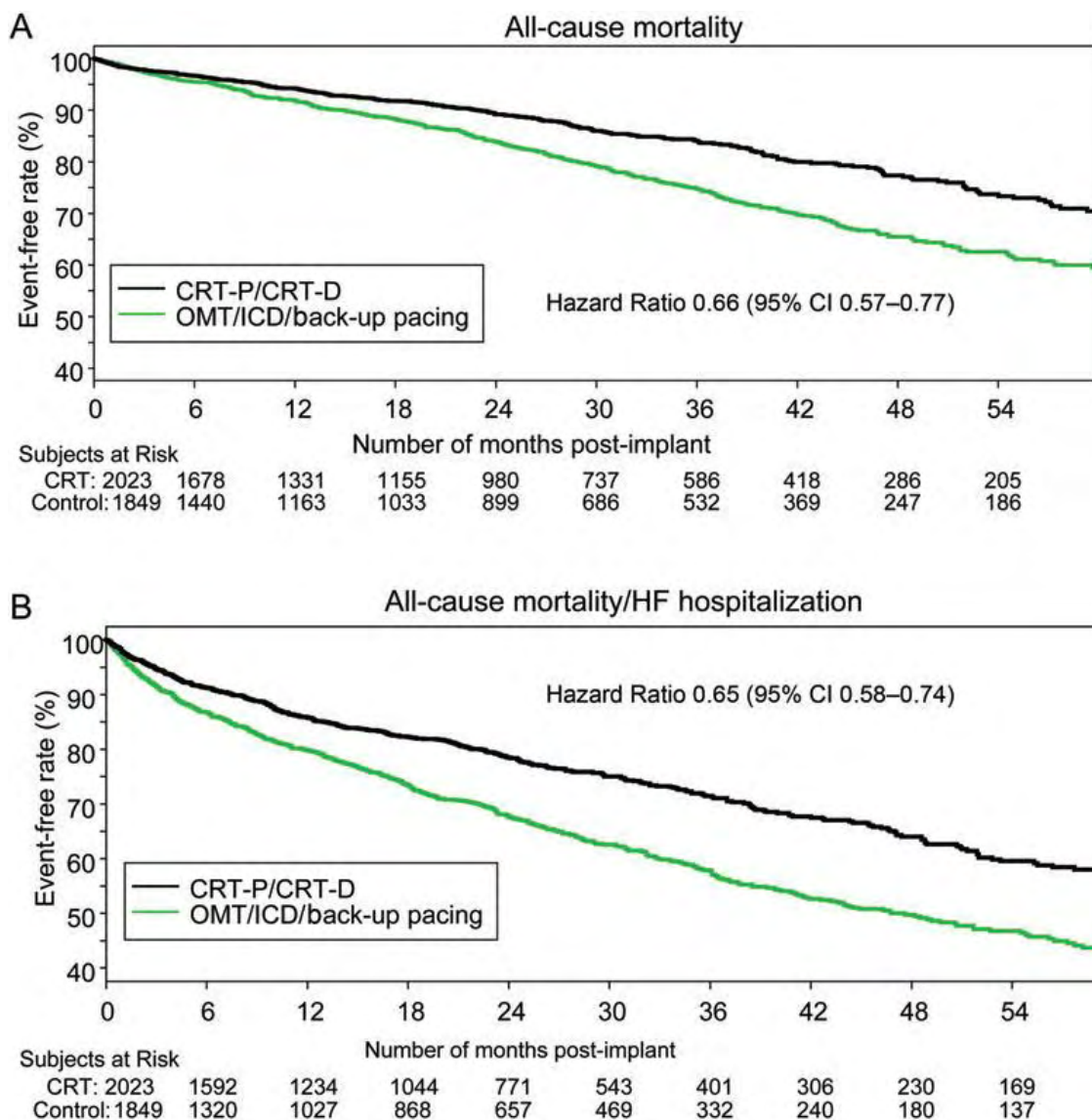
Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) στην ΚΑ μπορεί να αποκαλύψει διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου (Q επάρματα), παρουσία κολπικής μαρμαρυγής, κολποκοιλιακό αποκλεισμό και διακοιλιακό ή ενδοκοιλιακό δυσσυγχρονισμό (διευρυμένο QRS).¹¹⁴ Πρακτικά, ένα φυσιολογικό ΗΚΓ αποκλείει την πιθανότητα ύπαρξης ΚΑ στο 89% των περιπτώσεων.²⁹⁷ Από την άλλη, η πιθανότητα ένας ασθενής με παθολογικό ΗΚΓ να έχει ΚΑΕΚΕ είναι 1 στα 3 ή 33%.²⁹⁸ Συγκεκριμένα, οι Murkofsky *et al* έδειξαν ότι το διευρυμένο QRS διάστημα στο ΗΚΓ (χωρίς να συμπεριληφθούν ασθενείς με αριστερό – LBBB ή δεξιό – RBBB σκελικό αποκλεισμό στη μελέτη), συσχετίζεται με χαμηλότερο ΚΕΑΚ και μεγαλύτερο τελο-συστολικό και τελο-διαστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας.²⁹⁹ Πολλοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για το φαινόμενο αυτό. Η διάταση της αριστερής κοιλίας που συμβαίνει στην ΚΑΕΚΕ, συνεπάγεται διάταση και παρουσία ινώσεως εντός του αυλού των εγκάρσιων Τ-σωληνίσκων, το οποίο μπορεί να συντελεί στην καθυστέρηση της διάδοσης του δυναμικού ενεργείας από την επιφάνεια προς το εσωτερικό του μυοκυττάρου.³⁰⁰ Επίσης, η μυοκαρδιοπάθεια (ισχαιμική ή διατατική) οδηγεί σε επηρεασμένη αγωγιμότητα των ιόντων νατρίου, και επομένως σε μειωμένη ταχύτητα αγωγής του δυναμικού ενεργείας.²⁹⁹ Επιπροσθέτως, η ίνωση του μυοκαρδίου πιθανώς να επηρεάζει την διακυτταρική επικοινωνία μέσω των δεσμοσωμάτων, οδηγώντας σε διευρυμένο QRS διάστημα.³⁰⁰

Οι Baldasseroni *et al* σε μια μεγάλη μελέτη που συμπεριέλαβε 5517 ασθενείς με ΚΑ, έδειξαν ότι LBBB εμφανίζεται στο 25% των ασθενών με ΚΑ ανεξάρτητα αιτιολογίας, και σχετίζεται με 70% αύξηση της ολικής θνητότητας στο 1 έτος.³⁰¹ Μάλιστα, ακόμα και όταν έγινε προσαρμογή στο προγνωστικό μοντέλο για γνωστές παραμέτρους που επηρεάζουν τη βαρύτητα της ΚΑ (όπως ηλικία, στεφανιαία νόσος, στάδιο κατά NYHA, κολπική

μαρμαρυγή, νεφρική ανεπάρκεια, λήψη ACEi ή β-αναστολέων), η παρουσία LBBB διατήρησε την προγνωστική του αξία, με αύξηση του κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο κατά 35%, και για ολική θνητότητα κατά 36%. Επίσης, σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ, ύπαρξη LBBB συσχετίζεται με χειρότερη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και υψηλότερα επίπεδα NT-proBNP.³⁰² Ενδιαφέρουσα ήταν η παρατήρηση ότι το διευρυσμένο QRS διάστημα ($\geq 120\text{msec}$) έχει σημαντική προγνωστική αξία και στην ΚΑΔΚΕ.³⁰³

Η θεραπεία του δυσσυγχρονισμού με την αμφικοιλιακή βηματοδότηση (Cardiac Resynchronization Therapy – CRT) ήταν πραγματικά μια επανάσταση στη θεραπεία της ΚΑ. Πολλές μελέτες (MUSTIC, COMPANION, CARE-HF, RAFT, MADIT-CRT) έχουν αποδείξει τη βελτίωση στη νοσηρότητα και τη θνητότητα σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΚΑΕΚΕ (ΚΕΑΚ $\leq 35\%$) και διάστημα QRS $\geq 120\text{msec}$ (ανεξάρτητα της ύπαρξης LBBB ή RBBB), με την αμφικοιλιακή βηματοδότηση.³⁰⁴⁻³⁰⁸ Μάλιστα, αρκετές από τις ανωτέρω μελέτες, αλλά και άλλες, έδειξαν ότι η CRT οδήγησε σε ανάστροφη αναδιαμόρφωση (reverse remodeling) της αριστερής κοιλίας, με βελτίωση του ΚΕΑΚ και της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών.^{306,309-310} Μια σχετικά πρόσφατη μετανάλυση 5 τυχαιοποιημένων μελετών για τη CRT επιβεβαίωσε τη σημαντική μείωση των επανεισαγωγών για ΚΑ και της ολικής θνητότητας σε ασθενείς με συμπτώματα ΚΑ, επηρεασμένο ΚΕΑΚ και διευρυσμένο QRS διάστημα (Γράφημα 28).³¹¹ Τέλος, η μελέτη EchoCRT έδειξε ότι η CRT πιθανώς να έχει επιβλαβή επίδραση σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ και QRS $< 130\text{msec}$, αυξάνοντας τη θνητότητα, και ως εκ τούτου αντενδείκνυται.³¹²

Γράφημα 28. Επίδραση της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) σε σύγκριση με τους μάρτυρες, στην ολική θνητότητα (A) και στη συνδυασμένη ολική θνητότητα και επανεισαγωγές για καρδιακή ανεπάρκεια. Τροποποιημένο από Cleland JG et al. (Eur Heart J. 2013)



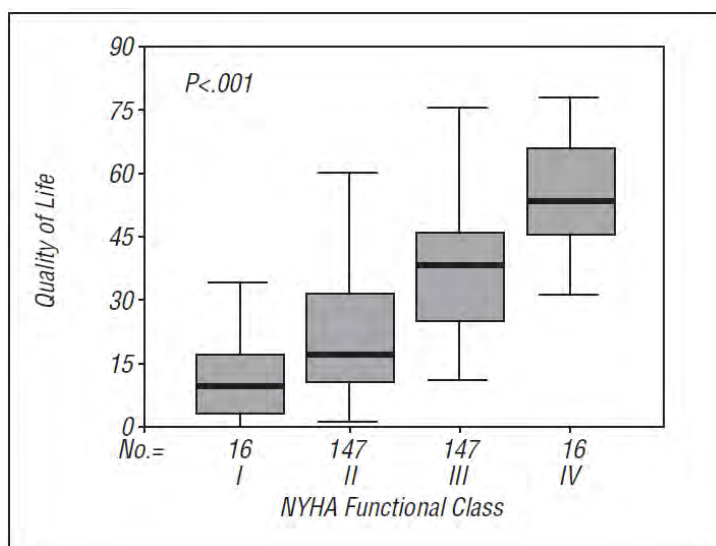
Συντμήσεις: CRT-P = Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με βηματοδότη; CRT-D = Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με απινιδωτή; OMT = Βελτιστοποιημένη φαρμακευτική αγωγή; ICD = Εμφυτεύσιμος καρδιακός απινιδωτής.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΜΙΝΕΣΟΤΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Το ερωτηματολόγιο Μινεσότα για τους ασθενείς με ΚΑ (The Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire - ΕΜΚΑ) αναπτύχθηκε από τον Rector et al το 1987, προκειμένου να αξιολογηθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών.³¹³ Περιλαμβάνει 21 ερωτήσεις σχετικά με την σωματική, ψυχολογική και κοινωνικο-οικονομική κατάσταση του ασθενούς. Κάθε ερώτηση μπορεί να απαντηθεί με βάση μια κλίμακα βαρύτητας από το 0 (καθόλου) μέχρι το 5 (πάρα πολύ) (Πίνακας 4). Όσο πιο ψηλό είναι το αποτέλεσμα, τόσο χειρότερη είναι η ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Το ΕΜΚΑ έχει συσχετιστεί σε πολύ καλό βαθμό με το κλινικό στάδιο κατά ΝΥΗΑ (Γράφημα 29).³¹⁴ Επίσης, έχει αποδειχθεί ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγο-

Γράφημα 29. Συσχέτιση ποιότητας ζωής (Quality of Life) με βάση το αποτέλεσμα του ερωτηματολογίου Μινεσότα για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και του κλινικού σταδίου κατά ΝΥΗΑ. Νο: αριθμός των ασθενών σε κάθε στάδιο ΝΥΗΑ στη μελέτη. Τροποποιημένο από Parajón T et al. (Rev Esp Cardiol. 2004)



Πίνακας 4. Δείγμα του ερωτηματολογίου Μινεσότα για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, στα Ελληνικά.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΜΙΝΕΣΟΤΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο ασθενούς:.....

Αυτές οι ερωτήσεις σχετίζονται με το αν και πόσο η κατάσταση της καρδιάς σας, σας εμπόδισε να ζείτε όπως θα επιθυμούσατε κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα. Οι ερωτήσεις που ακολουθούν περιγράφουν τους διάφορους τρόπους που επηρεάζεται η καθημερινή σας ζωή. Αν είστε σίγουροι ότι μια ερώτηση δεν σας αφορά ή δε σχετίζεται με την πάθησή της καρδιάς σας, τότε να βάλετε σε κύκλο τη λέξη ΟΧΙ και να συνεχίσετε με την επόμενη ερώτηση. Αν μια ερώτηση σας αφορά, τότε βάλτε σε κύκλο τον αριθμό που δείχνει ΠΟΣΟ το πρόβλημα αυτό σας εμπόδισε να ζείτε όπως θα θέλατε. Προσοχή, μη ξεχνάτε ότι απαντάτε ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΤΟΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΜΗΝΑ.

Τον τελευταίο μήνα το πρόβλημα της καρδιάς έγινε απία να:	ΟΧΙ	Πολύ λίγο				Πάρα πολύ
1. Πρηστούν οι αστράγαλοι και τα πόδια	0	1	2	3	4	5
2. Κάθεστε ή να ξαπλώνετε την ημέρα	0	1	2	3	4	5
3. Περιπατάτε ή να ανεβαίνετε σκάλες με δυσκολία	0	1	2	3	4	5
4. Κάνετε τις δουλειές του σπιτιού ή του κήπου με δυσκολία	0	1	2	3	4	5
5. Είναι δύσκολο να απομακρυνθείτε από το σπίτι	0	1	2	3	4	5
6. Μην κοιμόσαστε καλά τη νύχτα	0	1	2	3	4	5
7. Κάνετε με δυσκολία πράγματα για τον εαυτό σας, τους φίλους ή την οικογένειά σας	0	1	2	3	4	5
8. Δυσκολεύεστε να κερδίσετε τα προς το ζην	0	1	2	3	4	5
9. Δυσκολεύεστε στη διασκέδαση, στα σπορ, ή τα χόμπι σας	0	1	2	3	4	5
10. Έχετε δυσκολία στο σεξ	0	1	2	3	4	5
11. Τρώτε λιγότερο τις τροφές που σας αρέσουν	0	1	2	3	4	5
12. Λαχανιάζετε	0	1	2	3	4	5
13. Νιώθετε κουρασμένος και την ενεργητικότητά σας περιορισμένη	0	1	2	3	4	5
14. Νοσηλευτείτε σε νοσοκομείο	0	1	2	3	4	5
15. Αναγκασθείτε να πληρώσετε για ιατρική περίθαλψη	0	1	2	3	4	5
16. Παρουσιάσετε παρενέργειες από την χρήση φαρμάκων	0	1	2	3	4	5
17. Νιώσατε ότι είστε βάρος στην οικογένεια και τους φίλους σας	0	1	2	3	4	5
18. Νιώσατε ότι χάνετε την αυτοκυριαρχία σας	0	1	2	3	4	5
19. Στεναχωριέστε	0	1	2	3	4	5
20. Δυσκολεύεστε να συγκεντρωθείτε ή να θυμηθείτε	0	1	2	3	4	5
21. Νιώθετε κατάθλιψη	0	1	2	3	4	5
SCORE:						

ντας επανεισαγωγών στο νοσοκομείο και θνητότητας.³¹⁵⁻³¹⁸ Μάλιστα στη μελέτη EPICAL, κάθε αύξηση κατά 10 μονάδες στο EMKA, ισοδυναμούσε με 23% αύξηση στη θνητότητα και 31% αύξηση στον συνδυασμένο κίνδυνο θνητότητας ή νοσηλείας στο 1 έτος.³¹⁵ Ωστόσο, το EMKA (όπως και η 6ΛΔΒ) δε συσχετίζεται με το ΚΕΑΚ.^{314,315}

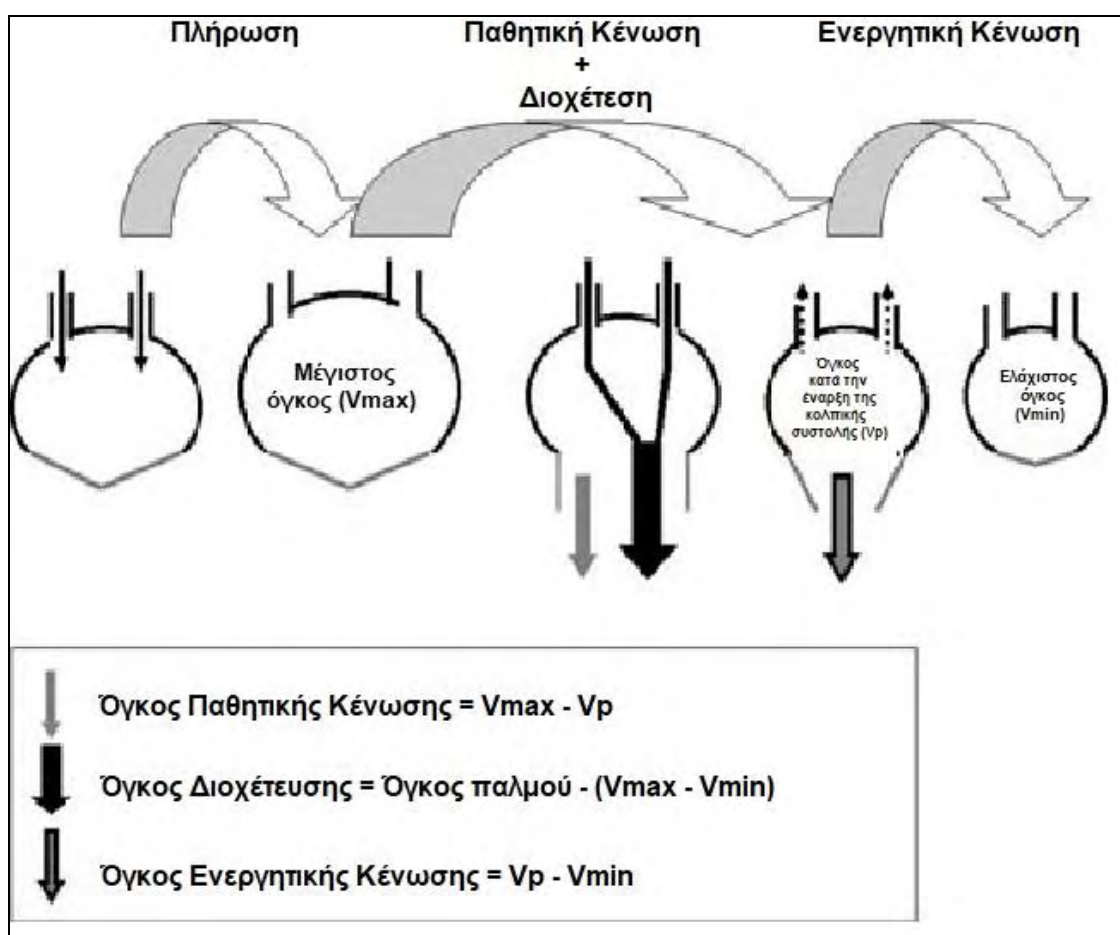
Η αξία του EMKA έγκειται στο γεγονός ότι ενσωματώνει όχι μόνο δεδομένα για το λειτουργικό στάδιο και την ψυχολογία των ασθενών με ΚΑ, αλλά και στοιχεία για το πώς ο ίδιος ο ασθενής αντιλαμβάνεται την κατάσταση της υγείας του και τον αντίκτυπο που έχει η ΚΑ στην ψυχοκοινωνικό περιβάλλον του.³¹⁵ Η κατάθλιψη έχει φανεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση της ισχαιμικής καρδιοπάθειας, αλλά και της ΚΑ, και επιπλέον η θεραπεία της βελτιώνει τη συμπτωματολογία, την ποιότητα ζωής και ίσως αυξάνει την επιβίωση.^{319,320} Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η ποιότητα ζωής (αξιολογούμενη με ερωτηματολόγια όπως το EMKA) είναι πιο σημαντική από το προσδόκιμο επιβίωσης για πολλούς ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο ΚΑ, και πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψιν από τον κλινικό ιατρό.^{321,322}

ΗΧΩΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Αριστερός Κόλπος

Ο αριστερός κόλπος, βρισκόμενος μεταξύ των πνευμονικών φλεβών και της αριστερής κοιλίας, παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της ΚΑ. Όσο αφορά τη μηχανική λειτουργία του, αυτή διακρίνεται σε 3 φάσεις: τη φάση της πλήρωσης (κατά τη συστολή της αριστερής κοιλίας), τη φάση της παθητικής κένωσης (κατά την αρχική διαστολική περίοδο), και τη φάση της ενεργητικής κένωσης (όταν υπάρχει φλεβοκομβικός ρυθμός), όπως φαίνεται στο Γράφημα 30.³²³ Επιπλέον, ο αριστερός κόλπος έχει ενδοκρινή λειτουργία, καθώς παράγει και εκκρίνει το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο, συμβάλει στη δραστηριότητα του συμπαθητι-

Γράφημα 30. Φάσεις της μηχανικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου και οι αντίστοιχες αλλαγές στους όγκους. Οι όγκοι V_{max} και V_{min} συμπίπτουν με το άνοιγμα και κλείσιμο της μιτροειδούς βαλβίδας, αντίστοιχα. Ο όγκος κατά την έναρξη της κοιλιακής συστολής V_p , συμπίπτει με την έναρξη του επάρματος P στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Τροποποιημένο από Karayannis G et al. (Heart Fail Rev. 2008)



κού νευρικού συστήματος (μέσω μηχανοϋποδοχέων) και στην έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης (μέσω απαγωγών νεύρων διά του πνευμονογαστρικού).³²³

Καθώς ο αριστερός κόλπος παρεμβάλλεται μεταξύ αριστερής κοιλίας και πνευμονικών φλεβών, η μηχανική βλάβη του κόλπου είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη πνευμονικής

συμφόρησης σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ.³²⁴ Αρχικά, η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, προκαλεί αυξημένη πίεση πλήρωσης, η οποία μεταδίδεται πίσω, προς τον αριστερό κόλπο.³²⁵ Αλλά και στην ΚΑΔΚΕ, έχει παρατηρηθεί ότι οι τρεις λειτουργίες του αριστερού κόλπου (πλήρωση, παθητική κένωση και διοχέτευση, και ενεργητική κένωση) είναι διαταραγμένες.³²⁶ Επίσης, η παραμόρφωση (strain) του αριστερού κόλπου είναι επηρεασμένη. Ανεξάρτητα του τύπου της ΚΑ (ΚΑΕΚΕ ή ΚΑΔΚΕ), το κοινό τελικό αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας του αριστερού κόλπου είναι η μετάδοση των αυξημένων πιέσεων στις πνευμονικές φλέβες και τελικά η ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης.³²⁷ Ωστόσο, μεταξύ ΚΑΔΚΑ και ΚΑΕΚΕ, υπάρχουν διαφορές αναφορικά με τη διαταραχή στον αριστερό κόλπο. Στην ΚΑΕΚΕ ο όγκος του αριστερού κόλπου είναι μεγαλύτερος, ενώ στην ΚΑΔΚΕ η μέγιστη πίεση στον αριστερό κόλπο είναι μεγαλύτερη, όπως και η ακαμψία (stiffness), η παλμικότητα (pulsatility – η διαφορά μεταξύ μέγιστης και ελάχιστης πίεσης) και οι εναλλαγές στην τοιχωματική τάση.³²⁸

Η σχέση της διάτασης του αριστερού κόλπου και της εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής είναι γνωστή εδώ και δεκαετίες.³²⁹ Μάλιστα, η κολπική μαρμαρυγή προκαλεί περαιτέρω διάταση του αριστερού κόλπου, οδηγώντας σε έναν φαύλο κύκλο. Η διάταση του κόλπου αλλάζει τη δραστική ανερέθιστη περίοδο σε διάφορα τμήματα αυτού, δημιουργώντας το κατάλληλο υπόστρωμα για εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής.³³⁰ Από την άλλη, ελάττωση του αριθμού ή διαταραχή στη λειτουργία των τύπου-L διαύλων ασβεστίου και πιθανώς αύξηση των διαύλων ανταλλαγής Na/Ca, είναι οι υπεύθυνοι μηχανισμοί για τη μείωση της κολπικής συσταλτικότητας στην κολπική μαρμαρυγή.³³¹

Διαφορές στον αριστερό κόλπο μεταξύ ισχαιμικής και διατατικής μυοκαρδιοπάθειας έχουν επίσης αποδειχθεί.³³² Φαίνεται ότι στη διατατική μυοκαρδιοπάθεια, η συστολή του αριστερού κόλπου είναι περισσότερο επηρεασμένη σε σχέση με την ισχαιμική

μυοκαρδιοπάθεια, λόγω της συμμετοχής του κολπικού μυοκαρδίου στη γενικευμένη μυοκαρδιακή βλάβη που συμβαίνει στην περίπτωση της διατατικής μυοκαρδιοπάθειας.³³² Σε αυτοψίες καρδιάς έχει επιβεβαιωθεί μεγαλύτερη και πιο εκτεταμένη ίνωση του κολπικού μυοκαρδίου στη διατατική μυοκαρδιοπάθεια, σε σχέση με την ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια.³³³ Μελέτες με δυναμική ηχοκαρδιογραφία με δοβουταμίνη έχουν επιβεβαιώσει τη μειωμένη συστολική εφεδρεία του αριστερού κόλπου στη διατατική μυοκαρδιοπάθεια σε σχέση με την ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια.³³⁴ Η δράση της δοβουταμίνης στο μυοκάρδιο εξαρτάται από την πυκνότητα και λειτουργικότητα των β1-αδρενεργικών υποδοχέων στην επιφάνεια των μυοκυττάρων, και όντως έχει βρεθεί ότι στην περίπτωση της διατατικής μυοκαρδιοπάθειας, η κατιούσα ρύθμιση (down-regulation) των β1-αδρενεργικών υποδοχέων είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια.³³⁵ Παρόμοια συμπεράσματα έχουν προκύψει και από μελέτες παραμόρφωσης (strain) του κολπικού μυοκαρδίου πριν και μετά από καρδιακό επανασυγχρονισμό.³³⁶

Το μέγεθος του αριστερού κόλπου μπορεί να μετρηθεί με τη δισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία, υπολογίζοντας την προσθιοπίσθια διάμετρο στην παραστερνική επιμήκη τομή, κατά το τέλος της συστολής. Παρά το γεγονός ότι η μέτρηση αυτή έχει εκτενώς χρησιμοποιηθεί στην κλινική πρακτική και σε μελέτες, η εκτίμηση του μεγέθους του αριστερού κόλπου με μόνο μία διάμετρο δεν είναι ακριβής, καθώς βασίζεται στην παραδοχή ότι όταν ο αριστερός κόλπος αυξάνει σε μέγεθος, όλες οι διαστάσεις του αυξάνονται ομοιόμορφα, κάτι το οποίο δεν ισχύει.³³⁷ Για την εκτίμηση του μεγέθους του αριστερού κόλπου η Αμερικανική Εταιρεία Ηχοκαρδιογραφίας και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιαγγειακής Απεικόνισης συνιστούν την τροποποιημένη μέθοδο κατά Simpson, από την κορυφαία 4- και 2-κοιλοτήτων τομή.³³⁸ Ωστόσο, οι όγκοι που προκύπτουν από τη δισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία είναι μικρότεροι σε σύγκριση με αυτούς από την αξονική ή μαγνητική τομογραφία καρδιάς.³³⁹⁻³⁴³ Η

τριδιάστατη ηχοκαρδιογραφία έρχεται να καλύψει το κενό αυτό, αφού προσφέρει συγκρίσιμες μετρήσεις με αυτές της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς.³⁴⁴

Το μέγεθος του αριστερού κόλπου είναι προγνωστικός παράγοντας ανάπτυξης ΚΑ.³⁴⁵ Στην δε ΚΑ, διάταση του αριστερού κόλπου είναι σημαντικός αρνητικός παράγοντας νοσηρότητας και θνητότητας. Στη μελέτη SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction), που συμπεριέλαβε 1172 ασθενείς με ΚΑΕΚΕ, το μέγεθος του αριστερού κόλπου ήταν σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας και επανεισαγωγών στο νοσοκομείο λόγω ΚΑ, μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το κλινικό στάδιο κατά NYHA και το ΚΕΑΚ.³⁴⁶ Επίσης, η μετανάλυση MeRGE (Meta-Analysis Research Group in Echocardiography), που χρησιμοποίησε δεδομένα από 18 μελέτες σε 1157 ασθενείς, έδειξε ότι το μέγεθος του αριστερού κόλπου συσχετίζεται με την πρόγνωση, τόσο στην ισχαιμική όσο και στη διατατική μυοκαρδιοπάθεια, ακόμα και έπειτα από προσαρμογή για το ΚΕΑΚ, την ηλικία, το κλινικό στάδιο και τον χρόνο επιβράδυνσης του κύματος Ε της διαμυτροειδικής ροής.³⁴⁷ Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και με ελεύθερο προηγούμενο ιατρικό ιστορικό, διάταση του αριστερού κόλπου αρχικά ή κατά την πάροδο του χρόνου συνεπάγεται υψηλότερο ποσοστό καρδιαγγειακών συμβαμάτων (όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου και ΚΑ) και χειρότερη πρόγνωση.³⁴⁸ Τέλος, η μελέτη VALIANT Echo έδειξε ότι ο δείκτης όγκου του αριστερού κόλπου ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ολικής θνητότητας και νοσηλείας για ΚΑ σε 610 ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και/ή ΚΑ, έπειτα από έμφραγμα του μυοκαρδίου.³⁴⁹

Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας

Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) είναι η παράμετρος εκείνη η οποία καθορίζει τον τύπο της ΚΑ: i) ΚΑΕΚΕ, όταν το ΚΕΑΚ είναι < 40%, ii) ΚΑΔΚΑ, όταν το

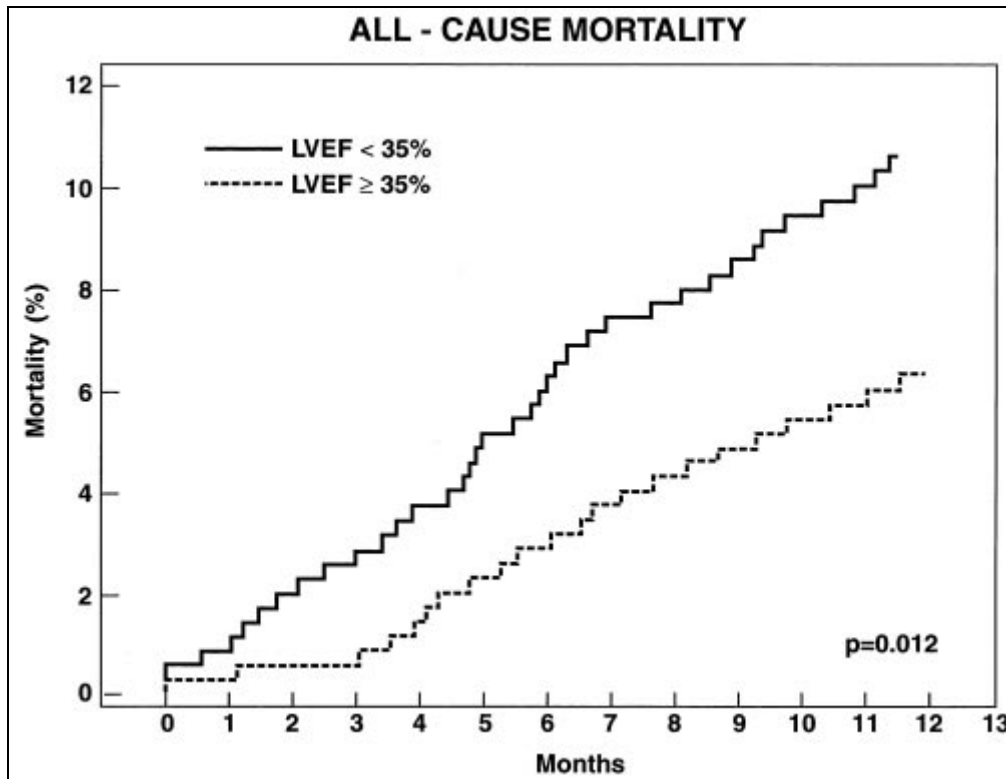
ΚΕΑΚ είναι >50%, σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και/ή διάταση αριστερού κόλπου, και τελευταίως, iii) ΚΑ με μετρίως επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης, όταν το ΚΕΑΚ είναι μεταξύ 40-49%, σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και/ή διάταση αριστερού κόλπου.¹¹⁴

Για τον υπολογισμό του ΚΕΑΚ, η Αμερικανική Εταιρεία Ηχοκαρδιογραφίας και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιαγγειακής Απεικόνισης συνιστούν τη διεπίπεδη μέθοδο των δίσκων (modified Simpson's rule).³³⁸ Επιπλέον, σε ασθενείς με καλό ακουστικό παράθυρο, ο υπολογισμός του ΚΕΑΚ με την τρισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία είναι ακριβής, επαναλήψιμος, και επίσης συνιστάται όπου είναι αυτό δυνατό.^{338,350} Η εξέταση αναφοράς για τον υπολογισμό των καρδιακών όγκων και του ΚΕΑΚ είναι η μαγνητική τομογραφία καρδιάς.³⁵¹ Ωστόσο, το κόστος αυτής, η περιορισμένη διαθεσιμότητα και η μη συμβατότητα με μεταλλικά εμφυτεύματα, έχουν περιορίσει την ευρεία χρήση της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς για προσδιορισμό του ΚΕΑΚ.³⁵¹

Είναι γνωστό ότι το ΚΕΑΚ είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας νοσηρότητας και θνητότητας. Στη μελέτη SOLVD (Registry and Trials) σε πάνω από 1000 ασθενείς με ηχοκαρδιογραφικά δεδομένα, όταν το ΚΕΑΚ ήταν μικρότερο από 35% η ολική θνητότητα στο 1 έτος ήταν χειρότερη (Γράφημα 31).³⁴⁶ Η συσχέτιση αυτή παρέμεινε ανεξάρτητη μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το λειτουργικό στάδιο κατά NYHA, και την παρουσία ή μη ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Σε μια υπο-ανάλυση της μελέτης DIG (Digitalis Investigation Group trial), σε 7788 ασθενείς με σταθεροποιημένη ΚΑ, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 37 μήνες, βρέθηκε ότι η ολική θνητότητα μειώνεται με σχεδόν γραμμικό τρόπο, όσο το ΚΕΑΚ αυξάνεται από <15% σε 45% (θνητότητα 51.7% και 25.6%, αντίστοιχα). Ωστόσο, περαιτέρω αύξηση του ΚΕΑΚ >45% δε συσχετίστηκε με επιπρόσθετη βελτίωση στην επιβίωση.³⁵² Οι

Γράφημα 31. Μη προσαρμοσμένες καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier (για ολική θνητότητα – all-cause mortality, στο 1 έτος) σε ασθενείς ανάλογα με το ΚΕΑΚ (LVEF).

Τροποποιημένο από Quinones MA et al. (J Am Coll Cardiol. 2000)



ασθενείς με ΚΕΑΚ $\leq 15\%$ είχαν 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πεθάνουν από αρρυθμία ή από επιδείνωση της ΚΑ, σε σχέση με αυτούς με ΚΕΑΚ $>45\%$. Πιο πρόσφατα, η μελέτη ASCEND-HF (Acute Studies of Nesiritide in Decompensated Heart Failure) σε 5687 ασθενείς με οξεία ΚΑ, έδειξε ότι όταν το ΚΕΑΚ είναι $<35\%$, η θνητότητα (προσαρμοσμένη για την ηλικία και το φύλο) στις 180 ημέρες ήταν σημαντικά αυξημένη, και αυξανόταν όσο το ΚΕΑΚ μειωνόταν.³⁵³

Τέλος, η μεταβολή του ΚΕΑΚ στο χρόνο, μετά από θεραπευτικές παρεμβάσεις, έχει συσχετισθεί με την πρόγνωση της ΚΑΕΚΕ. Στη μελέτη IMPROVE HF (Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting), 3994 ασθενείς με

ΚΑΕΚΕ έλαβαν θεραπεία για ΚΑ σύμφωνα με τις επίσημες οδηγίες (guidelines) και παρακολούθηθηκαν για 24 μήνες. Φάνηκε ότι το 28.6% των ασθενών παρουσίασαν βελτίωση >10% στο ΚΕΑΚ. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ που ήδη λαμβάνουν θεραπεία, βελτιστοποίηση της αγωγής τους μπορεί να επιφέρει σημαντική βελτίωση στο ΚΕΑΚ.³⁵⁴ Σε μια υποανάλυση της μελέτης PROSE-ICD (Prospective Observational Study of Implantable Cardioverter-Defibrillators), συμπεριλήφθηκαν 538 ασθενείς με ΚΑΕΚΕ, στους οποίους έγινε επαναξιολόγηση του ΚΕΑΚ, μετά από εμφύτευση ICD ή CRT-D για πρωτογενή πρόληψη αιφνίδιου θανάτου. Παρατηρήθηκε ότι η βελτίωση του ΚΕΑΚ συσχετίστηκε με μείωση της ολικής θνητότητας και του κινδύνου εκφόρτισης του απινιδωτή λόγω κοιλιακών ταχυαρρυθμιών, κατά τη διάρκεια 4.9 ετών παρακολούθησης.³⁵⁵ Μια επίσης πρόσφατη μελέτη σε 2484 ασθενείς με ΚΑΕΚΕ, έδειξε ότι η βελτίωση του ΚΕΑΚ κατά 5 μονάδες, ήταν ο δεύτερος πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας (μετά την κρεατινίνη) για την ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα και τις νοσηλείες για ΚΑ στο 1 έτος, με εξαίρεση τους Αφροαμερικανούς και τις γυναίκες.³⁵⁶

Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας

Η λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας (ΛΑΜΒ) μπορεί να παρατηρηθεί μέχρι και στο 50% των ασθενών με ΚΑΕΚΕ, και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της εξέλιξης της ΚΑ, καθώς προσθέτει φόρτιση πίεσης και όγκου στον αριστερό κόλπο, με περαιτέρω διάταση της αριστερής κοιλίας και μείωση της συστολικής εφεδρείας.^{357, 358} Σε προχωρημένο στάδιο, η ΛΑΜΒ καταλήγει σε πνευμονική συμφόρηση και σε μειωμένη αντοχή στην κόπωση.³⁵⁸

Με βάση τον ορισμό της ΛΑΜΒ, αυτή συμβαίνει όταν υπάρχει δυσλειτουργία της βαλβίδας λόγω επηρεασμένης καρδιακής λειτουργίας, ως αποτέλεσμα ισχαιμικής ή διατακτικής

μυοκαρδιοπάθειας, ενώ οι γλωχίνες της βαλβίδας είναι δομικά φυσιολογικές. Η ΛΑΜΒ μπορεί να προκύψει εξαιτίας διάτασης της αριστερής κοιλίας και του μιτροειδικού δακτυλίου (τύπος I στην κατάταξη κατά Carpentier), μετατόπισης των θηλοειδών μυών, αλλαγής στη γεωμετρία της αριστερής κοιλίας (πιο σφαιρική), μειωμένης συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας, δυσυγχρονισμού της αριστερής κοιλίας και των θηλοειδών μυών (που ως αποτέλεσμα έχουν τον περιορισμό της κινητικότητας των μιτροειδικών γλωχίνων κατά την συστολή – τύπος IIIb στην κατάταξη κατά Carpentier), καθώς και εξαιτίας διαταραχής της συστολής του μιτροειδικού δακτυλίου.³⁵⁹

Για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της ΛΑΜΒ, καθοριστικό ρόλο παίζει η ηχοκαρδιογραφία. Το μέγεθος της vena contracta, που είναι η διάμετρος του πίδακα του αίματος που ανεπαρκεί στο επίπεδο του στομίου της ανεπάρκειας, αντιστοιχεί στο εμβαδόν του στομίου της ανεπάρκειας (regurgitant orifice area). Όταν αυτή είναι >7mm, τότε η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας χαρακτηρίζεται ως σοβαρή. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή βασίζεται στην παραδοχή ότι το στόμιο της ανεπάρκειας είναι κυκλικό, κάτι που δεν ισχύει (ιδίως στην ΛΑΜΒ), και ως εκ τούτου η μέθοδος αυτή δεν είναι ακριβής.^{360,361} Πιο ακριβής μέθοδος είναι αυτή της συγκλίνουσας ροής (flow convergence method). Κατά αυτήν, υπολογίζεται η ακτίνα της εγγύς επιφανείας ίσων ταχυτήτων (PISA – proximal isovelocity surface area) και με τους παρακάτω τύπους μπορεί να υπολογιστεί το στόμιο της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας, αλλά και ο όγκος του παλινδρομούντος αίματος.^{359,362,363}

- Για τον υπολογισμό του δραστικού στομίου της ανεπάρκειας μιτροειδούς:

$$\text{ERO} = 6.28(r^2) \times \frac{\text{Aliasing velocity}}{\text{MR velocity}}$$

όπου:

- ERO = Effective regurgitant orifice area – δραστικό στόμιο ανεπάρκειας μιτροειδούς, σε cm².
- r = η ακτίνα της εγγύς επιφανείας ίσων ταχυτήτων (PISA), σε cm.
- Aliasing velocity = το όριο της χρωματικής κλίμακας, σε cm/sec.
- MR velocity = η μέγιστη ταχύτητα της ανεπάρκειας, σε cm/sec.

- Για τον υπολογισμό του όγκου του παλινδρομούντος αίματος:

$$\text{MR RegV} = \text{ERO} \times \text{MR TVI}$$

όπου:

- MR RegV = ο όγκος του παλινδρομούντος αίματος, σε ml.
- ERO = Effective regurgitant orifice area – δραστικό στόμιο ανεπάρκειας μιτροειδούς, σε cm² (που μπορεί να υπολογιστεί από τον προηγούμενο τύπο).
- MR TVI = το ολοκλήρωμα ταχύτητας- χρόνου της ανεπάρκειας της μιτροειδούς (TVI – time velocity integral). Μπορεί να υπολογιστεί από την περίμετρο του φακέλου των ταχυτήτων ροής του παλινδρομούντος κύματος διά του μιτροειδικού στομίου με το συνεχές Doppler.

Ωστόσο και η μέθοδος της συγκλίνουσας ροής έχει μειονεκτήματα, καθώς η PISA θεωρείται ότι έχει πάντα ημισφαιρικό σχήμα, το οποίο δεν είναι αληθές, ιδίως σε περιπτώσεις

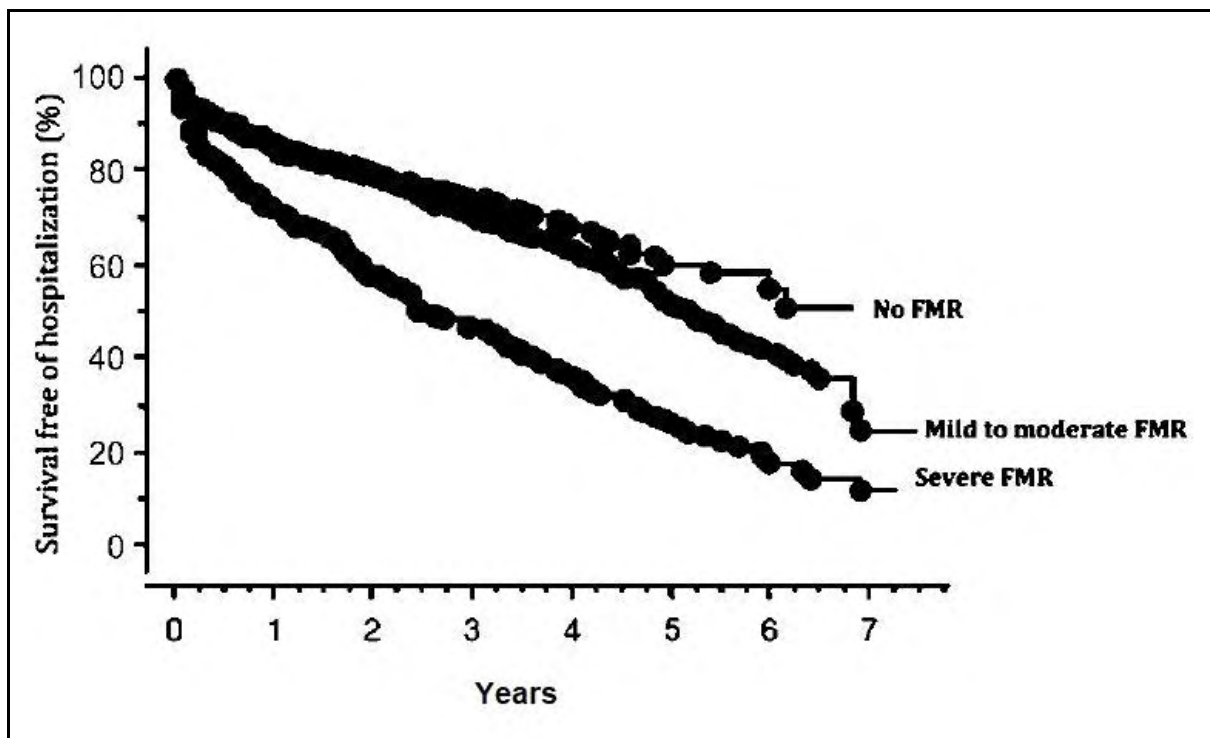
έκκεντρων ανεπαρκειών, πολλαπλών πιδάκων ανεπάρκειας ή ανώμαλων και ελλειπτικών στομιών ανεπάρκειας.³⁶⁴ Το μειονέκτημα αυτό ξεπερνιέται με την τρισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία. Οι Shanks et al έχουν δείξει ότι η τρισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία είναι πολύ πιο ακριβής από τη δισδιάστατη για τον υπολογισμό του στομίου της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας και του παλινδρομούντος αίματος, και παρέχει συγκρίσιμα αποτελέσματα με την μαγνητική τομογραφία καρδιάς.³⁶⁵ Επίσης η τρισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία είναι μια χρήσιμη και ακριβής μέθοδος για την εκτίμηση ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας με πολλαπλούς πίδακες.³⁶⁶

Σοβαρή ΛΑΜΒ ορίζεται όταν το δραστικό στόμιο ανεπάρκειας μιτροειδούς είναι $\geq 20\text{mm}^2$ ή ο όγκος του παλινδρομούντος αίματος $\geq 30\text{ml}$.³⁵⁹

Η παρουσία σοβαρής ΛΑΜΒ σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα. Σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε 2057 ασθενείς με ΚΕΑΚ $<40\%$, φάνηκε ότι ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ΛΑΜΒ είχαν στατιστικά σημαντική χειρότερη 5-ετή επιβίωση, σε σχέση με αυτούς με μικρή ή καθόλου ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας.³⁶⁷

Επίσης, οι Rossi et al παρακολούθησαν 1256 ασθενείς με ΛΑΜΒ και ισχαιμική ή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια για 2.7 ± 2.0 έτη. Φάνηκε ότι η σοβαρή ΛΑΜΒ συσχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με την ολική θνητότητα και τις επανεισαγωγές για επιδείνωση ΚΑ, και μάλιστα η συσχέτιση αυτή ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το κλινικό στάδιο κατά ΝΥΗΑ, το ΚΕΑΚ, την παρουσία περιοριστικής διαστολικής φυσιολογίας και την αιτιολογία (ισχαιμική ή διατακτική) της ΚΑ (Γράφημα 32).³⁶⁸ Ενδιαφέρουσα ήταν η παρατήρηση από μία Ιταλική μελέτη με 469 ασθενείς με ΚΑΕΚΕ, ότι η προγνωστική αξία της ΛΑΜΒ για θνητότητα και μεταμόσχευση καρδιάς ισχύει μόνο στους ασθενείς με πιο ήπια συμπτωματολογία (ΝΥΗΑ I-II), ενώ σε πιο προχωρημένο στάδιο ΚΑ (ΝΥΗΑ III-IV) αυτή παύει να ισχύει.³⁶⁹ Μία εξήγηση για αυτήν την παρατήρηση μπορεί να είναι ότι εφόσον η ΚΑ έχει εξελιχθεί σε πιο

Γράφημα 32. Καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier για το συνδυασμένο τελικό σημείο ολικής θνητότητας και νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς χωρίς (No FMR), με μικρή προς μέτρια (Mild to moderate FMR) και σοβαρή (Severe FMR) λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας. Τροποποιημένο από Rossi A et al. (Heart. 2011)



προχωρημένο στάδιο, η πρόγνωση είναι ήδη δυσμενής, και όποιοι προγνωστικοί παράγοντες που ήταν σημαντικοί στα αρχικά στάδια, παύουν να ισχύουν.³⁶⁹ Όσο αφορά τον ρόλο της ΛΑΜΒ στην οξεία ΚΑ, δύο πολύ πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι παρουσία μέτριας ή σοβαρής ΛΑΜΒ κατά τη σταθεροποίηση των ασθενών ή λίγο πριν την έξοδο από το νοσοκομείο, συσχετίζεται με αυξημένη πρώιμη θνητότητα και με επανεισαγωγές για ΚΑ.^{370,371}

Τέλος, οι θεραπευτικές ενδείξεις για την χειρουργική θεραπεία αποκλειστικά της ΛΑΜΒ σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ, όταν η αορτοστεφανιαία παράκαμψη δεν αποτελεί επιλογή σε αυτούς τους ασθενείς, είναι περιορισμένες. Ο λόγος είναι η αυξημένη περιεγχειρητική θνητότητα, τα αυξημένα ποσοστά υποτροπής της μιτροειδικής ανεπάρκειας, και το σημαντικότερο, η απουσία αποδεδειγμένου προγνωστικού οφέλους.^{372,373} Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τις βαλβιδοπάθειες, αναφέρουν ότι στους ασθενείς με σοβαρά επηρεασμένο ΚΕΑΚ και χωρίς επιλογή επαναιμάτωσης, οι οποίοι παραμένουν συμπτωματικοί, παρά την κατάλληλη αγωγή για ΚΑ (συμπεριλαμβανομένης της CRT όπου αυτή ενδείκνυται), οι πιθανές θεραπευτικές επιλογές είναι α) παρηγορητική φαρμακευτική θεραπεία, β) χειρουργική αποκατάσταση της ΛΑΜΒ (όταν το ΚΕΑΚ είναι >30% και ο περιεγχειρητικός κίνδυνος είναι χαμηλός – Ένδειξη IIbC), γ) διαδερμική αποκατάσταση της ΛΑΜΒ με MitraClip (όταν το ΚΕΑΚ είναι >30% και η μορφολογία της μιτροειδούς βαλβίδας κατάλληλη – Ένδειξη IIbC), δ) διαδερμική αποκατάσταση της ΛΑΜΒ με MitraClip ή εμφύτευση LVAD ή μεταμόσχευση καρδιάς (όταν το ΚΕΑΚ είναι <30% - Ένδειξη IIbC).³⁷⁴

Η μέθοδος του MitraClip έχει κερδίσει σημαντικό έδαφος για τους ανεγχείρητους ασθενείς με ΚΑΕΚΕ και ΛΑΜΒ, καθώς τα αποτελέσματα σε σχέση με την πρόιμη θνητότητα είναι συγκρίσιμα με τη χειρουργική επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας, ενώ επίσης βελτιώνει το λειτουργικό στάδιο των ασθενών και επιφέρει ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας.³⁷⁵⁻³⁷⁷ Τρεις μεγάλης-έκτασης μελέτες (COAPT, RESHAPE-HF και MITRA-FR) είναι σε εξέλιξη για τον καθορισμό του ρόλου που παίζει η διαδερμική αποκατάσταση της σοβαρής ΛΑΜΒ με το MitraClip στην πρόγνωση ασθενών με ΚΑΕΚΕ. Τα αποτελέσματά τους αναμένονται με ενδιαφέρον.³⁷⁸

ΕΙΔΙΚΟ

ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογήσει την προγνωστική αξία καθιερωμένων αλλά και νεώτερων ΒΔ που λαμβάνονται με απλή αιμοληψία από ασθενείς με ΚΑΕΚΕ, και να συσχετίσει τα επίπεδα και τις μεταβολές τους με το κλινικό στάδιο κατά ΝΥΗΑ, τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών (όπως αυτή αξιολογείται με τη 6ΛΔΒ) και τα ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα. Επιπλέον, έγινε προσπάθεια συσχέτισης των μεταβολών των υπό διερεύνηση ΒΔ στο 1 έτος, με τις μεταβολές στο λειτουργικό στάδιο των ασθενών και στους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες, ιδίως αυτών της ανάστροφης διαμόρφωσης (reverse remodeling) του μυοκαρδίου. Τέλος, αναζητήθηκαν όλες οι πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των ΒΔ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 61 ασθενείς (49 άνδρες και 12 γυναίκες) που νοσηλεύθηκαν στην 1η Καρδιολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας – Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων», από τον Οκτώβρη 2011 μέχρι τον Φεβρουάριο 2014, με συμπτώματα ΚΑ και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 35\%$. Η διενέργεια όλων των κλινικο-εργαστηριακών εξετάσεων έγινε μία ημέρα προ του εξιτηρίου από το νοσοκομείο, όταν οι ασθενείς βρίσκονταν σε σταθερή κατάσταση. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 3 και άνω, πρωτογενής ηπατική ανεπάρκεια, αυτοάνοσα νοσήματα, νεοπλασίες, συγγενής καρδιοπάθεια και σοβαρού βαθμού βαλβιδοπάθειες, εκτός της σοβαρής λειτουργικής ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας. Από όλους τους ασθενείς λήφθηκε λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, με έμφαση στην αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας (ισχαιμική ή μη), ακολούθησε λεπτομερής κλινική εξέταση (με προσδιορισμό του κλινικού σταδίου της ΚΑ κατά ΝΥΗΑ), συμπλήρωση του ΕΜΚΑ, ηλεκτροκαρδιογράφημα,

διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα, και 6ΛΔΒ. Επίσης από όλους τους ασθενείς λήφθηκε φλεβικό αίμα για εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας καθώς και για τον προσδιορισμό των επιπέδων των νεώτερων ΒΔ.

Η μελέτη εγκρίθηκε από το επιστημονικό συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας – Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων» (Αρ. πρωτ.126/16.02.2011). Ο κάθε ασθενής που συμπεριλήφθηκε στη μελέτη συγκατέθεσε ενυπογράφως για τη συμμετοχή του σε αυτήν και τη χρησιμοποίηση των κλινικο-εργαστηριακών δεδομένων για ερευνητικούς σκοπούς.

Αιματολογικές και Βιοχημικές Εξετάσεις

Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε αιματολογικές εξετάσεις ρουτίνας στο Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας – Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων». Φλεβικό αίμα νηστείας συλλέχθηκε στις 08:00 π.μ., μία ημέρα πριν την έξοδο από το νοσοκομείο.

Οι αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις που διενεργήθηκαν ήταν:

- Αιματοκρίτης (Ht, %)
- Αιμοσφαιρίνη (Hb, gr/dl)
- Μέσος όγκος ερυθρών (MCV, fl)
- Εύρος Κατανομής των Ερυθρών Αιμοσφαιρίων (RDW, %)
- Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC, /mm³)
- Αριθμός αιμοπεταλίων (PLT, /mm³)
- Νάτριο (Na, mmol/L)
- Κάλιο (K, mmol/L)
- Ουρία (Urea, mg/dl)
- Κρεατινίνη (Creatinine, mg/dl)

- Κάθαρση Κρεατινίνης (eGFR, ml/min, υπολογίστηκε με βάση την εξίσωση των Cockcroft – Gault)
- Οξαλοξική τρανσαμινάση (SGOT, U/L)
- Πυροσταφυλική τρανσαμινάση (SGPT, U/L)
- Ολική χοληστερόλη (Total cholesterol, mg/dl)
- Λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL, mg/dl)
- Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL, mg/dl)
- Τριγλυκερίδια (Triglycerides, mg/dl)
- Ολικές πρωτεΐνες (Total proteins, g/dl)
- Αλβουμίνη (Albumin, g/dl)
- Ουρικό οξύ (Uric Acid, mg/dl)

Επιπλέον, σε 26 ασθενείς προσδιορίστηκε η ελεύθερη τριωδοθυρονίνη (fT3) πλάσματος.

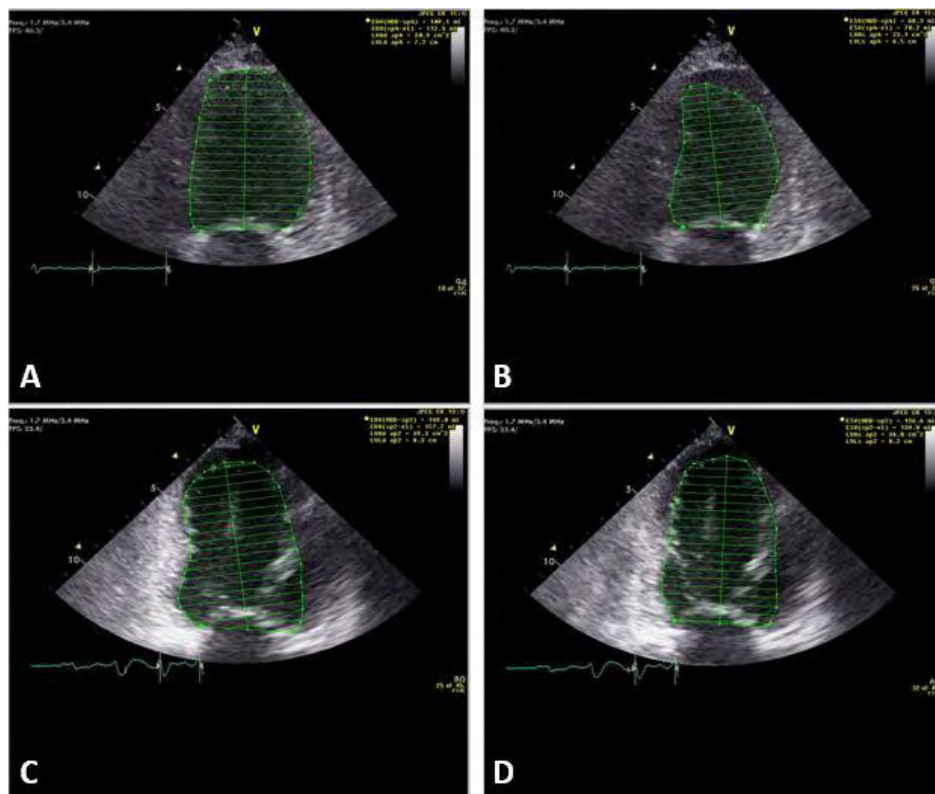
Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκε ΗΚΓ 12 απαγωγών, χρησιμοποιώντας έναν πολυκάναλο ηλεκτροκαρδιογράφο (Nihon Kohden Cardiofax Q 9130K, Tokyo, Japan), με τον οποίο υπολογίστηκε αυτόματα η διάρκεια του QRS διαστήματος. Ο κύριος ερευνητής επιβεβαίωσε τις μετρήσεις αφού ήλεγξε όλα τα ΗΚΓ. Η διάγνωση LBBB έγινε με βάση τον κλασικό ορισμό κατά τον οποίο η διάρκεια του QRS διαστήματος είναι ≥ 120 msec, με απουσία Q-επαρμάτων στις απαγωγές I, V5 και V6 (λόγω της ασύγχρονης εκπόλωσης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος από τα δεξιά προς τα αριστερά), και «εικόνα M» στις αριστερές απαγωγές I, aVL, V5 και V6.^{379,380}

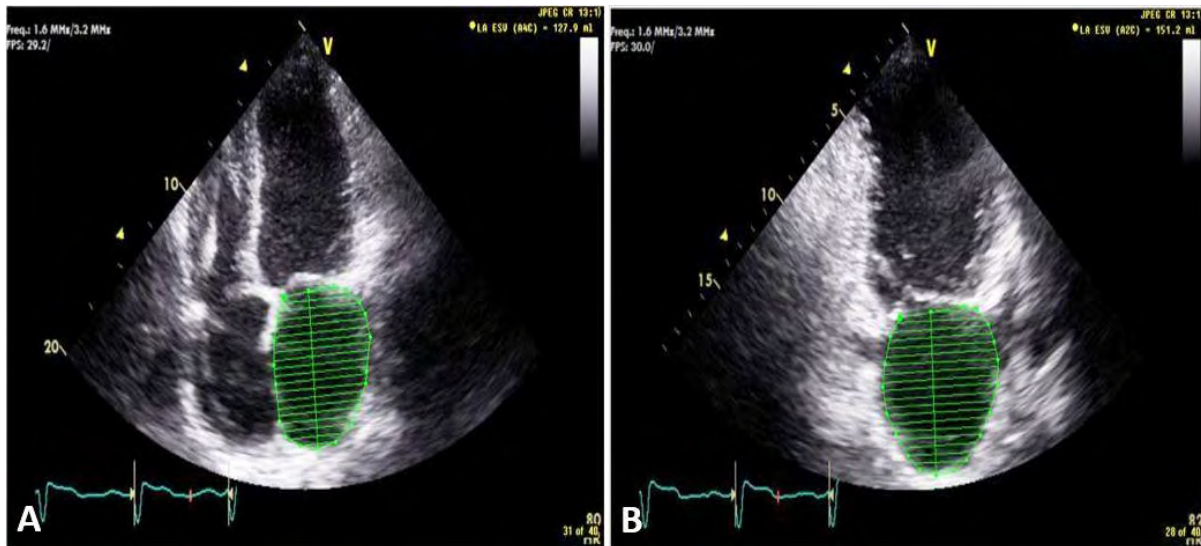
Ηχοκαρδιογράφημα

Δισδιάστατο ηχοκαρδιογράφημα διενεργήθηκε σε όλους τους ασθενείς από έναν πιστοποιημένο στην ηχοκαρδιογραφία ιατρό, χρησιμοποιώντας τον ηχοκαρδιογράφο Sonos 7500 echocardiography system, S3-ultraband sector transducer, Philips Medical Systems, Andover, MA, USA. Όλες οι δισδιάστατες μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τα καθιερωμένα πρότυπα. Το ΚΕΑΚ και ο μέγιστος όγκος του αριστερού κόλπου κατά το τέλος της συστολής υπολογίστηκαν με τη διεπίπεδη μέθοδο των δίσκων - modified Simpson's rule (Εικόνα 1 και 2). Ο όγκος της ΛΑΜΒ υπολογίστηκε με τη μέθοδο της συγκλίνουσας ροής

Εικόνα 1. Προσδιορισμός του τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου της αριστεράς κοιλίας, για τον υπολογισμό του κλάσματος εξωθήσεως με τη μέθοδο των δίσκων - modified Simpson's rule. Εικόνα Α και C: Τελοδιαστολικός όγκος 4- και 2-κοιλοτήτων. Εικόνα Β και D: Τελοσυστολικός όγκος 4- και 2-κοιλοτήτων, αντίστοιχα.



Εικόνα 2. Προσδιορισμός του μέγιστου τελοσυστολικού όγκου του αριστερού κόλπου με τη μέθοδο των δίσκων - modified Simpson's rule, στην κορυφαία τομή 4- και 2- κοιλοτήτων (Α και Β, αντίστοιχα).



(flow convergence method), με βάση τους τύπους που έχουν προηγουμένως αναφερθεί, όπως φαίνεται στην Εικόνα 3. Ο όγκος παλμού υπολογίστηκε από την αφαίρεση του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας από τον τελοδιαστολικό όγκο. Ο δραστικός όγκος παλμού (Effective stroke volume – SV) υπολογίστηκε από την αφαίρεση του όγκου της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας από τον όγκο παλμού. Ο προσδιορισμός της μάζας της αριστερής κοιλίας (LV mass) έγινε σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο των Devereaux et al.³⁸¹

$$\text{LV mass (gr)} = 1.04 \times [(\text{LVEDD} + \text{PWT} + \text{IVST})^3 - \text{LVEDD}^3] \times 0.8 + 0.6$$

όπου:

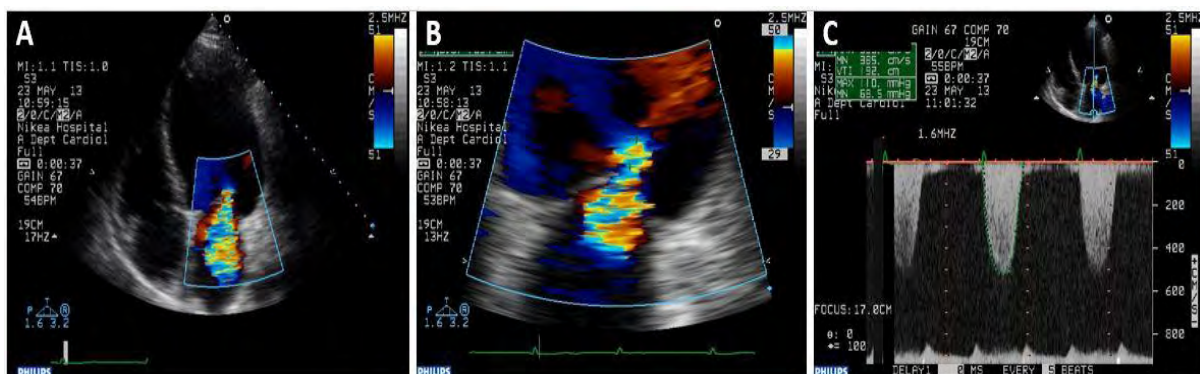
1.04 = το ειδικό βάρος του μυοκαρδίου (gr/ml)

LVEDD = η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας (cm)

PWT = το πάχος του οπίσθιου τοιχώματος (cm)

IVST = το πάχος του μεσοκοιλιακού τοιχώματος (cm)

Εικόνα 3. Υπολογισμός του όγκου της λειτουργικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας με τη μέθοδο της συγκλίνουσας ροής (flow convergence method). **A:** Χρωματική χαρτογράφηση ροής με Doppler. **B:** Υπολογισμός της ακτίνας της εγγύς επιφανείας ίσων ταχυτήτων (PISA – proximal isovelocity surface area). **C:** Υπολογισμός του ολοκλήρωματος ταχύτητας-χρόνου της ανεπάρκειας της μιτροειδούς (TVI – time velocity integral), με βάση την περίμετρο του φακέλου των ταχυτήτων ροής του παλινδρομούντος κύματος διά του μιτροειδικού στομίου με το συνεχές Doppler.



Η συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας (RVSP) υπολογίστηκε με βάση τη μέγιστη ταχύτητα του παλινδρομούντος αίματος διά της τριγλώχινας βαλβίδας και την αναπνευστική διακύμανση της διαμέτρου της κάτω κοίλης φλέβας, με τη βοήθεια της τροποποιημένης εξίσωσης του Bernoulli:³⁸²

$$\text{RVSP} = \Delta P + \text{CVP} \text{ και } \Delta P = 4V^2 \text{ (τροποποιημένη εξίσωση Bernoulli),}$$

όπου:

RVSP = η συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας (mmHg)

ΔP = η διατριγωνική κλίση πίεσης (mmHg)

CVP = η κεντρική φλεβική πίεση, υπολογισμένη με βάση την αναπνευστική διακύμανση της διαμέτρου της κάτω κοίλης φλέβας (mmHg).

V = η μέγιστη ταχύτητα του παλινδρομούντος αίματος διά της τριγλώχινας βαλβίδας μετρούμενη με το συνεχές Doppler (m/sec)

Περιοριστική διαστολική φυσιολογία ορίστηκε όταν ο λόγος των κυμάτων E/A της διαμυτροειδικής ροής ήταν >2 και ο χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E (EWDΤ) ήταν $\leq 160\text{msec}$.³⁸³ Οι μετρήσεις ανήχθησαν στην επιφάνεια σώματος, όπου αυτό κρίθηκε αναγκαίο. Ανάστροφη αναδιαμόρφωση (reverse remodeling) της αριστερής κοιλίας ορίστηκε η μείωση του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας $>15\%$.³⁸⁴

Δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών

Όλοι οι ασθενείς πραγματοποίησαν 6ΛΔΒ στο διάδρομο της 1^{ης} Καρδιολογικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας – Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων». Αυτός είναι ένας εσωτερικός διάδρομος 35 μέτρων. Οι ασθενείς ενθαρρύνονταν να περπατήσουν «όσο πιο μακριά και όσο πιο γρήγορα» μπορούσαν, ενώ τους επιτρεπόταν να σταματήσουν κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας εάν αυτό ήταν απαραίτητο, σύμφωνα με τις επικρατούσες οδηγίες. Οι ασθενείς βρίσκονταν υπό την επίβλεψη ενός ιατρού καθόλη τη διάρκεια της δοκιμασίας, ο οποίος στο τέλος της εξέτασης υπολόγισε την ολική διανυόμενη απόσταση.

Νεώτεροι Βιοδείκτες

Εκτός της γενικής αιματολογικής εξέτασης και του βιοχημικού ελέγχου, επιπλέον φλεβικό αίμα νηστείας συλλέχθηκε από κάθε ασθενή στις 08:00π.μ. την ημέρα της εξόδου από το νοσοκομείο, για τον προσδιορισμό των νέων ΒΔ για ΚΑ. Το αίμα αυτό αρχικά αποθηκεύτηκε για κάθε ασθενή σε 5 πλαστικά αποστειρωμένα σωληνάρια με κιτρικό ΒD Vacutainer plus των 2.7ml, τα οποία φυγοκεντρίθηκαν αμέσως στα $1550 \times g$ για 10 λεπτά. Εν συνεχεία, το υπερκείμενο πλάσμα μεταφέρθηκε με αποστειρωμένες πλαστικές πιπέτες Pasteur (GPP-3.0G-S1, Fisher Scientific, Hampton, NH, USA) σε 5 αντίστοιχα σωληνάρια των 2ml τύπου Eppendorf (G053, Fisher Scientific), ελεύθερα από DNάση και RNάση. Τα

σωληνάρια αυτά αποθηκεύθηκαν αμέσως στους -80°C . Όταν συλλέχθηκαν όλα τα σωληνάρια από όλους τους ασθενείς, τότε αυτά μεταφέρθηκαν μέσα σε ξηρό πάγο σε ειδικά θερμομονωτικά κουτιά από πολυστυρένιο από το Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας – Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων» στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών, όπου τα σωληνάρια αποθηκεύθηκαν αμέσως πάλι στους -80°C . Μετρήσεις των ακόλουθων ΒΔ πραγματοποιήθηκαν, μετά από απόψυξη των δειγμάτων:

ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ	ΜΕΘΟΔΟΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ & ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΟ
Αμινοτελικό άκρο του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου, NT-proBNP	Human Enzyme-linked Immunosorbent Assay [ELISA] Kit, Abnova Corporation, Taipei, Taiwan
Κυστατίνη C, CysC	Quantikine Human Cystatin C Immunoassay, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA
Γκαλεκτίνη-3, Gal-3	Human Galectin-3 ELISA Kit, Aviscera Bioscience, Santa Clara, CA, USA
Διαλυτός υποδοχέας της ιντερλευκίνης-33, sST2	Human ST2/IL-33 R Immunoassay, R&D Systems, Minneapolis, USA
Αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-15, GDF-15	Human GDF-15 ELISA Kit, Elabscience, Houston, Texas, USA
Προλακτίνη, PRL	Human Prolactin ELISA Kit, Boster Biological Technology Co, Ltd, Fremont, CA, USA
Οστεοποντίνη, OPN	Human Osteopontin ELISA Kit, Shanghai Yehua Biological Technology Co, Ltd, Shanghai, China
Ιντερλευκίνη-1β, IL-1β	Human IL-1 beta ELISA Kit, RayBiotech, Norcross, USA
Υψηλής Ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, hsCRP	Human hs-CRP ELISA Kit, Elabscience, Houston, Texas, USA

Παρακολούθηση στο πρώτο έτος

Από το σύνολο των ασθενών, ανακτήθηκαν δεδομένα για τη θνητότητα στο 1 έτος για 48 ασθενείς, έπειτα από τηλεφωνική επικοινωνία των ίδιων ή συγγενικών προσώπων. Από αυτούς, 28 ασθενείς παρακολουθήθηκαν επιτυχώς με νέα αιμοληψία, ΗΚΓ,

ηχοκαρδιογράφημα, 6ΛΔΒ και ΕΜΚΑ. Με τον ίδιο τρόπο όπως και στην αρχική συλλογή των δειγμάτων αίματος, έγιναν οι επαναληπτικές μετρήσεις των νεότερων ΒΔ στο 1 έτος.

Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± 1 σταθερή απόκλιση, ενώ οι κατηγορικού τύπου μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστά. Οι μεταβλητές που δεν είχαν κανονική κατανομή μετατράπηκαν στον δεκαδικό λογάριθμό τους, όπου αυτό κρίθηκε απαραίτητο. Η σύγκριση των κατηγορικών μεταβλητών έγινε με το χ^2 -test, ενώ οι συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας είτε το Student's t-test (για μεταβλητές με κανονική κατανομή), είτε το Mann-Whitney U test (για μεταβλητές με μη κανονική κατανομή). Η προσομοιωτική μέθοδος Monte Carlo για 10000 υποθετικά δείγματα και διάστημα εμπιστοσύνης 99% χρησιμοποιήθηκε για έλεγχο της εγκυρότητας των αποτελεσμάτων. Όπου υπήρχαν περισσότερες από δύο ομάδες προς σύγκριση χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό κριτήριο των Kruskal-Wallis. Για τον έλεγχο συσχέτισης των διαφόρων μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της γραμμικής διμεταβλητής συσχέτισης με τη χρησιμοποίηση των συντελεστών Pearson ή Spearman, αναλόγως του είδους των μεταβλητών. Η προσομοιωτική μέθοδος Bootstrapping εκτελέστηκε για 1000 δείγματα και διάστημα εμπιστοσύνης 95%, όπου αυτό κρίθηκε αναγκαίο. Στην περίπτωση όπου βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ δύο μεταβλητών, η ανάλυση επεκτάθηκε με τη χρήση της απλής γραμμικής παλινδρόμησης (Simple Linear Regression), όταν οι απαραίτητες παραδοχές ικανοποιούνταν. Επίσης, η μέθοδος της σταδιακής πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (Stepwise Multiple Linear Regression) χρησιμοποιήθηκε για να εξετάσει την συσχέτιση μίας σημαντικής μεταβλητής με βάση ένα σύνολο μεταβλητών, με στόχο την ιεράρχηση της βαρύτητας της εξάρτησης από την

εκάστοτε μεταβλητή. Για τον έλεγχο της προγνωστικής αξίας των ΒΔ για τη θνητότητα στο 1 έτος, σχεδιάστηκαν καμπύλες ROC (Receiver Operating Characteristic) και υπολογίστηκε το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve – AUC). Με βάση την τιμή του εκάστοτε ΒΔ η οποία μπορούσε να προβλέψει με μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα τη θνητότητα στο 1 έτος, σχεδιάστηκαν οι καμπύλες Kaplan-Meier. Ανάλυση παλινδρόμησης Cox (Cox regression analysis) εκτελέστηκε προκειμένου να εξεταστούν συγχυτικοί παράγοντες για την πρόγνωση της επιβίωσης. Τέλος, η βελτίωση των προγνωστικών μοντέλων με το συνδυασμό των διαφόρων ΒΔ εξετάστηκε με τη μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης (Logistic Regression). Για τη σύγκριση των AUC χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία των Hanley JA et al.³⁸⁵ Όλες οι δοκιμασίες ήταν αμφίδρομες. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε $P < 0.05$. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν τα προγράμματα SPSS 22 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY, USA: IBM Corp.) και MedCalc Statistical Software version 17.9.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2017).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δημογραφικά δεδομένα, κλινικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακά αποτελέσματα

Συνολικά 61 ασθενείς (49 άνδρες και 12 γυναίκες) με μέσο όρο ηλικίας 66.41 ± 1.31 έτη και ΚΑΕΚΕ (ΚΕΑΚ= $25.74 \pm 0.71\%$) συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Η αιτιολογία της ΚΑ (στεφανιαία νόσος 49.2%) φαίνεται στο Γράφημα 33. Ισχαιμική αιτιολογία της ΚΑ ορίστηκε η παρουσία στενώσεως $\geq 75\%$ στο στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας ή στον εγγύς πρόσθιο κατιόντα, σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή επαναιματώσεως (με αγγειοπλαστική ή αορτο-στεφανιαία παράκαμψη).³⁸⁶ Το αποτέλεσμα του ΕΜΚΑ ήταν 40.6 ± 2.8 , ενώ η μέση απόσταση κατά την 6ΛΔΒ ήταν 329.9 ± 17.9 μέτρα. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον Πίνακα 5.

Γράφημα 33. Η αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας (σε ποσοστά %) στους υπό μελέτη ασθενείς.



Πίνακας 5. Κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των υπό μελέτη ασθενών.

Χαρακτηριστικό		Μέση Τιμή ± 1 SD ή Ποσοστό
Ηλικία (Ετη)		66.4 ± 1.3
Φύλο (Άρρεν)		80.3% (n=49)
Επιφάνεια Σώματος (m ²)		1.92 ± 0.027
ΝΥΗΑ	II	27.9% (n=17)
	III	63.9% (n=39)
	IV	8.2% (n=5)
Υπέρταση		57.4% (n=35)
Σακχαρώδης Διαβήτης		27.9% (n=17)
Δυσλιπιδαιμία		36.1% (n=22)
Προηγούμενο Εγκεφαλικό Επεισόδιο		4.9% (n=3)
Περιφερική Αρτηριοπάθεια		8.2% (n=5)
Χρόνια Αποφρακτική Νόσος των Πνευμόνων		16.4% (n=10)
Θυρεοειδοπάθεια		8.2% (n=5)
Εμφυτεύσιμη Ηλεκτρονική Συσκευή	Βηματοδότης (VVI ή DDD)	9.8% (n=6)
	Απινιδωτής (ICD)	4.9% (n=3)
	CRT-D ή CRT-P	8.2% (n=5)
Κολπική Μαρμαρυγή		32.8% (n=20)
Διάρκεια Διαστήματος QRS (msec)		129.8 ± 4.7
Σκελικοί και Ημισκελικοί Αποκλεισμοί	LBBB	31.1% (n=19)
	RBBB	9.8% (n=6)
	LAH	34.4% (n=21)
	LPH	1.6% (n=1)
Αιματοκρίτης (%)		42.4 ± 0.64
Αιμοσφαιρίνη (gr/dl)		14 ± 0.23
Μέσος Όγκος Ερυθρών Αιμοσφαιρίων (fl)		87.7 ± 1.42
Εύρος Κατανομής Ερυθρών Αιμοσφαιρίων (%)		15.5 ± 0.24
Αριθμός Αιμοπεταλίων (/mm ³)		212654 ± 8685
Αριθμός Λευκών Αιμοσφαιρίων (/mm ³)		7813 ± 277
Νάτριο (mmol/L)		137.6 ± 0.58
Κάλιο (mmol/L)		4.14 ± 0.76
Ουρία (mg/dl)		66.56 ± 3.29
Κρεατινίνη (mg/dl)		1.22 ± 0.04
Κάθαρση Κρεατινίνης (eGFR, ml/min)		69.84 ± 3.62
Οξυζική τρανσαμινάση (SGOT, U/L)		37.86 ± 4.32
Πυροσταφυλική τρανσαμινάση (SGPT, U/L)		56.86 ± 4.87
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)		158 ± 5
Λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL, mg/dl)		97.7 ± 4.1
Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL, mg/dl)		39.6 ± 2.1
Τριγλυκερίδια (mg/dl)		120.7 ± 21.4
Ολικές πρωτεΐνες (g/dl)		7.3 ± 0.1
Αλβουμίνη (g/dl)		3.6 ± 0.1
Ουρικό οξύ (mg/dl)		7.9 ± 0.3
Ελεύθερη Τριϊодоθυρονίνη (fT3, pg/ml) (n=47)		2.63 ± 0.09

n = ο αριθμός των ασθενών

Οι αρχικές ηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις των υπό μελέτη ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Αρχικά ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα των υπό μελέτη ασθενών.

Μέτρηση	Μέση Τιμή ± 1 SD
Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας – ΚΕΑΚ	25.74 ± 0.71 %
Δραστικός Όγκος Παλμού – SV	35.1 ± 1.8 ml
Δείκτης Δραστικού Όγκου Παλμού – SVi	18.4 ± 0.9 ml/m ²
Τελοδιαστολική Διάμετρος Αριστερής Κοιλίας – LVEDD	63.8 ± 0.96 mm
Τελοσυστολική Διάμετρος Αριστερής Κοιλίας – LVESD	54.5 ± 1.10 mm
Τελοδιαστολικός Όγκος Αριστερής Κοιλίας – LVEDV	199.9 ± 9.6 ml
Τελοσυστολικός Όγκος Αριστερής Κοιλίας – LVESV	149.4 ± 8.3 ml
Πάχος Μεσοκοιλιακού Τοιχώματος	9.4 ± 0.25 mm
Πάχος Οπισθίου Τοιχώματος	8.6 ± 0.22 mm
Μάζα Αριστερής Κοιλίας (LV Mass)	244.4 ± 9.3 gr
Δείκτης Μάζας Αριστερής Κοιλίας (LV Mass index)	128 ± 4.7 gr/m ²
Όγκος Αριστερού Κόλπου (LAV)	96.7 ± 5.7 ml
Δείκτης Όγκου Αριστερού Κόλπου (LAVi)	50.6 ± 2.8 ml/m ²
Όγκος Ανεπάρκειας Μιτροειδούς Βαλβίδας (MRV)	15.3 ± 1.6 ml
Κύμα Ε Διαμυτροειδικής Ροής	0.81 ± 0.04 m/sec
Χρόνος επιβράδυνσης του κύματος Ε (EWDΤ)	171.8 ± 7.9 msec
Συστολική Πίεση Δεξιάς Κοιλίας (RVSP)	29.1 ± 2.4 mmHg

Οι αρχικές μετρήσεις των νεώτερων ΒΔ, και ο αντίστοιχος αριθμός των ασθενών στους οποίους έγιναν οι μετρήσεις, φαίνονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Αρχικές μετρήσεις των νεώτερων βιοδεικτών που έλαβαν χώρα στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών.

Βιοδείκτης	Αριθμός Ασθενών (n)	Μέση Τιμή ± 1 SD
Αμινοτελικό άκρο του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου, NT-proBNP	n = 57	673.1 ± 63.4 pg/ml
Κυστατίνη C, CysC	n = 54	1.26 ± 0.14 µg/ml
Γκαλεκτίνη-3, Gal-3	n = 52	9.55 ± 0.96 ng/ml
Διαλυτός υποδοχέας της ιντερλευκίνης-33, sST2	n = 53	5.517 ± 0.751 ng/ml
Αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-15, GDF-15	n = 51	2366.12 ± 251.28 pg/ml
Προλακτίνη, PRL	n = 51	22.75 ± 2.54 ng/ml
Οστεοποντίνη, OPN	n = 53	146.14 ± 3.00 ng/ml
Ιντερλευκίνη-1β, IL-1β	n = 38	0.642 ± 0.058 pg/ml
Υψηλής Ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, hsCRP	n = 50	167 ± 13 µg/dl

Η φαρμακευτική αγωγή των ασθενών κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο φαίνεται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Η φαρμακευτική αγωγή των υπό μελέτη ασθενών κατά την έξοδο από το νοσοκομείο.

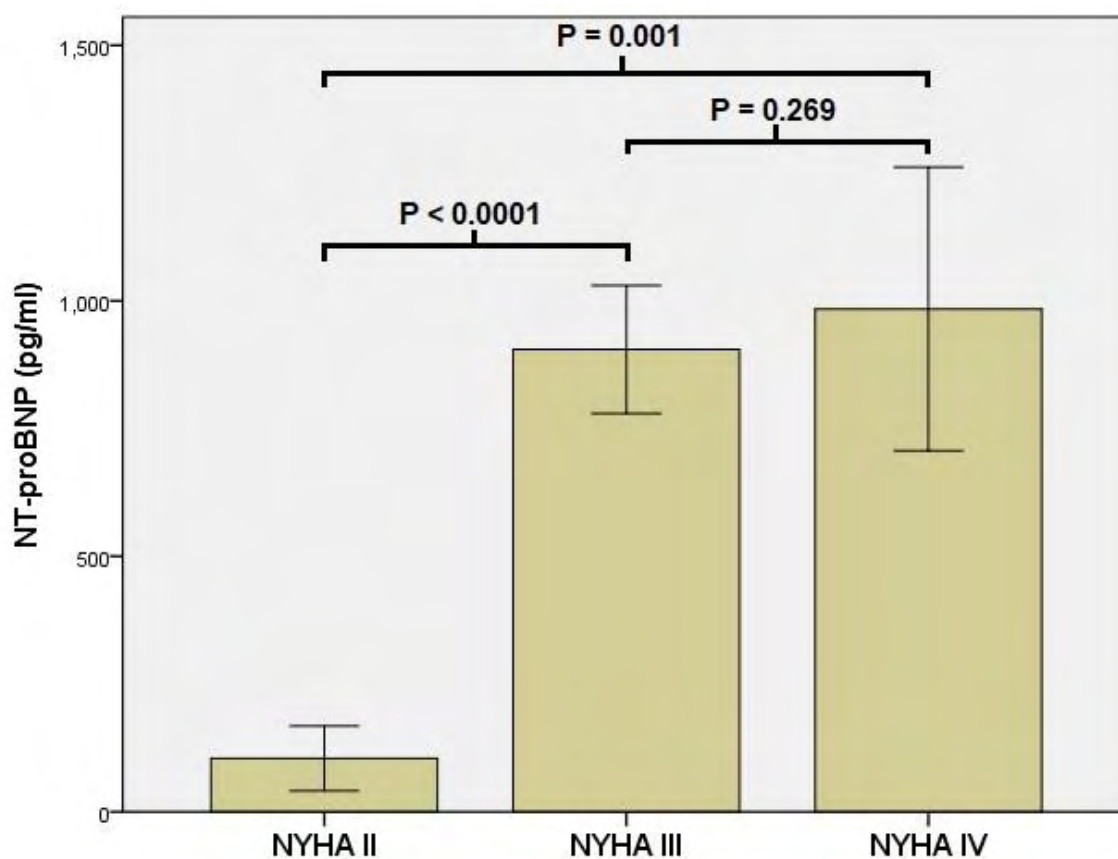
Φάρμακο	Αριθμός Ασθενών (%)
Αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της Αγγειοτενσίνης – ACEi ή Αναστολέας τύπου 1 υποδοχέων Αγγειοτενσίνης II – ARB	47 (77%)
Φουροσεμίδα	58 (95.1%)
Σπειρονολακτόνη ή Επλερερόνη	35 (57.4%)
Μετολαζόνη	1 (1.6%)
Ασπιρίνη	34 (55.7%)
Κλοπιδογρέλη	11 (18%)
Ασενοκουμαρόλη	21 (34.4%)
Αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων	56 (91.8%)
Ιβαμπραδίνη	5 (8.2%)
Αναστολείς Διαύλων Ασβεστίου (Διυδροπυριδίνες)	8 (13.1%)
Αμιωδαρόνη	14 (23%)
Διγοξίνη	13 (21.3%)
Αλλοπουρινόλη	21 (34.4%)
Μετφορμίνη	10 (16.4%)
Σουλφονουλορίες	4 (6/6%)
Ινσουλίνη	7 (11.5%)
Αναστολείς Διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης 4 (DPP-4 inhibitors)	5 (8.2%)
Αγωνιστές του Παρόμοιου με το Γλουκαγόνο Πεπτίδιο-1 (GLP-1 agonists)	2 (3.3%)
Θυροξίνη	5 (8.2%)

Συσχετίσεις με το λειτουργικό στάδιο κατά NYHA

Κατά τη μελέτη, έγινε προσπάθεια συσχέτισης όλων των κλινικών, βιοχημικών, ηλεκτροκαρδιογραφικών και ηχοκαρδιογραφικών με το αρχικό λειτουργικό στάδιο κατά NYHA. Οι παράγοντες εκείνοι που διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ανάλογα με το

στάδιο κατά NYHA ήταν το NT-proBNP ($p < 0.0001$), ο GDF-15 ($p = 0.005$), η ολική χοληστερόλη ($p = 0.014$), η SGPT ($p = 0.009$), και το ουρικό οξύ ($p = 0.024$). Επίσης, όπως αναμενόταν, η 6ΛΔΒ και το ΕΜΚΑ συσχετίστηκαν σε σημαντικό βαθμό με την κατάταξη κατά NYHA ($p = 0.001$ και $p < 0.001$, αντίστοιχα). Τα παρακάτω γραφήματα δείχνουν τον τρόπο που διακυμάνθηκαν οι παραπάνω παράμετροι σε σχέση με το στάδιο κατά NYHA.

Γράφημα 34. Επίπεδα NT-proBNP σε σχέση με το αρχικό λειτουργικό στάδιο κατά NYHA.

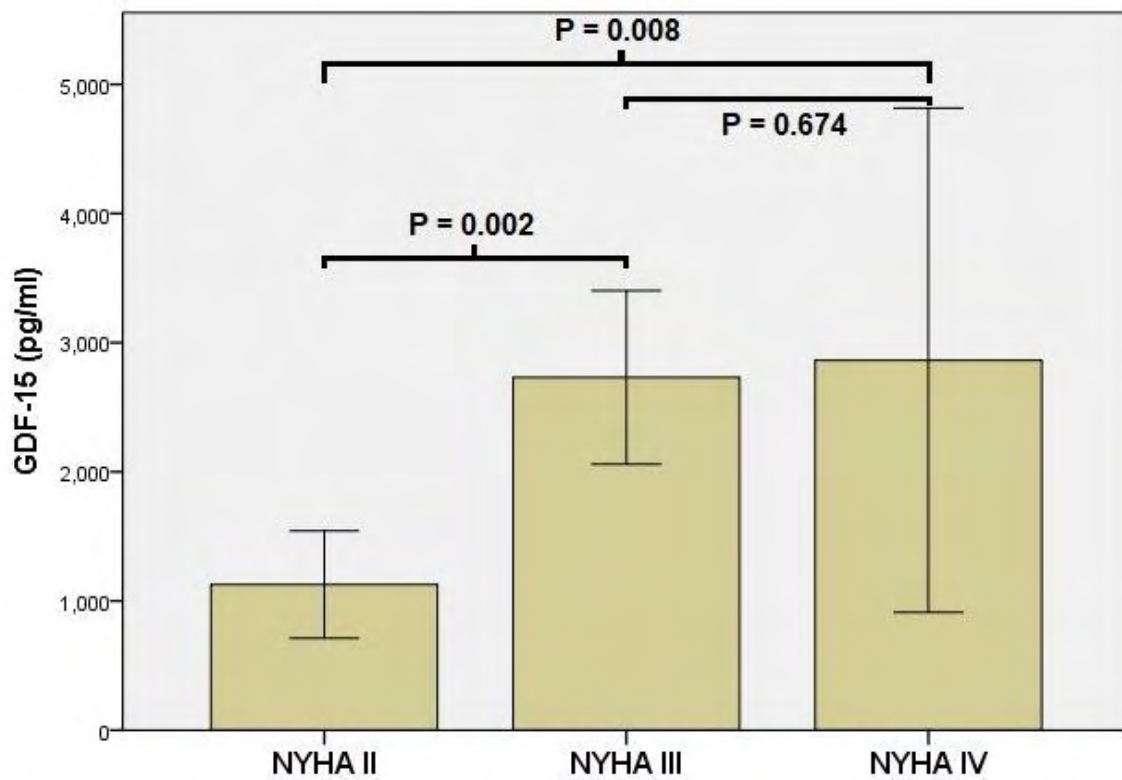


Τα Error Bars αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Όπως φαίνεται στο παραπάνω γράφημα, τα επίπεδα του NT-proBNP διέφεραν σε σημαντικό βαθμό μεταξύ των σταδίων NYHA II και NYHA III ($p < 0.0001$), αλλά και μεταξύ NYHA II

και NYHA IV ($p = 0.001$). Εντούτοις, τα επίπεδα NT-proBNP ήταν υψηλότερα στο στάδιο NYHA IV σε σχέση με το στάδιο NYHA III, αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.269$).

Γράφημα 35. Επίπεδα GDF-15 σε σχέση με το αρχικό λειτουργικό στάδιο κατά NYHA.



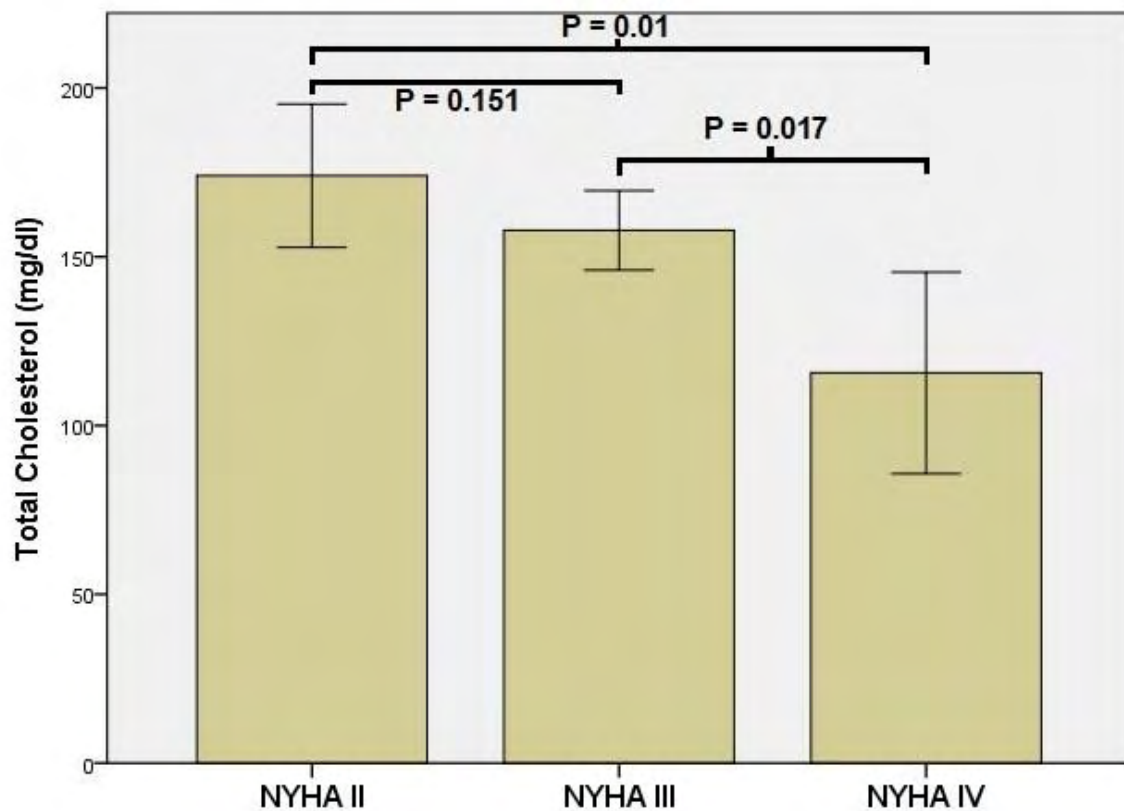
Τα Error Bars αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Όπως φαίνεται στο Γράφημα 35, τα επίπεδα του GDF-15 διέφεραν σημαντικά μεταξύ NYHA II και III ($p = 0.002$), αλλά και μεταξύ NYHA II και IV ($p = 0.008$). Ωστόσο, μεταξύ NYHA III και IV, αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.674$).

Τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ήταν σημαντικά μειωμένα στο στάδιο NYHA IV σε σύγκριση με τα στάδια NYHA II ($p = 0.01$) και NYHA III ($p = 0.017$). Επίσης, ήταν

χαμηλότερα στο στάδιο NYHA III σε σχέση με το NYHA II, αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p = 0.151$), όπως φαίνεται στο Γράφημα 36.

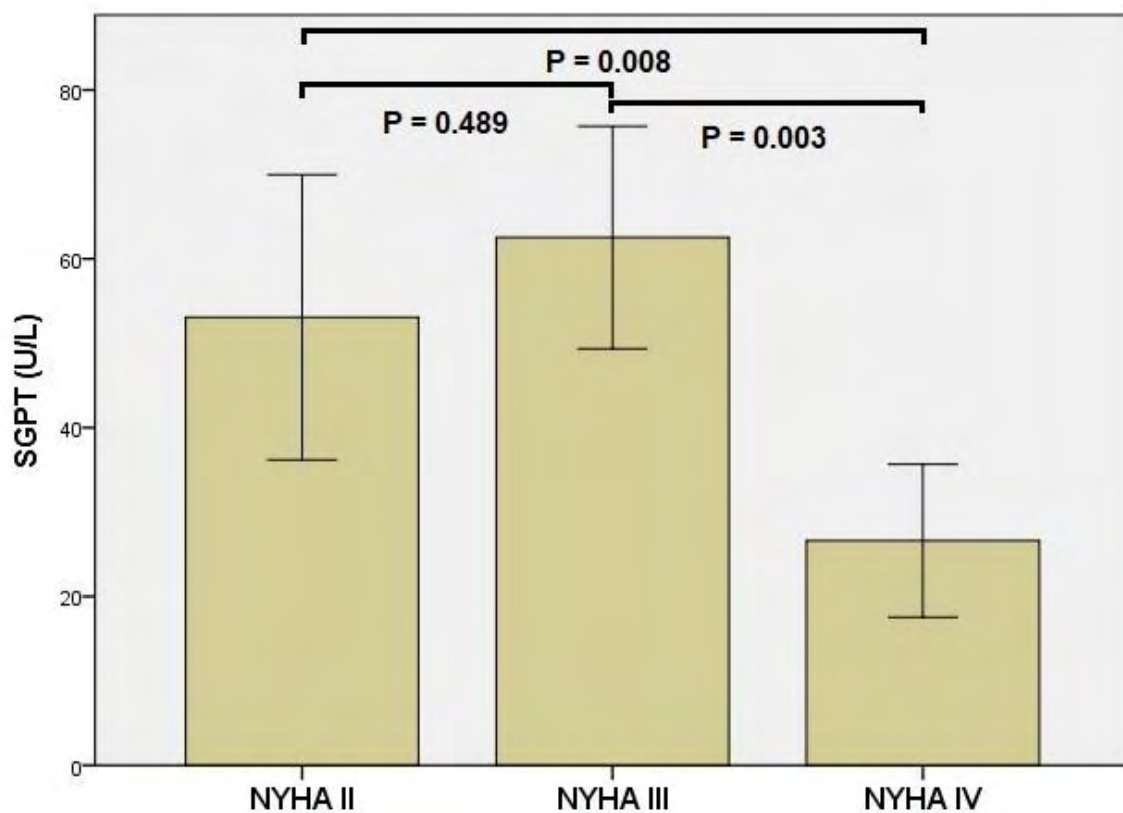
Γράφημα 36. Επίπεδα ολικής χοληστερόλης σε σχέση με το αρχικό λειτουργικό στάδιο κατά NYHA.



Τα Error Bars αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Τα επίπεδα της SGPT ήταν υψηλότερα στα στάδια NYHA II και III σε σχέση με το NYHA IV ($p = 0.008$ και $p = 0.003$, αντιστοίχως), ενώ δε διέφεραν μεταξύ NYHA II και NYHA III ($p = 0.489$), όπως φαίνεται στο Γράφημα 37.

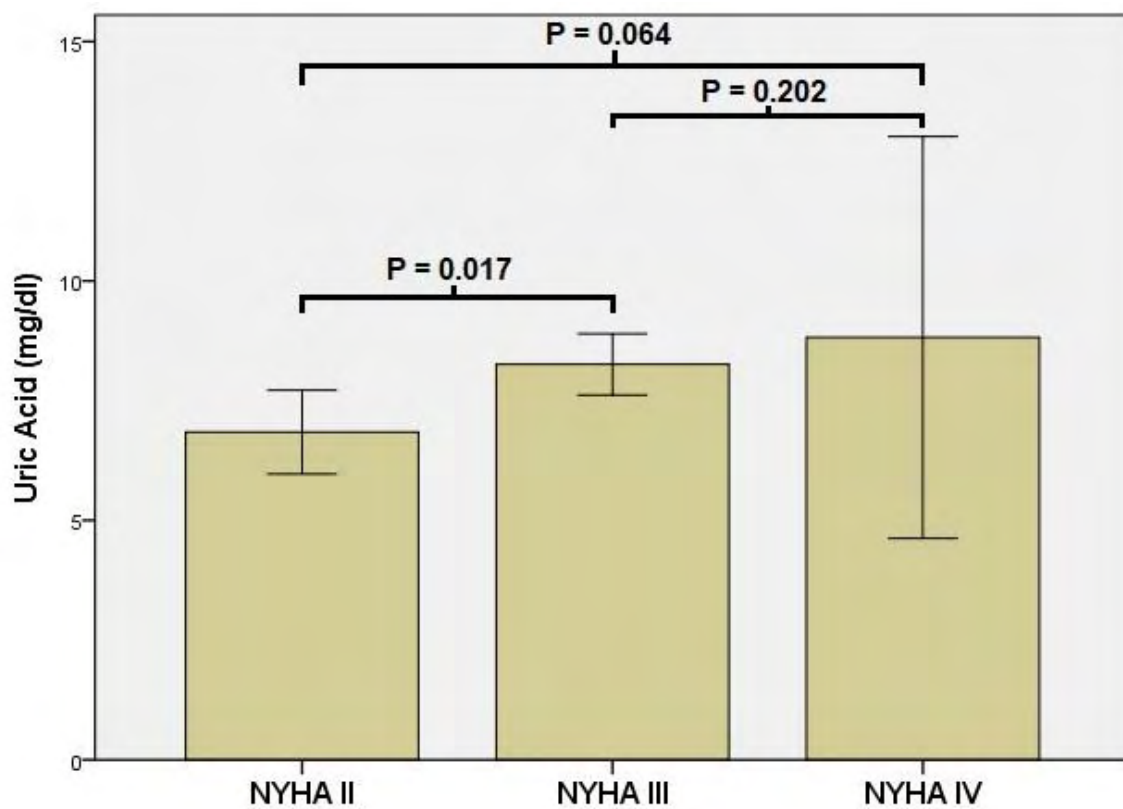
Γράφημα 37. Επίπεδα πυροσταφυλικής τρανσαμινάσης SGPT σε σχέση με το αρχικό λειτουργικό στάδιο κατά NYHA.



Τα Error Bars αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Τα επίπεδα του ουρικού οξέος αυξάνονταν όσο πιο προχωρημένο ήταν το στάδιο NYHA ($p = 0.017$ για NYHA II έναντι NYHA III, $p = 0.064$ για NYHA II έναντι NYHA III και $p = 0.202$ για NYHA III έναντι NYHA IV), όπως φαίνεται στο Γράφημα 38.

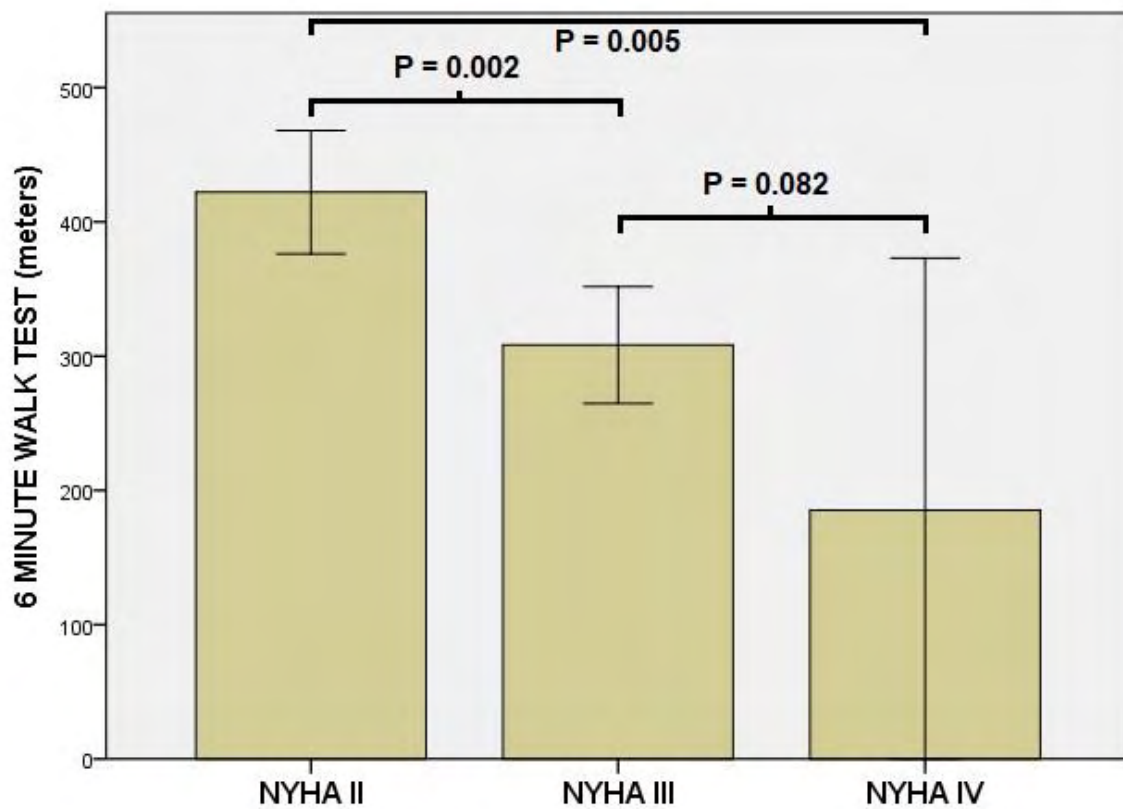
Γράφημα 38. Επίπεδα ουρικού οξέος σε σχέση με το αρχικό λειτουργικό στάδιο κατά NYHA.



Τα Error Bars αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Η διανύομενη απόσταση κατά την 6ΛΔΒ συσχετίστηκε καλά με το κλινικό στάδιο κατά ΝΥΗΑ, όπως φαίνεται και στο Γράφημα 39.

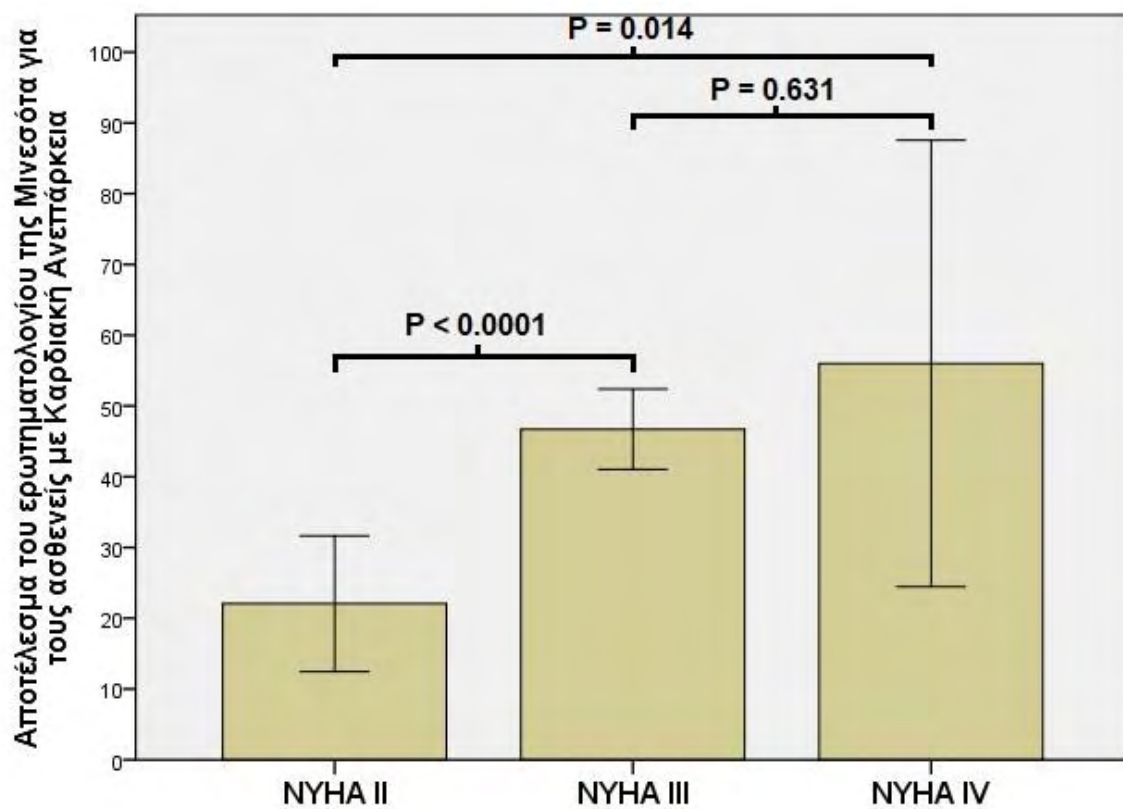
Γράφημα 39. Διανύομενη απόσταση κατά την δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών ανάλογα με το αρχικό λειτουργικό στάδιο κατά ΝΥΗΑ.



Τα Error Bars αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Τέλος, όπως αναμενόταν, το αποτέλεσμα του ερωτηματολογίου της Μινεσότα για τους ασθενείς με ΚΑ συσχετίστηκε σε καλό βαθμό με το κλινικό στάδιο κατά NYHA, όπως φαίνεται στο Γράφημα 40.

Γράφημα 40. Συσχέτιση του αποτελέσματος του ερωτηματολογίου της Μινεσότα για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με το αρχικό λειτουργικό στάδιο κατά NYHA.



Τα Error Bars αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Παράγοντες καθορισμού της δοκιμασίας βάρδισης 6 λεπτών

Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν την 6ΛΔΒ. Με βάση τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (ύψος, βάρος, ηλικία, φύλο) των ασθενών, υπολογίστηκαν τα κατώτερα όρια της απόστασης

που θα διανύονταν από φυσιολογικά άτομα (χωρίς ΚΑ) κατά την 6ΛΔΒ, σύμφωνα με τις γνωστές εξισώσεις των Enright et al.²⁹⁰ Κατόπιν, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, ανάλογα με το εάν διήνυσαν περισσότερο ή λιγότερο από το 80% της κατώτερης υπολογιζόμενης απόστασης για φυσιολογικά άτομα. Ο λόγος που επιλέχθηκε η τιμή 80% ήταν διότι για τους περισσότερους ασθενείς αυτή αντιστοιχούσε σε απόσταση περίπου 300 μέτρων, που όπως έχουν δείξει οι Roul et al, αλλά και οι Rostagno et al, αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για τους ασθενείς με ΚΑΕΚΕ.^{292,293}

Στη συνέχεια, ελέγχθηκαν εάν διέφεραν οι δύο ομάδες σε σχέση με παραμέτρους (βιοχημικούς, ηλεκτροκαρδιογραφικούς και ηχοκαρδιογραφικούς) που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την 6ΛΔΒ. Καθώς η απόσταση κατά την 6ΛΔΒ είχε κανονική κατανομή, οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχθηκαν με το Student's t-test (εάν η εκάστοτε παράμετρος είχε κανονική κατανομή), και με το Mann-Whitney U test (εάν η εκάστοτε παράμετρος είχε μη κανονική κατανομή). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 9, οι ασθενείς που διήνυσαν <80% της φυσιολογικής αναμενόμενης απόστασης κατά την 6ΛΔΒ, είχαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερη ολική χοληστερόλη ($p < 0.001$), LDL ($p = 0.006$), και HDL ($p = 0.008$), υψηλότερα επίπεδα SGOT ($p = 0.028$), NT-proBNP ($p = 0.001$), sST2 ($p = 0.009$), GDF-15 ($p = 0.030$) και Gal-3 ($p = 0.016$). Όπως αναμενόταν, οι ασθενείς που κάλυψαν >80% της φυσιολογικής αναμενόμενης απόστασης είχαν χαμηλότερο αποτέλεσμα στο ΕΜΚΑ ($p = 0.001$). Από την άλλη, οι δύο ομάδες δε διέφεραν σε κανέναν σημαντικό ηχοκαρδιογραφικό δείκτη, καθώς και στη διάρκεια του QRS διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Τα παραπάνω φαίνονται στα Γραφήματα 41-49.

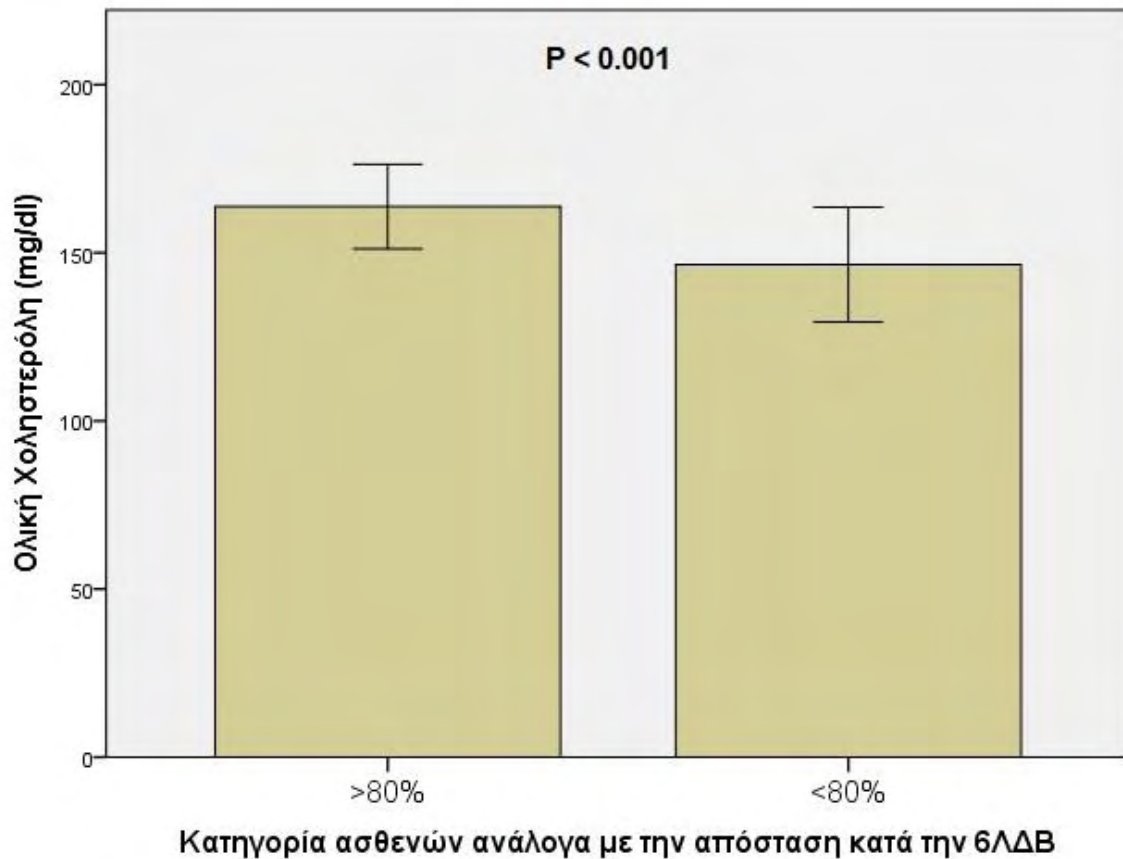
Πίνακας 9. Διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων της δοκιμασίας βάρδιας 6 λεπτών (6ΛΔΒ).

Οι τιμές των παραμέτρων παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± 1 SD.

Παράμετρος	> 80% 6ΛΔΒ	< 80% 6ΛΔΒ	Τιμή p	
Αιματοκρίτης (%)	42.7 ± 1.1	40.2 ± 2.0	0.238	
Αιμοσφαιρίνη (gr/dl)	14.1 ± 0.4	12.9 ± 0.6	0.114	
RDW (%)	15.1 ± 0.3	16.2 ± 0.5	0.054	
Αριθμός Αιμοπεταλίων (/mm ³)	226500 ± 16500	235700 ± 24708	0.750	
Αριθμός Λευκών Αιμοσφαιρίων (/mm ³)	7667 ± 391	7631 ± 713	0.962	
Νάτριο (mmol/L)	138 ± 0.7	136 ± 1.1	0.204	
Κάλιο (mmol/L)	4.1 ± 0.1	4.0 ± 0.2	0.444	
Ουρία (mg/dl)	68.6 ± 5.0	67.3 ± 9.6	0.899	
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1	0.733	
Κάθαρση Κρεατινίνης – eGFR (ml/min)	60.8 ± 4.8	62.3 ± 8.4	0.870	
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	180.1 ± 8.5	129.8 ± 8.1	<0.001*	
LDL (mg/dl)	113.7 ± 7.1	81.2 ± 7.3	0.006*	
HDL (mg/dl)	48.8 ± 4.6	30.5 ± 3.0	0.008*	
SGOT (U/L)	33.4 ± 4.8	47.1 ± 8.6	0.028*	
SGPT (U/L)	50.9 ± 3.7	69.1 ± 12.6	0.634	
Ολικές Πρωτεΐνες (g/dl)	7.2 ± 0.1	7.4 ± 0.2	0.254	
Αλβουμίνη (g/dl)	3.64 ± 0.06	3.67 ± 0.11	0.806	
Ελεύθερη Τριϊδοθυρονίνη (fT3, pg/ml)	2.58 ± 0.09	2.75 ± 0.22	0.780	
Ουρικό Οξύ (mg/dl)	7.8 ± 0.4	8.1 ± 0.8	0.692	
NT-proBNP (pg/ml)	550.4 ± 93.2	1061.6 ± 64.2	0.001*	
IL-1β (pg/ml)	0.58 ± 0.11	0.60 ± 0.09	0.914	
sST2 (ng/ml)	4.10 ± 0.63	8.34 ± 1.71	0.009*	
CysC (μg/ml)	1.29 ± 0.20	1.19 ± 0.15	0.838	
GDF-15 (pg/ml)	1933.61 ± 251.19	3159.05 ± 501.27	0.030*	
PRL (ng/ml)	23.04 ± 3.40	22.75 ± 3.55	0.743	
OPN (ng/ml)	146.18 ± 4.20	145.41 ± 3.13	0.692	
Gal-3 (ng/ml)	7.48 ± 0.84	12.84 ± 2.03	0.016*	
hsCRP (μg/dl)	171.2 ± 14.1	153.6 ± 29.0	0.277	
Διάρκεια QRS στο ΗΚΓ (msec)	133 ± 6	123 ± 8	0.338	
Ερωτηματολόγιο Μινεσότα (EMKA)	34.4 ± 3.3	54.2 ± 4.0	0.001*	
ΗΧΩΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	KEAK (%)	24.8 ± 1.3	27.3 ± 1.8	0.262
	LVEDD	66.2 ± 2.5	64.4 ± 2.5	0.616
	LVESD	56.7 ± 2.5	55.1 ± 3.0	0.684
	LVEDV	203.2 ± 13.5	193.6 ± 10.9	0.956
	LVESV	153.1 ± 11.6	142.0 ± 8.9	0.703
	SV (ml)	37.2 ± 4.1	39.8 ± 4.4	0.689
	SVi (ml/m ²)	18.5 ± 1.1	18.3 ± 1.5	0.937
	LV Mass (gr)	302.4 ± 21.2	251.2 ± 19.8	0.112
	LV Mass Index (gr/m ²)	159.7 ± 10.9	129.6 ± 8.4	0.061
	LAV (ml)	96.5 ± 7.1	97.0 ± 9.8	0.848
	LAVi (ml/m ²)	53.6 ± 4.6	55.8 ± 6.1	0.774
	MRV (ml)	14.5 ± 1.9	16.7 ± 3.0	0.572
	RVSP (mmHg)	28.4 ± 2.9	30.0 ± 4.8	0.846

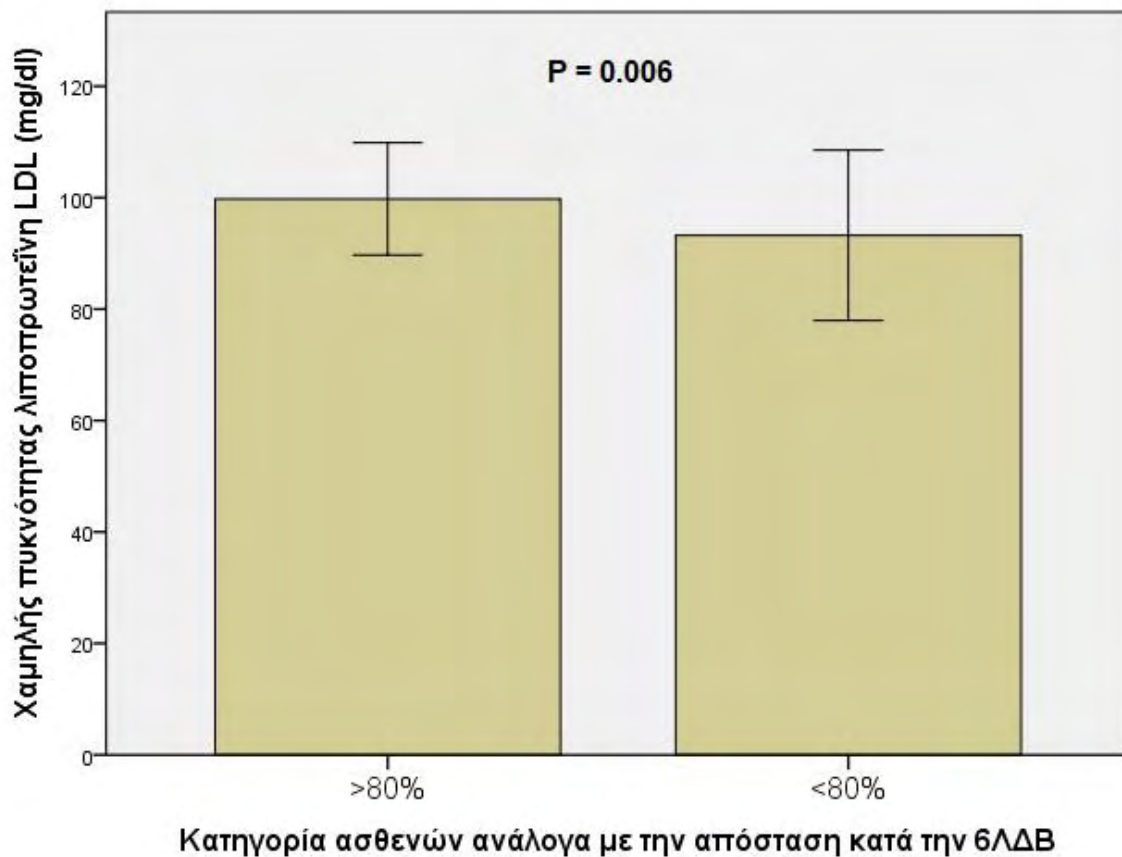
* Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας p < 0.05.

Γράφημα 41. Επίπεδα ολικής χοληστερόλης στις δύο ομάδες ασθενών, ανάλογα με την απόσταση που διανύθηκε (περισσότερο ή λιγότερο από το 80% της κατώτερης υπολογιζόμενης απόστασης για φυσιολογικά άτομα) κατά τη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (6ΛΔΒ).



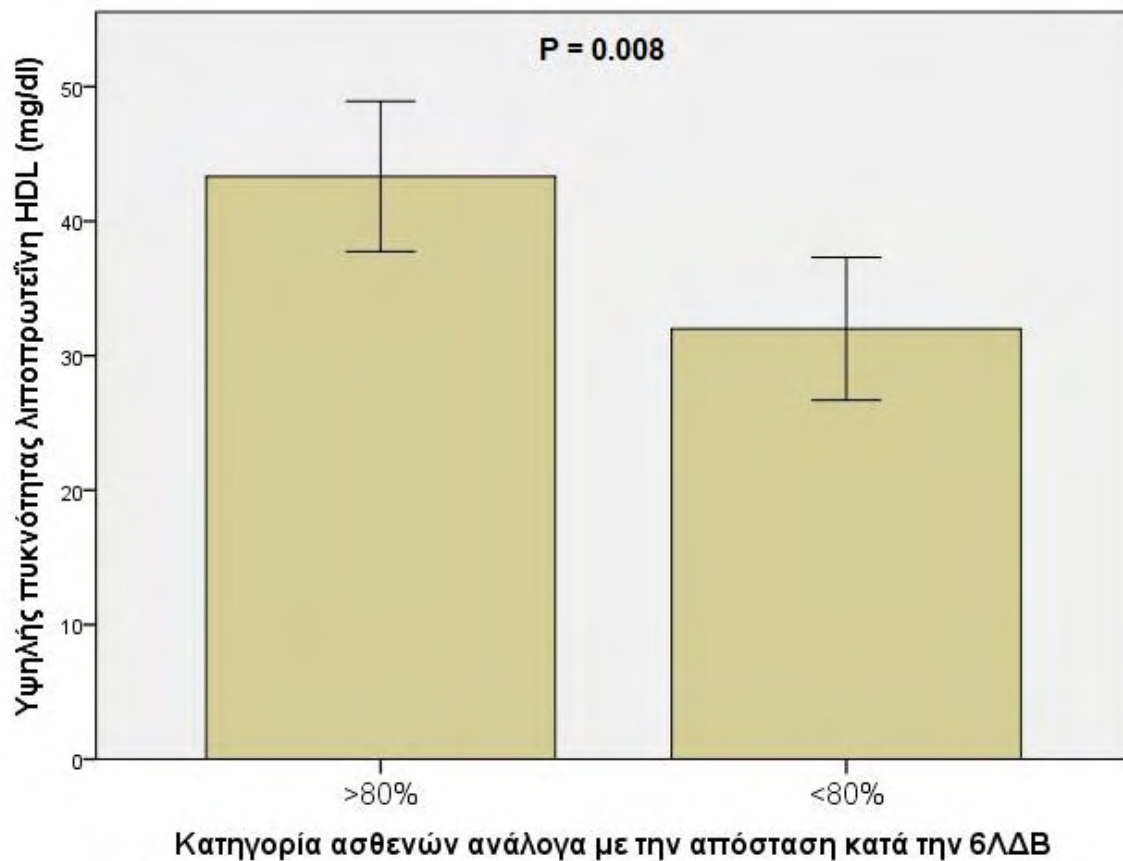
Τα Error Bars αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Γράφημα 42. Επίπεδα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης LDL στις δύο ομάδες ασθενών, ανάλογα με την απόσταση που διανύθηκε (περισσότερο ή λιγότερο από το 80% της κατώτερης υπολογιζόμενης απόστασης για φυσιολογικά άτομα) κατά τη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (6ΛΔΒ).



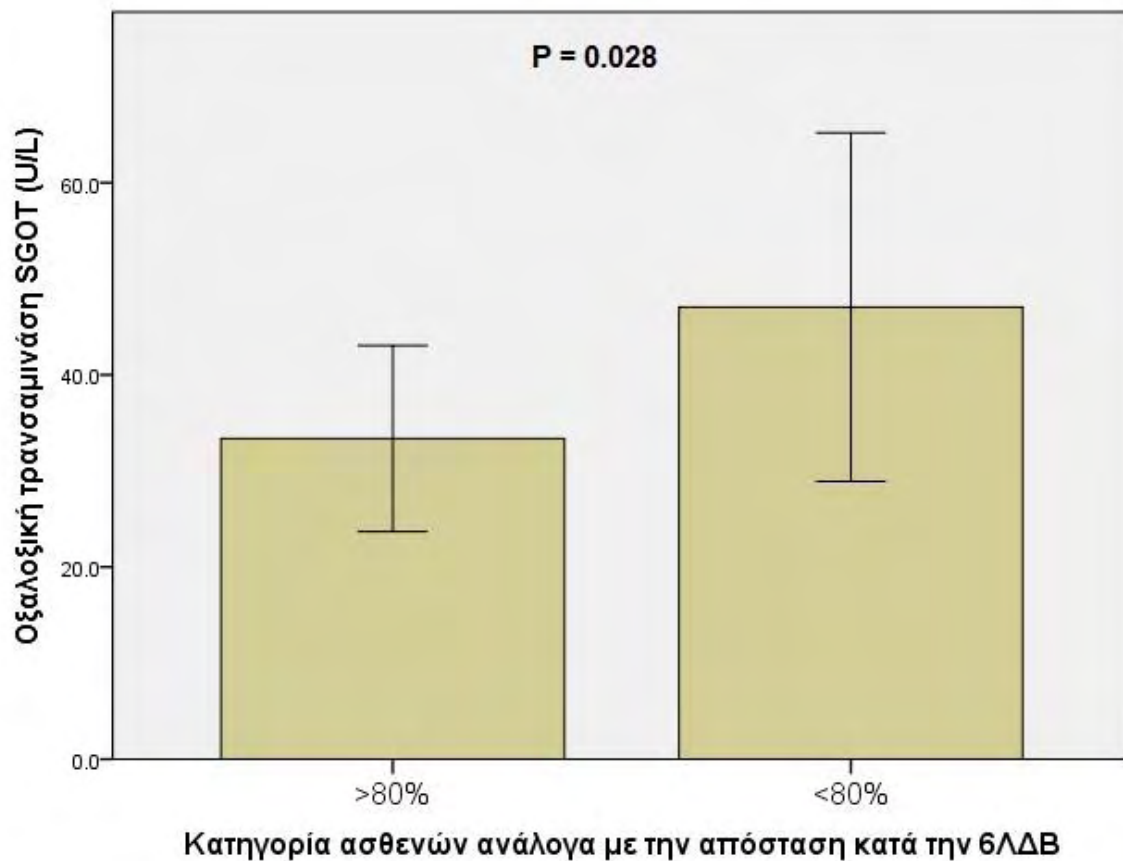
Τα Error Bars αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Γράφημα 43. Επίπεδα υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης HDL στις δύο ομάδες ασθενών, ανάλογα με την απόσταση που διανύθηκε (περισσότερο ή λιγότερο από το 80% της κατώτερης υπολογιζόμενης απόστασης για φυσιολογικά άτομα) κατά τη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (6ΛΔΒ).



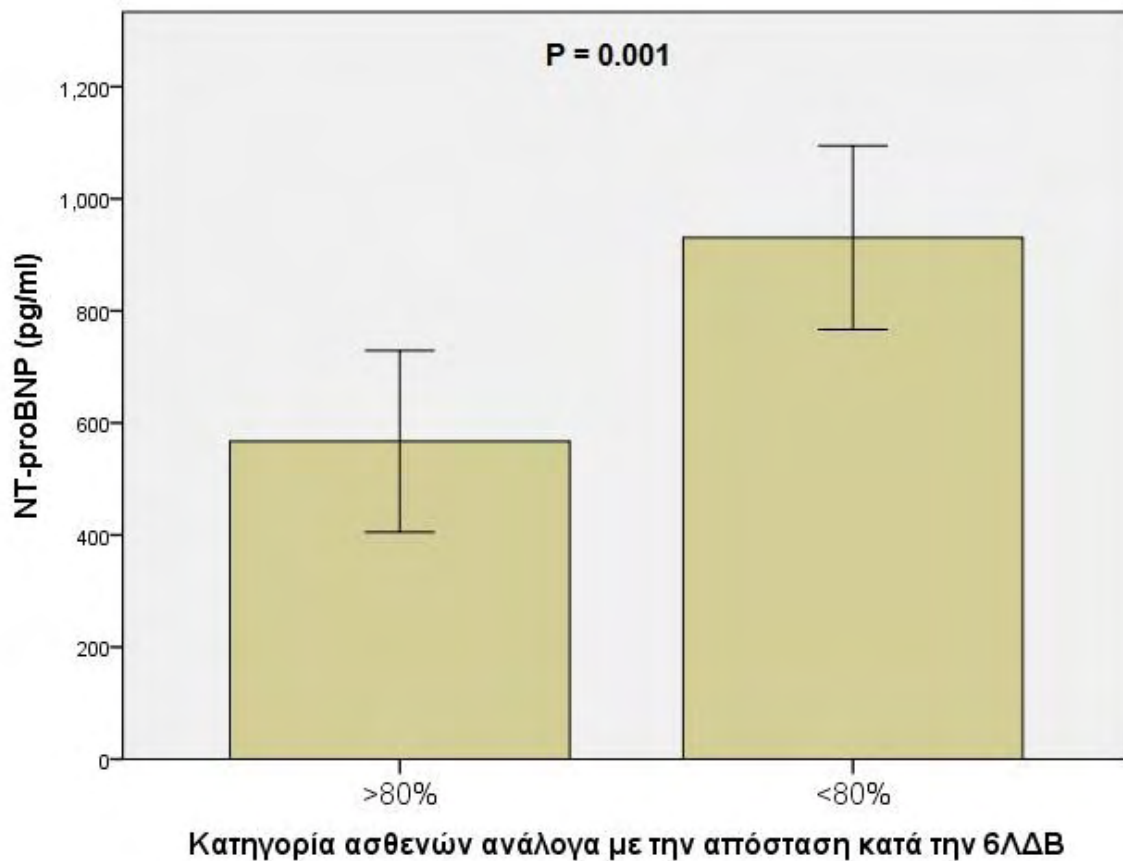
Τα Error Bars αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Γράφημα 44. Επίπεδα οξαλοξικής τρανσαμινάσης (SGOT) στις δύο ομάδες ασθενών, ανάλογα με την απόσταση που διανύθηκε (περισσότερο ή λιγότερο από το 80% της κατώτερης υπολογιζόμενης απόστασης για φυσιολογικά άτομα) κατά τη δοκιμασία βάρδιας 6 λεπτών (6ΛΔΒ).



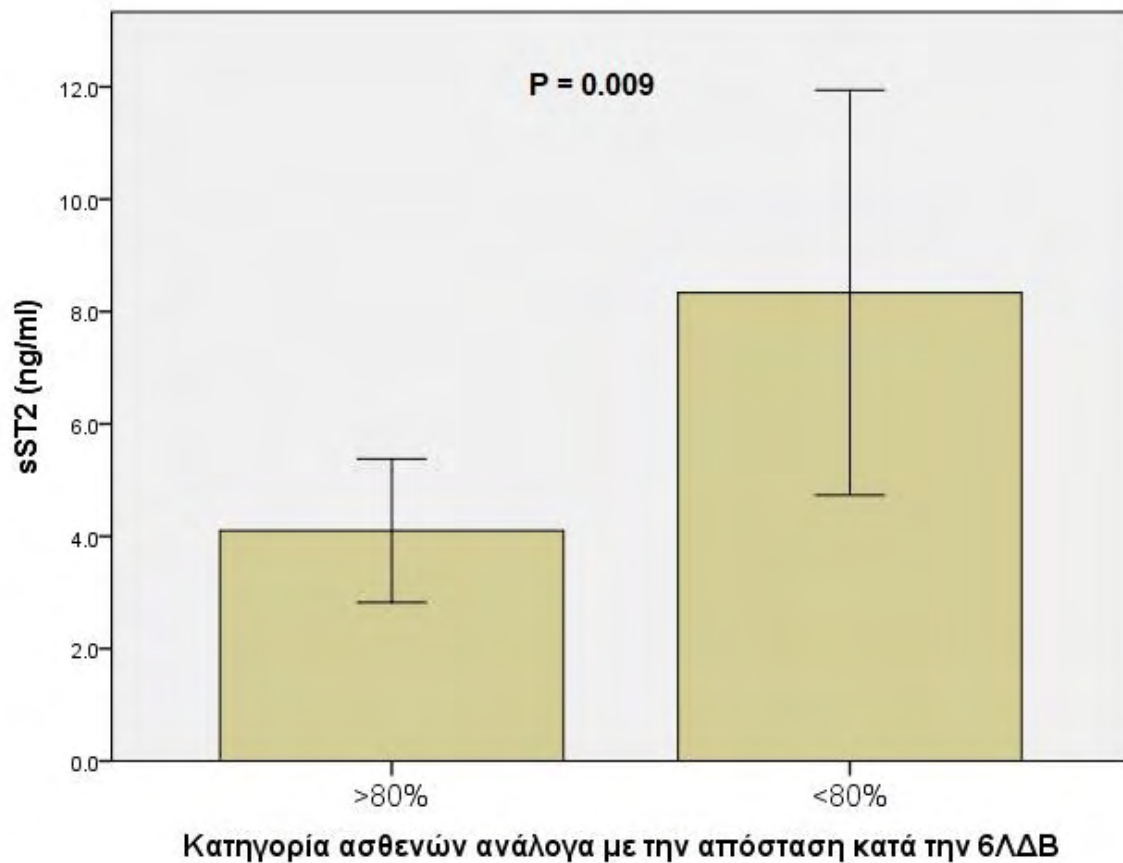
Τα Error Bars αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Γράφημα 45. Επίπεδα αμινοτελικού άκρου του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP) στις δύο ομάδες ασθενών, ανάλογα με την απόσταση που διανύθηκε (περισσότερο ή λιγότερο από το 80% της κατώτερης υπολογιζόμενης απόστασης για φυσιολογικά άτομα) κατά τη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (6ΛΔΒ).



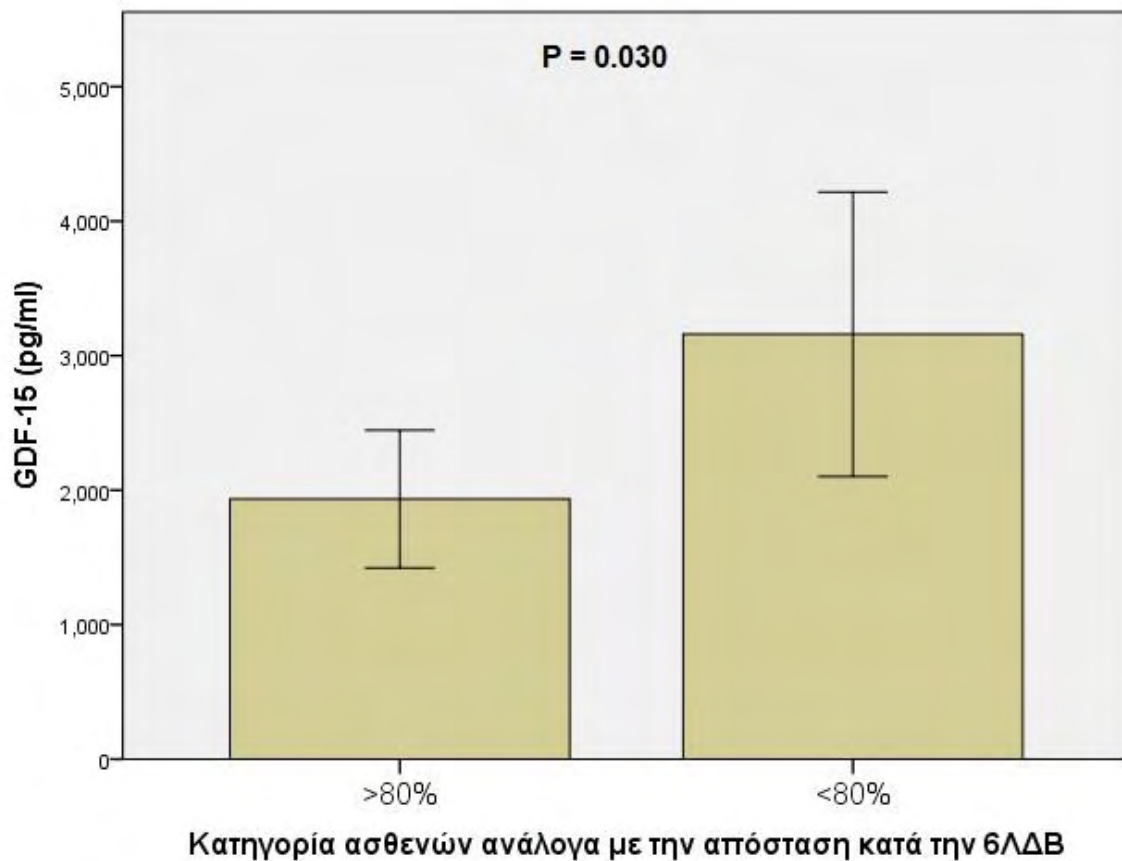
Τα Error Bars αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Γράφημα 46. Επίπεδα διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-33 (sST2) στις δύο ομάδες ασθενών, ανάλογα με την απόσταση που διανύθηκε (περισσότερο ή λιγότερο από το 80% της κατώτερης υπολογιζόμενης απόστασης για φυσιολογικά άτομα) κατά τη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (6ΛΔΒ).



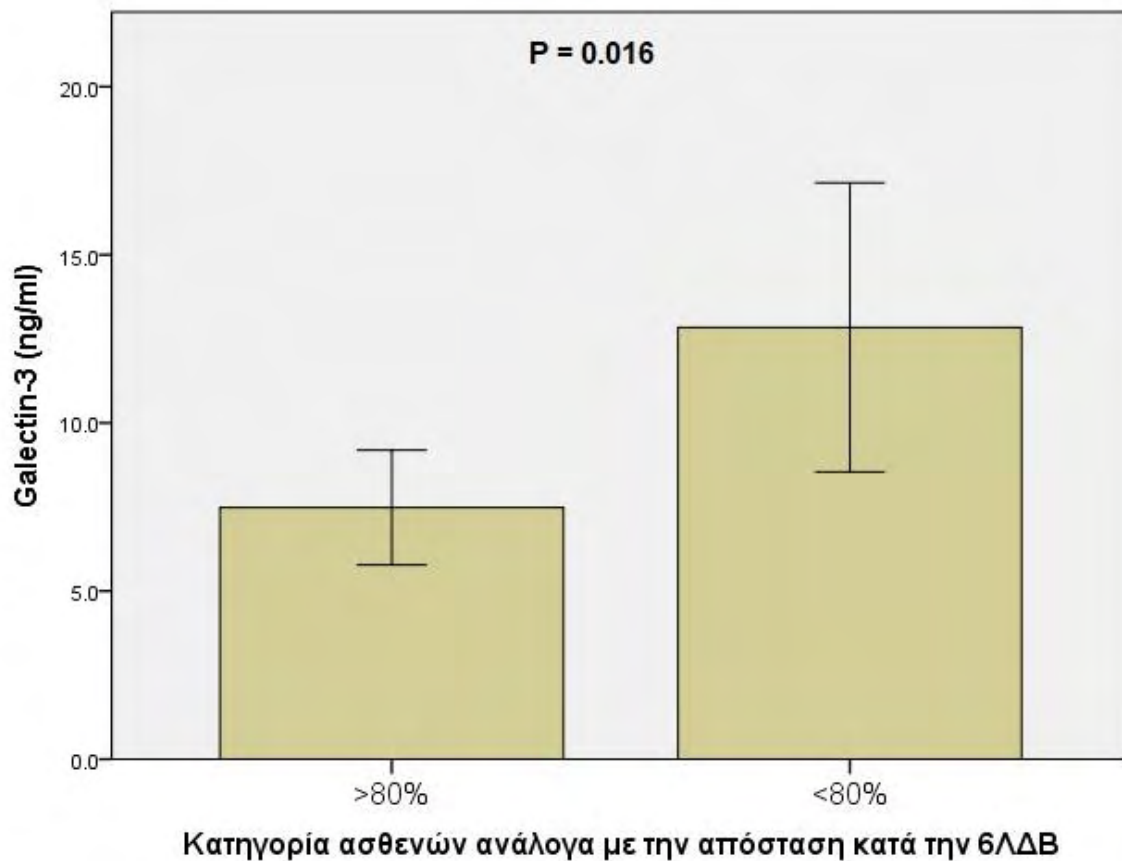
Τα Error Bars αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Γράφημα 47. Επίπεδα αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης-15 (GDF-15) στις δύο ομάδες ασθενών, ανάλογα με την απόσταση που διανύθηκε (περισσότερο ή λιγότερο από το 80% της κατώτερης υπολογιζόμενης απόστασης για φυσιολογικά άτομα) κατά τη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (6ΛΔΒ).



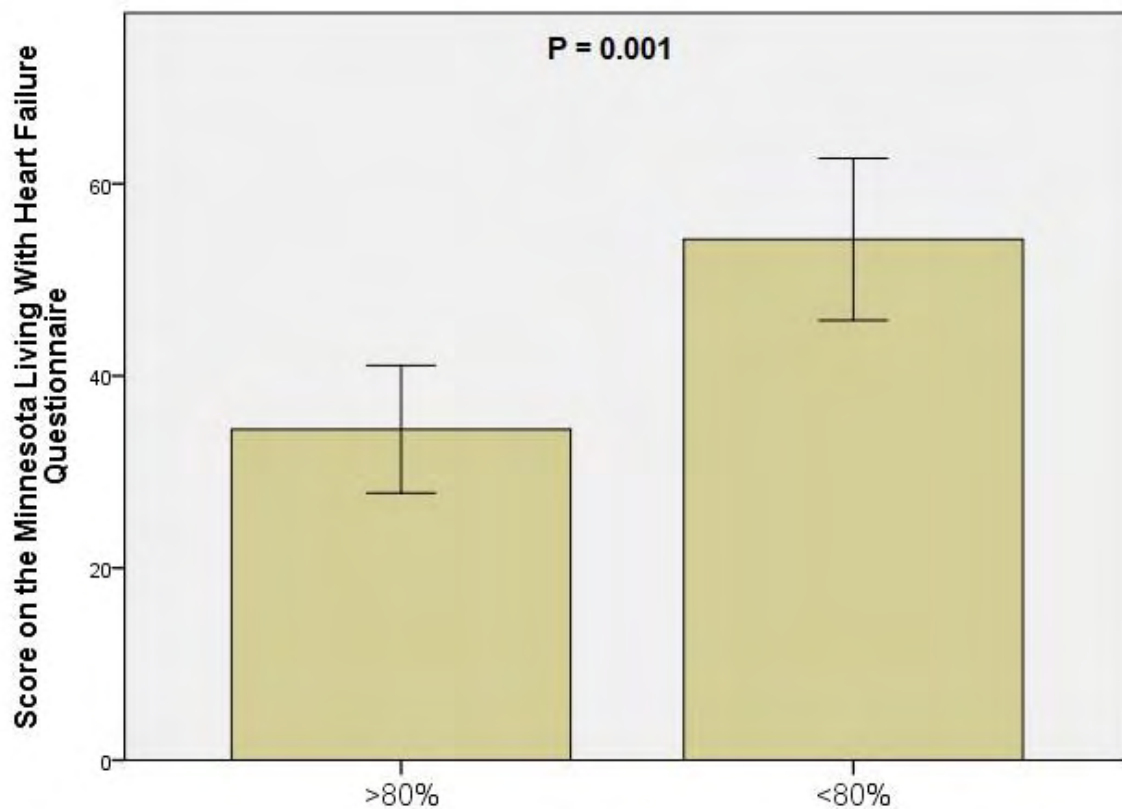
Τα Error Bars αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Γράφημα 48. Επίπεδα γκαλεκτίνης-3 (Galectin-3) στις δύο ομάδες ασθενών, ανάλογα με την απόσταση που διανύθηκε (περισσότερο ή λιγότερο από το 80% της κατώτερης υπολογιζόμενης απόστασης για φυσιολογικά άτομα) κατά τη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (6ΛΔΒ).



Τα Error Bars αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Γράφημα 49. Αποτέλεσμα στο ερωτηματολόγιο Μινεσότα για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (The Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire - EMKA) στις δύο ομάδες ασθενών, ανάλογα με την απόσταση που διανύθηκε (περισσότερο ή λιγότερο από το 80% της κατώτερης υπολογιζόμενης απόστασης για φυσιολογικά άτομα) κατά τη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (6ΛΔΒ).



Κατηγορία ασθενών ανάλογα με την απόσταση κατά την 6ΛΔΒ

Τα Error Bars αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Παράγοντες καθορισμού του όγκου του αριστερού κόλπου

Λόγω του σημαντικού ρόλου που παίζει ο αριστερός κόλπος στην καρδιακή λειτουργία και στην πρόγνωση της ΚΑ, μελετήθηκαν οι παράγοντες (κλινικοί, βιοχημικοί και ηχοκαρδιογραφικοί) που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το μέγεθός του, με έμφαση στους νέους ΒΔ.

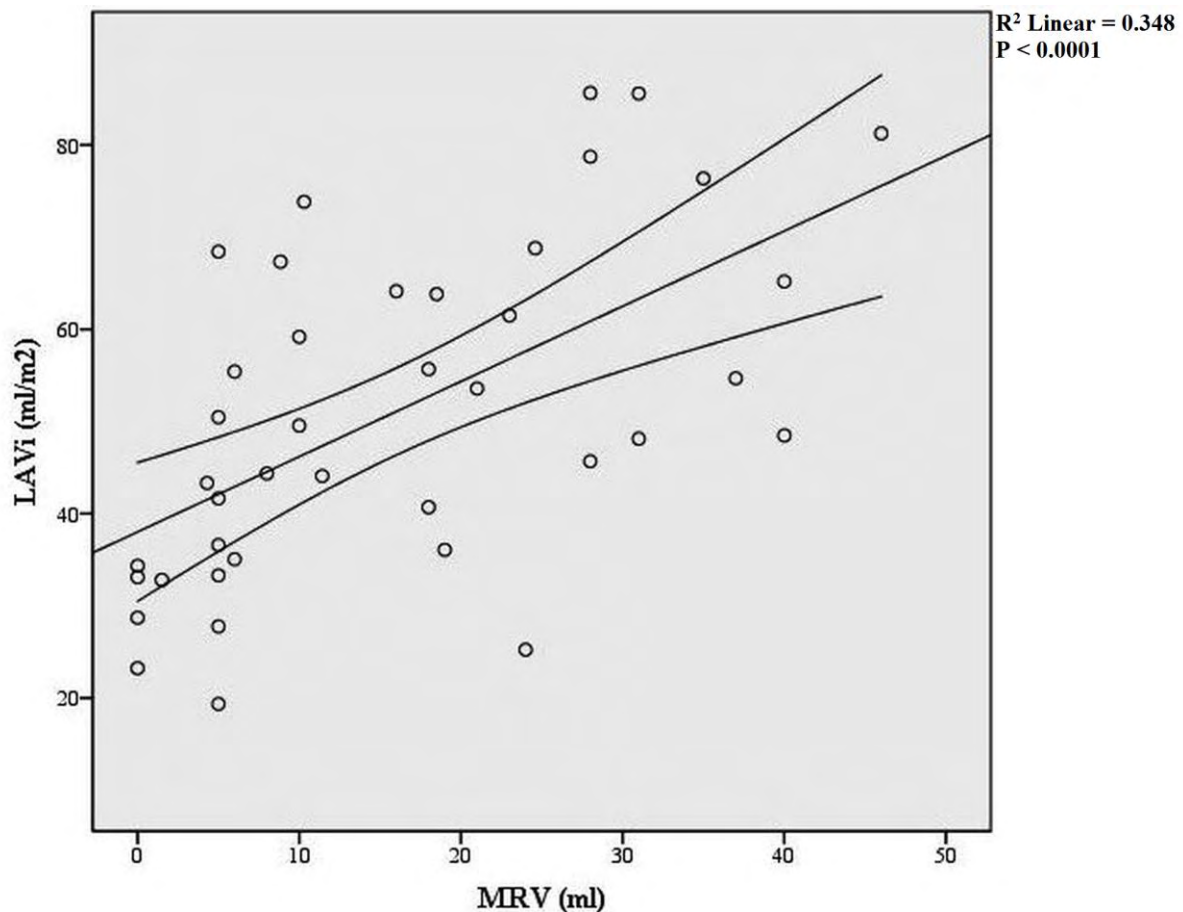
Μια αρχική ανάλυση για τους παράγοντες που επηρεάζουν τον όγκο του αριστερού κόλπου (LAV) στους ασθενείς μας, είχε δείξει πιθανή σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα των CysC και Gal-3, οι οποίες όπως έχει αναφερθεί στο γενικό μέρος αποτελούν 2 πρωτεΐνες σχετιζόμενες με την ομοιόσταση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας.^{148,149,165} Τελικά, στην ανάλυση αυτή συμπεριλήφθηκαν 40 ασθενείς με πλήρη δεδομένα για τον LAV, τον δείκτη όγκου του αριστερού κόλπου (LAVi) και δεδομένα για τα επίπεδα του NT-proBNP, CysC και Gal-3.

Στην ομάδα αυτήν ο μέσος όρος του LAVi ήταν 51.03 ± 2.85 ml/m². Ασθενείς με LAVi πάνω από το μέσο όρο είχαν μεγαλύτερη επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής ($p = 0.005$), χαμηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων ($p = 0.021$ και $p = 0.011$, αντίστοιχα), μεγαλύτερη διάταση αριστερής κοιλίας, όπως αυτή αξιολογήθηκε με τον LVEDV και τον LVESV ($p = 0.017$ και $p = 0.025$, αντίστοιχα), μεγαλύτερο όγκο ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας ($p = 0.001$), και μεγαλύτερη επίπτωση περιοριστικής διαστολικής φυσιολογίας ($p < 0.003$).³⁸⁷

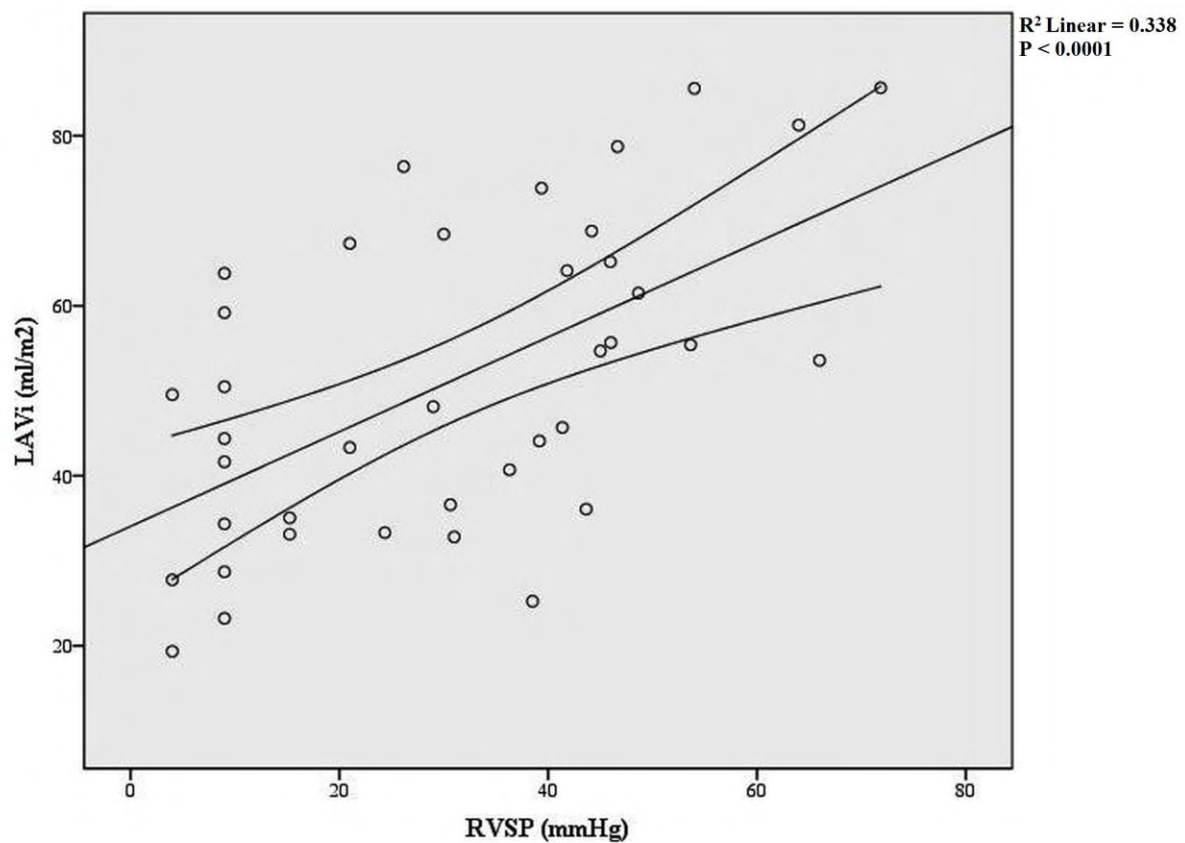
Η απλή γραμμική παλινδρόμηση για τον LAVi ως εξαρτημένη μεταβλητή, επιβεβαίωσε σημαντική συσχέτιση με τον LVEDV ($B = 0.077$, $R^2 = 0.139$, $p = 0.018$), τον LVESV ($B = 0.084$, $R^2 = 0.121$, $p = 0.028$), τον EWDT ($B = -0.116$, $R^2 = 0.153$, $p = 0.012$), τον MRV ($B = 0.816$, $R^2 = 0.348$, $p < 0.0001$) (Γράφημα 50), την RVSP ($B = 0.557$, $R^2 = 0.338$, $p < 0.0001$) (Γράφημα 51), και την CysC ($B = 17.469$, $R^2 = 0.135$, $p = 0.019$) (Γράφημα 52).³⁸⁷

Αξίζει να σημειωθεί ότι η ανάλυση δεν έδειξε καμία εξάρτηση του LAVi από το NT-proBNP ($R^2 = 0.059$, $p = 0.135$) ή από την Gal-3 ($R^2 = 0.019$, $p = 0.41$).

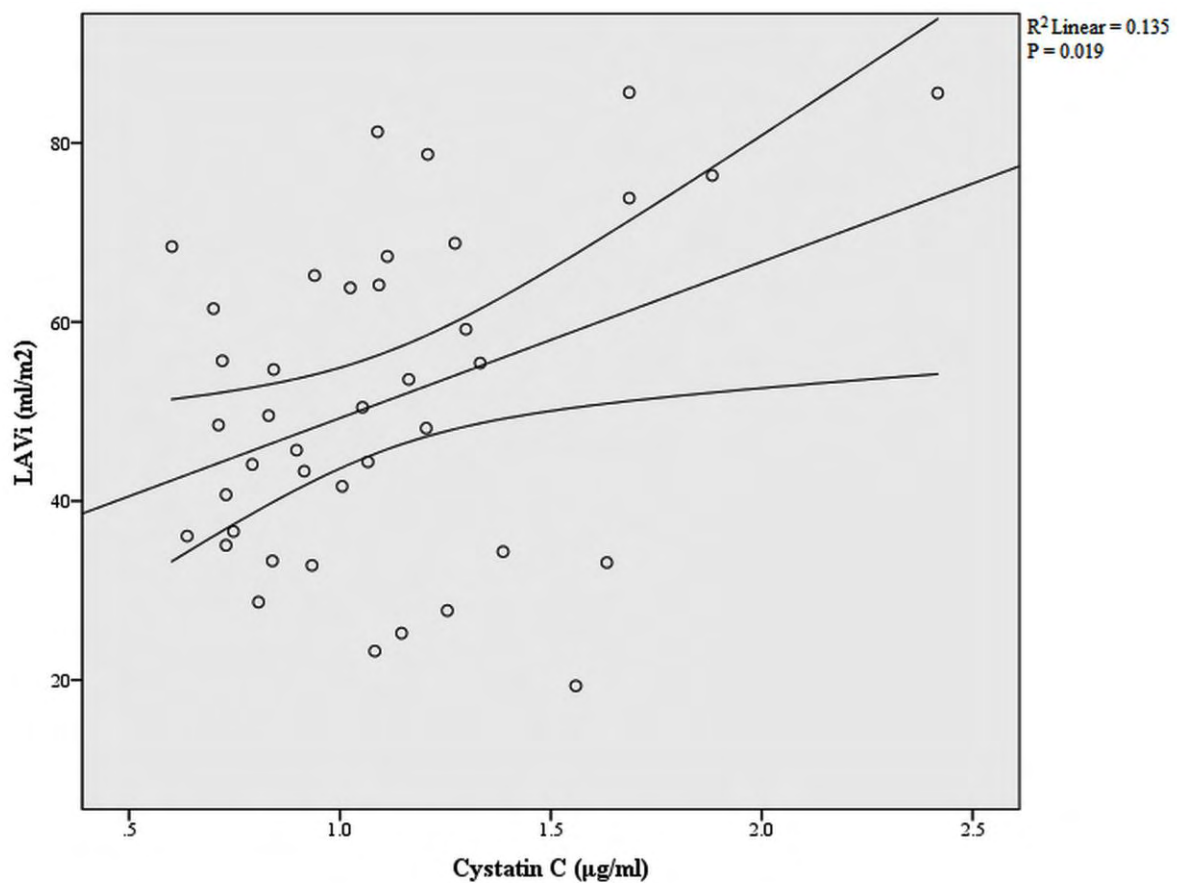
Γράφημα 50. Απλό διάγραμμα διασποράς μεταξύ του δείκτη όγκου του αριστερού κόλπου (LAVi) και του όγκου της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας (MRV). Διαφαίνεται στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο παραμέτρων. Οι καμπύλες γραμμές αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον μέσο όρο του LAVi. Τροποποιημένο από Zivlas C et al. (Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017)



Γράφημα 51. Απλό διάγραμμα διασποράς μεταξύ του δείκτη όγκου του αριστερού κόλπου (LAVi) και του όγκου της συστολικής πίεσης της δεξιάς κοιλίας (RVSP). Διαφαίνεται στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο παραμέτρων. Οι καμπύλες γραμμές αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον μέσο όρο του LAVi. Τροποποιημένο από Zivlas C et al. (Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017)



Γράφημα 52. Απλό διάγραμμα διασποράς μεταξύ του δείκτη όγκου του αριστερού κόλπου (LAVi) και των επιπέδων της κυστατίνης C (Cystatin C). Διαφαίνεται στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο παραμέτρων. Οι καμπύλες γραμμές αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον μέσο όρο του LAVi. Τροποποιημένο από Zivlas C et al. (Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017)



Η σταδιακή πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση (Stepwise Multiple Linear Regression) με τον LAVi ως την εξαρτημένη μεταβλητή στο μοντέλο, έδειξε ότι η μόνο η MRV ($t = 2.236$, $p = 0.032$), η CysC ($t = 2.467$, $p = 0.019$) και η RVSP ($t = 2.155$, $p = 0.038$) ήταν καθοριστικοί παράγοντες για τον LAVi. Από το ίδιο μοντέλο αποκλείστηκαν οι παράγοντες LVEDV, LVESV, EWDT, LV Mass και η Gal-3 ως μη σημαντικοί. Επίσης το μοντέλο ήταν

ανεξάρτητο από την ηλικία των ασθενών, το φύλο, τον δείκτη μάζας σώματος, το ιστορικό υπέρτασης και την κάθαρση της κρεατινίνης.

Παράγοντες καθορισμού της διάρκειας του QRS διαστήματος

Καθώς η ύπαρξη δυσσυγχρονισμού της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή εκδηλώνεται με την ύπαρξη LBBB στο ΗΚΓ, αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα σε ασθενείς με ΚΑ, μια υποανάλυση της μελέτης μας επικεντρώθηκε στους παράγοντες που πιθανώς να καθορίζουν τη διάρκεια του QRS διαστήματος στο ΗΚΓ.^{301,303}

Από την υποανάλυση εξαιρέθηκαν ασθενείς (n=14) με εμφυτεύσιμο βηματοδότη (VVI, DDD ή CRT-P) ή απινιδωτή (ICD ή CRT-D), αλλά και ασθενείς με ελλιπή στοιχεία για τους υπό διερεύνηση ΒΔ (n=7).

Τελικά στην ανάλυση για το QRS διάστημα συμπεριλήφθηκαν 40 ασθενείς.³⁸⁸ Ο μέσος όρος του QRS ήταν 126.4 ± 4.6 msec. Έντεκα ασθενείς είχαν LBBB και 4 είχαν RBBB. Καθώς το QRS διάστημα δεν ακολουθούσε κανονική κατανομή, για τον έλεγχο των διαφόρων συσχετίσεων χρησιμοποιήθηκαν οι μη-παραμετρικές μέθοδοι της γραμμικής διμεταβλητής συσχέτισης με τον συντελεστή Spearman, το Mann-Whitney U test, και το Kruskal-Wallis test, ανάλογα με το είδος των μεταβλητών. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης φαίνονται στον Πίνακα 10.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 10, το διάστημα QRS ήταν ανεξάρτητο από την ηλικία και το φύλο, ενώ επιπλέον δε συσχετίστηκε με το κλινικό στάδιο κατά NYHA, την δΛΔΒ, και το ΕΜΚΑ. Επίσης, κανένας από τους νεότερους ΒΔ, ακόμα και αυτοί σχετιζόμενοι με ίνωση (π.χ. Gal-3, CysC και OPN), δε συσχετίστηκε με τη διάρκεια του QRS.

Οι παράγοντες που συσχετίστηκαν με τη διάρκεια του QRS ήταν η SGPT ($p = 0.028$), η fT3 ($p = 0.044$), και η ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες διάτασης της αριστερής κοιλίας (LVEDD,

Πίνακας 10. Συσχετίσεις του διαστήματος QRS (msec) στο ηλεκτροκαρδιογράφημα των ασθενών της υποανάλυσης.

Μεταβλητή		Συντελεστής συσχέτισης ρ του Spearman	Τιμή p
Ηλικία (Έτη)		-0.077	0.643
Φύλο		N/A	0.797
Επιφάνεια Σώματος (m ²)		0.131	0.432
ΝΥΗΑ	II	N/A	0.411
	III		
	IV		
Νάτριο (mmol/L)		-0.019	0.913
Κάλιο (mmol/L)		0.003	0.985
Μαγνήσιο (mg/dl)		-0.083	0.664
Κάθαρση Κρεατινίνης (eGFR, ml/min)		-0.167	0.346
Οξαλοξική τρανσαμινάση (SGOT, U/L)		-0.216	0.220
Πυροσταφυλική τρανσαμινάση (SGPT, U/L)		-0.377	0.028*
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)		-0.059	0.742
Λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL, mg/dl)		-0.025	0.890
Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL, mg/dl)		-0.161	0.362
Τριγλυκερίδια (mg/dl)		-0.085	0.633
Ουρικό οξύ (mg/dl)		-0.011	0.951
Ελεύθερη Τριϊδοθυρονίνη (fT3, pg/ml) (n=26)		-0.398	0.044*
NT-proBNP (pg/ml)		0.161	0.342
IL-1β (pg/ml)		-0.092	0.640
sST2 (ng/ml)		-0.058	0.735
CysC (μg/ml)		-0.007	0.964
GDF-15 (pg/ml)		0.065	0.716
PRL (ng/ml)		-0.055	0.742
OPN (ng/ml)		-0.023	0.889
Gal-3 (ng/ml)		-0.029	0.866
hsCRP (μg/dl)		-0.313	0.067
Δοκιμασία Βάδισης 6 Λεπτών (6ΛΔΒ, m)		-0.100	0.546
Ερωτηματολόγιο Μινεσότα (EMKA)		0.209	0.202
Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας – ΚΕΑΚ		-0.238	0.081
ΗΧΩΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	Δραστικός Όγκος Παλμού – SV	-0.012	0.942
	Δείκτης Δραστικού Όγκου Παλμού – SVi	-0.013	0.938
	Τελοδιαστολική Διάμετρος Αριστερής Κοιλίας – LVEDD (mm)	0.470	0.003*
	Τελοσυστολική Διάμετρος Αριστερής Κοιλίας – LVESD (mm)	0.424	0.007*
	Τελοδιαστολικός Όγκος Αριστερής Κοιλίας – LVEDV (ml)	0.396	0.013*
	Τελοσυστολικός Όγκος Αριστερής Κοιλίας – LVESV (ml)	0.418	0.008*
	Μάζα Αριστερής Κοιλίας (LV Mass) (gr)	0.353	0.028*
	Δείκτης Μάζας Αριστερής Κοιλίας (LV Mass index) (gr/m ²)	0.308	0.06
	Όγκος Αριστερού Κόλπου (LAV) (ml)	0.183	0.343
	Δείκτης Όγκου Αριστερού Κόλπου (LAVi) (ml/m ²)	0.168	0.385
	Όγκος Ανεπάρκειας Μιτροειδούς Βαλβίδας (MRV)	0.158	0.338
	Συστολική Πίεση Δεξιάς Κοιλίας (RVSP)	-0.027	0.876

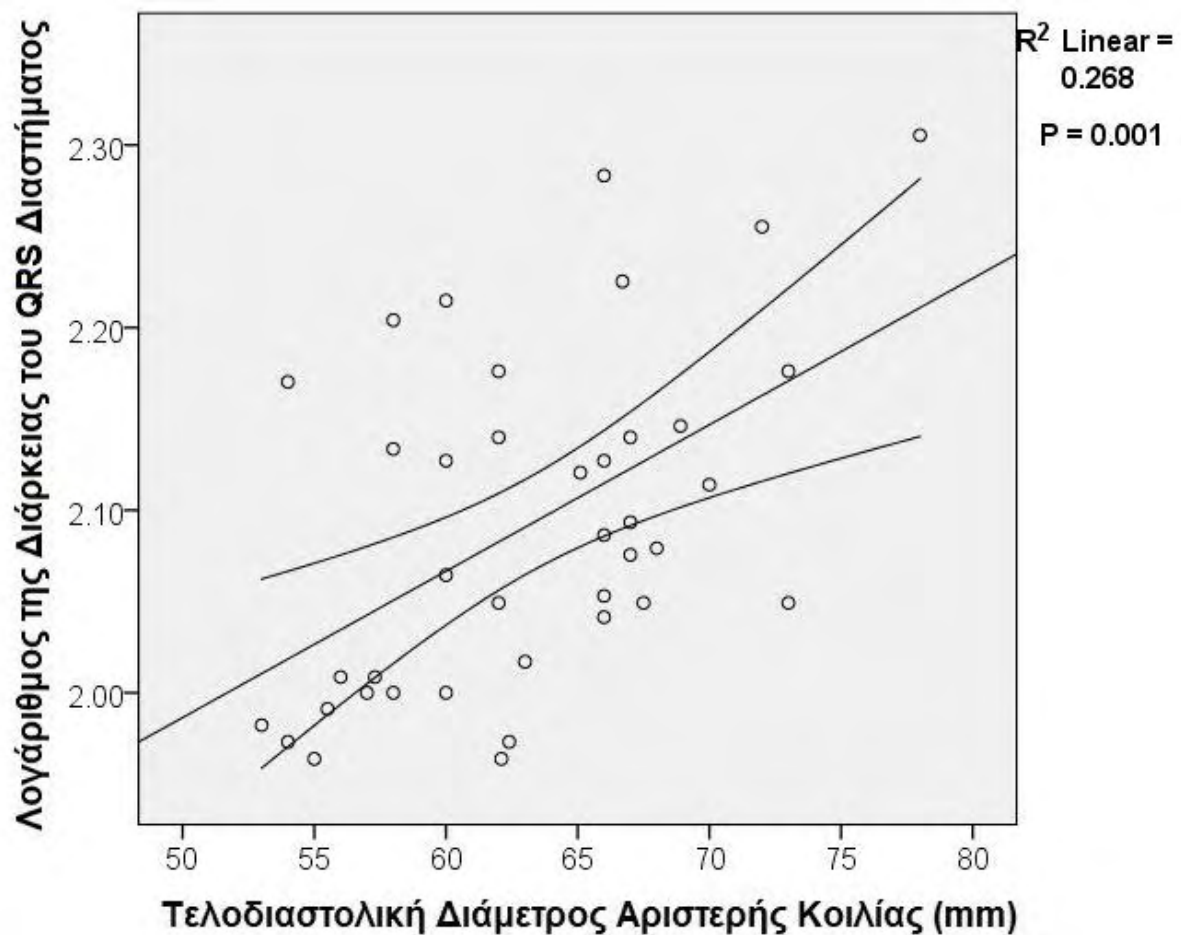
* Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0.05$.

$p = 0.003$; LVESD, $p = 0.007$; LVEDV, $p = 0.013$; LVESV, $p = 0.008$), όπως και η μάζα της αριστερής κοιλίας ($p = 0.028$).

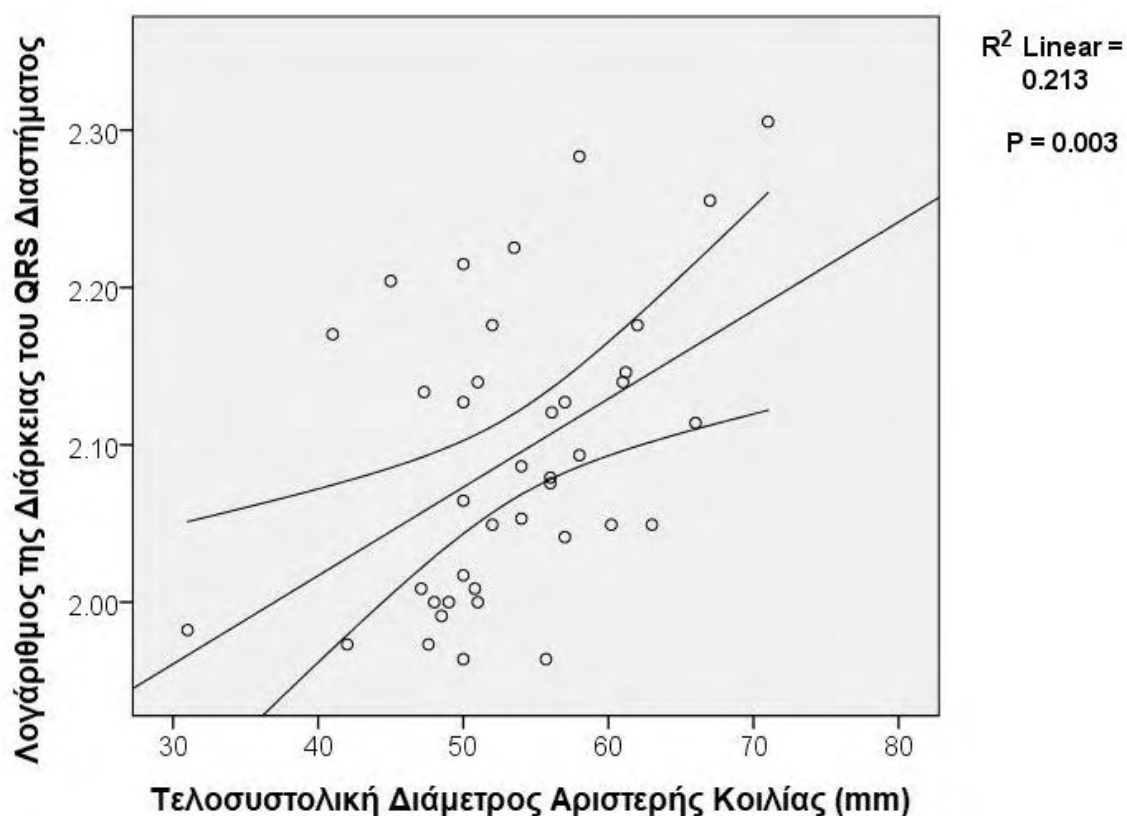
Προκειμένου να διερευνηθούν περαιτέρω οι παραπάνω συσχετίσεις, η διάρκεια του QRS διαστήματος μετατράπηκε στο δεκαδικό λογάριθμό της (LogQRS), ώστε να επιτευχθεί κανονική διασπορά της μεταβλητής. Στη συνέχεια, εξετάστηκε με τη μέθοδο της απλής γραμμικής παλινδρόμησης η σχέση της LogQRS (εξαρτημένη μεταβλητή) με τις παραμέτρους που φάνηκαν να συσχετίζονται με το QRS.

Όντως, όπως φαίνεται στα παρακάτω διαγράμματα διασποράς, η LogQRS παρουσίασε θετική συσχέτιση με το LVEDD ($R^2 = 0.268$, $p = 0.001$, Γράφημα 53), LVESD ($R^2 = 0.213$, $p = 0.003$, Γράφημα 54), LVEDV ($R^2 = 0.178$, $p = 0.007$, Γράφημα 55), LVESV ($R^2 = 0.209$, $p = 0.003$, Γράφημα 56), LV Mass ($R^2 = 0.192$, $p = 0.005$) και LV Mass index ($R^2 = 0.156$, $p = 0.014$, Γράφημα 57).

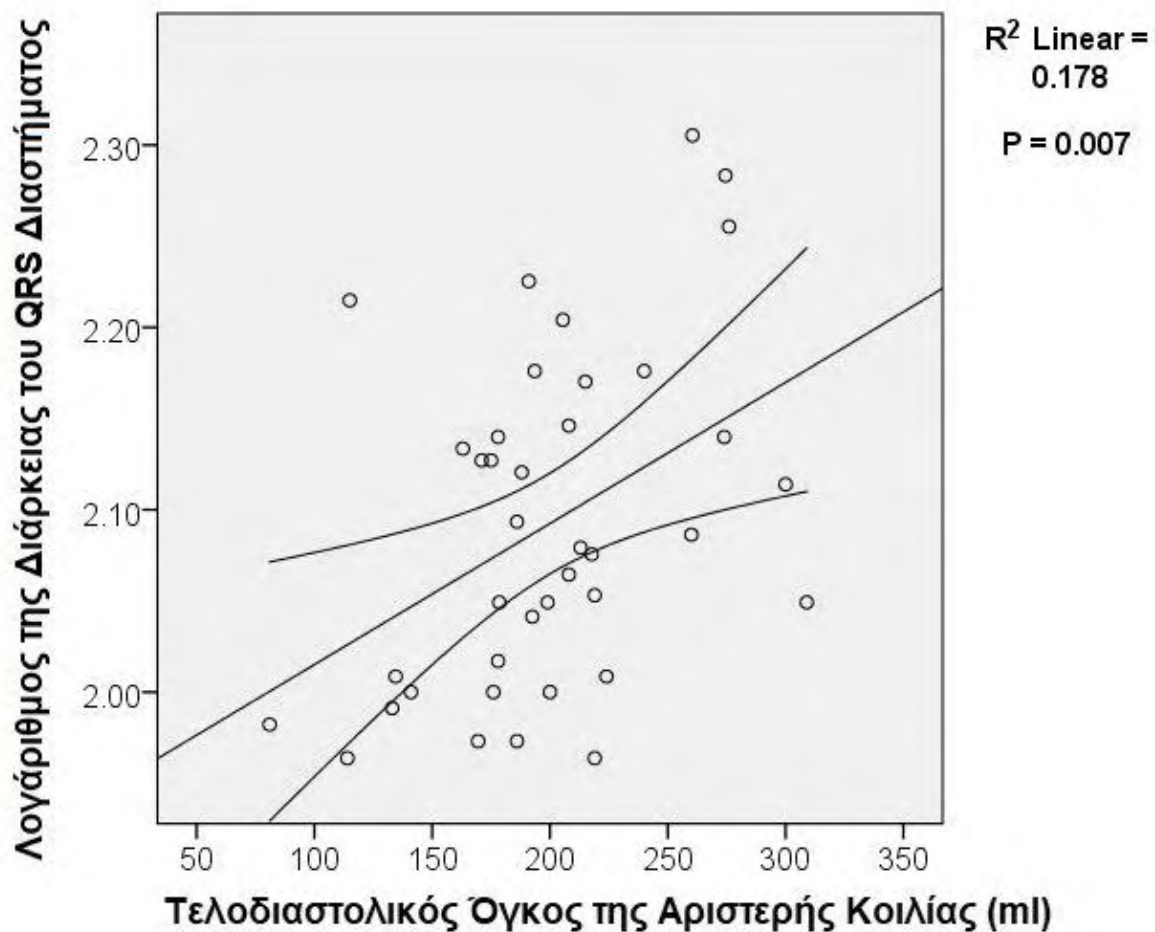
Γράφημα 53. Σχέση μεταξύ του λογαρίθμου της διάρκειας του QRS διαστήματος (LogQRS) με την τελοδιαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας. Διαφάνεται η σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο παραμέτρων. Οι καμπύλες γραμμές αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον μέσο όρο του LogQRS. Τροποποιημένο από Zivlas C et al. (European Heart Journal Supplements 2017)



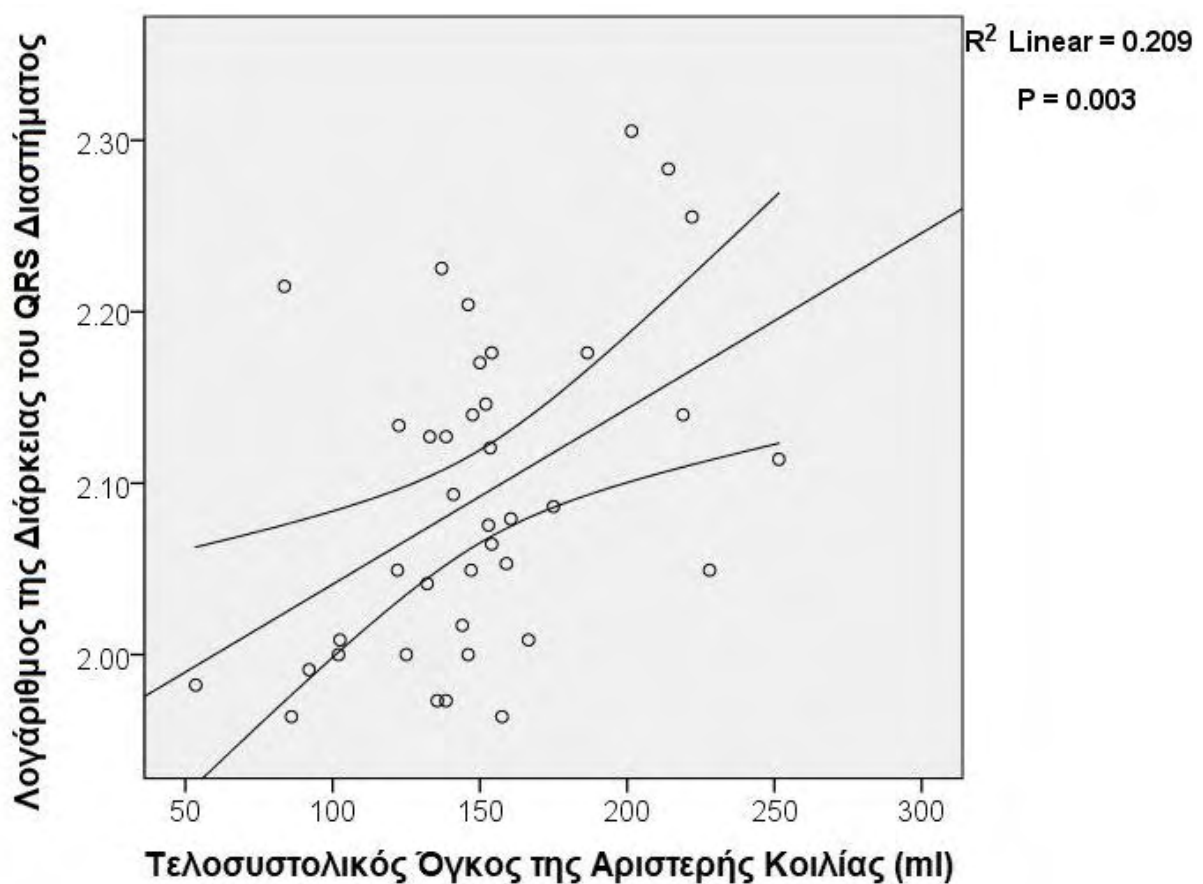
Γράφημα 54. Σχέση μεταξύ του λογαρίθμου της διάρκειας του QRS διαστήματος (LogQRS) με την τελοσυστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας. Διαφαίνεται η σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο παραμέτρων. Οι καμπύλες γραμμές αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον μέσο όρο του LogQRS. Τροποποιημένο από Zivlas C et al. (European Heart Journal Supplements 2017)



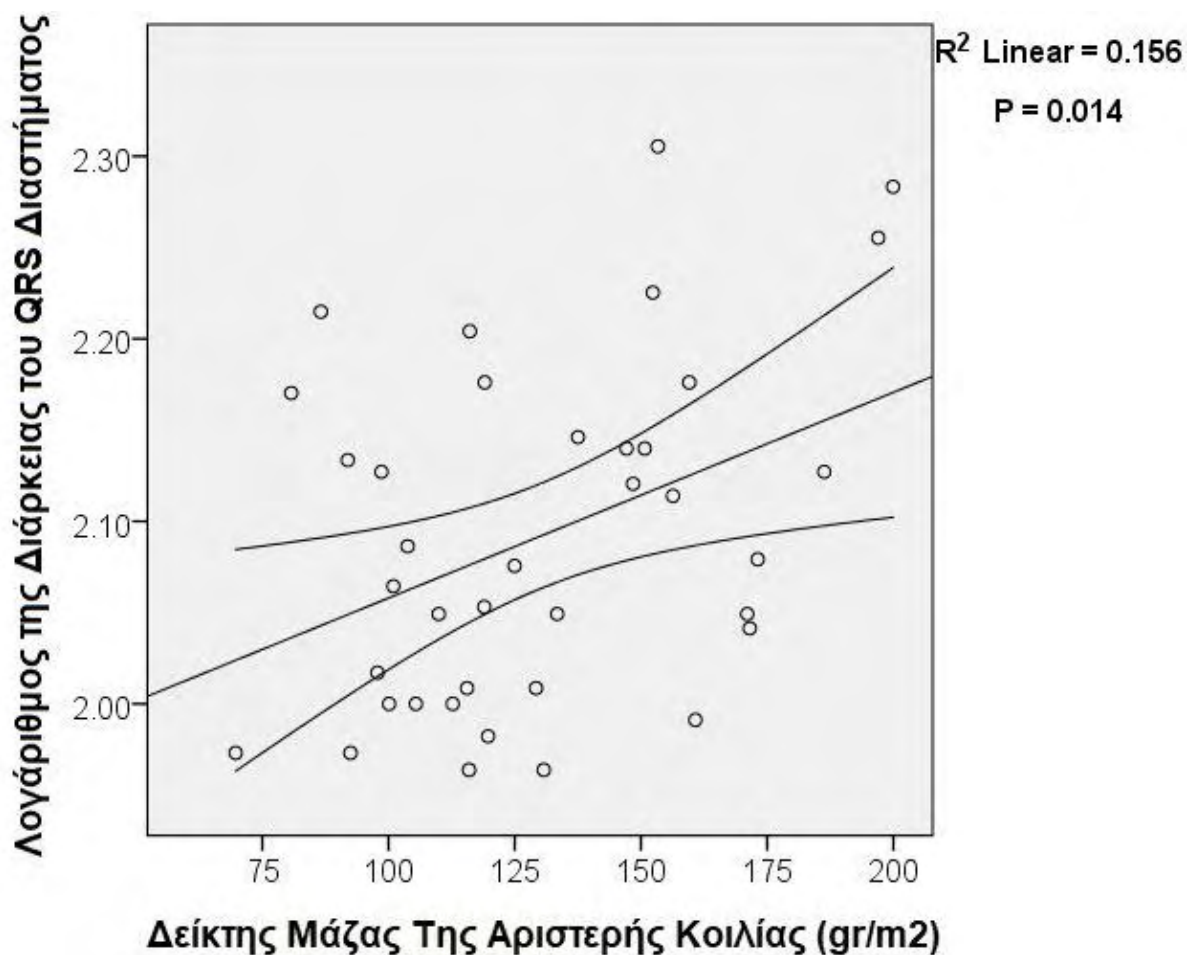
Γράφημα 55. Σχέση μεταξύ του λογαρίθμου της διάρκειας του QRS διαστήματος (LogQRS) με τον τελοδιαστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας. Διαφαίνεται η σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο παραμέτρων. Οι καμπύλες γραμμές αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον μέσο όρο του LogQRS. Τροποποιημένο από Zivlas C et al. (European Heart Journal Supplements 2017)



Γράφημα 56. Σχέση μεταξύ του λογαρίθμου της διάρκειας του QRS διαστήματος (LogQRS) με τον τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας. Διαφαίνεται η σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο παραμέτρων. Οι καμπύλες γραμμές αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον μέσο όρο του LogQRS. Τροποποιημένο από Zivlas C et al. (European Heart Journal Supplements 2017)



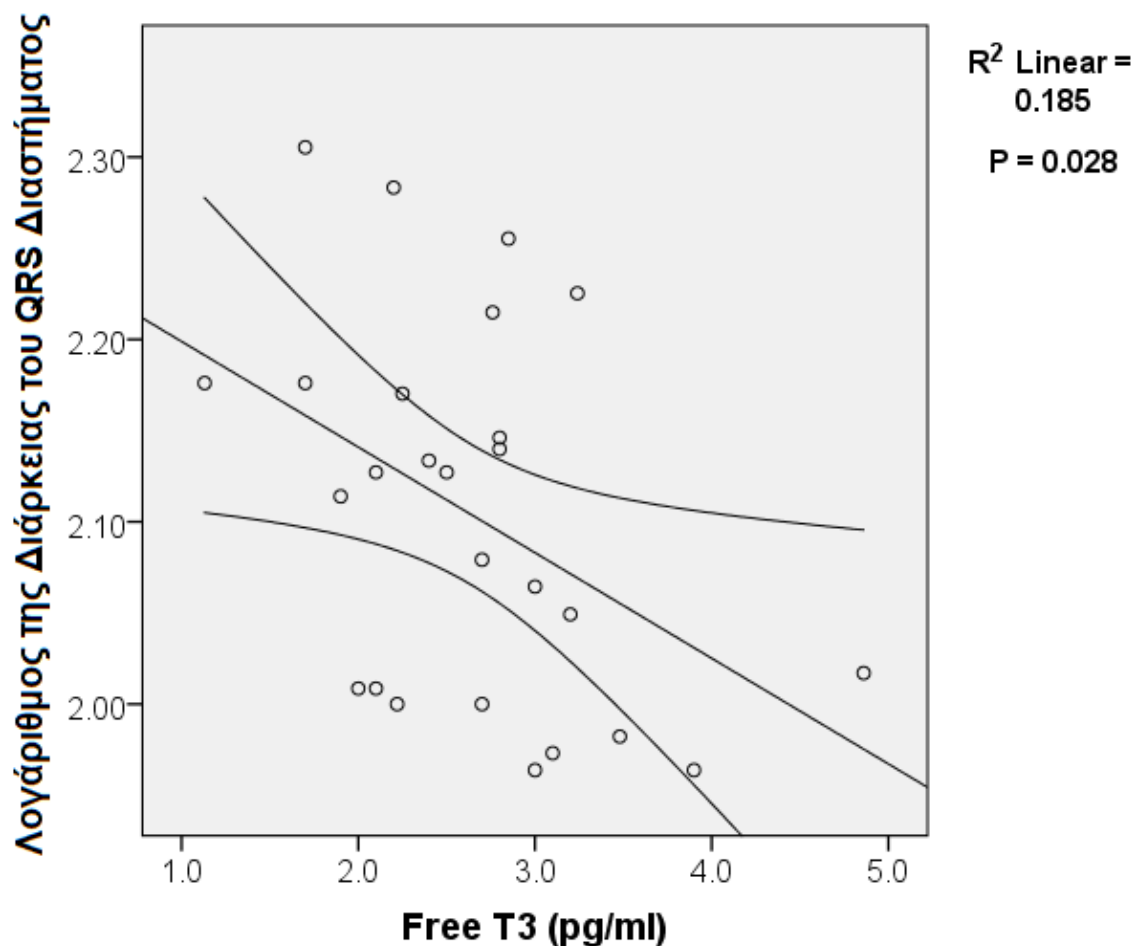
Γράφημα 57. Σχέση μεταξύ του λογαρίθμου της διάρκειας του QRS διαστήματος (LogQRS) με τον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας. Διαφαίνεται η σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο παραμέτρων. Οι καμπύλες γραμμές αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον μέσο όρο του LogQRS. Τροποποιημένο από Zivlas C et al. (European Heart Journal Supplements 2017)



Επίσης, η LogQRS παρουσίασε σημαντική αρνητική συσχέτιση (κατά την απλή γραμμική παλινδρόμηση, $R^2 = 0.185$, $p = 0.028$) με την fT3 που μετρήθηκε (2.64 ± 0.14 pg/gr) σε 26 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην υποανάλυση αυτή, όπως φαίνεται στο Γράφημα 58.

Γράφημα 58. Σχέση μεταξύ του λογαρίθμου της διάρκειας του QRS διαστήματος (LogQRS) με τα επίπεδα της ελεύθερης τριϊωδοθυρονίνης (Free T3). Διαφαίνεται η σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των δύο παραμέτρων. Οι καμπύλες γραμμές αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον μέσο όρο του LogQRS.

Τροποποιημένο από Zivlas C et al. (European Heart Journal Supplements 2017)



Αναφορικά με την αρνητική σχέση μεταξύ της διάρκειας του QRS διαστήματος και της SGPT (Πίνακας 10), αυτή μάλλον ήταν αναληθής, καθώς όταν παραλήφθηκαν από την ανάλυση οι ασθενείς με πιθανή αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια (n=3), η συσχέτιση αυτή έπαψε να είναι σημαντική (ρ του Spearman = -0.341, $p = 0.061$).

Τέλος, όταν οι παραπάνω παράμετροι (LVEDD, LVESD, LVEDV, LVESV, LV Mass index και fT3) εισήχθησαν στο μοντέλο της σταδιακής πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise multiple linear regression) με εξαρτημένη μεταβλητή τον LogQRS, μόνο ο LVEDD διατηρήθηκε ως σημαντικός συντελεστής στο μοντέλο ($R^2 = 0.268$, $t = 2.963$, $p = 0.007$).

Καθοριστικοί παράγοντες επιβίωσης 1 έτους

Από τους 61 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, 48 ασθενείς (78.7%) παρακολούθηθηκαν στο 1 έτος. Από αυτούς, 7 ασθενείς πέθαναν στο 1 έτος (θνητότητα 14.6%), όλοι από καρδιαγγειακά αίτια. Σε 28 ασθενείς (22 άνδρες) έγινε παρακολούθηση στο νοσοκομείο, με επαναληπτική κλινική, ηλεκτροκαρδιογραφική, ηχοκαρδιογραφική εξέταση, ΕΜΚΑ, 6ΛΔΒ και αιμοληψία για γενική εξέταση αίματος, βιοχημικό έλεγχο και αιμοληψία για προσδιορισμό των νέων ΒΔ. Απλή τηλεφωνική επικοινωνία κατέστη δυνατή με 13 ασθενείς στο 1 έτος, από τους οποίους λήφθηκε μόνο ιστορικό για επανανοσηλείες για ΚΑ, οι οποίοι ωστόσο δε θέλησαν να προσέλθουν στο νοσοκομείο για επαναληπτικό έλεγχο. Σε 13 (21.3%) ασθενείς (από τους 61 συνολικά) δεν κατέστη δυνατή οποιαδήποτε επικοινωνία στο 1 έτος (lost follow-up).

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που παρακολούθηθηκαν με επανεξέταση στο νοσοκομείο στο 1 έτος φαίνονται στους Πίνακες 11-13.

Πίνακας 11. Χαρακτηριστικά ασθενών (n = 28) που παρακολούθηθηκαν με επανεξέταση στο νοσοκομείο στο 1 έτος.

Χαρακτηριστικό		Μέση Τιμή ± 1 SD ή Ποσοστό
Φύλο (Άρρεν)		78.6% (n=22)
ΝΥΗΑ	I	28.6% (n=8)
	II	46.4% (n=13)
	III	21.4% (n=6)
	IV	3.6% (n=1)
Αιματοκρίτης (%)		40.4 ± 0.8
Αιμοσφαιρίνη (gr/dl)		13.7 ± 0.4
Μέσος Όγκος Ερυθρών Αιμοσφαιρίων (fl)		87.9 ± 1.7
Εύρος Κατανομής Ερυθρών Αιμοσφαιρίων (%)		14.5 ± 0.4
Αριθμός Αιμοπεταλίων (/mm ³)		189770 ± 13627
Αριθμός Λευκών Αιμοσφαιρίων (/mm ³)		7536 ± 504
Νάτριο (mmol/L)		138.3 ± 0.9
Κάλιο (mmol/L)		4.4 ± 0.1
Ουρία (mg/dl)		52.7 ± 6.5
Κρεατινίνη (mg/dl)		1.2 ± 0.1
Κάθαρση Κρεατινίνης (eGFR, ml/min)		78.63 ± 8.01
Οξολοξική τρανσαμινάση (SGOT, U/L)		28.3 ± 6.5
Πυροσταφυλική τρανσαμινάση (SGPT, U/L)		42.8 ± 8.0
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)		169.7 ± 21.0
Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL, mg/dl)		101.6 ± 15.9
Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL, mg/dl)		44.6 ± 5.5
Τριγλυκερίδια (mg/dl)		118.4 ± 15.8
Ολικές πρωτεΐνες (g/dl)		7.6 ± 0.2
Αλβουμίνη (g/dl)		4.0 ± 0.1
Διάρκεια Διαστήματος QRS (msec)		128.6 ± 5.8
Δοκιμασία Βάδισης 6 Λεπτών (6ΛΔΒ, m)		400 ± 28.1
Ερωτηματολόγιο Μινεσότα (EMKA)		26.5 ± 4.5

Πίνακας 12. Ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα των υπό μελέτη ασθενών στο 1 έτος παρακολούθησης.

Μέτρηση	Μέση Τιμή ± 1 SD
Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας – ΚΕΑΚ	34.9 ± 2.3%
Δραστικός Όγκος Παλμού – SV	43.9 ± 2.7 ml
Δείκτης Δραστικού Όγκου Παλμού – SVi	23.1 ± 1.5 ml/m ²
Τελοδιαστολική Διάμετρος Αριστερής Κοιλίας – LVEDD	60.4 ± 1.48 mm
Τελοσυστολική Διάμετρος Αριστερής Κοιλίας – LVESD	48.4 ± 1.98 mm
Τελοδιαστολικός Όγκος Αριστερής Κοιλίας – LVEDV	168.0 ± 12.1 ml
Τελοσυστολικός Όγκος Αριστερής Κοιλίας – LVESV	115.2 ± 10.6 ml
Πάχος Μεσοκοιλιακού Τοιχώματος	9.5 ± 0.47 mm
Πάχος Οπισθίου Τοιχώματος	9.6 ± 0.40 mm
Μάζα Αριστερής Κοιλίας (LV Mass)	234.5 ± 10.5 gr
Δείκτης Μάζας Αριστερής Κοιλίας (LV Mass index)	121.2 ± 5.84 gr/m ²
Όγκος Αριστερού Κόλπου (LAV)	76.5 ± 6.9 ml
Δείκτης Όγκου Αριστερού Κόλπου (LAVi)	39.1 ± 3.8 ml/m ²
Όγκος Ανεπάρκειας Μιτροειδούς Βαλβίδας (MRV)	10.3 ± 1.6 ml
Κύμα Ε Διαμιτροειδικής Ροής	0.81 ± 0.05 m/sec
Χρόνος επιβράδυνσης του κύματος Ε (EWDΤ)	192.6 ± 11.2 msec
Συστολική Πίεση Δεξιάς Κοιλίας (RVSP)	27.5 ± 3.3 mmHg

Πίνακας 13. Επαναληπτικές μετρήσεις των νεότερων βιοδεικτών που έλαβαν χώρα στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών, στο 1 έτος παρακολούθησης.

Βιοδείκτης	Αριθμός Ασθενών (n)	Μέση Τιμή \pm 1 SD
Αμινοτελικό άκρο του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου, NT-proBNP	27	480.6 \pm 59.8 pg/ml
Κυστατίνη C, CysC	27	1.46 \pm 0.21 μ g/ml
Γκαλεκτίνη-3, Gal-3	26	7.47 \pm 1.18 ng/ml
Διαλυτός υποδοχέας της ιντερλευκίνης-33, sST2	27	4.042 \pm 0.958 ng/ml
Αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-15, GDF-15	21	2439.36 \pm 532.78 pg/ml
Προλακτίνη, PRL	26	21.41 \pm 1.50 ng/ml
Οστεοποντίνη, OPN	27	150.25 \pm 2.68 ng/ml
Ιντερλευκίνη-1 β , IL-1 β	23	0.727 \pm 0.085 pg/ml
Υψηλής Ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, hsCRP	23	236 \pm 17 μ g/ml

Προκειμένου να διερευνηθούν ποιοι παράγοντες (κατά την έναρξη της μελέτης) θα μπορούσαν να προβλέψουν την επιβίωση στο 1 έτος, σχεδιάστηκαν καμπύλες ROC (Receiver Operating Characteristic) και υπολογίστηκε η C-στατιστική (εμβαδόν κάτω από την καμπύλη, Area Under the Curve – AUC), με βάση τη θνητότητα. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα 14. Οι καμπύλες ROC για τους παράγοντες που προέβλεψαν τη θνητότητα, παρουσιάζονται στα Γραφήματα 59 – 64.

Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 14, επίπεδα NT-proBNP > 819.4 pg/ml και sST2 > 3.923 ng/ml φάνηκαν να προβλέπουν τη θνητότητα στο 1 έτος, σε καλό βαθμό (AUC = 0.836 και AUC = 0.861, αντίστοιχα) και με στατιστική σημαντικότητα ($p = 0.005$ και $p = 0.003$, αντίστοιχα). Επιπλέον, επίπεδα Gal-3 > 10.80 ng/ml και GDF-15 > 2506.35 pg/ml προέβλεψαν τη θνητότητα στο 1 έτος σε ικανοποιητικό βαθμό (AUC = 0.706 και AUC = 0.721, αντίστοιχα), αλλά το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ήταν οριακά μη σημαντικό

Πίνακας 14. C–στατιστική (εμβαδόν κάτω από την καμπύλη, Area Under the Curve – AUC) της εκάστοτε μεταβλητής για την πρόβλεψη της θνητότητας στο 1 έτος. Παρουσιάζεται η τιμή της κάθε μεταβλητής με την υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα.

Μεταβλητή	AUC	Τιμή μεταβλητής	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Τιμή p για AUC	
Αμινοτελικό άκρο του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου, NT-proBNP	0.836	819.4 pg/ml	85.7%	73%	0.005*	
Κυστατίνη C, CysC	0.587	1.08 µg/ml	57.1%	58.3%	0.469	
Γκαλεκτίνη-3, Gal-3	0.706	10.80 ng/ml	71.4%	70.6%	0.090	
Διαλυτός υποδοχέας της ιντερλευκίνης-33, sST2	0.861	3.923 ng/ml	85.7%	71.4%	0.003*	
Αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-15, GDF-15	0.721	2506.35 pg/ml	71.4%	71.9%	0.070	
Προλακτίνη, PRL	0.333	15.69 ng/ml	50.0%	30.6%	0.196	
Οστεοποντίνη, OPN	0.528	147.40 ng/ml	57.1%	50.0%	0.818	
Ιντερλευκίνη-1β, IL-1β	0.574	0.743 pg/ml	75.0%	66.7%	0.637	
Υψηλής Ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, hsCRP	0.292	106 µg/dl	42.9%	31.2%	0.089	
Διάρκεια Διαστήματος QRS	0.711	137 msec	75.0%	58.6%	0.177	
6ΛΔΒ	0.685	357.5 m	71.4%	58.5%	0.122	
ΕΜΚΑ	0.524	36.5	57.1%	43.9%	0.838	
ΗΧΩΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	ΚΕΑΚ	0.587	26.5%	71.4%	46.3%	0.465
	SV	0.450	32ml	57.1%	47.5%	0.676
	SVi	0.518	16.3 ml/m ²	57.1%	52.5%	0.881
	LVEDD	0.669	65.6 mm	71.4%	58.5%	0.157
	LVESD	0.662	53.75 mm	71.4%	51.2%	0.174
	LVEDV	0.685	207 ml	75.0%	62.1%	0.236
	LVESV	0.750	153 ml	75.0%	65.5%	0.110
	Πάχος Μεσοκοιλιακού Τοιχώματος	0.397	8.9 mm	50.0%	44.8%	0.508
	Πάχος Οπισθίου Τοιχώματος	0.431	8.8 mm	75.0%	55.2%	0.659
	LV Mass	0.595	213.7 gr	75.0%	48.3%	0.544
	LV Mass index	0.534	142.3 gr/m ²	50.0%	69.0%	0.825
	LAV	0.797	114.8 ml	83.3%	76.7%	0.023*
	LAVi	0.750	52.6 ml/m ²	83.3%	60.0%	0.056
	MRV	0.621	9.8 ml	75.0%	62.1%	0.440
	RVSP	0.879	43.0 mmHg	85.7%	84.6%	0.002*

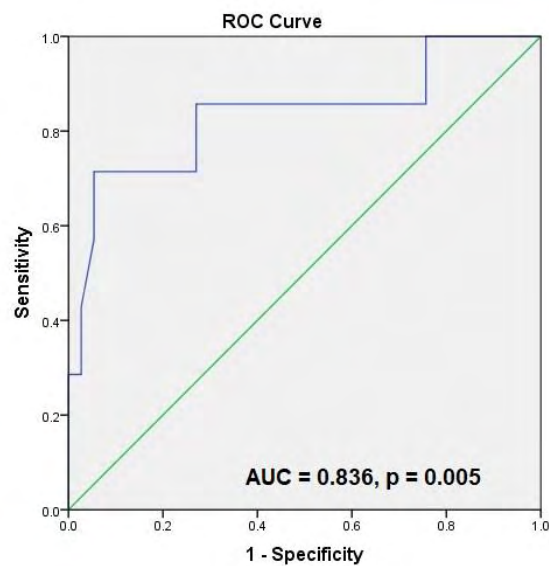
* Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0.05$. 6ΛΔΒ: Δοκιμασία Βάδισης 6 Λεπτών, ΕΜΚΑ: Ερωτηματολόγιο Μινεσότα, ΚΕΑΚ: Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας, SV: Δραστικός Όγκος Παλμού, SVi: Δείκτης Δραστικού Όγκου Παλμού, LVEDD: Τελοδιαστολική Διάμετρος Αριστερής Κοιλίας, LVESD: Τελοσυστολική Διάμετρος Αριστερής Κοιλίας, LVEDV: Τελοδιαστολικός Όγκος Αριστερής Κοιλίας, LVESV: Τελοσυστολικός Όγκος Αριστερής Κοιλίας, LV Mass: Μάζα Αριστερής Κοιλίας, LV Mass index: Δείκτης Μάζας Αριστερής Κοιλίας, LAV: Όγκος Αριστερού Κόλπου, LAVi: Δείκτης Όγκου Αριστερού Κόλπου, MRV: Όγκος Ανεπάρκειας Μιτροειδούς Βαλβίδας, RVSP: Συστολική Πίεση Δεξιάς Κοιλίας.

($p = 0.09$ και $p = 0.07$, αντίστοιχα). Από τους υπόλοιπους παράγοντες, η CysC, η PRL, η OPN, η IL-1 β και η hsCRP δε φάνηκαν να μπορούν να προβλέψουν τη θνητότητα ($AUC < 0.600$, $p > 0.05$). Επίσης, ούτε η διάρκεια του διαστήματος QRS στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ούτε η απόσταση κατά την $\delta\Lambda\Delta B$, αλλά και ούτε το αποτέλεσμα του EMKA κατάφεραν να προβλέψουν τη θνητότητα ($p > 0.05$).

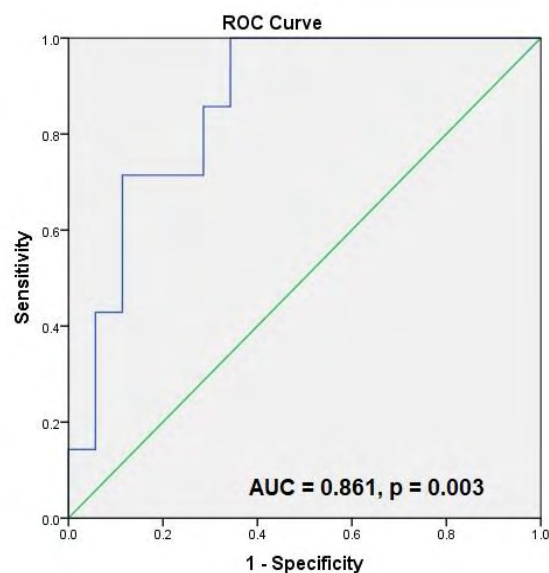
Από τους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες, όπως φαίνεται στον Πίνακα 14, μόνο ο LAV και η RVSP φάνηκαν να είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας στο 1 έτος ($AUC = 0.797$, $p = 0.023$ και $AUC = 0.879$, $p = 0.002$, αντίστοιχα).

Αξίζει να σημειωθεί ότι άλλοι απλοί ΒΔ, όπως ο αιματοκρίτης, το RDW, η κάθαρση κρεατινίνης, τα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, ουρικού οξέος και fT3 δεν κατάφεραν να προβλέψουν τη θνητότητα, σύμφωνα με τη C-στατιστική, και γι' αυτόν τον λόγο δεν παρατίθενται στον Πίνακα 14.

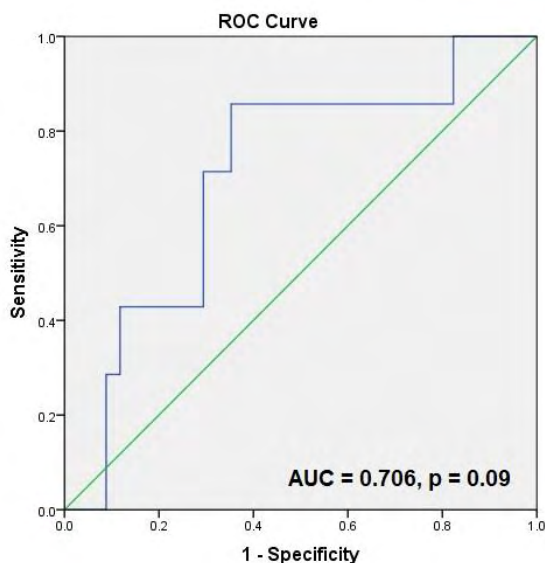
Γράφημα 59. Καμπύλη ROC για τη θνητότητα στο 1 έτος, με βάση τα αρχικά επίπεδα πλάσματος του αμινοτελικού άκρου του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου, NT-proBNP.



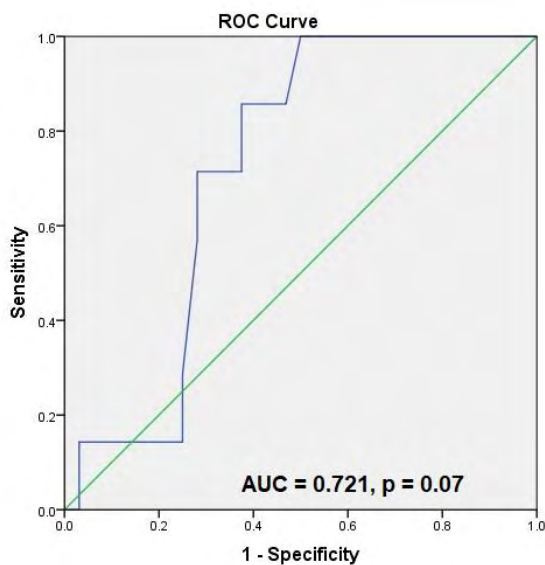
Γράφημα 60. Καμπύλη ROC για τη θνητότητα στο 1 έτος, με βάση τα αρχικά επίπεδα πλάσματος του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-33, sST2.



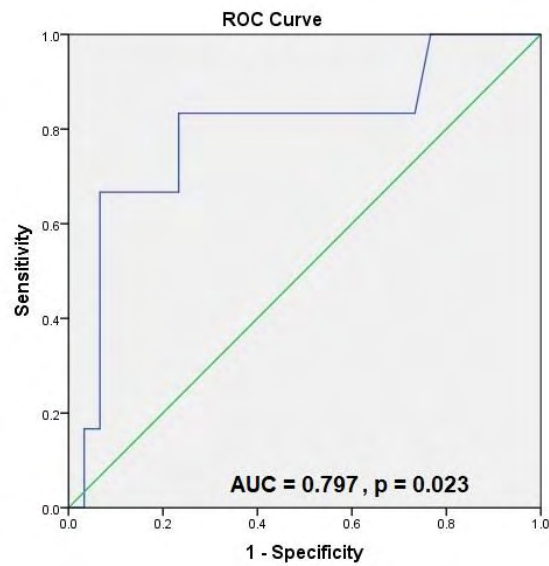
Γράφημα 61. Καμπύλη ROC για τη θνητότητα στο 1 έτος, με βάση τα αρχικά επίπεδα πλάσματος της Γκαλεκτίνης-3, Gal-3.



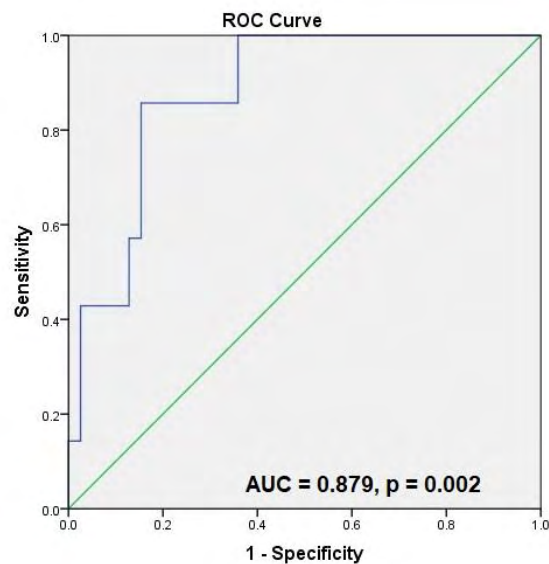
Γράφημα 62. Καμπύλη ROC για τη θνητότητα στο 1 έτος, με βάση τα αρχικά επίπεδα πλάσματος του αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης-15, GDF-15.



Γράφημα 63. Καμπύλη ROC για τη θνητότητα στο 1 έτος, με βάση τον αρχικό όγκο του αριστερού κόλπου (LAV).



Γράφημα 64. Καμπύλη ROC για τη θνητότητα στο 1 έτος, με βάση την αρχική συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας (RVSP).



Στον Πίνακα 15 παρουσιάζεται η σύγκριση των παραπάνω καμπυλών ROC με βάση την z-στατιστική. Όπως φαίνεται, δεν υπήρχε κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ των καμπυλών αυτών.

Πίνακας 15. Σύγκριση των καμπυλών ROC για τους σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες για τη θνητότητα στο 1 έτος.

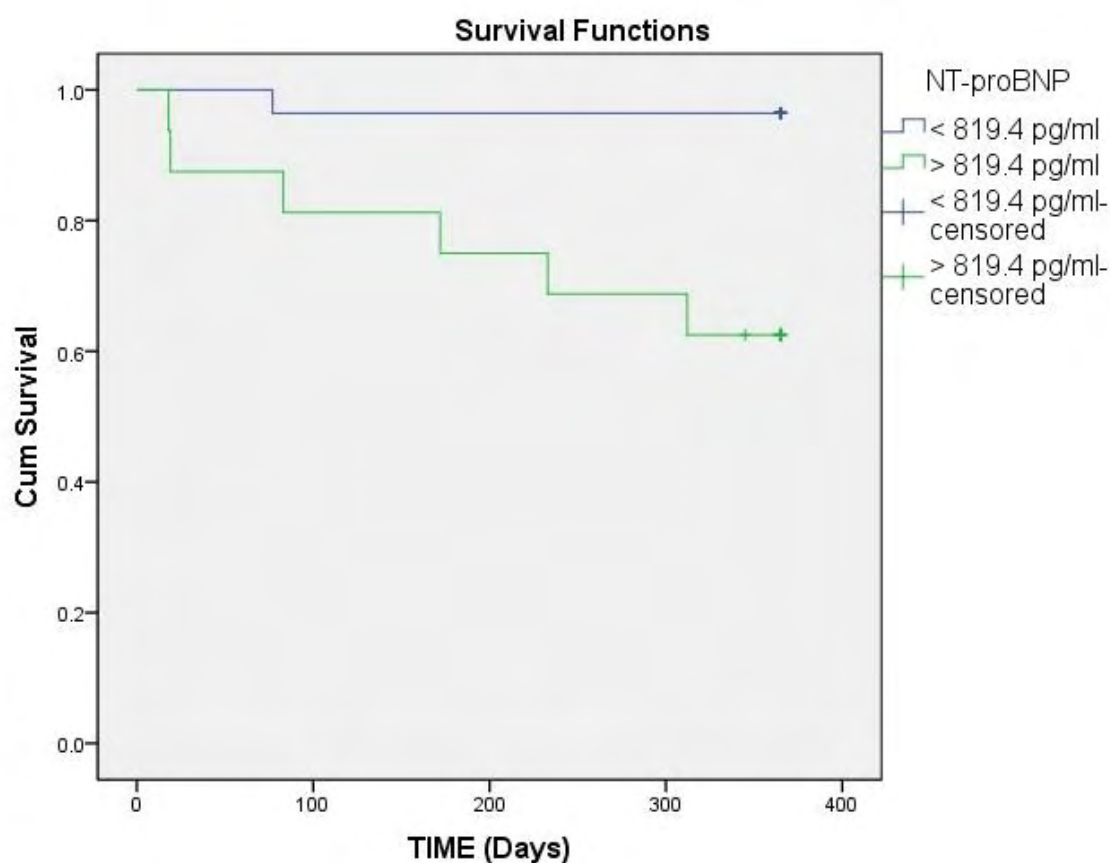
Συγκρινόμενες ROC καμπύλες	Διαφορά στις AUC	Τυπικό Σφάλμα	z-στατιστική	Τιμή p
NT-proBNP vs sST2	-0.025	0.119	-0.211	0.833
NT-proBNP vs Gal-3	0.13	0.146	0.892	0.372
NT-proBNP vs GDF-15	0.115	0.130	0.884	0.377
NT-proBNP vs LAV	0.039	0.151	0.259	0.796
NT-proBNP vs RVSP	-0.043	0.116	-0.371	0.711
sST2 vs Gal-3	0.155	0.122	1.271	0.204
sST2 vs GDF-15	0.140	0.103	1.362	0.173
sST2 vs LAV	0.064	0.128	0.500	0.617
sST2 vs RVSP	-0.018	0.084	-0.214	0.831
Gal-3 vs GDF-15	-0.015	0.133	-0.113	0.910
Gal-3 vs LAV	-0.091	0.154	-0.593	0.553
Gal-3 vs RVSP	-0.173	0.119	-1.448	0.148
GDF-15 vs LAV	-0.076	0.139	-0.548	0.584
GDF-15 vs RVSP	-0.158	0.100	-1.582	0.114
LAV vs RVSP	-0.082	0.126	-0.653	0.514

NT-proBNP: Αμινοτελικό άκρο του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου, sST2: Διαλυτός υποδοχέας της ιντερλευκίνης-33, Gal-3: Γκαλεκτίνη-3, GDF-15: Αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-15, LAV: LAV: Όγκος αριστερού κόλπου, RVSP: Συστολική Πίεση Δεξιάς Κοιλίας.

Εν συνεχεία, με βάση τις τιμές εκείνες των ανωτέρω παραμέτρων που φάνηκε να συσχετίζονται με τη θνητότητα στο 1 έτος, έγινε ανάλυση επιβίωσης και σχεδιάστηκαν καμπύλες Kaplan-Meier για την εκάστοτε μεταβλητή, ενώ υπολογίστηκε η διαφορά επιβίωσης με το κριτήριο Log Rank.

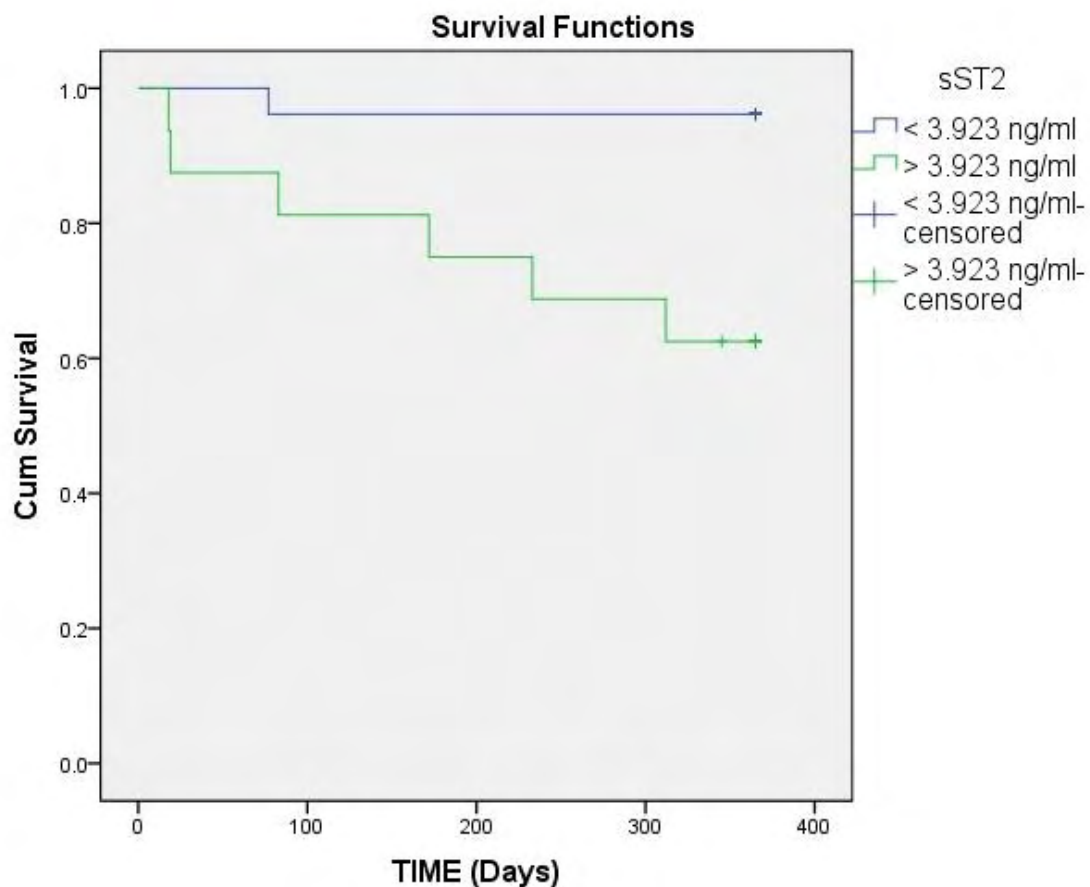
Όπως φαίνεται στο Γράφημα 65, ασθενείς με επίπεδα πλάσματος NT-proBNP > 819.4 pg/ml είχαν σημαντικά χειρότερη πρόγνωση στο 1 έτος (p για Log Rank = 0.003).

Γράφημα 65. Καμπύλες Kaplan-Meier για την επιβίωση στο 1 έτος, με βάση τα αρχικά επίπεδα αμινοτελικού άκρου του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου NT-proBNP.



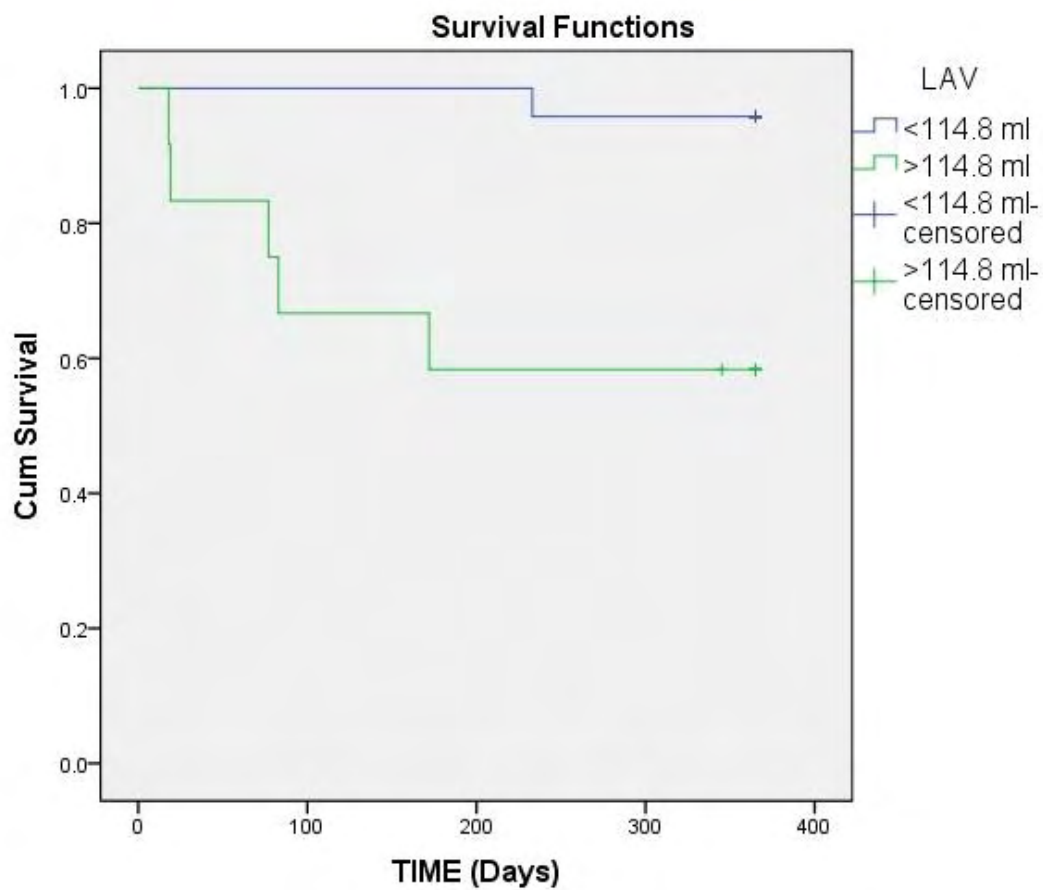
Στο Γράφημα 66 παρουσιάζεται η επιβίωση σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα sST2 πλάσματος. Όπως φαίνεται, ασθενείς με επίπεδα sST2 > 3.923 ng/ml είχαν σημαντικά χειρότερη πρόγνωση στο 1 έτος (p για Log Rank = 0.005).

Γράφημα 66. Καμπύλες Kaplan-Meier για την επιβίωση στο 1 έτος, με βάση τα αρχικά επίπεδα διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-33, sST2.



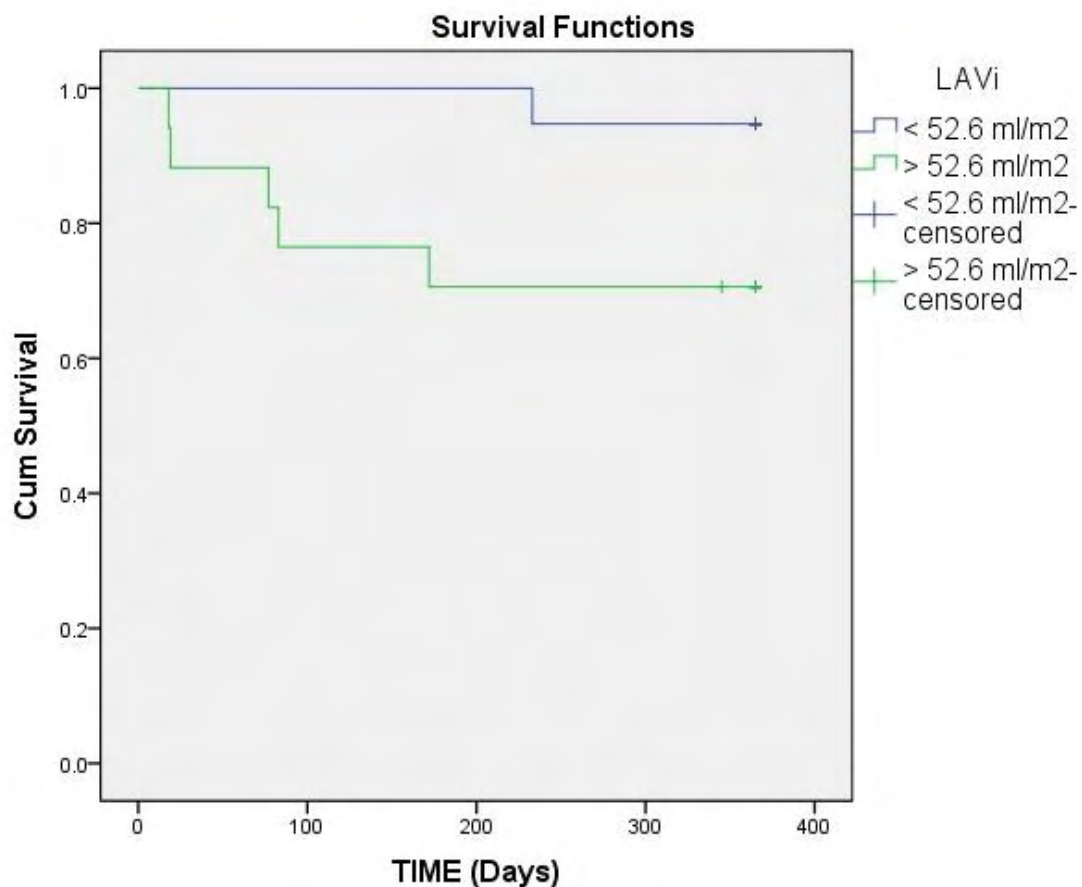
Στο Γράφημα 67 φαίνεται ότι ασθενείς με LAV > 114.8 ml είχαν χειρότερη πρόγνωση στο 1 έτος (p για Log Rank = 0.003).

Γράφημα 67. Καμπύλες Kaplan-Meier για την επιβίωση στο 1 έτος, με βάση τον αρχικό όγκο του αριστερού κόλπου, LAV.



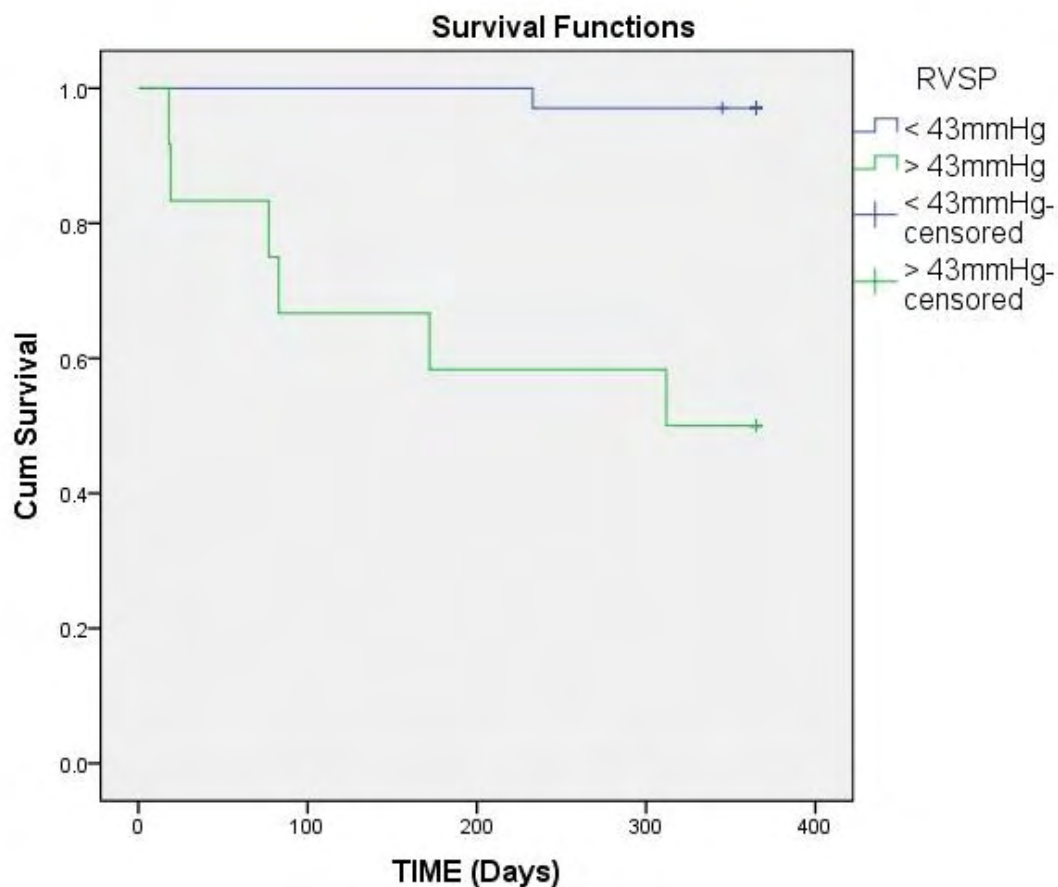
Επίσης εξετάστηκε εάν ο δείκτης όγκου του αριστερού κόλπου (LAVi) μπορούσε να προβλέψει την επιβίωση στο 1 έτος. Πράγματι, ασθενείς με LAVi < 52.6 ml/m² είχαν πολύ καλύτερη πρόγνωση (p για Log Rank = 0.046), όπως φαίνεται στο Γράφημα 68.

Γράφημα 68. Καμπύλες Kaplan-Meier για την επιβίωση στο 1 έτος, με βάση τον αρχικό δείκτη όγκου του αριστερού κόλπου, LAVi.



Τέλος, με βάση τα ευρήματα της ανάλυσης με την C-στατιστική, έγινε ανάλυση επιβίωσης ως προς την RVSP. Όπως παρουσιάζεται στο Γράφημα 69, τιμή RVSP = 43mmHg διαχώρισε τους ασθενείς σε σχέση με τη θνητότητα στο 1 έτος (p για Log Rank < 0.0001).

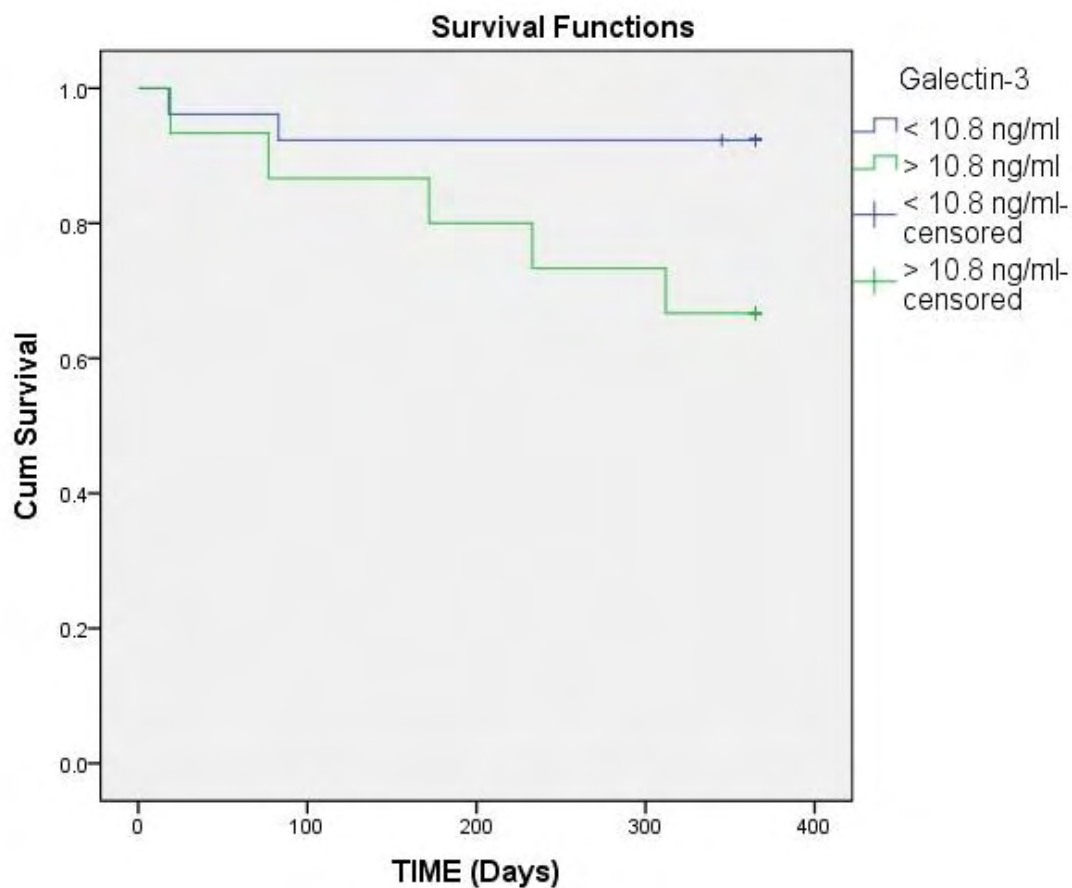
Γράφημα 69. Καμπύλες Kaplan-Meier για την επιβίωση στο 1 έτος, με βάση την αρχική συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας, RVSP.



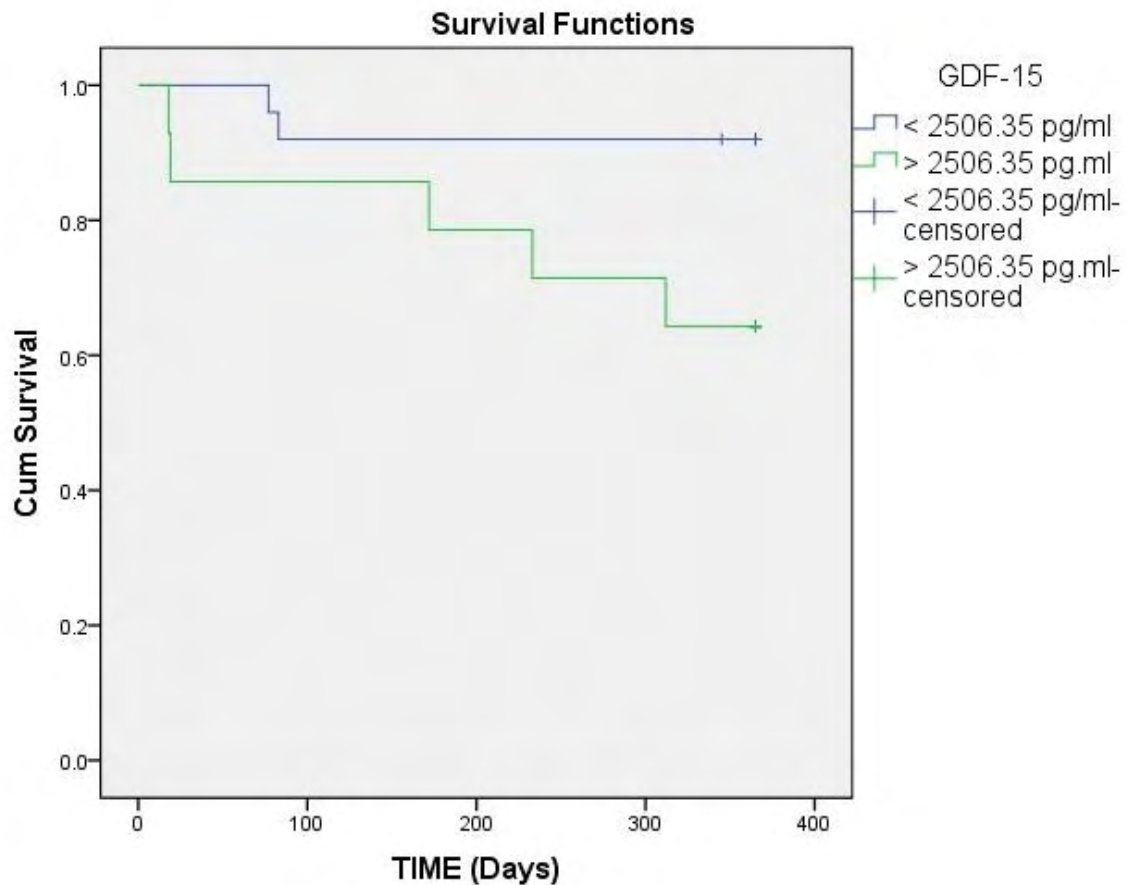
Επειδή όπως είδαμε προηγουμένως, η C-στατιστική των μεταβλητών Gal-3 και GDF-15 είχε οριακό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ($p = 0.09$ και $p = 0.07$, αντίστοιχα), έγινε επίσης ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier, με βάση τις μεταβλητές αυτές. Όντως, αποδείχθηκε ότι ασθενείς με επίπεδα πλάσματος Gal-3 > 10.8 ng/ml και GDF-15 > 2506.35 pg/ml είχαν

σημαντικά χειρότερη επιβίωση στο 1 έτος (p για Log Rank = 0.042 και p για Log Rank = 0.032, αντίστοιχα), όπως φαίνεται στα Γραφήματα 70 και 71.

Γράφημα 70. Καμπύλες Kaplan-Meier για την επιβίωση στο 1 έτος, με βάση τα αρχικά επίπεδα πλάσματος της Γκαλεκτίνης-3, Gal-3.



Γράφημα 71. Καμπύλες Kaplan-Meier για την επιβίωση στο 1 έτος, με βάση τα αρχικά επίπεδα πλάσματος του αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης-15, GDF-15.



Προκειμένου να διαπιστώσουμε εάν οι παραπάνω ΒΔ ήταν πράγματι καθοριστικοί προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης, εφαρμόσαμε το στατιστικό μοντέλο παλινδρόμησης αναλογικών κινδύνων του Cox (Cox Regression Analysis), μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, την κάθαρση κρεατινίνης, την παρουσία στεφανιαίας νόσου και σακχαρώδους διαβήτη. Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 16, η προγνωστική αξία των ΒΔ για την επιβίωση στο 1 έτος ήταν ανεξάρτητη από την παρουσία των ανωτέρω πιθανών συγχυτικών παραγόντων. Επίσης, οι ίδιοι συγχυτικοί παράγοντες δεν είχαν σημαντική

Πίνακας 16. Μοντέλο παλινδρόμησης αναλογικών κινδύνων του Cox (Cox Regression Analysis), για τους βιοδείκτες που είχαν σημαντική προγνωστική αξία κατά την ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier. Οι παράγοντες που εισήχθησαν στο μοντέλο για κάθε βιοδείκτη ξεχωριστά ήταν η ηλικία, το φύλο, η κάθαρση κρεατινίνης, η παρουσία στεφανιαίας νόσου και σακχαρώδους διαβήτη.

Βιοδείκτης	Τιμή Βιοδείκτη	Σχετικός Στιγμιαίος Κίνδυνος – Hazard Ratio (HR)	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης για το HR	Τιμή p
NT-proBNP	819.4 pg/ml	13.884	1.512 – 127.445	0.020*
sST2	3.923 ng/ml	11.314	1.195 – 107.124	0.034*
LAV	114.8 ml	14.345	1.279 – 160.908	0.031*
LAVi	52.6 ml/m ²	8.290	0.629 – 109.345	0.108
RVSP	43.0 mmHg	93.767	4.290 – 2049.613	0.004*
Gal-3	10.80 ng/ml	7.084	1.278 – 39.276	0.025*
GDF-15	2506.35 pg/ml	6.276	1.105 – 35.645	0.038*

*Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0.05$. NT-proBNP: αμινοτελικό άκρο του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου, sST2: διαλυτός υποδοχέας της ιντερλευκίνης-33, LAV: όγκος αριστερού κόλπου, LAVi: δείκτης όγκου αριστερού κόλπου, RVSP: συστολική πίεση δεξιάς κοιλίας, Gal-3: γκαλεκτίνη-3, GDF-15: αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-15.

επίδραση στην επιβίωση στο κάθε μοντέλο παλινδρόμησης αναλογικών κινδύνων του Cox.

Εν συνεχεία, εξετάστηκε ο τρόπος με τον οποίο καθορίστηκε η πρόγνωση από τον συνδυασμό των παραπάνω ΒΔ του πλάσματος, σε σύγκριση με το NT-proBNP. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 17. Ο συνδυασμός του NT-proBNP με τον sST2 (AUC = 0.869, $p = 0.002$) και NT-proBNP με την Gal-3 (AUC = 0.845, $p = 0.004$), βελτίωσε την προγνωστική ικανότητα του NT-proBNP (AUC = 0.836, $p = 0.005$). Επιπλέον, ο συνδυασμός του sST2 με τον GDF-15 προέβλεψε την πρόγνωση σε καλύτερο βαθμό συγκρι-

Πίνακας 17. C-στατιστική (εμβαδόν κάτω από την καμπύλη, Area Under the Curve – AUC) των συνδυασμών των βιοδεικτών πλάσματος για την πρόβλεψη της θνητότητας στο 1 έτος. Στην τελευταία στήλη παρουσιάζεται η τιμή p της z-στατιστικής για τη διαφορά των AUC μεταξύ του συνδυασμού των βιοδεικτών έναντι του NT-proBNP.

Θνητότητα στο 1 έτος				
Συνδυασμός Βιοδεικτών	AUC	95% CI για AUC	Τιμή p	Τιμή p για τη διαφορά των AUC μεταξύ του συνδυασμού των βιοδεικτών έναντι του NT-proBNP (AUC = 0.836)
NT-proBNP + sST2	0.869	0.684 – 1.00	0.002*	0.811
NT-proBNP + Gal-3	0.845	0.652 – 1.00	0.004*	0.949
NT-proBNP + GDF-15	0.833	0.641 – 1.00	0.007*	0.983
sST2 + Gal-3	0.828	0.693 – 0.962	0.007*	0.948
sST2 + GDF-15	0.838	0.687 – 0.989	0.006*	0.987
Gal-3 + GDF-15	0.739	0.580 – 0.898	0.053	0.454
NT-proBNP + sST2 + Gal-3	0.866	0.689 – 1.00	0.003*	0.825
NT-proBNP + sST2 + Gal-3 + GDF-15	0.882	0.710 – 1.00	0.002*	0.731

*Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0.05$. AUC: Area Under the Curve, CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης (Confidence Interval), NT-proBNP: αμινοτελικό άκρο του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου, sST2: διαλυτός υποδοχέας της ιντερλευκίνης-33, Gal-3: γκαλεκτίνη-3, GDF-15: αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-15.

τικά με το NT-proBNP από μόνο του (AUC = 0.838, $p = 0.006$). Από την άλλη, οι συνδυασμοί του NT-proBNP με τον GDF-15 (AUC = 0.833, $p = 0.007$), του sST2 με την Gal-3 (AUC = 0.828, $p = 0.007$), και της Gal-3 με τον GDF-15 (AUC = 0.739, $p = 0.053$) δεν ήταν ανώτεροι από το NT-proBNP για την πρόγνωση της θνητότητας στο 1 έτος. Ωστόσο, ο

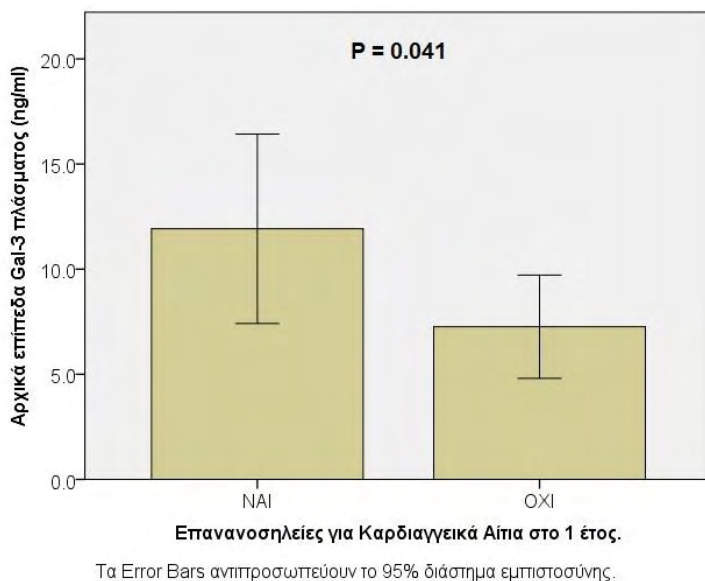
συνδυασμός του NT-proBNP με τον sST2 και την Gal-3 βελτίωσε το προγνωστικό μοντέλο (AUC = 0.866, $p = 0.003$), ενώ η προσθήκη και του GDF-15 επέφερε τη βέλτιστη πρόβλεψη της θνητότητας στο 1 έτος (AUC = 0.882, $p = 0.002$). Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι καμία από τις παραπάνω διαφορές στις AUC μεταξύ του συνδυασμού των ΒΔ και του NT-proBNP δεν ήταν στατιστικά σημαντική σύμφωνα με την z-στατιστική των Hanley et al.³⁸⁵

Καθοριστικοί παράγοντες επανανοσηλείας στο 1 έτος

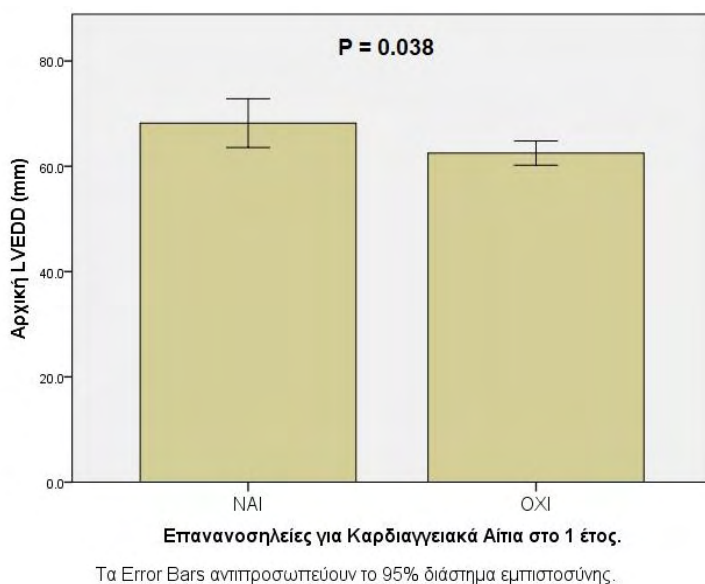
Από τους 48 ασθενείς που παρακολούθηθηκαν στο 1 έτος, δεδομένα για επανανοσηλείες για καρδιαγγειακά ή όλα τα αίτια συλλέχθηκαν για 44 ασθενείς. Από αυτούς, 18 (40.9%) ασθενείς επανανοσηλεύθηκαν για καρδιαγγειακά αίτια, και 20 (45.5%) ασθενείς για κάθε αιτία.

Όπως φαίνεται στα Γραφήματα 72 – 76, οι ασθενείς που επανανοσηλεύθηκαν έστω και 1 φορά για καρδιαγγειακά αίτια είχαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα αρχικά επίπεδα Gal-3 ($p = 0.041$) και μεγαλύτερη διάταση αριστερής κοιλίας, όπως αυτή αξιολογήθηκε από την LVEDD ($p = 0.038$), την LVESD ($p = 0.016$), τον LVEDV ($p = 0.028$) και τον LVESV ($p = 0.025$). Σημειωτέον, τα επίπεδα του NT-proBNP δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών ($p = 0.443$).

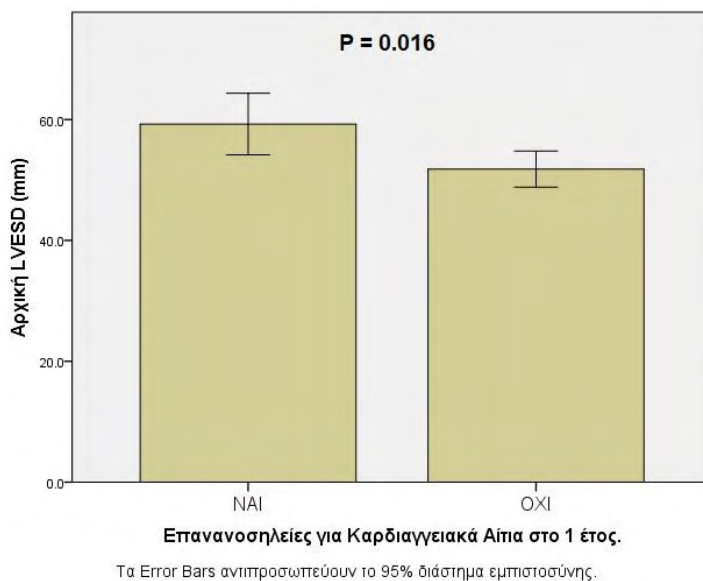
Γράφημα 72. Αρχικά επίπεδα πλάσματος της Γκαλεκτίνης-3 (Gal-3) ασθενών με και χωρίς επανανοσηλείες για καρδιαγγειακά αίτια στο 1 έτος παρακολούθησης.



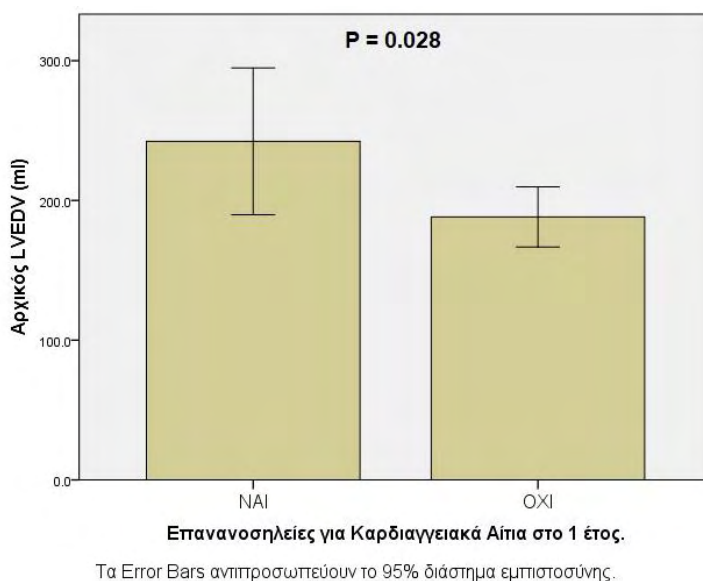
Γράφημα 73. Αρχική τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVEDD) ασθενών με και χωρίς επανανοσηλείες για καρδιαγγειακά αίτια στο 1 έτος παρακολούθησης.



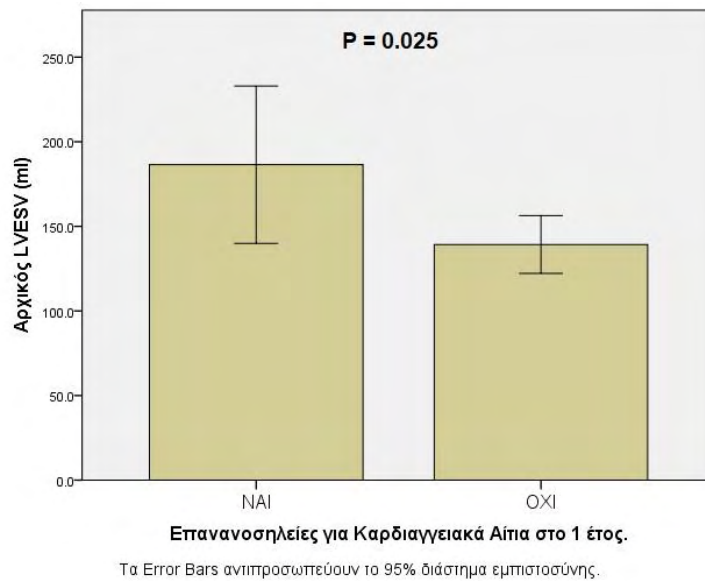
Γράφημα 74. Αρχική τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVESD) ασθενών με και χωρίς επανανοσηλείες για καρδιαγγειακά αίτια στο 1 έτος παρακολούθησης.



Γράφημα 75. Αρχικός τελοδιαστολικός όγκος αριστερής κοιλίας (LVEDV) ασθενών με και χωρίς επανανοσηλείες για καρδιαγγειακά αίτια στο 1 έτος παρακολούθησης.

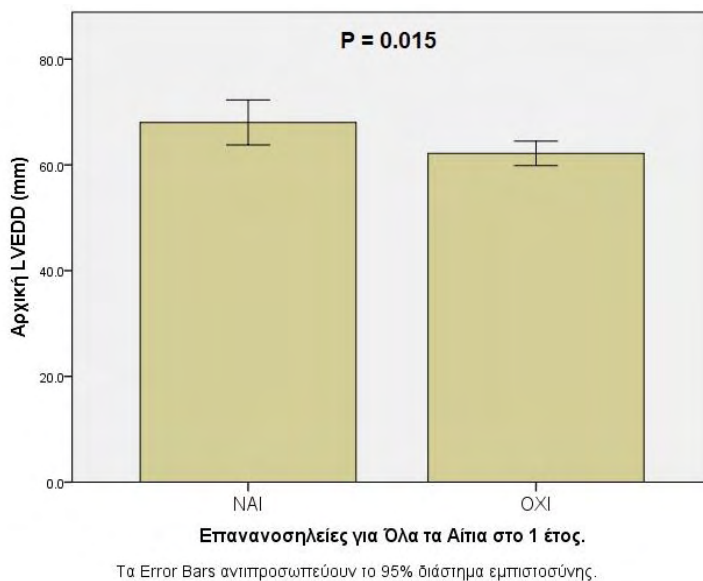


Γράφημα 76. Αρχικός τελοσυστολικός όγκος αριστερής κοιλίας (LVESV) ασθενών με και χωρίς επανανοσηλείες για καρδιαγγειακά αίτια στο 1 έτος παρακολούθησης.

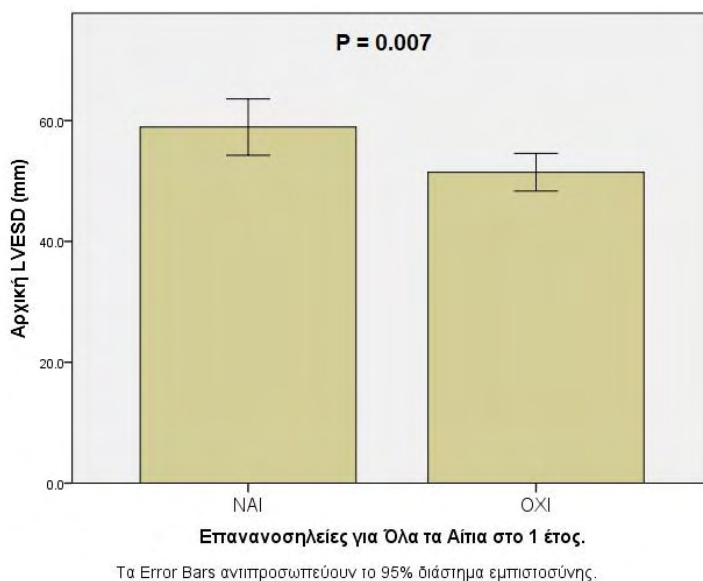


Σχετικά με τις επανανοσηλείες για όλα τα αίτια στο 1 έτος παρακολούθησης, τα αποτελέσματα ήταν ακόμη πιο ενδιαφέροντα. Οι ασθενείς που επανανοσηλεύθηκαν, είχαν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη διάταση αριστερής κοιλίας, όπως αυτή αξιολογήθηκε από την αρχική LVEDD ($p = 0.015$), την LVESD ($p = 0.007$), τον LVEDV ($p = 0.007$), τον LVESV ($p = 0.005$). Όμως επιπλέον, η αρχική RVSP ήταν υψηλότερη ($p = 0.044$), αλλά και τα αρχικά επίπεδα πλάσματος του sST2 ($p = 0.028$), CysC ($p = 0.049$) και GDF-15 ($p = 0.027$). Τα αρχικά επίπεδα NT-proBNP δε διέφεραν στις σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών ($p = 0.392$), όπως και προηγουμένως. Τα παραπάνω παρουσιάζονται στα Γραφήματα 77 – 84.

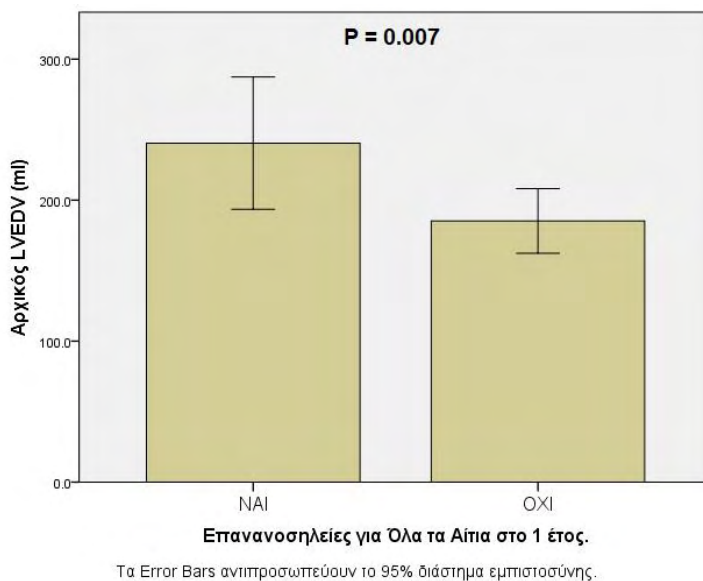
Γράφημα 77. Αρχική τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVEDD) ασθενών με και χωρίς επανανοσηλείες για όλα τα αίτια στο 1 έτος παρακολούθησης.



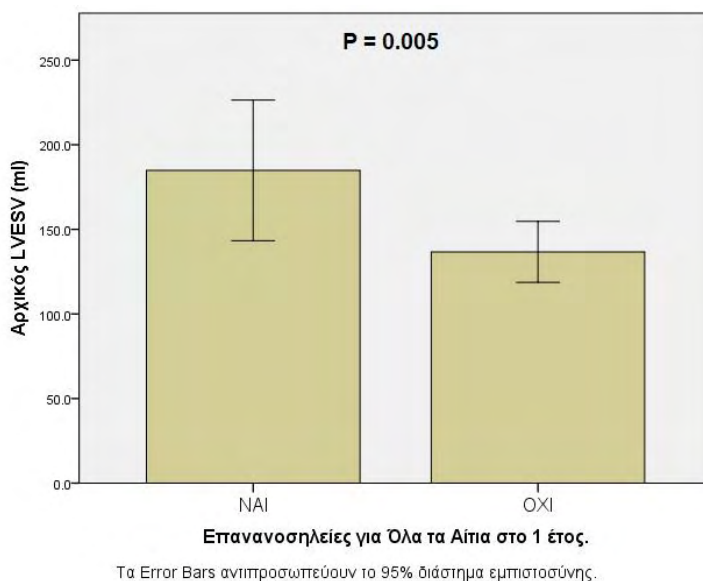
Γράφημα 78. Αρχική τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVESD) ασθενών με και χωρίς επανανοσηλείες για όλα τα αίτια στο 1 έτος παρακολούθησης.



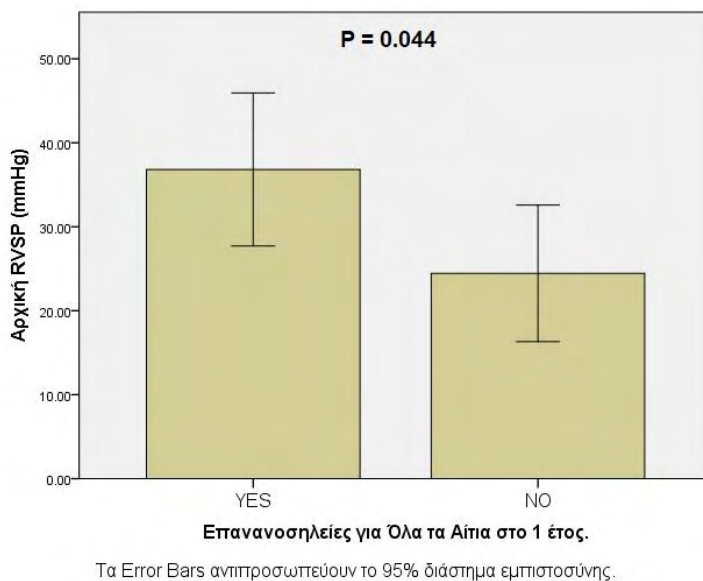
Γράφημα 79. Αρχικός τελοδιαστολικός όγκος αριστερής κοιλίας (LVEDV) ασθενών με και χωρίς επανανοσηλείες για όλα τα αίτια στο 1 έτος παρακολούθησης.



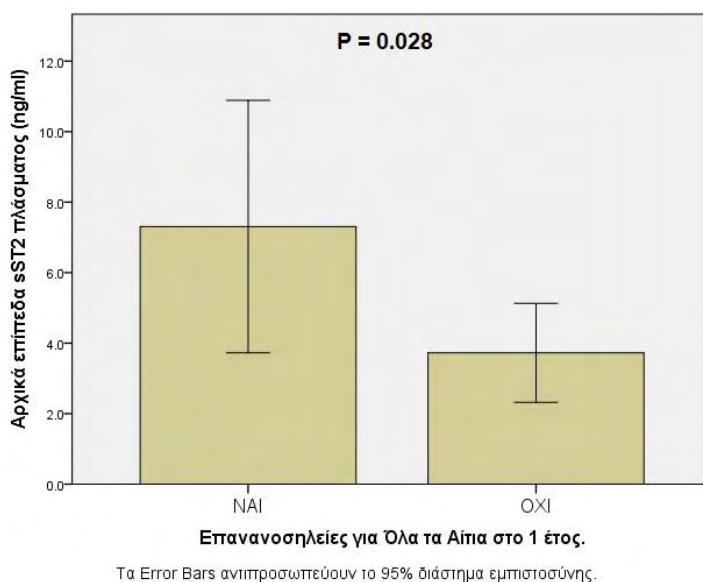
Γράφημα 80. Αρχικός τελοσυστολικός όγκος αριστερής κοιλίας (LVESV) ασθενών με και χωρίς επανανοσηλείες για όλα τα αίτια στο 1 έτος παρακολούθησης.



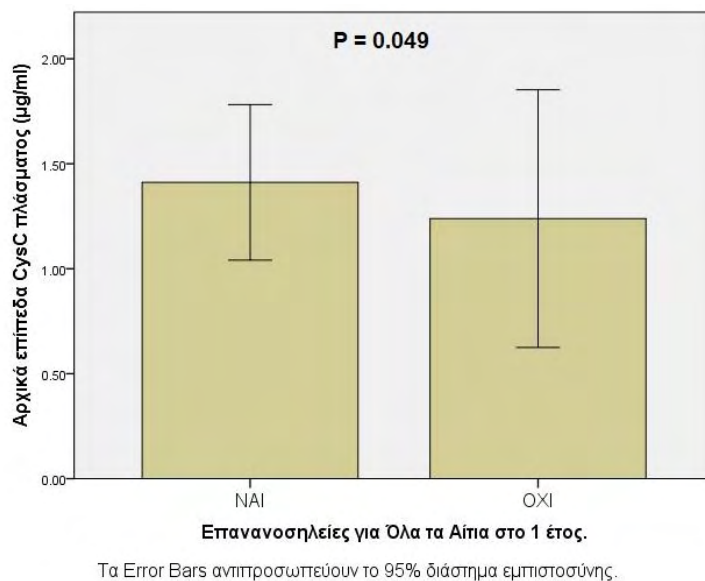
Γράφημα 81. Αρχική τελοσυστολική πίεση δεξιάς κοιλίας (RVSP) ασθενών με και χωρίς επανανοσηλείες για όλα τα αίτια στο 1 έτος παρακολούθησης.



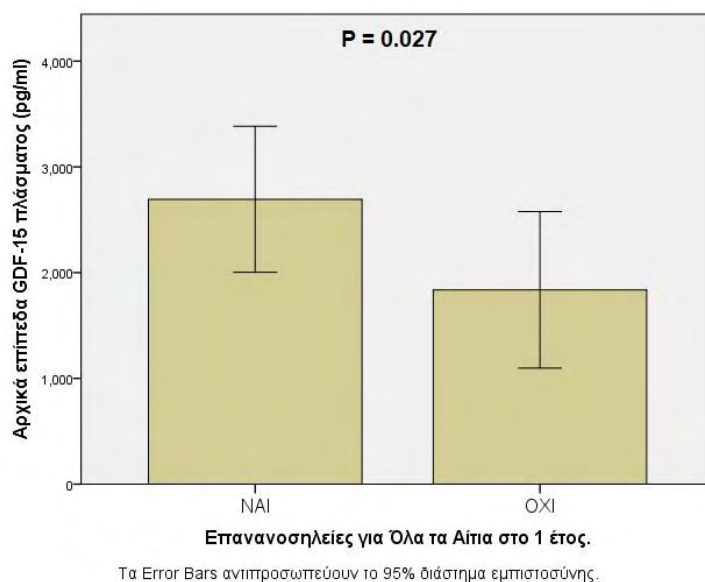
Γράφημα 82. Αρχικά επίπεδα πλάσματος του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-33 (sST2) ασθενών με και χωρίς επανανοσηλείες για όλα τα αίτια στο 1 έτος παρακολούθησης.



Γράφημα 83. Αρχικά επίπεδα πλάσματος της Κυστατίνης C (CysC) ασθενών με και χωρίς επανανοσηλείες για όλα τα αίτια στο 1 έτος παρακολούθησης.



Γράφημα 84. Αρχικά επίπεδα πλάσματος του αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης-15 (GDF-15) ασθενών με και χωρίς επανανοσηλείες για όλα τα αίτια στο 1 έτος παρακολούθησης.

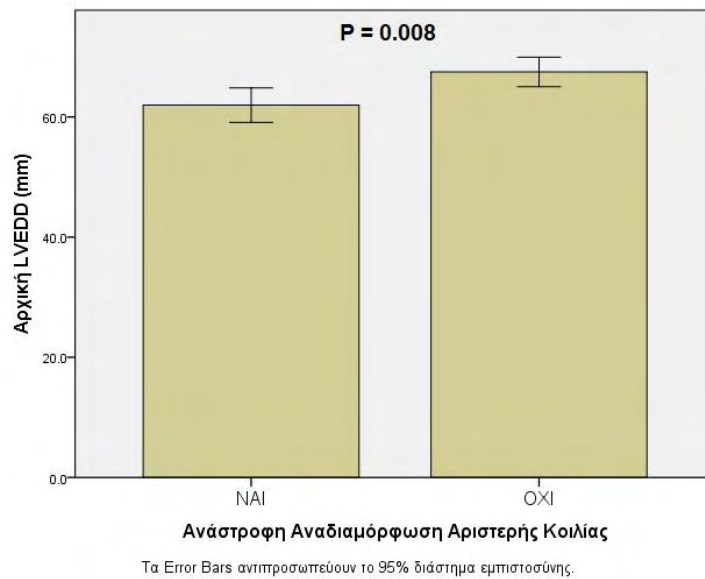


Παράγοντες σχετιζόμενοι με ανάστροφη διαμόρφωση αριστερής κοιλίας

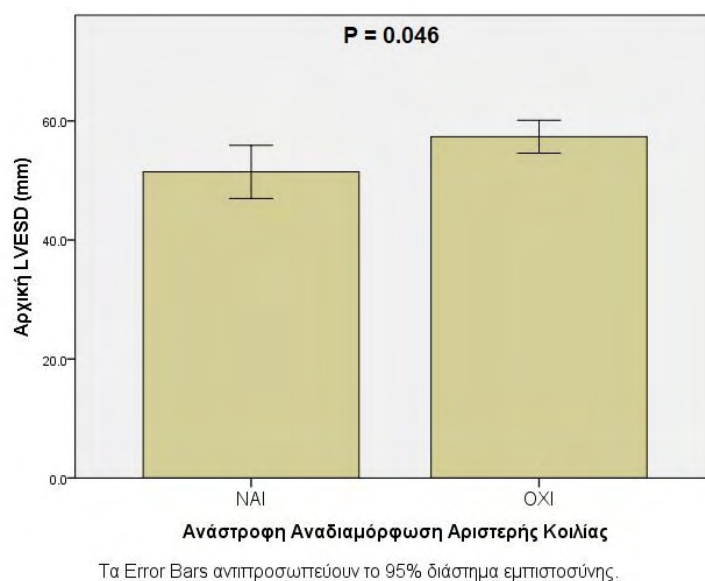
Από τους 28 ασθενείς που παρακολούθηθηκαν στο 1 έτος με επαναληπτική ηχοκαρδιογραφική μελέτη, 17 (60.7%) ασθενείς παρουσίασαν ανάστροφη αναδιαμόρφωση (reverse remodeling) της αριστερής κοιλίας.

Εξετάστηκαν όλοι οι αρχικοί κλινικοεργαστηριακοί παράγοντες που θα μπορούσαν να συσχετιστούν με την παρουσία ανάστροφης αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, συμπεριλαμβανομένων και των νεότερων ΒΔ. Από την ανάλυση προέκυψε ότι οι ασθενείς που παρουσίασαν ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας στο 1 έτος, είχαν μικρότερη αρχική LVEDD ($62.0 \pm 1.4\text{mm}$ έναντι $67.5 \pm 1.1\text{mm}$, $p = 0.008$), μικρότερη αρχική LVESD ($51.4 \pm 2.1\text{mm}$ έναντι $57.3 \pm 1.2\text{mm}$, $p = 0.046$), παχύτερο μεσοκοιλιακό διάφραγμα ($10.0 \pm 0.4\text{mm}$ έναντι $8.6 \pm 0.4\text{mm}$, $p = 0.029$), μικρότερη ανεπάρκεια μιτροειδούς, αξιολογηθείσα με τον MRV ($10.2 \pm 2.5\text{ml}$ έναντι $20.2 \pm 3.2\text{ml}$, $p = 0.015$), και υψηλότερη κάθαρση κρεατινίνης ($78.1 \pm 7.7\text{ml/min}$ έναντι $54.0 \pm 6.1\text{ml/min}$, $p = 0.031$). Τα παραπάνω παρουσιάζονται στα Γραφήματα 85 – 89.

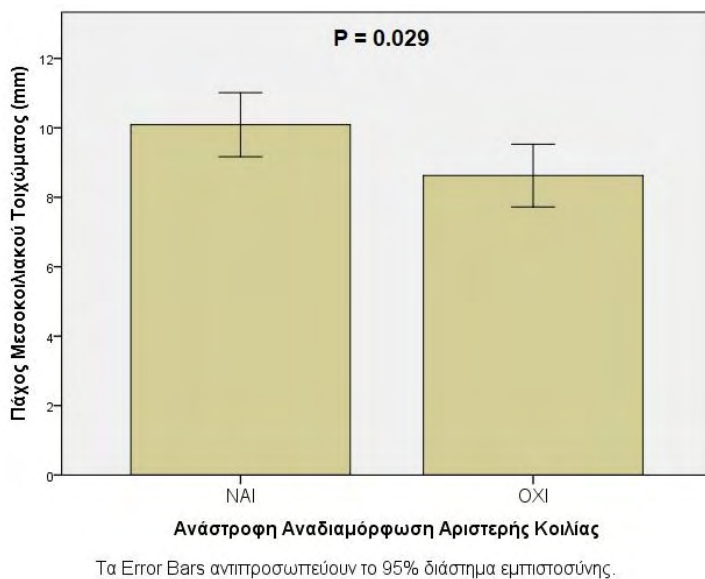
Γράφημα 85. Αρχική τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVEDD) στους ασθενείς με και χωρίς ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας στο 1 έτος.



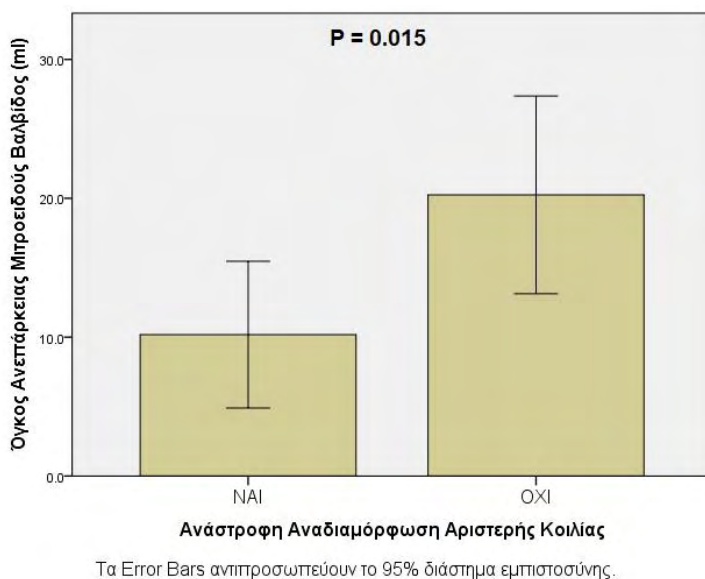
Γράφημα 86. Αρχική τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVESD) στους ασθενείς με και χωρίς ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας στο 1 έτος.



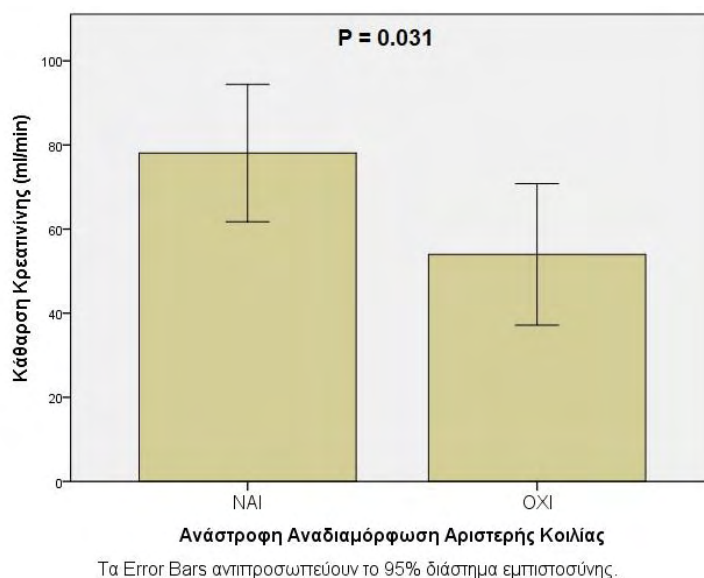
Γράφημα 87. Αρχικό πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος στους ασθενείς με και χωρίς ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας στο 1 έτος.



Γράφημα 88. Αρχικός όγκος ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας στους ασθενείς με και χωρίς ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας στο 1 έτος.



Γράφημα 89. Αρχική κάθαρση κρεατινίνης στους ασθενείς με και χωρίς ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας στο 1 έτος.



Όσο αφορά τους νεότερους ΒΔ, τα αρχικά επίπεδα του NT-proBNP ($p = 0.657$), της Gal-3 ($p = 0.145$), της OPN ($p = 0.057$), της PRL ($p = 0.525$), του sST2 ($p = 0.300$), της IL-1 β ($p = 0.589$), της CysC ($p = 0.089$) και του GDF-15 ($p = 0.321$), δε συσχετίστηκαν με την ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας στο 1 έτος.

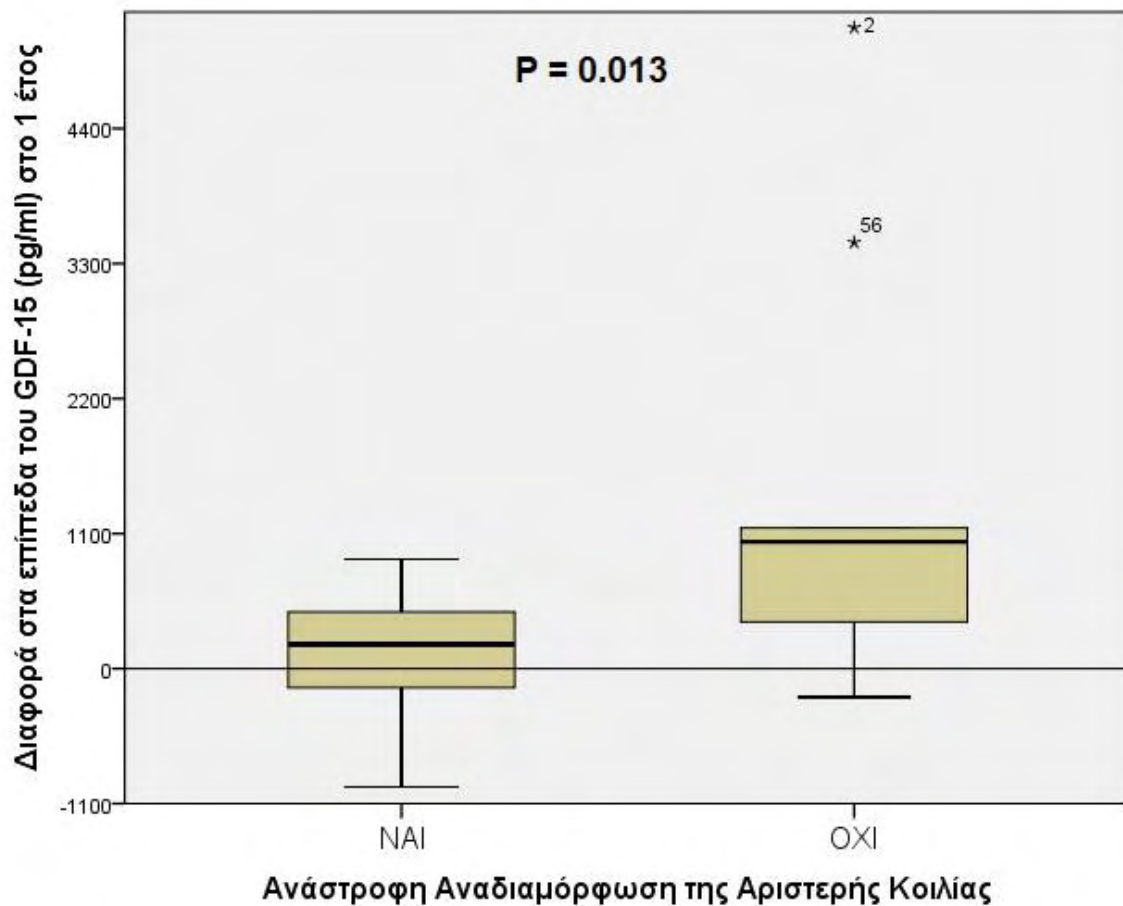
Η ανάλυση επεκτάθηκε με τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της αυξομείωσης των επιπέδων των νέων ΒΔ στο 1 έτος και της ύπαρξης ανάστροφης αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα 18. Οι ασθενείς χωρίς ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων GDF-15 στο 1 έτος ($p = 0.013$), Γράφημα 90. Από τους υπολοίπους ΒΔ, δεν ανιχνεύθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ανάστροφης αναδιαμόρφωσης αριστερής κοιλίας και της αυξομείωσης των επιπέδων των ΒΔ στο 1 έτος.

Πίνακας 18. Συσχέτιση μεταξύ της αυξομείωσης των επιπέδων των νέων βιοδεικτών στο 1 έτος και της ύπαρξης ανάστροφης αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας.

Βιοδείκτης	Ανάστροφη Αναδιαμόρφωση Αριστερής Κοιλίας	Αυξομείωση Βιοδείκτη στο 1 έτος \pm 1 SD	Τιμή p για τη διαφορά στην αυξομείωση
NT-proBNP (pg/ml)	NAI	48.39 \pm 59.78	0.882
	OXI	32.84 \pm 60.05	
CysC (μg/ml)	NAI	0.20 \pm 0.11	0.805
	OXI	0.36 \pm 0.28	
Gal-3 (ng/ml)	NAI	-1.41 \pm 0.71	0.894
	OXI	-1.80 \pm 2.77	
sST2 (ng/ml)	NAI	-1.63 \pm 1.16	0.139
	OXI	2.31 \pm 1.85	
GDF-15 (pg/ml)	NAI	109.13 \pm 167.29	0.013*
	OXI	1474.36 \pm 582.65	
PRL (ng/ml)	NAI	-8.22 \pm 8.26	0.979
	OXI	1.82 \pm 2.21	
OPN (ng/ml)	NAI	3.84 \pm 4.38	0.278
	OXI	5.42 \pm 4.92	
IL-1β (pg/ml)	NAI	-0.01 \pm 0.14	0.569
	OXI	-0.30 \pm 0.45	
hsCRP (μg/ml)	NAI	55.69 \pm 24.04	0.866
	OXI	50.01 \pm 22.87	

* Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0.05$. NT-proBNP: Αμινοτελικό άκρο του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου, CysC: Κυστατίνη C, Gal-3: Γκαλεκτίνη-3, sST2: Διαλυτός υποδοχέας της ιντερλευκίνης-33, GDF-15: Αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-15, PRL: Προλακτίνη, OPN: Οστεοποντίνη, IL-1β: Ιντερλευκίνη 1β, hsCRP: Υψηλής Ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

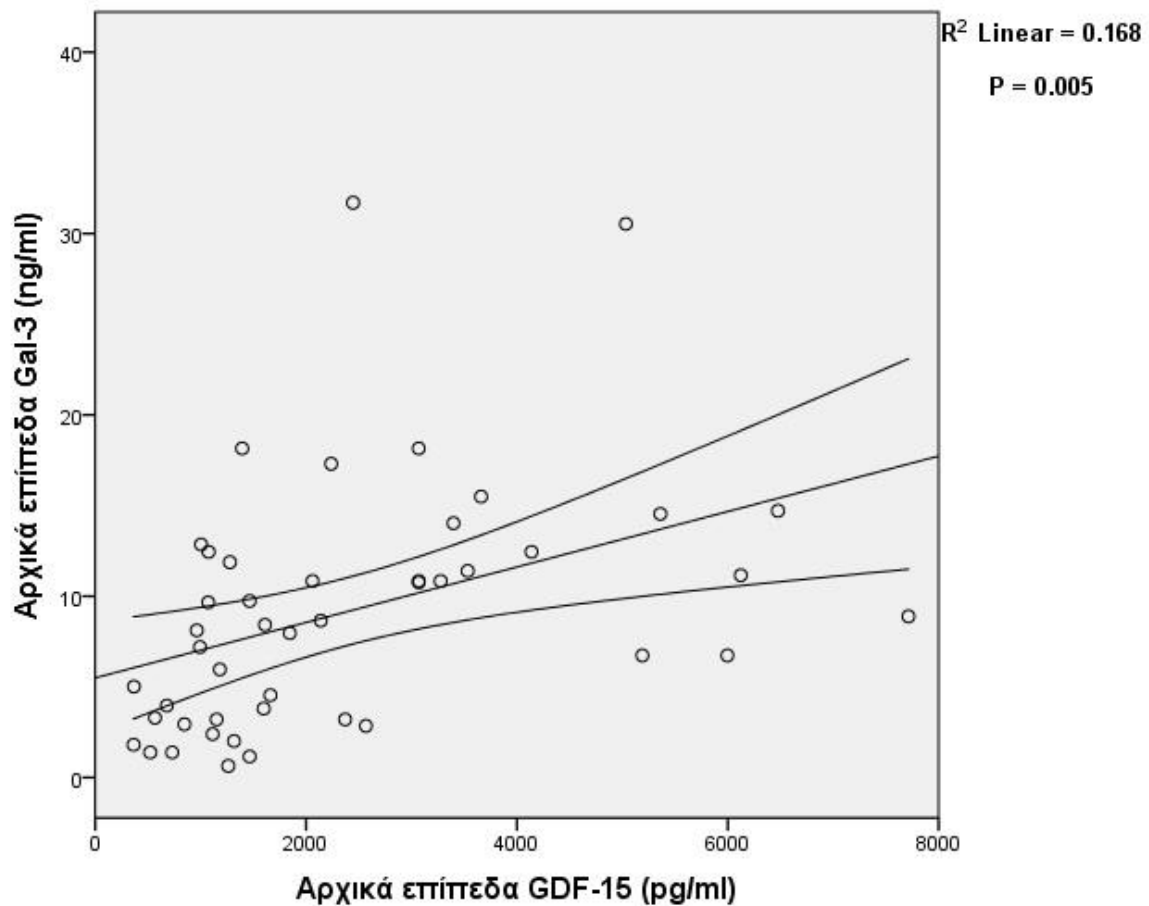
Γράφημα 90. Αυξομείωση των επιπέδων του αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης-15 (GDF-15) στους ασθενείς με και χωρίς ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας στο 1 έτος.



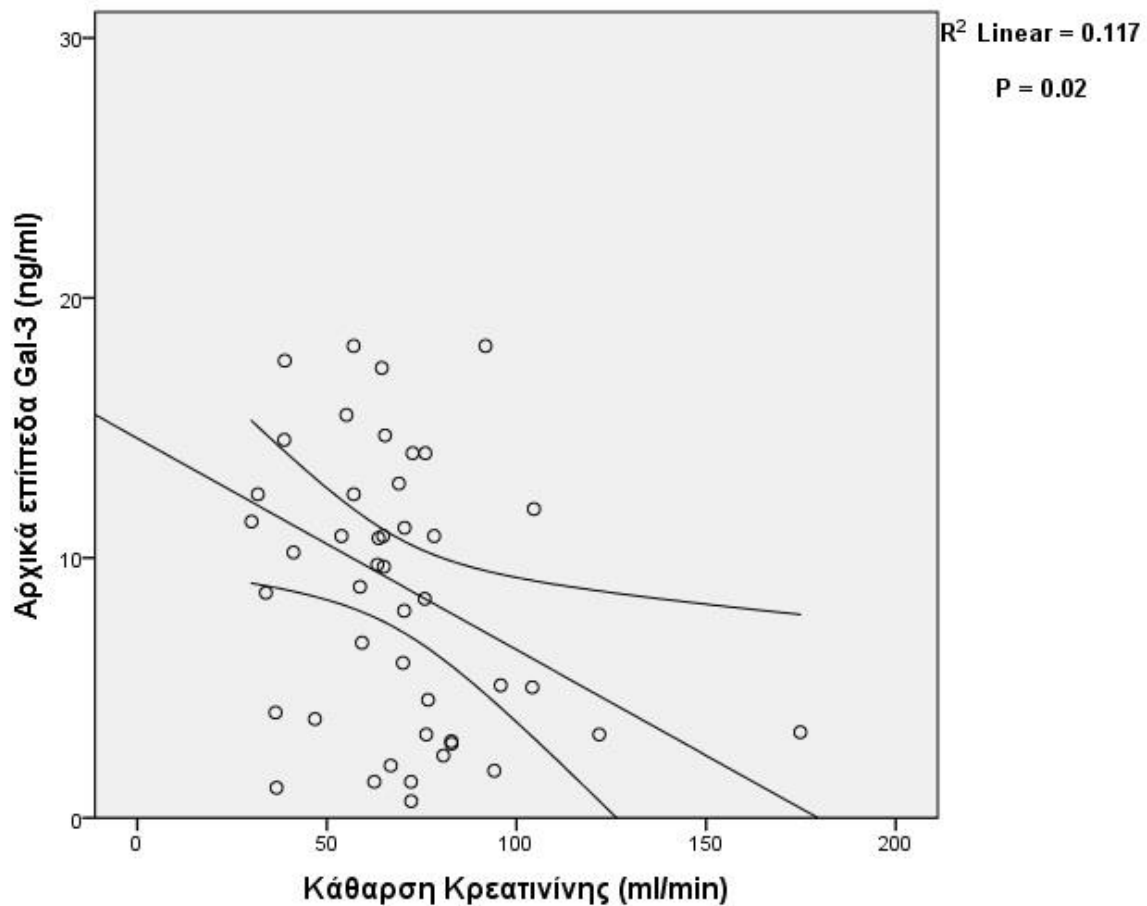
Συσχετίσεις μεταξύ των βιοδεικτών

Στο τέλος της στατιστικής ανάλυσης, διερευνήθηκαν οι διάφορες συσχετίσεις μεταξύ των νέων ΒΔ. Η απλή γραμμική παλινδρόμηση έδειξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των αρχικών επιπέδων της Gal-3 και των επιπέδων του GDF-15 ($R^2 = 0.168$, $p = 0.005$), Γράφημα 91. Επίσης, τα αρχικά επίπεδα της Gal-3 συσχετίστηκαν αρνητικά με την κάθαρση της κρεατινίνης ($R^2 = 0.117$, $p = 0.02$), όπως φαίνεται στο Γράφημα 92.

Γράφημα 91. Σχέση μεταξύ των αρχικών επιπέδων γκαλεκτίνης-3 (Gal-3) και των επιπέδων του αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης-15 (GDF-15). Οι καμπύλες γραμμές αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον μέσο όρο των αρχικών επιπέδων της Gal-3.

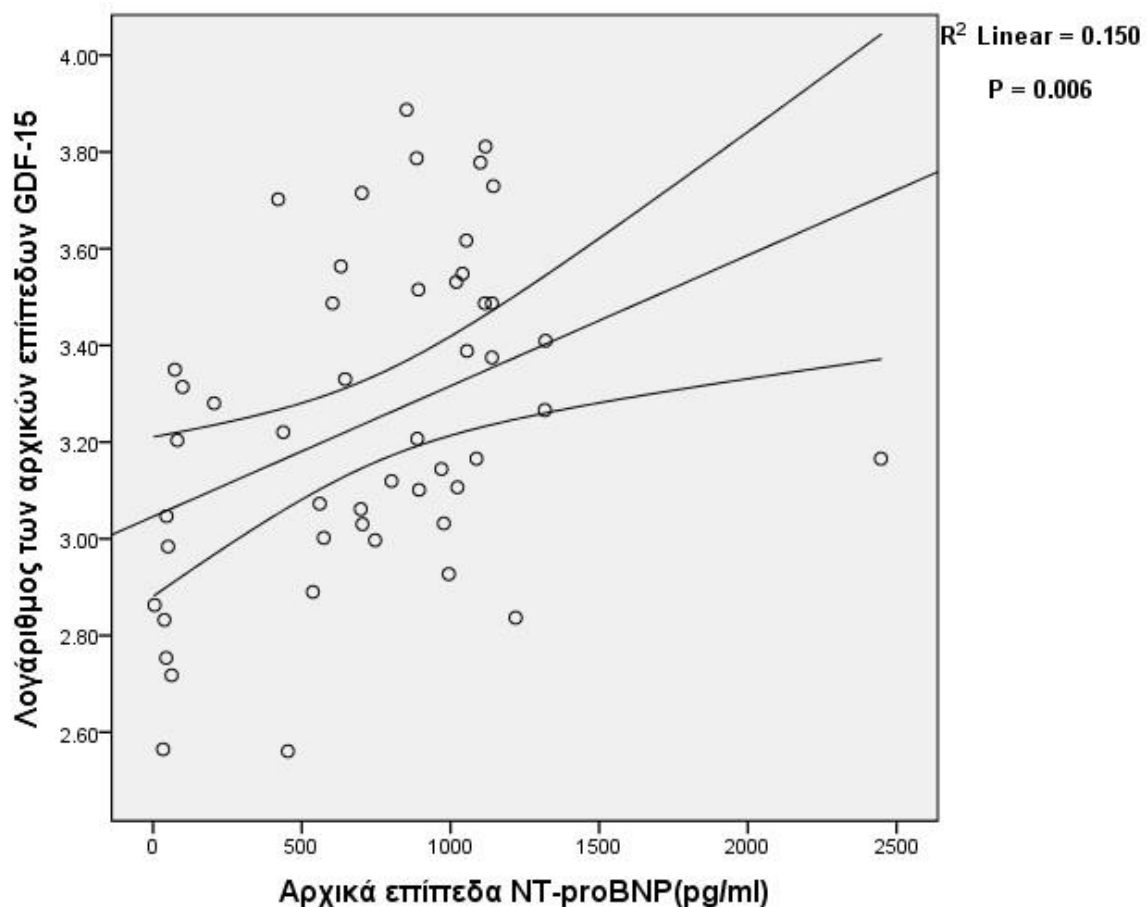


Γράφημα 92. Σχέση μεταξύ των αρχικών επιπέδων γκαλεκτίνης-3 (Gal-3) και της κάθαρσης της κρεατινίνης. Οι καμπύλες γραμμές αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον μέσο όρο των αρχικών επιπέδων της Gal-3.

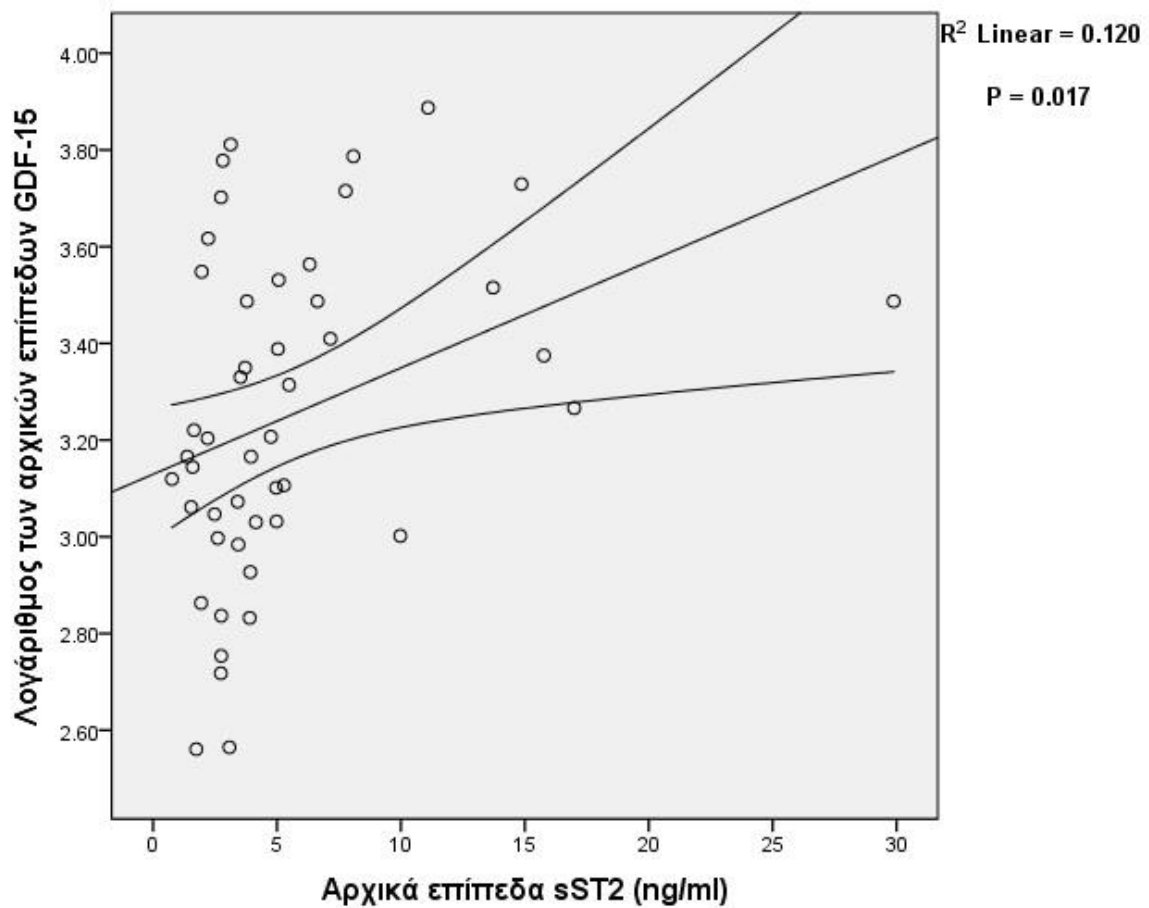


Ο λογάριθμος (λόγω μη κανονικής κατανομής) των αρχικών επιπέδων του GDF-15 φάνηκε να συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα του NT-proBNP ($R^2 = 0.150$, $p = 0.006$), του sST2 ($R^2 = 0.120$, $p = 0.017$) και της CysC ($R^2 = 0.152$, $p = 0.007$), ενώ υπήρχε αρνητική συσχέτιση με την κάθαρση κρεατινίνης ($R^2 = 0.210$, $p = 0.001$), όπως παρουσιάζεται στα Γραφήματα 93-96, αντίστοιχα.

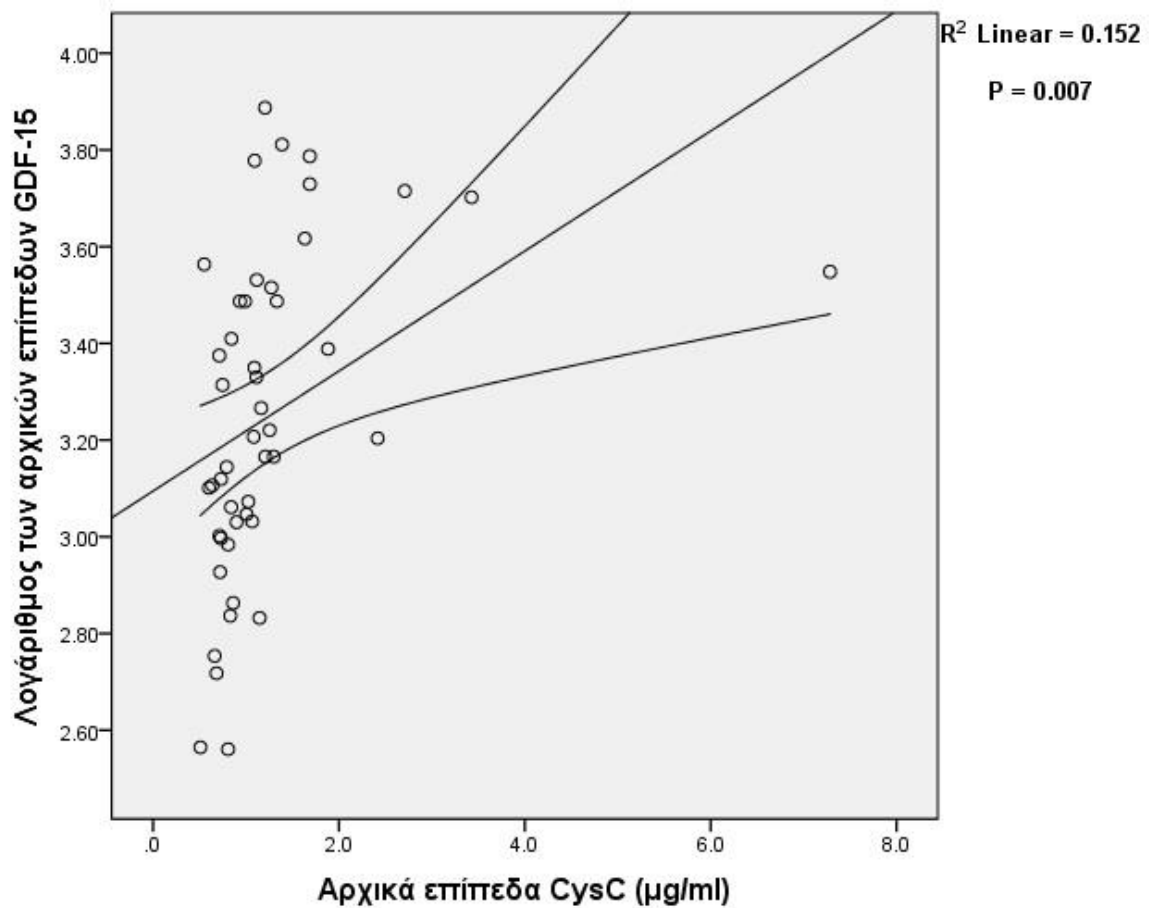
Γράφημα 93. Σχέση μεταξύ του λογαρίθμου των αρχικών επιπέδων του αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης-15 (GDF-15) και των επιπέδων του αμινοτελικού άκρου του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP). Οι καμπύλες γραμμές αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον μέσο όρο του λογαρίθμου των αρχικών επιπέδων του αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης-15 (GDF-15).



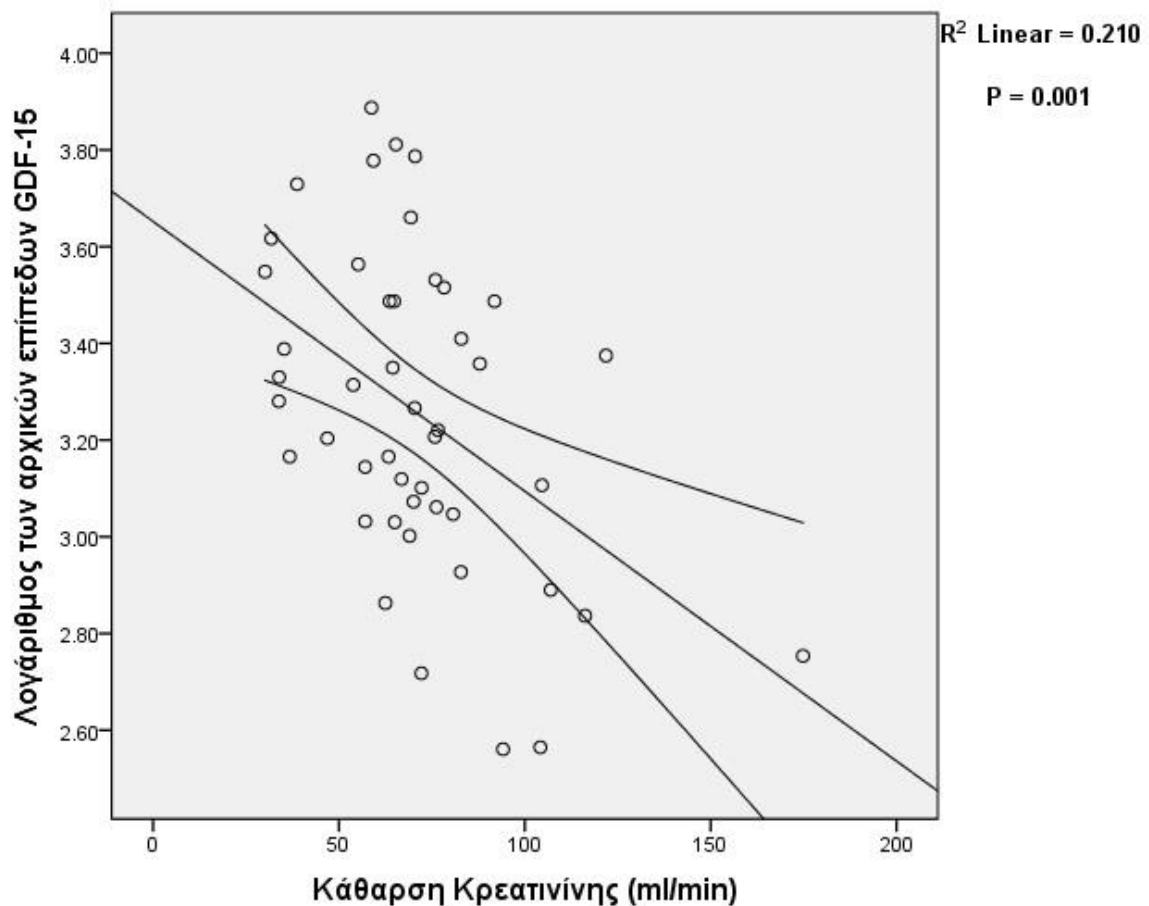
Γράφημα 94. Σχέση μεταξύ του λογαρίθμου των αρχικών επιπέδων του αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης-15 (GDF-15) και των επιπέδων του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-33 (sST2). Οι καμπύλες γραμμές αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον μέσο όρο του λογαρίθμου των αρχικών επιπέδων του αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης-15 (GDF-15).



Γράφημα 95. Σχέση μεταξύ του λογαρίθμου των αρχικών επιπέδων του αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης-15 (GDF-15) και των επιπέδων της κυστατίνης C (CysC). Οι καμπύλες γραμμές αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον μέσο όρο του λογαρίθμου των αρχικών επιπέδων του αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης-15 (GDF-15).

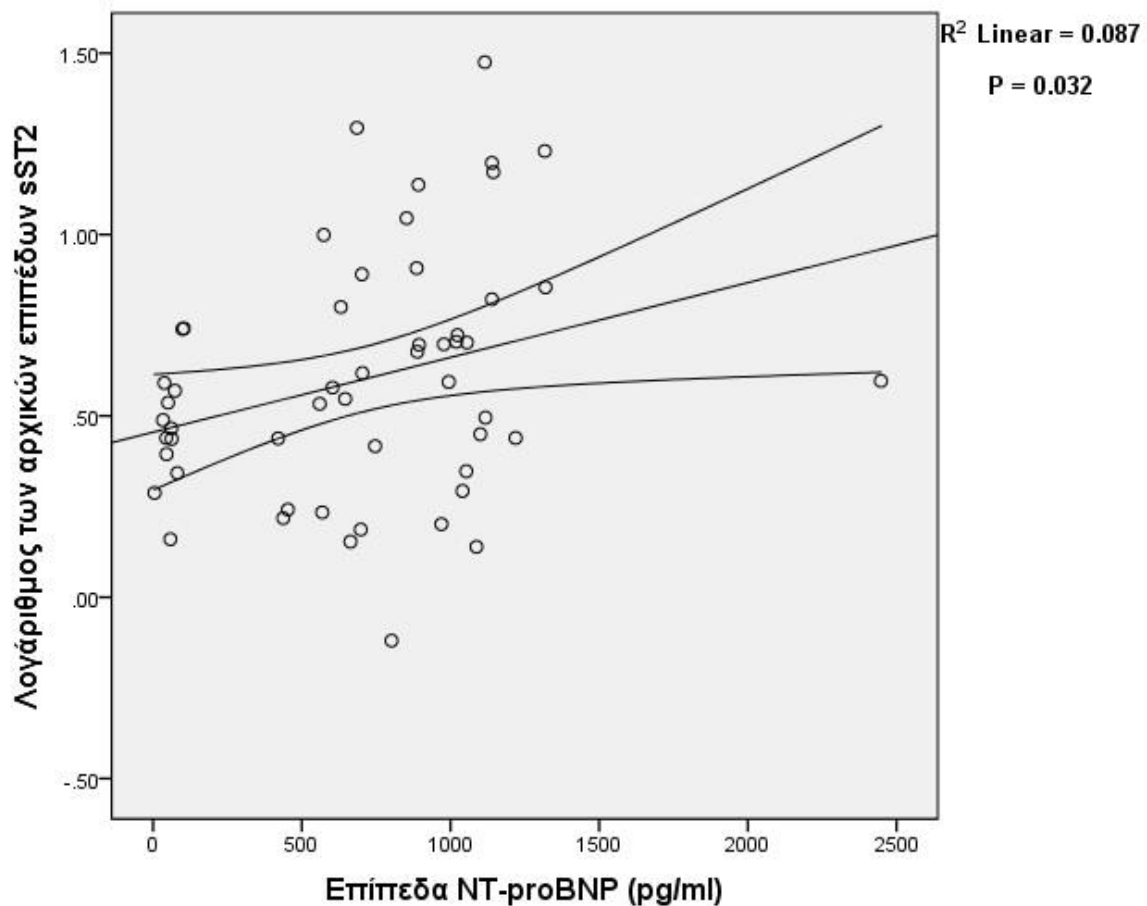


Γράφημα 96. Σχέση μεταξύ του λογαρίθμου των αρχικών επιπέδων του αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης-15 (GDF-15) και της κάθαρσης της κρεατινίνης. Οι καμπύλες γραμμές αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον μέσο όρο του λογαρίθμου των αρχικών επιπέδων του αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης-15 (GDF-15).



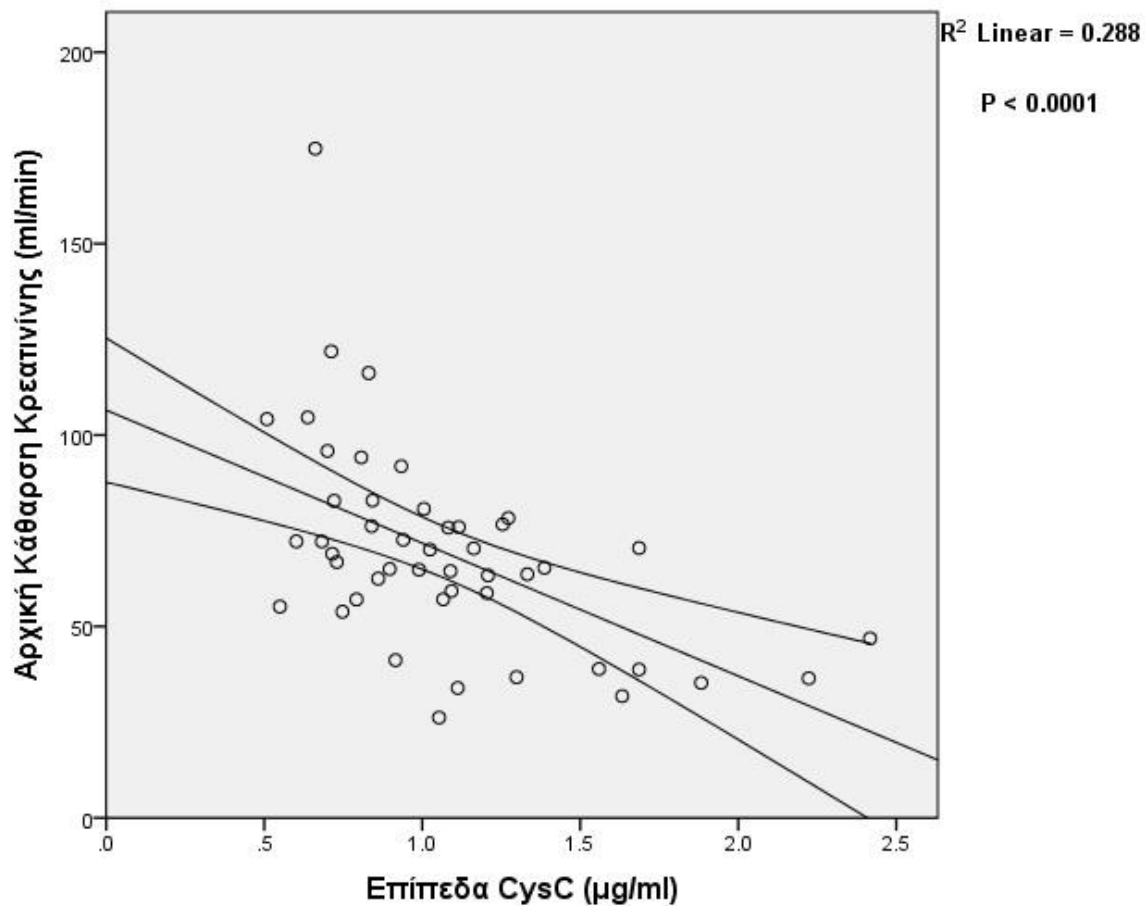
Ο λογάριθμος (λόγω μη κανονικής κατανομής) των αρχικών επιπέδων του sST2 βρέθηκε ότι συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα του NT-proBNP ($R^2 = 0.087$, $p = 0.032$), όπως φαίνεται και στο Γράφημα 97.

Γράφημα 97. Σχέση μεταξύ του λογαρίθμου των αρχικών επιπέδων του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-33 (sST2) και των επιπέδων του αμινοτελικού άκρου του προδρόμου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP). Οι καμπύλες γραμμές αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον μέσο όρο του λογαρίθμου των αρχικών επιπέδων του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-33 (sST2).



Τέλος, η απλή γραμμική παλινδρόμηση έδειξε ότι η αρχική κάθαρση κρεατινίνης συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα της CysC ($R^2 = 0.288$, $p < 0.0001$), όπως παρουσιάζεται στο Γράφημα 98.

Γράφημα 98. Σχέση μεταξύ της αρχικής κάθαρσης κρεατινίνης και των επιπέδων της κυστατίνης C (CysC). Οι καμπύλες γραμμές αντιπροσωπεύουν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον μέσο όρο της αρχικής κάθαρσης κρεατινίνης.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Επί των συσχετίσεων με το λειτουργικό στάδιο κατά NYHA

Τα αρχικά επίπεδα του NT-proBNP συσχετίστηκαν σε σημαντικό βαθμό με το αρχικό κλινικό στάδιο κατά NYHA. Το εύρημα αυτό ήταν απολύτως αναμενόμενο, καθώς πιο προχωρημένο στάδιο ΚΑ σημαίνει μεγαλύτερη τοιχωματική τάση και επομένως πιο έντονη έκκριση νατριουρητικών πεπτιδίων από τους κόλπους και τις κοιλίες.¹¹⁷ Παρόμοια ευρήματα με τα δικά μας έχουν δείξει οι Januzzi et al σε πολύ μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με οξεία ΚΑ.¹²³

Ενδιαφέρον ήταν το εύρημα ότι ασθενείς με συμπτωματολογία NYHA II είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα GDF-15 από τους ασθενείς με συμπτώματα NYHA III ($p = 0.002$) και NYHA IV ($p = 0.008$). Όντως, όπως έχουν δείξει και άλλες μελέτες, αυξημένα επίπεδα GDF-15 σε πιο προχωρημένα στάδια ΚΑ πιθανώς να αποτελούν έναν αντιρροπιστικό μηχανισμό προστασίας του μυοκαρδίου.^{202,206} Επιπρόσθετα, καθώς ο GDF-15 εμπλέκεται σε πολλαπλές εξω-καρδιακές παθοφυσιολογικές διεργασίες, περιέχει ολοκληρωμένη πληροφορία για το κλινικό στάδιο των ασθενών με ΚΑ.²⁰⁵

Τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης ήταν σημαντικά μειωμένα στους ασθενείς σε κλινικό στάδιο NYHA IV σε σύγκριση με αυτούς σε NYHA II ή III ($p = 0.01$ και $p = 0.017$, αντίστοιχα). Πιο προχωρημένα στάδια ΚΑ, και ιδίως η καρδιακή καχεξία, έχουν όντως συσχετιστεί με χαμηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης, λόγω των αυξημένων καταβολικών διεργασιών.⁷⁵ Από την άλλη, χαμηλά επίπεδα λιποπρωτεϊνών αυξάνουν τη φλεγμονή, δημιουργώντας έτσι έναν φαύλο κύκλο.⁷⁶

Τα επίπεδα της SGPT ήταν σημαντικά μειωμένα στο στάδιο NYHA IV. Το εύρημα αυτό υποδεικνύει ότι πιθανώς σε προχωρημένα στάδια ΚΑ έχει ήδη συντελεστεί εκτεταμένη ηπατική καταστροφή και προεξάρχει καρδιακή κίρρωση, στην οποία τα επίπεδα των

τρανσαμινασών είναι πλέον χαμηλά.^{52,389} Από την άλλη, στα στάδια NYHA II και III τα επίπεδα της SGPT ήταν αυξημένα, λόγω του συνδυασμού τόσο της ηπατικής υποαιμάτωσης, όσο και λόγω της φλεβικής συμφόρησης.^{46,50,51}

Τα επίπεδα του ουρικού οξέος αυξάνονταν όσο πιο προχωρημένο ήταν το στάδιο NYHA. Είναι γνωστό ότι αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος συνδυάζονται με βαρύτερη συμπτωματολογία και χειρότερη πρόγνωση στην ΚΑ.^{63,67-69}

Τέλος, η αντικειμενική εκτίμηση του λειτουργικού σταδίου των ασθενών της μελέτης με την 6ΛΔΒ, αλλά και η εκτίμηση της συνολικής ποιότητας ζωής με το ΕΜΚΑ, έδειξαν καλή συσχέτιση με την κλινική σταδιοποίηση κατά NYHA.

Επί των παραγόντων καθορισμού της δοκιμασίας βάρδιας 6 λεπτών

Οι ασθενείς που διήνυσαν >80% της φυσιολογικής αναμενόμενης απόστασης κατά την 6ΛΔΒ, είχαν σημαντικά υψηλότερη ολική χοληστερόλη, LDL και HDL. Τα ευρήματα αυτά, σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα των συσχετίσεων με το λειτουργικό στάδιο κατά NYHA, υποδεικνύουν ότι υψηλότερες τιμές χοληστερόλης και λιποπρωτεϊνών συσχετίζονται με καλύτερο λειτουργικό στάδιο και μεγαλύτερη αντοχή στην κόπωση. Είναι γνωστό ότι υψηλά επίπεδα χοληστερόλης αποτελούν αρνητικό προγνωστικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας από στεφανιαία νόσο.^{390,391} Επιπλέον, η στεφανιαία νόσος είναι η πιο συχνή αιτία χρόνιας ΚΑ στις αναπτυγμένες χώρες.³⁹² Ωστόσο φαίνεται ότι σε εγκατεστημένη ΚΑ, αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης αντιπροσωπεύουν καλύτερες μεταβολικές εφεδρείες και καλύτερο διατροφικό επίπεδο.⁷⁶ Από την άλλη, οι λιποπρωτεΐνες πιθανόν να έχουν και προστατευτικό ρόλο στην ΚΑ, δεσμεύοντας την ενδοτοξίνη προερχόμενη από το έντερο και μειώνοντας με τον τρόπο αυτόν τη φλεγμονή και την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού

συστήματος.⁷⁶ Ίσως για τους παραπάνω λόγους υψηλότερα επίπεδα χοληστερόλης, λιποπρωτεϊνών και τριγλυκεριδίων έχουν συσχετιστεί με καλύτερη πρόγνωση στην ΚΑ.⁷⁴

Μεγαλύτερη διανυόμενη απόσταση κατά την 6ΛΔΒ συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα SGOT. Το ήπαρ είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στην ΚΑ, καθώς όχι μόνο λαμβάνει έως το 25% της καρδιακής παροχής, αλλά και διότι οι ηπατικές φλέβες στερούνται βαλβίδων και ως αποτέλεσμα η αυξημένη φλεβική πίεση σε περίπτωση δεξιάς ΚΑ και πνευμονικής υπέρτασης, μεταφέρεται αμείωτη στα ηπατικά κολποειδή.⁵¹ Επιπρόσθετα, δεν πρέπει να παραλείπεται το γεγονός ότι πολλά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ΚΑ επηρεάζουν το ήπαρ.⁵⁰ Πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει τα αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών με αυξημένη θνητότητα στην ΚΑ.⁵⁰ Υπό αυτήν την έννοια, τα ευρήματα από την δική μας μελέτη αποδεικνύουν ότι υψηλότερα επίπεδα SGOT σχετίζονται προφανώς με πιο προχωρημένο στάδιο ΚΑ και επομένως περισσότερο επηρεασμένο λειτουργικό στάδιο, όπως αυτό αξιολογείται με την 6ΛΔΒ.

Ασθενείς με καλύτερο λειτουργικό στάδιο κατά την 6ΛΔΒ είχαν χαμηλότερα επίπεδα NT-proBNP πλάσματος. Τα επίπεδα NT-proBNP έχουν αποδειχθεί ότι συσχετίζονται με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων στην ΚΑ, και το εύρημα αυτό στην μελέτη μας ήταν απολύτως αναμενόμενο.¹²³

Σημαντικό ήταν το εύρημα ότι τα επίπεδα του sST2 πλάσματος συσχετίστηκαν με την 6ΛΔΒ. Υψηλότερα επίπεδα sST2 πλάσματος έχουν συσχετιστεί με χειρότερο κλινικό στάδιο κατά ΝΥΗΑ.¹⁹³ Επίσης οι Felker GM et al έχουν δείξει ότι τα επίπεδα πλάσματος του sST2 συσχετίζονται με την αντικειμενική αξιολόγηση του λειτουργικού σταδίου των ασθενών με ΚΑ, όπως για παράδειγμα με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου ή την απόσταση κατά την 6ΛΔΒ.³⁹³

Δείξαμε ακόμη ότι ασθενείς με καλύτερο λειτουργικό στάδιο κατά την 6ΛΔΒ είχαν χαμηλότερα επίπεδα GDF-15 πλάσματος. Το εύρημα αυτό έρχεται σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες που έχουν δείξει ότι υψηλά επίπεδα GDF-15 συσχετίζονται αρνητικά με το λειτουργικό στάδιο κατά NYHA, τόσο στην ΚΑΕΚΕ όσο και στην ΚΑΔΚΕ.^{206,208} Ωστόσο, κατά την αντίληψή μας, μόνο σε μία μελέτη με ασθενείς με ΚΑΔΚΕ, ελέγχθηκε η σχέση των επιπέδων του GDF-15 και μίας αντικειμενικής παραμέτρου της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών, όπως η απόσταση κατά την 6ΛΔΒ.²⁰⁸ Στη δική μας μελέτη δείξαμε ότι τα επίπεδα του GDF-15 συσχετίζονται με την αντικειμενική αξιολόγηση του λειτουργικού σταδίου των ασθενών με ΚΑΕΚΕ, σύμφωνα με τη διανύομενη απόσταση κατά την 6ΛΔΒ. Καθώς ο GDF-15 είναι μία μη ειδική για την καρδιά κυτταροκίνη, η οποία έχει γενικά αντιφλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες, στην περίπτωση της ΚΑ μπορεί να εμπεριέχει πολλαπλές πληροφορίες για τη γενικότερη λειτουργία του οργανισμού.^{196,197,205} Τα επίπεδα Gal-3 επίσης διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών που διήνυσαν μεγαλύτερη ή μικρότερη απόσταση από το 80% της φυσιολογικής αναμενόμενης απόστασης κατά την 6ΛΔΒ. Χαμηλότερα επίπεδα Gal-3 πλάσματος συνδυάστηκαν με καλύτερη αντοχή στην κόπωση. Στη μελέτη HF-ACTION, η οποία συμπεριέλαβε 895 ασθενείς με διάμεση τιμή ΚΕΑΚ 24%, τα επίπεδα Gal-3 συσχετίστηκαν σε μέτριο αλλά στατιστικά σημαντικό βαθμό με την διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης, όπως επίσης και με τη διανύομενη απόσταση κατά την 6ΛΔΒ.¹⁵⁰ Το γεγονός ότι η Gal-3 προκαλεί καρδιακή ίνωση και φλεγμονή, επηρεάζοντας με τον τρόπο αυτόν τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, πιθανώς να εξηγεί τη σχέση της Gal-3 με τη διανύομενη απόσταση κατά την 6ΛΔΒ που παρατηρήθηκε στη δική μας μελέτη.^{148,149}

Τέλος, το αποτέλεσμα του ΕΜΚΑ συσχετίστηκε σε σημαντικό βαθμό με την 6ΛΔΒ στη μελέτη μας. Το ΕΜΚΑ περιλαμβάνει στοιχεία όχι μόνο για το λειτουργικό στάδιο των

ασθενών με ΚΑ, αλλά και την ψυχολογία τους, και σε άλλες μελέτες έχει επίσης συσχετιστεί με το κλινικό στάδιο κατά ΝΥΗΑ.^{314,315}

Επί των παραγόντων καθορισμού του όγκου του αριστερού κόλπου

Στην ανάλυση της απλής γραμμικής παλινδρόμησης φάνηκε ότι ο LAVi συσχετίστηκε θετικά σε σημαντικό βαθμό με τη διάταση της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή αξιολογήθηκε από τον LVEDV και LVESV. Επίσης, κατά την ίδια ανάλυση βρέθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση με τον EWDT. Είναι γνωστό ότι ο LAV είναι ένας αξιόπιστος δείκτης της χρόνιας διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, ο οποίος είναι ανεξάρτητος από τις στιγμιαίες πιέσεις φόρτισης που επικρατούν την κάθε στιγμή.³⁹⁴ Μάλιστα, για τον ίδιο λόγο η σχέση του LAV με τη διαστολική δυσλειτουργία έχει παρομοιαστεί με την HbA1c για τον σακχαρώδη διαβήτη.³⁹⁴

Ο πιο σημαντικός και καθοριστικός παράγοντας διάτασης του LAVi, τόσο κατά την απλή, όσο και κατά την σταδιακή πολλαπλή παλινδρόμηση, ήταν ο MRV. Έχει αποδειχθεί ότι η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας προκαλεί διάμεση ίνωση και φλεγμονή στα τοιχώματα του αριστερού κόλπου, τα οποία τελικά διατείνονται.³⁹⁵ Επιπλέον, η διάταση του αριστερού κόλπου επί ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας αποτελεί έναν αντιρροπιστικό μηχανισμό μείωσης της φόρτισης πίεσης στον αριστερό κόλπο.³⁹⁶ Αξίζει να σημειωθεί ότι η επιδιόρθωση ή η αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας επί σοβαρής συμπτωματικής οργανικής ανεπάρκειας, έχει ως αποτέλεσμα την ανάστροφη αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου.³⁹⁷

Η RVSP συσχετίστηκε σημαντικά με τον LAVi στη μελέτη μας. Στο αρχικό στάδιο ανάπτυξης της μετα-τριχοειδικής (post-capillary) πνευμονικής υπέρτασης, οι αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, μεταδίδονται προς τα πίσω, στον αριστερό κόλπο

(ο οποίος διατείνεται) και κατ'επέκταση στις πνευμονικές φλέβες.³²⁷ Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, η οποία επιδεινώνεται από την ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας και τη σταδιακή μείωση της ενδοτικότητας των τοιχωμάτων του αριστερού κόλπου.³⁹⁸ Εφόσον δε διορθωθεί η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, τότε σταδιακά το ενδοθήλιο των πνευμονικών τριχοειδών δυσλειτουργεί, παρουσιάζοντας μειωμένη απάντηση στο μονοξείδιο του αζώτου (NO) και στα νατριουρητικά πεπτιδία, αυξημένη δραστηριότητα ενδοθηλίνης, και ως αποτέλεσμα των ανωτέρων, αγγειοσύσπαση. Στο τελικό στάδιο, τα πνευμονικά αγγεία υφίστανται αναδιαμόρφωση, η μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση αυξάνεται περισσότερο (out-of-proportion) από την πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, οδηγώντας σε αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας και σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.³⁹⁸⁻⁴⁰⁰

Τα επίπεδα πλάσματος της CysC επίσης συσχετίστηκαν θετικά με τον LAVi, τόσο στην απλή, όσο και στην σταδιακή πολλαπλή παλινδρόμηση. Αυτό το εύρημα ήταν ιδιαίτερα ενδιαφέρον, καθώς η CysC αποτελεί μία πρωτεΐνη που προκαλεί ίνωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας.^{163,164} Το εύρημα αυτό στη μελέτη μας πιθανώς να υποδεικνύει ότι η CysC παίζει σημαντικό ρόλο στην εξελισσόμενη ίνωση και δυσλειτουργία του μυοκαρδίου στην ΚΑ. Όντως, σε πειραματικό μοντέλο μυοκαρδιακής ισχαιμίας, έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα της CysC αυξάνονται τόσο στο πλάσμα, όσο και στην ισχαιμική περιοχή.¹⁶⁵ Όσο αφορά τον ρόλο της CysC στην ΚΑ, αυτός θα πρέπει να αποσαφηνιστεί με περαιτέρω μελέτες.

Ενδιαφέρουσα ήταν η παρατήρηση ότι τα επίπεδα του NT-proBNP δε συσχετίστηκαν με τον LAVi. Το εύρημα αυτό πιθανώς να εξηγείται από το γεγονός ότι τα επίπεδα του NT-proBNP αυξάνονται ταχέως ως απάντηση του μυοκαρδίου στην αυξημένη διατοιχωματική τάση. Επιπλέον, ο χρόνος ημίσειας ζωής του NT-proBNP είναι μόλις 120 λεπτά.¹¹⁷ Ως εκ τούτου,

τα επίπεδα του NT-proBNP στερούνται μακροπρόθεσμης πληροφορίας για τη συστολική και διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Επί των παραγόντων καθορισμού της διάρκειας του QRS διαστήματος

Το QRS διάστημα συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα της fT3 στη μελέτη μας. Είναι γνωστό ότι ο υποθυρεοειδισμός προκαλεί φλεβοκομβική βραδυκαρδία, χαμηλά δυναμικά στο ΗΚΓ, διεύρυνση του QT διαστήματος και εναλλαγές στο κύμα T. Από την άλλη, ο υπερθυρεοειδισμός προκαλεί φλεβοκομβική ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή και περυγισμό καθώς και αλλαγές στο QT διάστημα.⁴⁰¹⁻⁴⁰⁹ Σε μια μεγάλη, πρόσφατη αναδρομική μελέτη 5990 ατόμων, το διάστημα QRS συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα της TSH στους άνδρες. Στην ίδια μελέτη, η συσχέτιση μεταξύ της TSH και του QRS διαστήματος στις γυναίκες ακολούθησε τη μορφή U.⁴¹⁰ Η σχέση μεταξύ υποθυρεοειδισμού και διευρυσμένου QRS μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι ο υποθυρεοειδισμός προκαλεί καρδιακή ίνωση.^{411,412} Επιπλέον, εφόσον ο υποθυρεοειδισμός οδηγεί σε ΚΑ, η διεύρυνση του QRS διαστήματος μπορεί να οφείλεται σε διάταση και περαιτέρω ίνωση της αριστερής κοιλίας.^{90, 300}

Η διάρκεια του QRS διαστήματος επίσης συσχετίστηκε θετικά με τη διάμετρο και τον όγκο της αριστερής κοιλίας. Το εύρημα αυτό είναι ήδη γνωστό, καθώς στην ΚΑΕΚΕ το δυναμικό ενεργείας καθυστερεί εξαιτίας ινώσεως, επηρεασμένης αγωγιμότητας των ιόντων νατρίου και διαταραγμένης επικοινωνίας των μυοκυττάρων μέσω των δεσμοσωμάτων.^{299,300}

Στη μελέτη μας, μεγαλύτερος δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας συσχετίστηκε με πιο διευρυσμένο QRS διάστημα. Μεγαλύτερη μάζα και μέγεθος αριστερής κοιλίας έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη διάρκεια του QRS διαστήματος σε μια μελέτη ατόμων υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, χωρίς ωστόσο ΚΑ.⁴¹³ Η δική μας μελέτη επιβεβαιώνει τη

συσχέτιση αυτή σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ. Μεγαλύτερη μάζα και μέγεθος μυοκαρδίου απαιτεί περισσότερο χρόνο ηλεκτρικής διέγερσης, παρόλο που η υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων συνδυάζεται με μεγαλύτερη ταχύτητα αγωγής, όπως έχουν δείξει οι Wiegerinck et al σε ένα μοντέλο κονίκλου με μετρίου βαθμού ΚΑ.⁴¹⁴ Ωστόσο, δεδομένης της δυναμικής φύσης της ΚΑ, η ταχύτητα αγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος μπορεί να είναι επηρεασμένη σε πιο προχωρημένα στάδια ΚΑ.⁴¹⁴

Από τους νεότερους ΒΔ, συμπεριλαμβανομένων των NT-proBNP, IL-1β, sST2, CysC, GDF-15, PRL, OPN, Gal-3 και hsCRP, κανένας δε συσχετίστηκε με την αρχική διάρκεια του QRS διαστήματος. Παρά ταύτα, μια μεγάλη μελέτη από τη Σουηδία έχει πρόσφατα δείξει συσχέτιση του QRS διαστήματος με τα επίπεδα του NT-proBNP, τόσο σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ, όσο και σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ.⁴¹⁵ Όσο αφορά τη σχέση της IL-1β με τη διάρκεια του QRS διαστήματος, μια πολύ πρόσφατη μελέτη σε αρουραίους έδειξε ότι σε πειραματικό μοντέλο πρόκλησης μυοκαρδίτιδας, η IL-1β προκαλεί φωσφορυλίωση της κοννεξίνης-43 (που είναι η κύρια χασματική σύνδεση στον καρδιακό ιστό των θηλαστικών), η οποία έχει ως επακόλουθο τη διεύρυνση του QRS διαστήματος.⁴¹⁶ Μάλιστα στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι η αναστολή της φωσφορυλίωσης της κοννεξίνης-43 απέτρεψε τη διεύρυνση του QRS διαστήματος. Το γεγονός αυτό ανοίγει ίσως νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη θεραπεία του δυσσυγχρονισμού στην ΚΑ. Όσο γνωρίζουμε, σε πολύ λίγες μελέτες έχει γίνει συσχέτιση μεταξύ του QRS διαστήματος και των επιπέδων του sST2 στο πλάσμα. Μια μικρή μελέτη έδειξε ότι σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ, υψηλότερα επίπεδα sST2 συνδυάστηκαν με ευρύτερο QRS διάστημα.⁴¹⁷ Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι καθώς τα επίπεδα sST2 συσχετίζονται με αυξημένη μηχανική τάση μυοκαρδίου που παρατηρείται στην ΚΑΕΚΕ, η συσχέτιση μεταξύ του QRS διαστήματος και των επιπέδων sST2 είναι αναμενόμενη.^{186,187,417}

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση του QRS διαστήματος με τα επίπεδα CRP

πλάσματος.^{418,419} Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί πίσω από αυτήν τη συσχέτιση είναι η φλεγμονή και ίνωση του μυοκαρδίου, το οίδημα, και εναπόθεση αμυλοειδούς.⁴¹⁸ Σε μια επίσης πολύ πρόσφατη μελέτη, η μείωση των επιπέδων του GDF-15 και της Gal-3 συνδυάστηκε με ηλεκτρική αναδιαμόρφωση σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με CRT.⁴²⁰ Τέλος, και όσο γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν συσχετίσει τα επίπεδα CysC, PRL, και OPN πλάσματος με τη διάρκεια του QRS διαστήματος. Η απουσία συσχέτισεως της αρχικής διάρκειας του QRS διαστήματος με τα επίπεδα πλάσματος των ΒΔ στη δική μας μελέτη μπορεί να οφείλεται στον μικρό αριθμό ασθενών, και στο γεγονός ότι τα επίπεδα των ΒΔ στην κυκλοφορία μπορεί να μην ανταποκρίνονται στα επίπεδα του μυοκαρδίου. Το τελευταίο θα επιβεβαιωνόταν με βιοψία μυοκαρδίου, η οποία δεν έγινε στη μελέτη μας.

Επί των καθοριστικών παραγόντων επιβίωσης 1 έτους και επανανοσηλείας στο 1 έτος

Στη μελέτη μας, καθοριστικοί παράγοντες πρόγνωσης θνητότητας στο 1 έτος ήταν το NT-proBNP, ο sST2, ο LAV, η RVSP, η Gal-3 και ο GDF-15. Μάλιστα, η προγνωστική ικανότητα των ΒΔ αυτών ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο, την κάθαρση κρεατινίνης, την παρουσία στεφανιαίας νόσου και σακχαρώδους διαβήτη, όπως φάνηκε από την Cox regression ανάλυση. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε απόλυτη συμφωνία με μεγάλες μελέτες για την προγνωστική αξία των ανωτέρων ΒΔ.^{124,125,151,193,194,206,210,346,347,349} Επίσης, οι Bursi et al έχουν πρόσφατα αποδείξει την αξία της συστολικής πνευμονικής αρτηριακής πίεσης ως προγνωστικό παράγοντα θνητότητας στην ΚΑΕΚΕ.⁴²¹ Αξίζει να αναφερθεί ότι σε σχέση με το NT-proBNP, οι υπόλοιποι ΒΔ δεν αποδείχθηκαν κατώτεροι, όσο αφορά την προγνωστική τους ικανότητα για τη θνητότητα. Ο δε συνδυασμός των sST2, Gal-3 και GDF-15 με το NT-proBNP, επέφερε την καλύτερη προγνωστική αξία για τη θνητότητα στο 1 έτος.

Η προσθήκη πολλών ΒΔ στα μοντέλα πρόγνωσης της νοσηρότητας και θνητότητας στην ΚΑ έχει προταθεί εδώ και πολλά έτη.^{31,32} Πιο πρόσφατα, οι μελέτες PROTECT και RELAX-AHF έδειξαν βελτίωση στην προγνωστική ικανότητα για τη θνητότητα από το συνδυασμό νεότερων ΒΔ (συμπεριλαμβανομένων των sST2 και GDF-15) με το NT-proBNP.^{422,423} Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη μας, τα αρχικά επίπεδα του NT-proBNP δε διέφεραν μεταξύ των ασθενών που επανανοσηλεύθηκαν και αυτών που δεν επανανοσηλεύθηκαν, είτε για καρδιαγγειακά, είτε για όλα τα αίτια. Αντιθέτως, τα αρχικά επίπεδα Gal-3, οι διαστάσεις της αριστερής κοιλίας, η RVSP, καθώς και τα επίπεδα του sST2, CysC και GDF-15 διέφεραν ανάμεσα στις δύο ομάδες. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι οι νέοι ΒΔ μπορεί να περιέχουν πληροφορίες για την ΚΑ που το NT-proBNP δεν τις παρέχει, όπως για παράδειγμα πληροφορίες για φλεγμονή ή ίνωση.

Επί των παραγόντων σχετιζόμενων με την ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας

Η ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας συσχετίστηκε με μικρότερη αρχική LVEDD και LVESD στη μελέτη μας. Παρόμοια συμπεράσματα έχουν εξαχθεί σε ασθενείς με μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, μετά από τοποθέτηση συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας. Στους ασθενείς με αρχική LVEDD <6.0cm, η βελτίωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας ήταν μεγαλύτερη και πιο παρατεταμένη, μετά την αφαίρεση της συσκευής υποβοήθησης.⁴²⁴ Επίσης, σε μια πιο πρόσφατη μελέτη (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy-2, IMAC-2) με ασθενείς με πρόσφατης έναρξης ΚΑΕΚΕ (διατακτική μυοκαρδιοπάθεια ή μυοκαρδίτιδα), η LVEDD μετρούμενη στο διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα, ήταν ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας της ανάστροφης αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας.⁴²⁵ Η εξήγηση αυτής της παρατήρησης πιθανώς να

είναι ότι μικρότερου μεγέθους αριστερή κοιλία υποδεικνύει πιο αναστρέψιμες παθοφυσιολογικές διεργασίες. Υπό αυτήν την έννοια, η LVEDD και η LVESD μπορεί να αποτελούν πολύ χρήσιμους και εύκολους δείκτες ανάστροφης αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας.⁴²⁵

Ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας στη μελέτη μας συσχετίστηκε με παχύτερο μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Οι Naqvi et al έχουν παρομοίως δείξει ότι ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και μεγαλύτερη μάζα αριστερής κοιλίας (1.38 ± 0.27 g/ml) παρουσίασαν βελτίωση του ΚΕΑΚ στο 1 έτος παρακολούθησης, σε σύγκριση με αυτούς με μικρότερη μάζα αριστερής κοιλίας (1.00 ± 0.21 g/ml).⁴²⁶

Ασθενείς μας με ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας είχαν σημαντικά μικρότερη ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας και καλύτερη νεφρική λειτουργία. Όσο αφορά την ανεπάρκεια της μιτροειδούς, τα ευρήματά μας συμφωνούν με τη μελέτη PERMIT-CARE, η οποία έδειξε ότι ασθενείς με ΚΑΕΚΕ μη ανταποκρινόμενοι (nonresponders) σε θεραπεία με CRT, μετά από θεραπεία με MitraClip παρουσίασαν σημαντική ανάστροφη αναδιαμόρφωση.³⁷⁷ Το γεγονός αυτό αποδεικνύει ότι μικρότερη ανεπάρκεια μιτροειδούς συνεπάγεται μεγαλύτερες πιθανότητες για ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν σημειωθεί σε ασθενείς με χειρουργική επιδιόρθωση της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας.³⁷⁵ Από τη άλλη, είναι γνωστό ότι η ΧΝΑ οδηγεί σε καρδιακή δυσλειτουργία και πολύ πιθανόν να είναι και επιβλαβής παράγοντας για την ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, μέσω μηχανισμών φλεγμονής και απόπτωσης.^{82,83} Αφετέρου, λόγω της επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας, τα φάρμακα για την ΚΑ δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν στις μέγιστες δόσεις, που θα μπορούσε να επιφέρει ανάστροφη αναδιαμόρφωση.⁸⁴

Τέλος, βρήκαμε ότι ασθενείς με ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας παρουσίασαν σημαντικά μικρότερη αύξηση των επιπέδων GDF-15 πλάσματος στο 1 έτος ($109.13 \pm 167.29\text{pg/ml}$ vs $1474.36 \pm 582.65\text{pg/ml}$, $p = 0.013$). Οι Foley et al έχουν δείξει ότι ασθενείς με ΚΑΕΚΕ και χαμηλότερα επίπεδα GDF-15 πλάσματος προ της εμφύτευσης CRT έχουν υψηλότερη πιθανότητα για κλινική ανταπόκριση.²⁰⁹ Πιθανώς, ο GDF-15 να πλεονεκτεί σε σχέση με άλλους ΒΔ, όσο αφορά την προγνωστική του ικανότητα για την ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, καθώς μπορεί να δώσει ολοκληρωμένη πληροφορία για την εξέλιξη της ΚΑ.²⁰⁵

Επί των συσχετίσεων μεταξύ των βιοδεικτών

Τα αρχικά επίπεδα της Gal-3 συσχετίστηκαν θετικά με τα αρχικά επίπεδα του GDF-15. Η σχέση αυτή είναι δικαιολογημένη, καθώς και οι δύο πρωτεΐνες εκκρίνονται από τα μακροφάγα, και σχετίζονται με τη φλεγμονή και την ίνωση.^{144-147,196-201} Επίσης, τα αρχικά επίπεδα του GDF-15 συσχετίστηκαν θετικά με τα αρχικά επίπεδα του NT-proBNP, του sST2 και της CysC. Από την άλλη, τα αρχικά επίπεδα του sST2 συσχετίστηκαν με τα αρχικά επίπεδα του NT-proBNP. Η θετική σχέση του GDF-15 πλάσματος με τα επίπεδα του NT-proBNP σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ έχει καταδειχθεί από τους Kempf et al.²⁰⁶ Επιπλέον, επί αυξημένης μηχανικής τάσης, τα μυοκαρδιακά κύτταρα και οι καρδιακοί ινοβλάστες εκκρίνουν τον sST2.^{186,187} Η CysC είναι επίσης μια πρωτεΐνη που ευοδώνει την ίνωση.¹⁶⁵ Φαίνεται ότι η αυξημένη τοιχωματική τάση, η φλεγμονή, η ίνωση και η απόπτωση είναι παθοφυσιολογικές διεργασίες αλληλένδετα συνδεδεμένες μεταξύ τους στην ΚΑ, όπως έχουν διαπιστώσει και άλλοι ερευνητές.^{210,427} Όπως φαίνεται, αυτές οι διεργασίες ρυθμίζονται από πληθώρα πρωτεϊνών, όπως αυτές που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη μας.

Όσο αφορά τη νεφρική λειτουργία, φάνηκε ότι επί αυξημένων επιπέδων CysC, Gal-3 και GDF-15, η κάθαρση κρεατινίνης επιδεινώθηκε. Είναι γνωστό ότι η CysC αποτελεί έναν ακριβή δείκτη νεφρικής λειτουργίας.¹⁶¹ Από την άλλη, οι Tang et al έχουν και αυτοί δείξει ότι αυξημένα επίπεδα Gal-3 συσχετίζονται με χειρότερη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ.⁴²⁸ Η Gal-3 έχει αποδειχθεί ότι εκτός από καρδιακή ίνωση, προκαλεί και νεφρική ίνωση.¹⁵⁹ Τα παραπάνω, όπως και τα δικά μας ευρήματα, επιβεβαιώνουν τη διασύνδεση μεταξύ καρδιάς και νεφρών στα πλαίσια του καρδιονεφρικού (ή νεφροκαρδιογενούς) συνδρόμου. Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη έχει δείξει ότι τα επίπεδα του GDF-15 στο πλάσμα αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα του GDF-15 στους νεφρούς, και είναι αυξημένα στη ΧΝΑ.⁴²⁹ Κατά τον τρόπο αυτόν τα επίπεδα του GDF-15 μπορεί να αποτελούν έναν νέο χρήσιμο ΒΔ νεφρικής δυσλειτουργίας, αν και ο ρόλος του είναι μάλλον προστατευτικός στη ΧΝΑ.⁴²⁹

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σημαντικότερος περιορισμός της μελέτης μας ήταν ο σχετικά μικρός αριθμός ασθενών. Αυτό συνέβηκε, διότι πολλοί ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη λόγω συνοσηροτήτων, και κυρίως της νεφρικής ανεπάρκειας, αλλά και νεοπλασιών, οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα των υπό μελέτη ΒΔ. Ως εκ τούτου, πιθανές συσχετίσεις υπολοίπων ΒΔ, όπως της OPN ή της IL-1β, με το λειτουργικό στάδιο ή τη θνητότητα να μην καταδείχθηκαν. Επιπλέον, η μελέτη μας δεν ήταν πολυκεντρική.

Στο 1 έτος, το ποσοστό των ασθενών χωρίς παρακολούθηση ανήλθε στο 21.3% (13 από τους 61 συνολικά), που είναι σχετικά μεγάλο. Επιπροσθέτως, μόνο σε 28 ασθενείς έγινε επαναληπτικός κλινικο-εργαστηριακός έλεγχος και προσδιορισμός ΒΔ. Το γεγονός αυτό μπορεί να αλλοίωσε τα τελικά συμπεράσματα της μελέτης.

Ο προσδιορισμός των όγκων των καρδιακών κοιλοτήτων έγινε με χρήση δισδιάστατης ηχοκαρδιογραφίας, η οποία ως γνωστόν υποεκτιμά τους όγκους, σε σχέση με την τρισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία ή τη μαγνητική τομογραφία.⁴³⁰⁻⁴³² Επίσης, η ηχοκαρδιογραφική μελέτη των ασθενών έγινε από έναν ερευνητή, και επομένως μπορεί να υπόκειται σε μεταβλητότητα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τόσο κλασσικοί ΒΔ (όπως το ουρικό οξύ, η SGPT και η ολική χοληστερόλη), όσο και νεώτεροι ΒΔ (όπως το NT-proBNP, ο GDF-15 και η Gal-3) μπόρεσαν να προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες για τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, το λειτουργικό στάδιο και την πρόγνωση των ασθενών με ΚΑΕΚΕ. Από τους νεώτερους ΒΔ, εκτός του NT-proBNP, σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για τη θνητότητα στο 1 έτος ήταν ο sST2, η Gal-3, και ο GDF-15. Ο δε συνδυασμός των τεσσάρων ΒΔ (NT-proBNP, sST2, Gal-3, και GDF-15) επέτυχε την πιο ακριβή πρόγνωση για τη θνητότητα, σε σύγκριση με κάθε έναν ΒΔ ξεχωριστά. Από τους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες, ο LAV (και κατ' επέκταση ο LAVi) και η RVSP έπαιξαν επίσης σημαντικό ρόλο στη θνητότητα. Μεγαλύτερες διαστάσεις αριστερού κόλπου συσχετίστηκαν με υψηλότερα επίπεδα CysC πλάσματος. Χειρότερος δυσυγχρονισμός της αριστερής κοιλίας (όπως αυτή εκτιμήθηκε με το διάστημα QRS στο ΗΚΓ) συσχετίστηκε με πιο διατεταμένες και μεγαλύτερης μάζας αριστερές κοιλίες, όπως και με υπολειτουργία θυρεοειδούς. Ασθενείς με αρχικά λιγότερο διατεταμένες αριστερές κοιλίες, παχύτερο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, μικρότερη ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, αρχικά καλύτερη νεφρική λειτουργία και μικρότερη αύξηση των επιπέδων του GDF-15 στο 1 έτος, εμφάνισαν ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Καθώς οι νέοι ΒΔ που μελετήθηκαν, εμπλέκονται σε παθοφυσιολογικές διεργασίες φλεγμονής και ίνωσης, υπήρχε

συσχέτιση των επιπέδων τους. Τέλος, οι περισσότεροι από τους ΒΔ που μελετήσαμε, αποτελούν πιθανούς μελλοντικούς θεραπευτικούς στόχους.^{138,139,157-160,173-175,433-435}

Περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες χρειάζονται στο μέλλον για να επιβεβαιώσουν τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al.** Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46–e215.
2. **McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, et al.** Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998;19 (Suppl P):P9–P16.
3. **Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, et al.** Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:301–306.
4. **Fang J, Mensah GA, Croft JB, et al.** Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:428–434.
5. **Hoes AW, Mosterd A, Grobbee DE.** An epidemic of heart failure? Recent evidence from Europe. *Eur Heart J* 1998;19 (Suppl L):L2–L9.
6. **McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, et al.** Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:60–69.
7. **Croft JB, Giles WH, Pollard RA, et al.** Heart failure survival among older adults in the United States: a poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population. *Arch Intern Med* 1999;159:505–510.
8. **Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC.** Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:30–41.

9. **Mosterd A, Hoes AW.** Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–1146.
10. **Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al.** Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194–202.
11. **Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, et al.** Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614–1619.
12. **Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al.** Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:531–539.
13. **Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al.** A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175: 996–1004.
14. **Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al.** Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251–259.
15. **Borlaug BA, Paulus WJ.** Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011; 32(6):670–679.
16. **Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al.** Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362(23):2155–2165.
17. **Roger VL, Weston SA, Gerber Y, et al.** Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction. *Circulation* 2010; 121(7):863–869.

18. **Gerber Y, Weston SA, Berardi C, et al.** Contemporary trends in heart failure with reduced and preserved ejection fraction after myocardial infarction: a community study. *Am J Epidemiol* 2013; 178(8):1272–1280.
19. **Gregg EW, Li Y, Wang J, et al.** Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014; 370(16):1514–1523.
20. **Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al.** Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292(3):344–350.
21. **Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al.** Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(18):1397–1402.
22. **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.
23. **Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, et al.** Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(5):407–413.
24. **Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al.** Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013;6(3):606–619.
25. **Vasan RS.** Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113(19):2335–2362.
26. **Biomarkers Definitions Working Group.** Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89–95.

27. **Manolio T.** Novel risk markers and clinical practice. *N Engl J Med* 2003;349:1587–1589.
28. **Zile MR, Brutsaert DL.** New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105(11):1387–1393.
29. **Braunwald E.** Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-2159.
30. **Morrow DA, de Lemos JA.** Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115(8): 949–952.
31. **Velagaleti RS, Gona P, Larson MG, et al.** Multimarker approach for the prediction of heart failure incidence in the community. *Circulation* 2010;122:1700–1706.
32. **Zethelius B, Berglund L, Sundström J, et al.** Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107–2116.
33. **McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al.** 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 J Heart Fail* 2012;14(8):803–869.
34. **Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al.** Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436–2448.
35. **Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al.** Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657–668.

36. **Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al.** Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368(13):1210–1219.
37. **Evans TC, Jehle D.** The red blood cell distribution width. *J Emerg Med* 1991;9(Suppl 1):71–4.
38. **Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al.** Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:40e47.
39. **van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, et al.** Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:129e136.
40. **Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, et al.** Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2009;11:840e846.
41. **Allen LA, Felker GM, Mehra MR, et al.** Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail* 2010;16(3):230–238.
42. **Xanthopoulos A, Giamouzis G, Melidonis A, et al.** Red blood cell distribution width as a prognostic marker in patients with heart failure and diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):81.
43. **Xanthopoulos A, Tryposkiadis K, Giamouzis G, et al.** Larissa Heart Failure Risk Score: a proposed simple score for risk stratification in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017 Dec 22. doi: 10.1002/ejhf.1132. [Epub ahead of print]

44. **Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, et al.** Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:742–749.
45. **Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, et al.** Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14:302–311.
46. **Auer J.** What does the liver tell us about the failing heart? *Eur Heart J* 2013;34:711–714.
47. **Biegus J, Hillege HL, Postmus D, et al.** Abnormal liver function tests in acute heart failure: relationship with clinical characteristics and outcome in the PROTECT study. *Eur J Heart Fail* 2016;18:830–839.
48. **Poelzl G, Ess M, von der Heide A, et al.** Concomitant renal and hepatic dysfunctions in chronic heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Intern Med* 2013;24:177–182.
49. **Parissis JT, Farmakis D, Andreoli C, et al.** Cardio–reno–hepatic interactions in acute heart failure: the role of γ -glutamyl transferase. *Int J Cardiol* 2014;173:556–557.
50. **Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, et al.** Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(24):2397–2405.
51. **Moller S, Bernardi M.** Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J* 2013;34:2804–2811.
52. **Sherlock S.** The liver in heart failure; relation of anatomical, functional, and circulatory changes. *Br Heart J* 1951;13:273–293.

53. **Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al.** Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2009;11(2):170–177.
54. **Hepner GW, Vesell ES, Tantum KR.** Reduced drug elimination in congestive heart failure. Studies using aminopyrine as a model drug. *Am J Med* 1978;65:371–376.
55. **White TJ, Leevy CM, Brusca AM, et al.** The liver in congestive heart failure. *Am Heart J* 1955;49:250–257.
56. **Bjerkelund CJ, Gleditsch E.** Hypoprothrombinemia; occurrence and prognostic significance in congestive heart failure. *Acta Med Scand* 1953;145:181–188.
57. **Estruch R, Fernández-Solá J, Sacanella E, et al.** Relationship between cardiomyopathy and liver disease in chronic alcoholism. *Hepatology* 1995;22(2):532–538.
58. **George A, Figueredo VM.** Alcoholic cardiomyopathy: a review. *J Card Fail* 2011;17(10):844–849.
59. **Terada LS, Guidot DM, Leff JA, et al.** Hypoxia injures endothelial cells by increasing endogenous xanthine oxidase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:3362–3366.
60. **Bakhtiarov ZA.** Changes in xanthine oxidase activity in patients with circulatory failure [in Russian]. *Ter Arkh* 1989;61:68–69.
61. **Leyva F, Chua TP, Anker SD, et al.** Uric acid in chronic heart failure: a measure of the anaerobic threshold. *Metabolism* 1998;47:1156–1159.
62. **Leyva F, Chua TP, Godsland IF, et al.** Loss of the normal coupling between the anaerobic threshold and insulin sensitivity in chronic heart failure. *Heart* 1999;82:348–351.

63. **Leyva F, Anker S, Swan JW, et al.** Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:858–865.
64. **Leyva F, Anker SD, Godsland I, et al.** Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998;19:1814–1822.
65. **Anker SD, Leyva F, Poole-Wilson PA, et al.** Relation between serum uric acid and lower limb blood flow in patients with chronic heart failure. *Heart* 1997;78:39–43.
66. **Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG, et al.** Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance. *Am Heart J*. 2001;141:792–799.
67. **Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al.** Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991–1997.
68. **Kittleson MM, St John ME, Bead V, et al.** Increased levels of uric acid predict haemodynamic compromise in patients with heart failure independently of B-type natriuretic peptide levels. *Heart*. 2007;93:365–367.
69. **Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al.** The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424–1433.
70. **Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al.** Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation* 2015;131(20):1763–1771.
71. **Szwejkowski BR, Gandy SJ, Rekhraj S, et al.** Allopurinol reduces left ventricular mass in patients with type 2 diabetes and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(24):2284–2293.

72. **Rekhranj S, Gandy SJ, Szwejkowski BR, et al.** High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(9):926–932.
73. **Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, et al.** Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail* 2002;8(4):216–224.
74. **Wedel H, McMurray JJ, Lindberg M, et al.** Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2009;11:281–291.
75. **Anker SD, Chua TP, Swan JW, et al.** Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure: the importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997;96:526–534.
76. **Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, et al.** The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1933–1940.
77. **Hosten AO.** BUN and Creatinine. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, ed. *SourceClinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths, 1990: 874–878.
78. **Taal MW, Brenner BM.** Adaptation to nephrons loss and mechanisms of progression in chronic kidney disease. In: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Elsevier/Saunders 2012;1918-71.

79. **Damman K, Valente MAE, Voors AA, et al.** Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455–469.
80. **Filippatos G, Farmakis D, Parissis J.** Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J* 2014;35:416–418.
81. **McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, et al.** Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109(8):1004–1009.
82. **Burt RK, Gupta-Burt S, Suki WN, et al.** Reversal of left ventricular dysfunction after renal transplantation. *Ann Intern Med* 1989;111(8):635–640.
83. **Ronco C, Haapio M, House AA, et al.** Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(19):1527–1539.
84. **McCullough PA.** Why is chronic kidney disease the "spoiler" for cardiovascular outcomes? *J Am Coll Cardiol* 2003;41(5):725–728.
85. **Triposkiadis F, Starling RC, Boudoulas H, et al.** The cardiorenal syndrome in heart failure: cardiac? renal? syndrome? *Heart Fail Rev* 2012;17(3):355–366.
86. **Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, et al.** Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2017;19(7):821–836.
87. **Hatfield WH.** The Thyroid Heart. *Can Med Assoc J* 1933;28(5):546–548.
88. **Klein I, Danzi S.** Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116(15):1725–1735.
89. **Kahaly GJ, Dillmann WH.** Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* 2005;26(5):704–728.

90. **Udovcic M, Pena RH, Patham B, et al.** Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2017;13(2):55–59.
91. **Klein I, Ojamaa K.** Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344(7):501–509.
92. **Manowitz NR, Mayor GH, Klepper MJ, et al.** Subclinical Hypothyroidism and Euthyroid Sick Syndrome in Patients with Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure. *Am J Ther* 1996;3(12):797–801.
93. **Kinugawa K, Yonekura K, Ribeiro RC, et al.** Regulation of thyroid hormone receptor isoforms in physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2001;89(7):591–598.
94. **Mansén A1, Yu F, Forrest D, et al.** TRs have common and isoform-specific functions in regulation of the cardiac myosin heavy chain genes. *Mol Endocrinol* 2001;15(12):2106–2114.
95. **Pantos C, Xinaris C, Mourouzis I, et al.** Thyroid hormone receptor alpha 1: a switch to cardiac cell "metamorphosis"? *J Physiol Pharmacol* 2008;59(2):253–269.
96. **Pingitore A, Landi P, Taddei MC, et al.** Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2005;118(2):132–136.
97. **Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al.** Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 2012;126(9):1040–1049.
98. **Hayashi T, Hasegawa T, Kanzaki H, et al.** Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail* 2016;3(3):168–176.

99. **Kozdag G, Ertas G, Kilic T, et al.** Triiodothyronine and brain natriuretic peptide: similar long-term prognostic values for chronic heart failure. *Tex Heart Inst J* 2010;37(5):538–546.
100. **Hamilton MA, Stevenson LW, Luu M, et al.** Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:91–95.
101. **Chopra IJ, Wu SY, Teco GN, et al.** A radioimmunoassay for measurement of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate: studies in thyroidal and nonthyroidal diseases, pregnancy, and neonatal life. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(1):189–194.
102. **Duntas LH, Nguyen TT, Keck FS, et al.** Changes in metabolism of TRH in euthyroid sick syndrome. *Eur J Endocrinol* 1999;141(4):337–341.
103. **Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, et al.** Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998;81(4):443–447.
104. **Pingitore A, Galli E, Barison A, et al.** Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(4):1351–1358.
105. **Abohashem-Aly AA, Meng X, Li J, et al.** DITPA, a thyroid hormone analog, reduces infarct size and attenuates the inflammatory response following myocardial ischemia. *J Surg Res* 2011;171(2):379–385.
106. **Pantos C, Mourouzis I, Markakis K, et al.** Long-term thyroid hormone administration reshapes left ventricular chamber and improves cardiac function after myocardial infarction in rats. *Basic Res Cardiol* 2008;103(4):308–318.

107. **Al-Amran FG, Hadi NR, Al-Qassam HS.** Effects of thyroid hormone analogue and a leukotrienes pathway-blocker on reperfusion injury attenuation after heart transplantation. *ISRN Pharmacol* 2013;2013:303717.
108. The coronary drug project. Findings leading to further modifications of its protocol with respect to dextrothyroxine. **The coronary drug project research group.** *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 1972;220:996–1008.
109. **Zhang Y, Dedkov EI, Teplitsky D, et al.** Both hypothyroidism and hyperthyroidism increase atrial fibrillation inducibility in rats. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6(5):952–959.
110. **Zhang Y, Dedkov EI, Lee B 3rd, et al.** Thyroid hormone replacement therapy attenuates atrial remodeling and reduces atrial fibrillation inducibility in a rat myocardial infarction-heart failure model. *J Card Fail* 2014;20(12):1012–1019.
111. **Novitzky D, Cooper DK, Chaffin JS, et al.** Improved cardiac allograft function following triiodothyronine therapy to both donor and recipient. *Transplantation* 1990;49(2):311–316.
112. **Casartelli M, Bombardini T, Simion D, et al.** Wait, treat and see: echocardiographic monitoring of brain-dead potential donors with stunned heart. *Cardiovasc Ultrasound* 2012;10:25.
113. **Novitzky D, Cooper DK.** Thyroid hormone and the stunned myocardium. *J Endocrinol* 2014;223(1):R1-8.
114. **Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology

- (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129–2200.
115. **Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al.** A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332(6159):78–81.
116. **Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, et al.** The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;214(3):1175–1183.
117. **Kim HN, Januzzi JL Jr.** Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation* 2011;123(18):2015–2019.
118. **Ichiki T, Huntley BK, Heublein DM, et al.** Corin is present in the normal human heart, kidney, and blood, with pro-B-type natriuretic peptide processing in the circulation. *Clin Chem* 2011;57(1):40–47.
119. **Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, et al.** Neutral endopeptidase inhibition: augmented atrial and brain natriuretic peptide, haemodynamic and natriuretic responses in ovine heart failure. *Clin Sci (Lond)* 1996;91(3):283–291.
120. **Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M.** Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004;6(3):261–268.
121. **Dong N, Chen S, Yang J, et al.** Plasma soluble corin in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2010;3(2):207–211.
122. **Huntley BK, Sandberg SM, Heublein DM, et al.** Pro-B-type natriuretic peptide-1-108 processing and degradation in human heart failure. *Circ Heart Fail* 2015;8(1):89–97.
123. **Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al.** NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international

- pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27:330–337.
124. **Januzzi JL Jr, Sahuja R, O'donoghue M, et al.** Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med* 2006; 166(3): 315-20.
125. **Masson S, Latini R, Anand IS, et al.** Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(12): 997-1003.
126. **Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al.** N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:1573–1579.
127. **Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, et al.** Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003;107:1884 –1890.
128. **Morello A, Lloyd-Jones DM, Chae CU, et al.** Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am Heart J* 2007;153:90–97.
129. **Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, van Kimmenade RR, et al.** Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2007;167:400–407.
130. **Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et al.** How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure: results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;151:999 –1005.

131. **Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al.** Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355(9210):1126–1130.
132. **Salah K, KokWE, Eurlings LW, et al.** A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European collaboration on acute decompensated heart failure: ELAN-HF score. *Heart* 2014;100(2):115–125.
133. **Balion C, McKelvie R, Don-Wauchope AC, et al.** B-type natriuretic peptide-guided therapy: a systematic review. *Heart Fail Rev* 2014;19(4):553–564.
134. **Chopra S, Cherian D, Verghese PP, et al.** Physiology and clinical significance of natriuretic hormones. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(1):83–90.
135. **O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al.** Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;365(1):32–43.
136. **Packer M, Holcomb R, Abraham WT, et al.** Rationale for and design of the TRUE-AHF trial: the effects of ularitide on the short-term clinical course and long-term mortality of patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19(5):673–681.
137. Theheart.org Medscape Cardiology – News & Perspectives. Coverage from the American Heart Association (AHA) 2016 Scientific Sessions. TRUE-AHF Shakes Up Beliefs About Treating Acute Decompensated Heart Failure. <https://www.medscape.com/viewarticle/871899> Accessed 12 February 2018
138. **McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.** Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(11):993–1004.

139. **Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al.** 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.
140. **Sharon N, Lis H.** Lectins: cell-agglutinating and sugar-specific proteins. *Science* 1972;177(4053):949–959.
141. **Stockert RJ, Morell AG, Scheinberg IH.** Mammalian hepatic lectin. *Science* 1974;186(4161):365–366.
142. **Teichberg VI, Silman I, Beitsch DD, et al.** A beta-D-galactoside binding protein from electric organ tissue of *Electrophorus electricus*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72(4):1383–1387.
143. **Powell JT.** Purification and properties of lung lectin. Rat lung and human lung beta-galactoside-binding proteins. *Biochem J* 1980;187(1):123–129.
144. **Perillo NL, Marcus ME, Baum LG.** Galectins: versatile modulators of cell adhesion, cell proliferation, and cell death. *J Mol Med* 1998;76(6):402–412.
145. **Sato S., Hughes RC.** Regulation of secretion and surface expression of Mac-2, a galactoside-binding protein of macrophages. *J Biol Chem* 1994;269:4424–4430.
146. **Sato S, Burdett I, Hughes RC.** Secretion of the baby hamster kidney 30-kDa galactose-binding lectin from polarized and nonpolarized cells: a pathway independent of the endoplasmic reticulum-Golgi complex. *Exp Cell Res* 1993;207(1):8–18.
147. **Sano H, Hsu DK, Apgar JR, et al.** Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. *J Clin Invest* 2003;112(3):389–397.
148. **Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al.** Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 2004;110(19):3121–3128.

149. **González GE, Rhaleb NE, D'Ambrosio MA, et al.** Cardiac-deleterious role of galectin-3 in chronic angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;311(5):H1287–H1296.
150. **Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, et al.** Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail* 2012;5(1):72–78.
151. **van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T, et al.** Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. *Circ Heart Fail* 2013;6(2):219–226.
152. **Milting H, Ellinghaus P, Seewald M, et al.** Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(6):589–596.
153. **O'Seaghdha CM, Hwang SJ, Ho JE, et al.** Elevated galectin-3 precedes the development of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:1470–1477.
154. **Calvier L, Miana M, Reboul P, et al.** Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(1):67–75.
155. **Stolen CM, Adourian A, Meyer TE, et al.** Plasma galectin-3 and heart failure outcomes in MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy). *J Card Fail* 2014;20(11):793–799.
156. **Lok DJ, Lok SI, Bruggink-André de la Porte PW, et al.** Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2013;102(2):103–110.
157. **de Boer RA, van der Velde AR, Mueller C, et al.** Galectin-3: a modifiable risk factor in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014;28(3):237–246.

158. **Yu L, Ruifrok WP, Meissner M, et al.** Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ Heart Fail* 2013;6(1):107–117.
159. **Calvier L, Martinez-Martinez E2, Miana M, et al.** The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC Heart Fail* 2015;3(1):59–67.
160. **Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, et al.** From Inflammation to Fibrosis- Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities. *Curr Heart Fail Rep* 2017;14(4):235–250.
161. **Coll E, Botey A, Alvarez L, et al.** Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000;36(1):29–34.
162. **Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al.** Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51(3):395–406.
163. **Frlan R, Gobec S.** Inhibitors of cathepsin B. *Curr Med Chem* 2006;13:2309–2327.
164. **Yan S, Sloane BF.** Molecular regulation of human cathepsin B: implication in pathologies. *Biol Chem* 2003;384:845–854.
165. **Xie L, Terrand J, Xu B, et al.** Cystatin C increases in cardiac injury: a role in extracellular matrix protein modulation. *Cardiovasc Res* 2010;87(4):628–635.
166. **Shi GP, Sukhova GK, Grubb A, et al.** Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms. *J Clin Invest* 1999;104(9):1191–1197.

167. **Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, et al.** Cystatin C, a novel measure of renal function, is an independent predictor of cardiac events in patients with heart failure. *J Card Fail* 2005;11(8):595–601.
168. **Tang WH, Van Lente F, Shrestha K, et al.** Impact of myocardial function on cystatin C measurements in chronic systolic heart failure. *J Card Fail* 2008;14(5):394–399.
169. **Manzano-Fernández S, Boronat-Garcia M, Albaladejo-Otón MD, et al.** Complementary prognostic value of cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol* 2009;103(12):1753–1759.
170. **Patel PC, Ayers CR, Murphy SA, et al.** Association of cystatin C with left ventricular structure and function: the Dallas Heart Study. *Circ Heart Fail* 2009;2(2):98–104.
171. **Dupont M, Wu Y, Hazen SL, et al.** Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events. *Circ Heart Fail* 2012;5(5):602–609.
172. **Huerta A, López B, Ravassa S, et al.** Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: potential role of altered collagen metabolism. *J Hypertens* 2016;34(1):130–138.
173. **Liu A, Gao X, Zhang Q, et al.** Cathepsin B inhibition attenuates cardiac dysfunction and remodeling following myocardial infarction by inhibiting the NLRP3 pathway. *Mol Med Rep* 2013;8(2):361–366.
174. **Wu QQ, Xu M, Yuan Y, et al.** Cathepsin B deficiency attenuates cardiac remodeling in response to pressure overload via TNF- α /ASK1/JNK pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;308(9):H1143–H1154.

175. **Feng J, Chen HW1, Pi LJ, et al.** Protective effect of tanshinone IIA against cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats through inhibiting the Cys-C/Wnt signaling pathway. *Oncotarget* 2017;8(6):10161–10170.
176. **Ciccione MM, Cortese F, Gesualdo M, et al.** A novel cardiac bio-marker: ST2: a review. *Molecules* 2013;18:15314–15328.
177. **Trajkovic V, Sweet MJ, Xu D.** T1/ST2--an IL-1 receptor-like modulator of immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15(2-3):87–95.
178. **Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al.** IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23(5):479–490.
179. **Leung BP, Xu D, Culshaw S, et al.** A novel therapy of murine collagen-induced arthritis with soluble T1/ST2. *J Immunol* 2004;173(1):145–150.
180. **Dinarello CA.** An IL-1 family member requires caspase-1 processing and signals through the ST2 receptor. *Immunity* 2005;23(5):461–462.
181. **Kuroiwa K, Arai T, Okazaki H, et al.** Identification of human ST2 protein in the sera of patients with autoimmune diseases. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;284(5):1104–1108.
182. **Tajima S, Oshikawa K, Tominaga S, et al.** The increase in serum soluble ST2 protein upon acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003;124(4):1206–1214.
183. **Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, et al.** Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(2):277–281.

184. **Brunner M, Krenn C, Roth G, et al.** Increased levels of soluble ST2 protein and IgG1 production in patients with sepsis and trauma. *Intensive Care Med* 2004;30(7):1468–1473.
185. **Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, et al.** The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol* 2007;149(2):217–225.
186. **Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, et al.** Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002;106(23):2961–2966.
187. **Meisel C, Bonhagen K, Löhning M, et al.** Regulation and function of T1/ST2 expression on CD4⁺ T cells: induction of type 2 cytokine production by T1/ST2 cross-linking. *J Immunol* 2001;166(5):3143–3150.
188. **Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al.** IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007;117(6):1538–1549.
189. **Kakkar R, Hei H, Dobner S, et al.** Interleukin 33 as a mechanically responsive cytokine secreted by living cells. *J Biol Chem* 2012;287(9):6941–6948.
190. **Cayrol C, Girard JP.** The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(22):9021–9026.
191. **Demyanets S, Kaun C, Pentz R, et al.** Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature. *J Mol Cell Cardiol* 2013;60:16–26.

192. **Seki K, Sanada S, Kudinova AY, et al.** Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ Heart Fail* 2009;2(6):684–691.
193. **Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr.** Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(18):1458–1465.
194. **Ky B, French B, McCloskey K, et al.** High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4(2):180–187.
195. **Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, et al.** Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2014;7:418–426.
196. **Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al.** MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:11514–11519.
197. **Breit SN, Johnen H, Cook AD, et al.** The TGF- β superfamily cytokine, MIC-1/GDF15: a pleiotropic cytokine with roles in inflammation, cancer and metabolism. *Growth Factors* 2011;29:187–195.
198. **Corre J, Hébraud B, Bourin P.** Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? *Stem Cells Transl Med* 2013;2:946–952.
199. **Wiklund FE, Bennet AM, Magnusson PK, et al.** Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality. *Aging Cell* 2010;9(6):1057–1064.
200. **Lindahl B.** The story of growth differentiation factor 15: another piece of the puzzle. *Clin Chem* 2013;59(11):1550–1552.

201. **Xu X, Li Z, Gao W.** Growth differentiation factor 15 in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Biomarkers* 2011;16(6):466–475.
202. **Kempf T, Eden M, Strelau J, et al.** The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 2006;98(3):351–360.
203. **Heger J, Schulz R, Euler G.** Molecular switches under TGF β signalling during progression from cardiac hypertrophy to heart failure. *Br J Pharmacol* 2016;173:3–14.
204. **Heger J, Peters SC, Piper HM, et al.** SMAD-proteins as a molecular switch from hypertrophy to apoptosis induction in adult ventricular cardiomyocytes. *J Cell Physiol* 2009;220:515–523.
205. **Wollert KC, Kempf T.** Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9:337–345.
206. **Kempf T, von Haehling S, Peter T, et al.** Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(11):1054–1060.
207. **Lind L, Wallentin L, Kempf T, et al.** Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *Eur Heart J* 2009;30(19):2346–2353.
208. **Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al.** The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2010;12(12):1309–1316.

209. **Foley PW, Stegemann B, Ng K, et al.** Growth differentiation factor-15 predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2009;30:2749–2757.
210. **Lok DJ, Klip IT, Lok SI, et al.** Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth-differentiation factor-15, high-sensitivity C-reactive protein, galectin-3, and high-sensitivity troponin-T) in patients with advanced chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2013;112:831–837.
211. **Friesen H, Guyda H, Hardy J.** The biosynthesis of human growth hormone and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;31(6):611–624.
212. **Ganong WF.** Physiology of reproduction in women. In: DeCherney AH, Nathan L, Eds. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 9th ed. New York:McGraw-Hill 2003; pp. 130–153.
213. **Jara LJ, Lavalle C, Fraga A, et al.** Prolactin, immunoregulation, and autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1991;20(5):273–284.
214. **Jara LJ, Medina G, Saavedra MA, et al.** Prolactin and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40(1):50–59.
215. **De Bellis A, Bizzarro A, Pivonello R, et al.** Prolactin and autoimmunity. *Pituitary* 2005;8(1):25-30.
216. **Wu H, Devi R, Malarkey WB.** Expression and localization of prolactin messenger ribonucleic acid in the human immune system. *Endocrinology* 1996;137:349–353.
217. **Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR.** Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2002;1:360–364.
218. **Clapp C, Thebault S, Arnold E, et al.** Vasoinhibins: novel inhibitors of ocular angiogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295(4):E772–E778.

219. **Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al.** A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007;128(3):589–600.
220. **Parissis JT, Farmakis D, Fountoulaki K, et al.** Clinical and neurohormonal correlates and prognostic value of serum prolactin levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013;15(10):1122–1130.
221. **Landberg E, Dahlström U, Alehagen U.** Serum prolactin and macroprolactin in heart failure: no relation to established laboratory or clinical parameters. *Ann Clin Biochem.* 2011 Jan;48(Pt 1):51-6.
222. **Limas CJ, Kroupis C, Haidaroglou A, et al.** Hyperprolactinaemia in patients with heart failure: clinical and immunogenetic correlations. *Eur J Clin Invest* 2002;32(2):74–78.
223. **Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al.** Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010;121(13):1465–1473.
224. **Bollen IA, Van Deel ED, Kuster DW, et al.** Peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy: different at heart. *Front Physiol* 2015;5:531.
225. **Oldberg A, Franzén A, Heinegård D.** Cloning and sequence analysis of rat bone sialoprotein (osteopontin) cDNA reveals an Arg-Gly-Asp cell-binding sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83(23): 8819–8823.
226. **Giachelli CM, Schwartz SM, Liaw L.** Molecular and cellular biology of osteopontin Potential role in cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 1995;5(3):88–95.
227. **Graf K, Do YS, Ashizawa N, et al.** Myocardial osteopontin expression is associated with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997;96(9):3063–3071.

228. **Brown LF, Berse B, Van de Water L, et al.** Expression and distribution of osteopontin in human tissues: widespread association with luminal epithelial surfaces. *Mol Biol Cell* 1992;3(10):1169–1180.
229. **Harter LV, Hruska KA, Duncan RL.** Human osteoblast-like cells respond to mechanical strain with increased bone matrix protein production independent of hormonal regulation. *Endocrinology* 1995;136(2):528–535.
230. **Ashizawa N, Graf K, Do YS, et al.** Osteopontin is produced by rat cardiac fibroblasts and mediates A(II)-induced DNA synthesis and collagen gel contraction. *J Clin Invest* 1996;98(10):2218–2227.
231. **Chen Y, Bal BS, Gorski JP.** Calcium and collagen binding properties of osteopontin, bone sialoprotein, and bone acidic glycoprotein-75 from bone. *J Biol Chem* 1992;267(34):24871 – 24878.
232. **Trueblood NA, Xie Z, Communal C, et al.** Exaggerated left ventricular dilation and reduced collagen deposition after myocardial infarction in mice lacking osteopontin. *Circ Res* 2001;88(10):1080–1087.
233. **Krishnamurthy P1, Peterson JT, Subramanian V, et al.** Inhibition of matrix metalloproteinases improves left ventricular function in mice lacking osteopontin after myocardial infarction. *Mol Cell Biochem* 2009;322(1-2):53–62.
234. **Stawowy P, Blaschke F, Pfautsch P, et al.** Increased myocardial expression of osteopontin in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4(2):139–146.
235. **Swynghedauw B.** Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999;79:215 – 262.
236. **Rosenberg M, Zugck C, Nelles M, et al.** Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008;1(1):43–49.

237. **Dalal S, Zha Q, Daniels CR, et al.** Osteopontin stimulates apoptosis in adult cardiac myocytes via the involvement of CD44 receptors, mitochondrial death pathway, and endoplasmic reticulum stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306(8):H1182 – H1191.
238. **Zhao H, Wang W, Zhang J, et al.** Inhibition of osteopontin reduce the cardiac myofibrosis in dilated cardiomyopathy via focal adhesion kinase mediated signaling pathway. *Am J Transl Res* 2016;8(9):3645–3655.
239. **Schipper ME, Scheenstra MR, van Kuik J, et al.** Osteopontin: a potential biomarker for heart failure and reverse remodeling after left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(7):805–810.
240. **Finkel MS1, Oddis CV, Jacob TD, et al.** Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;257(5068):387–389.
241. **Arstall MA, Sawyer DB, Fukazawa R, et al.** Cytokine-mediated apoptosis in cardiac myocytes: the role of inducible nitric oxide synthase induction and peroxynitrite generation. *Circ Res* 1999;85(9):829–840.
242. **Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, et al.** Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993;92(5):2303 – 2312.
243. **Van Tassell BW, Toldo S, Mezzaroma E, et al.** Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation* 2013;128(17):1910 – 1923.
244. **Dinarello CA.** Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family *Ann Rev Immunol* 2009;27:519–550.
245. **Dinarello CA.** Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87(6):2095–2147.

246. **Dinarello CA.** Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 2011;117(14):3720–3732.
247. **Francis SE, Holden H, Holt CM, et al.** Interleukin-1 in myocardium and coronary arteries of patients with dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30(2):215–223.
248. **Vanderheyden M, Paulus WJ, Voss M, et al.** Myocardial cytokine gene expression is higher in aortic stenosis than in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2005;91(7):926–931.
249. **Birks EJ, Latif N, Owen V, et al.** Quantitative myocardial cytokine expression and activation of the apoptotic pathway in patients who require left ventricular assist devices. *Circulation* 2001;104(12 Suppl 1):I233–I240.
250. **Shinde AV, Frangogiannis NG.** Fibroblasts in myocardial infarction: a role in inflammation and repair. *J Mol Cell Cardiol* 2014;70:74–82.
251. **Testa M, Yeh M, Lee P, et al.** Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(4):964–971.
252. **Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al.** Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001;103(16):2055–2059.
253. **Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al.** Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109(13):1594–1602.
254. **Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, et al.** Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis:

- A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):927–934.
255. **Furst DE.** Anakinra: review of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004;26(12):1960–1975.
256. **Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M, et al.** Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2008;117(20):2662–2669.
257. **Van Tassell BW, Arena RA, Toldo S, et al.** Enhanced interleukin-1 activity contributes to exercise intolerance in patients with systolic heart failure. *PLoS One* 2012;7(3):e33438.
258. **Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, et al.** Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot study). *Am J Cardiol* 2010;105(10):1371–1377.
259. **Van Tassell BW, Arena R, Biondi-Zoccai G, et al.** Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *Am J Cardiol* 2014;113(2):321–327.
260. **Van Tassell BW, Canada J, Carbone S, et al.** Interleukin-1 Blockade in Recently Decompensated Systolic Heart Failure: Results From REDHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial). *Circ Heart Fail* 2017;10(11). pii: e004373.
261. **Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al.** Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377(12):1119–1131.

262. **Gauldie J, Richards C, Northemann W, et al.** IFN beta 2/BSF2/IL-6 is the monocyte-derived HSF that regulates receptor-specific acute phase gene regulation in hepatocytes. *Ann N Y Acad Sci* 1989;557:46–58.
263. **Araújo JP1, Lourenço P, Azevedo A, et al.** Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review. *J Card Fail* 2009;15(3):256–266.
264. **Verma S1, Li SH, Badiwala MV, et al.** Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105(16):1890–1896.
265. **Ballou SP, Lozanski G.** Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992;4(5):361–368.
266. **Verma S, Wang CH, Li SH, et al.** A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106(8):913–919.
267. **Wolbink GJ, Brouwer MC, Buysmann S, et al.** CRP-mediated activation of complement in vivo: assessment by measuring circulating complement-C-reactive protein complexes. *J Immunol* 1996;157(1):473–479.
268. **D'Amore PJ.** Evolution of C-reactive protein as a cardiac risk factor. *Lab Med* 2005;36:234e8.
269. **Kimberly MM, Vesper HW, Caudill SP, et al.** Standardization of immunoassays for measurement of high-sensitivity C-reactive protein. Phase I: evaluation of secondary reference materials. *Clin Chem* 2003;49(4):611–616.
270. **Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al.** Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107(11):1486–1491.

271. **Choi EY, Yan RT, Fernandes VR, et al.** High-sensitivity C-reactive protein as an independent predictor of progressive myocardial functional deterioration: the multiethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J* 2012;164(2):251–258.
272. **Boulogne M, Sadoune M, Launay JM, et al.** Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol* 2017;226:53–59.
273. **Anand IS, Latini R, Florea VG, et al.** C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005;112(10):1428–1434.
274. **Mueller C, Laule-Kilian K, Christ A, et al.** Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. *Am Heart J* 2006;151(4):845–850.
275. **Yin WH, Chen JW, Jen HL, et al.** Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am Heart J* 2004;147(5):931–938.
276. **Kalogeropoulos AP, Tang WH, Hsu A, et al.** High-sensitivity C-reactive protein in acute heart failure: insights from the ASCEND-HF trial. *J Card Fail* 2014;20(5):319–326.
277. **Pereira J, Ribeiro A, Ferreira-Coimbra J, et al.** Is there a C-reactive protein value beyond which one should consider infection as the cause of acute heart failure? *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18(1):40.
278. **Michowitz Y, Arbel Y, Wexler D, et al.** Predictive value of high sensitivity CRP in patients with diastolic heart failure. *Int J Cardiol* 2008;125(3):347–351.
279. **Tromp J, Khan MA, Klip IT, et al.** Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* 2017;6(4).pii:e003989
280. **Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al.** Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and

- fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2012;126(23):2739–2748.
281. **Rostagno C, Gensini GF.** Six minute walk test: a simple and useful test to evaluate functional capacity in patients with heart failure. *Intern Emerg Med* 2008;3(3):205–212.
282. **Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al.** The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985;132(8):919–923.
283. **Riley M, McParland J, Stanford CF, et al.** Oxygen consumption during corridor walk testing in chronic cardiac failure. *Eur Heart J* 1992;13(6):789–793.
284. **Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, et al.** Assessment of oxygen uptake during the 6-minute walking test in patients with heart failure: preliminary experience with a portable device. *Am Heart J* 1997;134:203–206.
285. **Solway S, Brooks D, Lacasse Y, et al.** A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001;119(1):256–270.
286. **Opasich C, Pinna GD, Mazza A, et al.** Reproducibility of the six-minute walking test in patients with chronic congestive heart failure: practical implications. *Am J Cardiol* 1998;81(12):1497–1500.
287. **Rostagno C, Galanti G, Comeglio M, et al.** Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000;2(3):273–280.
288. **Zugck C, Krüger C, Dürr S, et al.** Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J* 2000;21(7):540–549.

289. **Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, et al.** The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature. *Eur J Heart Fail* 2004;6(6):687–691.
290. **Enright PL, Sherrill DL.** Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1384–1387.
291. **Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al.** Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 1993;270(14):1702–1707.
292. **Roul G, Germain P, Bareiss P.** Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? *Am Heart J* 1998;136(3):449–457.
293. **Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, et al.** Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail* 2003;5(3):247–252.
294. **Lucas C, Stevenson LW, Johnson W, et al.** The 6-min walk and peak oxygen consumption in advanced heart failure: aerobic capacity and survival. *Am Heart J* 1999;138:618–624.
295. **Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, et al.** Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007;9:684–694.
296. **Fishbein DP, Hellkamp AS, Mark DB, et al.** Use of the 6-min walk distance to identify variations in treatment benefits from implantable cardioverter-defibrillator and

- amiodarone: results from the SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2014;63(23):2560–2568.
297. **Mant J, Doust J, Roalfe A, et al.** Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13(32):1–207, iii.
298. **Davie AP, Francis CM, Love MP, et al.** Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996;312:222.
299. **Murkofsky RL, Dangas G, Diamond JA, et al.** A prolonged QRS duration on surface electrocardiogram is a specific indicator of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(2):476–482.
300. **Ferrans VJ, Massumi RA, Shugoll GI, et al.** Ultrasound studies of myocardial biopsies in 45 patients with obstructive or congestive cardiomyopathy. In: Brink A, Bajusz S, eds. *Recent Advances in Studies of Cardiac Structure and Metabolism, Cardiomyopathies*. New York: University Park Press, Vol. 2. 1973:231–272.
301. **Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al.** Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:398–405.
302. **Bruch C, Stypmann J, Grude M, et al.** Left bundle branch block in chronic heart failure-impact on diastolic function, filling pressures, and B-type natriuretic peptide levels. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:95–101.
303. **Hummel SL, Skorcz S, Koelling TM.** Prolonged electrocardiogram QRS duration independently predicts long-term mortality in patients hospitalized for heart failure with preserved systolic function. *J Card Fail* 2009;15(7):553–560.

304. **Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al.** Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873–880.
305. **Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.** Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
306. **Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al.** The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
307. **Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al.** Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–2395.
308. **Goldenberg I, Kutlyifa V, Klein HU, et al.** Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;370:1694–1701.
309. **Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al.** Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–1338.
310. **Linde C, Gold MR, Abraham WT, et al.** Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J* 2013;34:2592–2599.
311. **Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al.** An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:3547–3556.
312. **Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al.** Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369:1395–1405.

313. **Rector TS, Kubo SH, Cohn JN.** Patients' self-assessment of their congestive heart failure: II. Content, reliability and validity of a new measure-the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Heart Failure* 1987;3:198–209.
314. **Parajón T, Lupón J, González B, et al.** Use of the Minnesota Living With Heart Failure Quality of Life Questionnaire in Spain. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:155–160.
315. **Alla F, Briançon S, Guillemin F, et al.** Self-rating of quality of life provides additional prognostic information in heart failure. Insights into the EPICAL study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:337–343.
316. **Hülsmann M, Berger R, Sturm B, et al.** Prediction of outcome by neurohumoral activation, the six-minute walk test and the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire in an outpatient cohort with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2002;23:886–891.
317. **Wu JR, Lennie TA, Frazier SK, et al.** Health-Related Quality of Life, Functional Status, and Cardiac Event-Free Survival in Patients With Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs* 2016;31:236–244.
318. **Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Pascual CR, et al.** Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005;165:1274–1279.
319. **Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB.** The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:580–592.
320. **Vaccarino V, Kasl SV, Abramson J, et al.** Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:199–205.

321. **Stanek EJ, Oates MB, McGhan WF, et al.** Preferences for treatment outcomes in patients with heart failure: symptoms versus survival. *J Card Fail.* 2000;6:225–232.
322. **Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, et al.** Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1016–1024.
323. **Karayannis G, Kitsios G, Kotidis H, et al.** Left atrial remodelling contributes to the progression of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction to chronic symptomatic heart failure. *Heart Fail Rev* 2008;13:91–98.
324. **Anderson RH, Becker AE** (1992) *The heart*, vol 1. Gower Medical Publishing, London, pp 31–32.
325. **Seward JB, Hebl VB.** Left atrial anatomy and physiology: echo/Doppler assessment. *Curr Opin Cardiol* 2014;29:403–407.
326. **Santos AB, Kraigher-Krainer E, Gupta DK, et al.** Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1096–1103.
327. **Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, et al.** Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D100–D108.
328. **Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, et al.** Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2015;8:295–303.
329. **Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, et al.** Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976;53:273–279.
330. **Satoh T, Zipes DP.** Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:833–842.

331. **Schotten U, Greiser M, Benke D, et al.** Atrial fibrillation-induced atrial contractile dysfunction: a tachycardiomyopathy of a different sort. *Cardiovasc Res* 2002;53:192–201.
332. **Tripodskiadis F, Moysakis I, Hadjinikolaou L, et al.** Left atrial systolic function is depressed in idiopathic and preserved in ischemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Clin Invest* 1999;29:905–912.
333. **Ohtani K, Yutani C, Nagata S, et al.** High prevalence of atrial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1162–1169.
334. **Moysakis I, Papadopoulos DP, Kelepeshis G, et al.** Left atrial systolic reserve in idiopathic vs. ischaemic-dilated cardiomyopathy. *Eur J Clin Invest* 2005;35:355–361.
335. **Bristow MR.** Why does the myocardium fail? Insights from basic science. *Lancet* 1998;352 Suppl 1:SI8–14.
336. **D'Andrea A, Caso P, Romano S, et al.** Different effects of cardiac resynchronization therapy on left atrial function in patients with either idiopathic or ischaemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle strain study. *Eur Heart J* 2007;28:2738–2748.
337. **Vyas H, Jackson K, Chenzbraun A.** Switching to volumetric left atrial measurements: impact on routine echocardiographic practice. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:107–111.
338. **Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al.** Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1–39.e14.

339. **Jenkins C, Bricknell K, Marwick TH.** Use of real-time three-dimensional echocardiography to measure left atrial volume: Comparison with other echocardiographic techniques. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:991–997.
340. **Maceira AM, Cosin-Sales J, Roughton M, et al.** Reference left atrial dimensions and volumes by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:65.
341. **Rodevand O, Bjornerheim R, Ljosland M, et al.** Left atrial volumes assessed by three- and two-dimensional echocardiography compared to MRI estimates. *Int J Cardiovasc Imaging* 1999;15:397–410.
342. **Stojanovska J, Cronin P, Patel S, et al.** Reference Normal Absolute and Indexed Values From ECG-Gated MDCT: Left Atrial Volume, Function, and Diameter. *Am J Roentgenol* 2011;197:631–637.
343. **Ujino K, Barnes ME, Cha SS, et al.** Two-dimensional echocardiographic methods for assessment of left atrial volume. *Am J Cardiol* 2006;98:1185–1188.
344. **Mor-Avi V, Yodwut C, Jenkins C, et al.** Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:769–777.
345. **Habibi M, Chahal H, Opdahl A, et al.** Association of CMR-measured LA function with heart failure development: results from the MESA study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:570–579.
346. **Quinones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, et al.** Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 2000;35:1237–1244.

347. **Rossi A, Temporelli PL, Quintana M, et al.** MeRGE Heart Failure Collaborators. Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: An individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeRGE Heart Failure). *Eur J Heart Fail* 2009;11:929–936.
348. **Osranek M, Bursi F, Bailey KR, et al.** Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. *Eur Heart J* 2005;26:2556–2561.
349. **Meris A, Amigoni M, Uno H, et al.** Left atrial remodelling in patients with myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: the VALIANT Echo study. *Eur Heart J* 2009;30:56–65.
350. **Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, et al.** Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1799–1808.
351. **Alfakih K, Reid S, Jones T, et al.** Assessment of ventricular function and mass by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2004;14:1813–1822.
352. **Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, et al.** The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:736–742.
353. **Toma M, Ezekowitz JA, Bakal JA, et al.** The relationship between left ventricular ejection fraction and mortality in patients with acute heart failure: insights from the ASCEND-HF Trial. *Eur J Heart Fail* 2014;16:334–341.
354. **Wilcox JE, Fonarow GC, Yancy CW, et al.** Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure: findings from IMPROVE HF. *Am Heart J* 2012;163(1):49–56.e2.

355. **Zhang Y, Guallar E, Blasco-Colmenares E, et al.** Changes in Follow-Up Left Ventricular Ejection Fraction Associated With Outcomes in Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator and Cardiac Resynchronization Therapy Device Recipients. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:524–531.
356. **Breathett K, Allen LA, Udelson J, et al.** Changes in Left Ventricular Ejection Fraction Predict Survival and Hospitalization in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2016;9(10).pii:e002962.
357. **Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, et al.** Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:538–543.
358. **Izumo M, Suzuki K, Moonen M, et al.** Changes in mitral regurgitation and left ventricular geometry during exercise affect exercise capacity in patients with systolic heart failure. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:54–60.
359. **Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al.** European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:307–332.
360. **Matsumura Y, Fukuda S, Tran H, et al.** Geometry of the proximal isovelocity surface area in mitral regurgitation by 3-dimensional color Doppler echocardiography: difference between functional mitral regurgitation and prolapse regurgitation. *Am Heart J* 2008;155:231–238.
361. **Song JM, Kim MJ, Kim YJ, et al.** Three-dimensional characteristics of functional mitral regurgitation in patients with severe left ventricular dysfunction: a real-time three-dimensional colour Doppler echocardiography study. *Heart* 2008;94:590–596.

362. **Recusani F, Bargiggia GS, Yoganathan AP, et al.** A new method for quantification of regurgitant flow rate using color Doppler flow imaging of the flow convergence region proximal to a discrete orifice. An in vitro study. *Circulation* 1991;83:594–604.
363. **Rossi A, Dujardin KS, Bailey KR, et al.** Rapid estimation of regurgitant volume by the proximal isovelocity surface area method in mitral regurgitation: Can continuous-wave Doppler echocardiography be omitted? *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:138–148.
364. **Kahlert P, Plicht B, Schenk IM, et al.** Direct assessment of size and shape of noncircular vena contracta area in functional versus organic mitral regurgitation using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:912–921.
365. **Shanks M, Siebelink HM, Delgado V, et al.** Quantitative assessment of mitral regurgitation: comparison between three-dimensional transesophageal echocardiography and magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:694–700.
366. **Hyodo E, Iwata S, Tugcu A, et al.** Direct measurement of multiple vena contracta areas for assessing the severity of mitral regurgitation using 3D TEE. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:669–676.
367. **Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, et al.** Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:538–543.
368. **Rossi A, Dini FL, Faggiano P, et al.** Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2011;97:1675–1680.

369. **Bursi F, Barbieri A, Grigioni F, et al.** Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure: a long-term outcome study. *Eur J Heart Fail* 2010;12:382–388.
370. **Kajimoto K, Sato N, Takano T, et al.** Functional mitral regurgitation at discharge and outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure with a preserved or reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1051–1059.
371. **De la Espriella R, Santas E, Miñana G, et al.** Functional Mitral Regurgitation Predicts Short-Term Adverse Events in Patients With Acute Heart Failure and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2017;120:1344–1348.
372. **Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, et al.** Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2191–2201.
373. **Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, et al.** Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:381–387.
374. **Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al.** 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739–2791.
375. **Taramasso M, Denti P, Buzzatti N, et al.** Mitraclip therapy and surgical mitral repair in patients with moderate to severe left ventricular failure causing functional mitral regurgitation: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:920–926.
376. **Conradi L, Seiffert M, Treede H, et al.** Towards an integrated approach to mitral valve disease: implementation of an interventional mitral valve programme and its impact on surgical activity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:324–328.

377. **Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, et al.** for the PERMIT-CARE Investigators. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2183–2189.
378. **Asgar AW, Mack MJ, Stone GW.** Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1231–1248.
379. **Breithardt G, Breithardt OA.** Left bundle branch block, an old-new entity. *J Cardiovasc Transl Res* 2012;5:107–116.
380. **Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS.** Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2011;107:927–934.
381. **Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al.** Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450–458.
382. **Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al.** Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713.
383. **Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al.** Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107–133.
384. **Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al.** Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608–2616.

385. **Hanley JA, McNeil BJ.** A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839-843.
386. **Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM.** A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:210–218.
387. **Zivlas C, Triposkiadis F, Psarras S, et al.** Left atrial volume index in patients with heart failure and severely impaired left ventricular systolic function: the role of established echocardiographic parameters, circulating cystatin C and galectin-3. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017;11:283–295.
388. **C. Zivlas, F. Triposkiadis, S. Psarras, et al.** Determinants of inter- and intra-ventricular dyssynchrony, as assessed by QRS duration on surface electrocardiogram, in heart failure patients with severely impaired systolic function. *European Heart Journal Supplements* (2017) 18 (Supplement 3),iii323.
389. **Johnston DE.** Special considerations in interpreting liver function tests. *Am Fam Physician* 1999;59:2223–2230.
390. **Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al., the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators.** The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
391. **Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, et al.** Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998;97:1453–1460.
392. **Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al.** The epidemiology of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208–225.

393. **Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, et al.** Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: Association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ Heart Fail* 2013;6:1172–1179.
394. **Douglas PS.** The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1206–1207.
395. **Verheule S, Wilson E, Everett T IV, et al.** Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation* 2003;107:2615–2622.
396. **Braunwald E and Awe WC.** The syndrome of severe mitral regurgitation with normal left atrial pressure. *Circulation* 1963;27:29–35.
397. **Le Bihan DC, Della Togna DJ, Barretto RB, et al.** Early improvement in left atrial remodeling and function after mitral valve repair or replacement in organic symptomatic mitral regurgitation assessed by three-dimensional echocardiography. *Echocardiography* 2015;32:1122–1130.
398. **Magne J, Lancellotti P, Piérard LA.** Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation* 2010;122:33–41.
399. **Harvey RM, Enson Y, Ferrer MI.** A reconsideration of the origins of pulmonary hypertension. *Chest* 1971;59:82–94.
400. **Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, et al.** The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013;41:217–223.
401. **Fadel BM, Ellahham S, Ringel MD, et al.** Hyperthyroid heart disease. *Clin Cardiol* 2000;23:402–408.
402. **Sawin CT.** Subclinical hyperthyroidism and atrial fibrillation. *Thyroid* 2002;12:501–503.

403. **Osborn LA, Skipper B, Arellano I, et al.** Results of resting and ambulatory electrocardiograms in patients with hypothyroidism and after return to euthyroid status. *Heart Dis* 1999;1:8–11.
404. **Tribulova N, Knezl V, Shainberg A, et al.** Thyroid hormones and cardiac arrhythmias. *Vascul Pharmacol* 2010;52:102–112.
405. **Owecki M, Michalak A, Nikisch E, et al.** Prolonged ventricular repolarization measured by corrected QT interval (QTc) in subclinical hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 2006;38:44–47.
406. **van Noord C, van der Deure WM, Sturkenboom MC, et al.** High free thyroxine levels are associated with QTc prolongation in males. *J Endocrinol* 2008;198:253–260.
407. **Dorr M, Ruppert J, Robinson DM, et al.** The relation of thyroid function and ventricular repolarization: decreased serum thyrotropin levels are associated with short rate-adjusted QT intervals. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4938–4942.
408. **Colzani RM, Emdin M, Conforti F, et al.** Hyperthyroidism is associated with lengthening of ventricular repolarization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:27–32.
409. **Guntekin U, Gunes Y, Tuncer M, et al.** QTc dispersion in hyperthyroidism and its association with pulmonary hypertension. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:494–499.
410. **Zhang Y, Post WS, Cheng A, et al.** Thyroid hormones and electrocardiographic parameters: findings from the third national health and nutrition examination survey. *PLoS One* 2013;8:e59489.
411. **Burstein B, Nattel S.** Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51:802–809.
412. **Chen WJ, Lin KH, Lee YS.** Molecular characterization of myocardial fibrosis during hypothyroidism: evidence for negative regulation of the pro- α 1(I) collagen gene

- expression by thyroid hormone receptor. *Molecular and cellular endocrinology* 2000;162:45–55.
413. **Stewart RA, Young AA, Anderson C, et al.** Relationship between QRS duration and left ventricular mass and volume in patients at high cardiovascular risk. *Heart* 2011;97:1766–1770.
414. **Wiegerinck R, Verkerk A, Belterman C, et al.** Larger cell size in rabbits with heart failure increases myocardial conduction velocity and QRS duration. *Circulation* 2006;113:806–813.
415. **Lund LH, Jurga J, Edner M, et al.** Prevalence, correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2013;34:529–539.
416. **Zhong C, Chang H, Wu Y, et al.** Up-regulated Cx43 phosphorylation at Ser368 prolongs QRS duration in myocarditis. *J Cell Mol Med* 2018;22:3537–3547.
417. **Wojtczak-Soska K, Pietrucha T, Sakowicz A, et al.** Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors. *Arch Med Sci* 2013;9:21–26.
418. **Szewieczek J, Gašior Z, Duława J, et al.** ECG low QRS voltage and wide QRS complex predictive of centenarian 360-day mortality. *Age (Dordr)* 2016 ;38(2):44.
419. **Cetin M, Kocaman SA, Canga A, et al.** The independent relationship between systemic inflammation and fragmented QRS complexes in patients with stable angina pectoris. *Kardiol Pol* 2012;70:668–675.
420. **Sunman H, Canpolat U, Yorgun H, et al.** Association between reverse electrical remodeling and cardiac fibrosis markers in patients with cardiac resynchronization therapy. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:84–91.

421. **Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, et al.** Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:222–231.
422. **Demissei BG, Valente MA, Cleland JG, et al.** Optimizing clinical use of biomarkers in high-risk acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2016;18:269–280.
423. **Demissei BG, Cotter G, Prescott MF, et al.** A multimarker multi-time point-based risk stratification strategy in acute heart failure: results from the RELAX-AHF trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1001–1010.
424. **Simon MA, Primack BA, Teuteberg J, et al.** Left ventricular remodeling and myocardial recovery on mechanical circulatory support. *J Card Fail* 2010;16:99–105.
425. **McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, et al.** Clinical and demographic predictors of outcomes in recent onset dilated cardiomyopathy: results of the IMAC (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy)-2 study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1112–1118.
426. **Naqvi TZ, Goel RK, Forrester JS, et al.** Usefulness of left ventricular mass in predicting recovery of left ventricular systolic function in patients with symptomatic idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85:624–629.
427. **Mueller T, Leitner I, Egger M, et al.** Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases. *Clin Chim Acta* 2015;445:155–160.
428. **Tang WH, Shrestha K, Shao Z, et al.** Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. *Am J Cardiol* 2011;108:385–390.
429. **Nair V, Robinson-Cohen C, Smith MR, et al.** Growth Differentiation Factor-15 and Risk of CKD Progression. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2233–2240.

430. **Keller AM, Gopal AS, King DL.** Left and right atrial volume by freehand three-dimensional echocardiography: in vivo validation using magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr* 2000;1:55–65.
431. **Whitlock M, Garg A, Gelow J, et al.** Comparison of left and right atrial volume by echocardiography versus cardiac magnetic resonance imaging using the area-length method. *Am J Cardiol* 2010;106:1345–1350.
432. **Gopal AS, Schnellbaecher MJ, Shen Z, et al.** Freehand three-dimensional echocardiography for determination of left ventricular volume and mass in patients with abnormal ventricles: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:853–861.
433. **Zivlas C, Triposkiadis F, Psarras S, et al.** Cystatin C and galectin-3 as therapeutic targets in heart failure. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2018;12:233–235.
434. **Kakkar R, Lee RT.** The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:827–840.
435. **Adela R, Banerjee SK.** GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *J Diabetes Res* 2015;2015:490842.