Katestatin i solubilni ST2 u bolesnika s akutnim pogoršanjem zatajivanja srca

Borovac, Josip Anđelo

Doctoral thesis / Disertacija

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:342817

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

JOSIP ANĐELO BOROVAC, dr. med.

KATESTATIN I SOLUBILNI ST2 U BOLESNIKA S AKUTNIM POGORŠANJEM ZATAJIVANJA SRCA

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2020.

Ova doktorska disertacija izrađena je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Split te pri Zavodu za medicinsku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Split i Katedre za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Voditelj rada: Doc. dr. sc. Joško Božić, dr. med.

Ovom prilikom želim se zahvaliti svom dragom prijatelju i mentoru doc. dr. sc. Jošku Božiću radi neumornog poticanja moje istraživačke kreativnosti i svesrdne pomoći pri svakom koraku tog puta.

Veliku zahvalnost dugujem doc. dr. sc. Duški Glavaš na iskrenom prijateljstvu, nesebičnoj potpori, uvijek veselom raspoloženju, druženju na kongresima i korisnim savjetima.

*Zahvaljujem se svojim kolegicama, dr. Zori Sušilović Grabova**c**, na izvođenju ehokardiografskih pregleda te doc. dr. sc. Danieli Šupe Domić na strpljivoj i minucioznoj laboratorijskoj obradi uzoraka prikupljenih u istraživanju.*

Zahvaljujem se gospođi Juliji Pušić, dipl. iur. iz Ureda za poslijediplomske studije Medicinskog fakulteta u Splitu na ljubaznoj i ekspeditivnoj pomoći te pravovremenoj koordinaciji svih faza ovoga doktorata.

Velika hvala medicinskoj sestri Snježani Šakić te svim kolegama liječnicima, medicinskim sestrama te medicinskim tehničarima zaposlenima na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Split koji su uvijek bili spremni pomoći za vrijeme provođenja ovog istraživanja.

Na kraju, osobitu zahvalnost iskazujem svojoj obitelji, roditeljima, bratu i sestri, a posebno mojoj supruzi Ivi i kćerki Pauli koje su trpjele brojne trenutke moga odsustva da bi se prikazani rezultati postigli te da bi ova disertacija konačno ugledala svjetlo dana.

SADRŽAJ

1. UVOD……..……..... 1

1.1. Definicije, klinička podjela zatajivanja srca, fenotipovi zatajivanja srca..... 2

1.2. Epidemiologija i ishodi u zatajivanju srca..... 8

1.3. Etiologija zatajivanja srca, komorbiditeti i precipitirajući čimbenici..... 13

1.4. Patofiziologija i klinička slika zatajivanja srca..... 19

1.5. Mehanizmi neurohumoralne aktivacije u zatajivanju srca..... 26

1.6. Dijagnostička obrada bolesnika sa zatajivanjem srca..... 35

1.7. Liječenje bolesnika sa zatajivanjem srca..... 39

1.8. Katestatin i solubilni supresor tumorigeneze 2 (sST2)..... 48

1.8.1. Katestatin (CST)..... 48

1.8.2. Solubilni supresor tumorigeneze 2 (sST2)..... 58

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA..... 66

3. ISPITANICI I POSTUPCI..... 69

3.1. Ispitanici ……..……..……..…..... 70

3.2. Definicije …….....……..……..…..... 73

3.3. Postupci.....……..……..... 76

3.3.1. Klinički pregled i antropometrijska mjerenja..... 76

3.3.2. Ultrazvučni pregled srca..... 77

3.3.3. Uzorkovanje krvi i laboratorijske analize..... 83

3.3.4. Određivanje serumskih koncentracija katestatina i sST2 84

3.4. Statistički postupci..... 85

4. REZULTATI ……..... 87

4.1. Osnovne antropometrijske, kliničke i laboratorijske karakteristike ispitanika..... 88

4.2. Ultrazvučni parametri srca..... 99

4.3. Katestatin..... 108

4.4. Solubilni supresor tumorigeneze 2..... 115

4.5. Međusobna povezanost serumskih koncentracija katestatina i sST2..... 121

4.6. Serumske koncentracije katestatina i solubilnog sST2 u odnosu na ozljedu miokarda definiranu laboratorijskom cut-off vrijednosti troponina..... 122

5. RASPRAVA ……..... 124

6. ZAKLJUČCI ……..... 137

7. SAŽETAK ……..... 140

8. SUMMARY…….....……..... 143

9. POPIS LITERATURE……..... 146

10. ŽIVOTOPIS ……....……..... 187

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACC	Američki kolegij kardiologije (engl. *American College of Cardiology*)
AHA	Američko društvo za srce (engl. *American Heart Association*)
AKS	akutni koronarni sindrom
ASE	Američko ehokardiografsko društvo (engl. *American Society of Echocardiography*)
CABG	aortokoronarno premoštenje (engl. *Coronary Artery Bypass Graft*)
ChgA	kromogranin A
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP	C-reaktivni protein
CST	katestatin
EACVI	Europsko udruženje za kardiovaskularne slikovne metode (engl. *European Association of Cardiovascular Imaging*)
ECLIA	elektrokemiluminiscencija (engl. *Electrochemiluminescence Immunoassay Analyzer*)
eGFR	procijenjena glomerularna filtracija (engl. *Estimated Glomerular Filtration Rate*)
EKG	elektrokardiogram
ELISA	dvostruki enzim-imunoadsorpcijski test (engl. *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*)
ESC	Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*)
FWS	longitudinalna deformacija slobodnog zida (engl. *Free Wall Strain*)
GLS	globalna longitudinalna deformacija miokarda (engl. *Global Longitudinal Strain*)
GUK	glukoza
HbA1c	glikirani hemoglobin A1c

HDL	lipoprotein visoke gustoće (engl. *High Density Lipoprotein*)
HFmrEF	srčano zatajivanje s graničnom ejekcijskom frakcijom
HFpEF	srčano zatajivanje s očuvanom ejekcijskom frakcijom
HFrEF	srčano zatajivanje sa sniženom ejekcijskom frakcijom
hs-cTnI	visokoosjetljivi srčani troponin I (engl. *high-sensitivity cardiac Troponin I*)
IBS	ishemijska bolest srca (engl. *Ischaemic Heart Disease*, IHD)
IL-33	interleukin-33 (alarmin)
ITM	indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI)
KVB	kardiovaskularna bolest (engl. *Cardiovascular Disease*, CVD)
LDL	lipoprotein niske gustoće (engl. *Low Density Lipoprotein*)
LVEF	ejekcijska frakcija lijeve klijetke (engl. *Left Ventricular Ejection Fraction*)
NT-proBNP	NT-pro terminalni dio moždanog natriuretskog peptida
NYHA	Udruženje za srce New Yorka (engl. *New York Heart Association*)
PCI	perkutana koronarna intervencija (engl. *Percutaneous Coronary Intervention*)
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteron sustav
SMV	srčani minutni volumen
sST2	solubilni supresor tumorigeneze 2 (engl. *Soluble Suppression of Tumorigenicity 2*)
SŽS	simpatički živčani sustav
TTE	transtorakalna ehokardiografija
WHR	omjer struka i bokova (engl. *Waist-to-Hip Ratio*)
ZS	zatajivanje srca

1. UVOD

1.1. Definicije, klinička podjela zatajivanja srca, fenotipovi zatajivanja srca

Zatajivanje srca (ZS) je vjerojatno najintrigantniji, a ujedno i najveći izazov moderne kardiologije. Još je Rudolf Virchow u svojoj seminalnoj publikaciji *„Die Cellularpathologie“* iz sredine 19. stoljeća definirao nevalvularnu bolest srca kao *„kronični miokarditis“* jer je u histopatološkim sekcijama srčanog tkiva uočavao znakove upale i patološkog remodeliranja.

Na početku je važno istaknuti da postoji više različitih definicija i taksonomija zatajivanja srca koje su se mijenjale i nadopunjavale tijekom vremena ovisno o novim spoznajama, a svaka nudi jedinstvenu perspektivu o ovoj problematici. Eugene Braunwald, „otac“ moderne kardiologije, definira ZS kao kompleksan klinički sindrom koji nastaje kao posljedica strukturnog i/ili funkcionalnog poremećaja miokarda zbog kojeg je onemogućeno normalno punjenje i/ili pražnjenje krvi iz klijetki za vrijeme srčanog ciklusa što rezultira time da se ne mogu zadovoljiti metaboličke potrebe tkiva (1, 2). Nešto preciznija i sveobuhvatnija je trenutačna važeća definicija Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) koja ZS definira kao klinički sindrom kojeg karakteriziraju tipični simptomi (npr. subjektivni nedostatak zraka-dispneja, edemi gležnjeva i umor) i/ili znakovi ZS-a (npr. povišeni jugularni venski tlak, auskultacijski čujne krepitacije nad plućima i periferni edemi) koji su uzrokovani strukturnim i/ili funkcionalnim abnormalnostima srca koje rezultiraju smanjenim srčanim minutnim volumenom i/ili povišenim intrakardijalnim tlakovima punjenja srca u mirovanju ili tijekom napora (3).

Važna podjela ZS-a se odnosi na način i brzinu kliničke prezentacije. Tako se ZS može javiti kao nagli i brzi ili postupni nastanak znakova i simptoma koji zahtijevaju hitno bolničko liječenje. U osobe bez prethodno poznate srčane bolesti riječ je o tzv. *de novo* ili akutnom ZS (4). S druge strane, epizoda akutnog ZS-a, odnosno akutnog pogoršanja kroničnog ZS-a, može se dogoditi kod bolesnika koji već neko vrijeme (a koje nije točno definiranog trajanja) boluje od ZS-a. Ta forma ZS-a ima svoj inherentni progresivni tijek obilježen učestalim periodima pogoršanja koja zahtijevaju hospitalizaciju i liječničku intervenciju. Upravo je ta populacija bolesnika sa ZS od istraživačkog interesa u ovoj studiji (5, 6, 7). U prošlosti se ZS po dominantnom patofiziološkom mehanizmu dijelilo na sistoličko

i dijastoličko ZS, što je danas uglavnom napuštena nomenklatura jer vrlo često sistolička i dijastolička disfunkcija srca istodobno koegzistiraju (8). Dijastoličko zatajivanje srca se primarno definiralo kao poremećaj punjenja srca, kao posljedica oštećenja mehanizma aktivne relaksacije i povećanja pasivne rigidnosti/krutosti (engl. *stiffness*) lijeve klijetke; dok je sistoličko ZS primarno definirano kao poremećaj mehanizma kontrakcije i istisne funkcije srca, a koje može zahvatiti samo lijevu ili desnu klijetku (tzv. univentrikularno ZS) ili obje klijetke (biventrikularno ZS) (9, 10). Kao što je ranije spomenuto, danas se takva podjela ZS-a na dijastoličko i sistoličko u modernoj praksi ne koristi i uglavnom je samo od didaktičke vrijednosti. Važno je spomenuti da postoje i druge podjele zatajivanja srca koje su koristile anatomske kriterije, npr: ljevostrano, desnostrano, globalno zatajivanje srca; ili su pak definirale ZS prema raspoloživom srčanom minutnom volumenu (SMV) pa ga tako karakterizirale kao zatajivanje s malim ili velikim minutnim SMV-om.

Jedan od klasičnih i centralnih parametara koji se kroz protekla desetljeća uvriježio u kliničkoj praksi kod dijagnostike i liječenja zatajivanja srca je neinvazivno mjeren ultrazvučni parametar ejekcijske frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF). Još 1962. godine su navedeni parametar, koristeći tehniku radioizotopne dilucije, opisali Folse i Braunwald kao *„frakciju volumena lijeve klijetke koju srce izbaci tijekom jednog otkucaja“* (11). Ejekcijska frakcija je parametar koji se utvrđuje standardnom transtorakalnom ehokardiografijom, a koji globalno opisuje funkciju lijeve klijetke kao izbačajne pumpe, odnosno ukazuje na to koliki postotak (udio) krvi koji dospije u lijevu klijetku biva istisnut iz nje za vrijeme jednog srčanog ciklusa. Precizno i konzistentno mjerenje ejekcijske frakcije kod bolesnika sa ZS i srčanom bolesti općenito je od velike važnosti jer prognoza i terapijski modaliteti uglavnom ovise o izmjerenim vrijednostima i promjenama istih tijekom vremena praćenja bolesnika (12, 13).

Volumetrijski, ejekcijska frakcija lijeve klijetke se izražava po slijedećoj formuli:

LVEF = (Udarni volumen*/Volumen krvi na kraju dijastole) x 100%

*Udarni volumen je razlika između volumena krvi na kraju dijastole i volumena krvi na kraju sistole

Normalne vrijednosti LVEF-a kod zdravih asimptomatskih ispitanika, a posebino donje referentne granice normalne LVEF kod muškaraca i žena nisu sasvim precizno definirane te su predmet brojnih stručnih i znanstvenih rasprava, no većina literaturnih i stručnih izvora sugeriraju da se navedeni normalni raspon LVEF-a nalazi između 55% do 70% i da značajno ovisi o mjernoj metodi koja je korištena (12, 14-16). Studija Pfisterera i sur. je pokazala da je prosječna vrijednost LVEF-a, mjerena metodom radionuklidne angiografije kod 1,200 zdravih asimptomatskih ispitanika u mirovanju, iznosila 62,3 ± 6,1% (17). Sličan rezultat je demonstriran u nedavnoj meta-analizi Buccherija i sur. u kojoj je prosječna LVEF vrijednost u zdravih asimptomatskih ispitanika, mjerena metodom trodimenzionalne ehokardiografije (engl. *three-dimensional echocardiography*, 3DE), iznosila 62,9% uz 95%-tni interval pouzdanosti raspona od 61,7% do 64,2% (18).

Povijesno gledajući, u širokom spektru populacije bolesnika sa ZS ejekcijska frakcija se pokazala kao neovisan prediktor nepovoljnih kliničkih ishoda poput smrti zbog svih uzroka, kardiovaskularne smrti i iznenadne srčane smrti (19-22). Nedavna studija Tsao i sur. koja je analizirala ehokardiografske podatke sakupljene u longitudinalnoj *Framingham Heart Study* demonstrirala je da je svako smanjenje ejekcijske frakcije za 5% bilo neovisno povezano sa 23% većim rizikom za nastanak ZS-a i 12% većim rizikom za kompozitni ishod nastanka ZS-a ili smrti u kohorti od 10,270 ispitanika iz opće populacije (23). Navedena studija je također pokazala da su ispitanici sa LVEF između 50 i 55% imali veće stope kardiovaskularnih incidenata i smrti, u usporedbi s ispitanicima kod kojih je LVEF bila iznad 55%, čime su ukazali da je ejekcijska frakcija važan prognostički indikator čak i u ovoj populaciji te da možda postoji potreba za redefiniranjem donje granice „*normalne"* LVEF vrijednosti. Ova zapažanja su konzistentna s ranijim radovima koji su pokazali da i asimptomatski ispitanici te ispitanici sa rizičnim faktorima za ZS-a iz opće populacije, a kojima su izmjerene niže vrijednosti LVEF-a, imaju značajno veći rizik od kongestivnog zatajivanja srca i smrti u odnosu na ispitanike s većim vrijednostima LVEF, čak i u slučajevima kada je zabilježena tek blaža sistolička disfunkcija (24, 25). Treba imati na umu da, iako se radi o važnom ehokardiografskom parametru koji ukazuje na globalnu funkciju srca kao pumpe, LVEF ima svoja ograničenja jer se radi

o singularnom parametru koji se može mijenjati tijekom kroničnog tijeka ZS-a, kao odgovor na terapiju ili izostanak iste. Iz tog razloga, LVEF je potrebno longitudinalno pratiti, izrazito ovisi o volumenu punjenja srca jer se radi o volumetrijskom indeksu, te postoji značajna varijabilnost u mjerenju istoga, kako među različitim ultrasoničarima i s obzirom na njihovo praktično iskustvo, a tako i kod istog ultrasoničara (tzv. *inter- i intra-observer variability*) (26). S druge strane postoje i tehnička ograničenja koja doprinose nepreciznoj procjeni LVEF-a poput lošeg ultrazvučnog „prozora" prilikom pregleda bolesnika, nepovoljnih ili specifičnih anatomskih karakteristika bolesnika, varijabilnosti u delineaciji granica endokarda i slično (26, 27).

Zbog prethodno elaborirane važnosti i tradicionalne uloge ejekcijske frakcije u kontekstu zatajivanja srca, sva relevantna međunarodna kardiološka društva poput ESC-a, Američkog kardiološkog kolegija (engl. *American College of Cardiology*, ACC) i Američkog udruženja za srce (engl. *American Heart Associatiom*, AHA) su definirali kliničku podjelu ZS-a prema izmjerenim vrijednostima LVEF u tri klinička fenotipa (2, 3, 28). Tako je u važećim smjernicama definirano srčano zatajivanje sa sniženom ejekcijskom frakcijom, odnosno LVEF <40% (engl. *heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF), srednje ili granično očuvanom ejekcijskom frakcijom, odnosno LVEF vrijednostima između 40-49% (engl. *heart failure with midrange ejection fraction*, HFmrEF) te, konačno, oblik ZS-a u kojem je istisna frakcija lijeve klijetke očuvana, odnosno ≥50% (engl. *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF). Sva tri navedena fenotipa ZS-a se ističu s različitim i specifičnim populacijskim, kliničkim, laboratorijskim, patofiziološkim, terapijskim i prognostičkim karakteristikama te ih je zato važno razlikovati (29-35). Ove recentne promjene su se prvenstveno odnosile na uvođenje i definiranje pojma granične, odnosno *„midrange"* ili *„borderline"* ejekcijske frakcije s rasponom od 40 do 49% jer ta kategorija predstavlja one pacijente sa subnormalnom funkcijom lijeve klijetke, a koji nisu bili povijesno uključivani u prijašnje kliničke studije koje su pratile ishode bolesnika sa ZS tijekom vremena (36-38). Tako su ugledni kardiovaskularni istraživači u području ZS-a, Lam i Solomon, konstatirali da navedena podskupina bolesnika *„pati od sindroma srednjeg djeteta"* te ustvrdili da je taj klinički fenotip ZS-a etabliran prvenstveno radi stimuliranja

znanstvenog interesa istraživača jer se većina studija bavila populacijom bolesnika sa LVEF-om ≤35% ili <40% odnosno s onima čiji je LVEF ≥50% čime se navedena populacija bolesnika s LVEF vrijednostima između 35% i 50% našla u *„sivoj zoni“* (36). Također ovdje valja spomenuti nešto rijeđe upotrebljavane pojmove, ali koji se također pojavljuju u literaturi kao što je „oporavljena“ ejekcijska frakcija odnosno HFrecEF ili HFiEF (eng. *heart failure with recovered ejection fraction* ili *heart failure with improved ejection fraction*), a koji se odnose na podskupine bolesnika sa ZS koji su liječenjem dosegli vrijednost LVEF ≥50%, odnosno >40%, a prethodno su imali verificirane vrijednosti LVEF-a niže od navedenih referentnih granica (39-41). Iste studije su sugerirale da je takva oporavljena LVEF bila povezana sa povoljnijim profilom laboratorijskih biljega koji ukazuju na štetno remodeliranje i ozljedu miokarda, sustavnu upalu te bubrežno oštećenje, u usporedbi s bolesnicima sa ZS koji su imali konstantnu LVEF bez pozitivne dinamike i oporavka tijekom longitudinalnog praćenja. Unatoč tome, takva podskupina bolesnika sa ZS je i dalje u značajnom postotku imala poremećen profil laboratorijskih biljega te značaj broj rehospitalizacija zbog ZS-a, što nedvosmisleno ukazuje na visok i perzistentan rizik pogoršanja postojećeg ZS-a od ovih bolesnika, bez obzira na oporavak ejekcijske frakcije tijekom vremena (41).

Recentno istraživanje Merkena i sur. je pokazalo da je, unatoč normaliziranju globalne geometrije lijeve klijetke i poboljšanja LVEF-a kod navedene skupine bolesnika sa ZS, gotovo 80% bolesnika i dalje imalo poremećen diferentniji parametar funkcije lijeve klijetke poput globalne longitudinalne deformacije lijeve klijetke (engl. *left ventricular global longitudinal strain*, LV GLS), a čiji je abnormalan nalaz bio neovisno povezan sa značajno lošijim kliničkim ishodima poput smrti zbog svih uzroka i hospitalizacije radi pogoršanja ZS-a (42). Time je ukazano na činjenicu da normalizacija i oporavak LVEF-a nije sinonim za potpuni oporavak funkcije miokarda te da noviji ehokardiografski parametri, koji su u fazi velikog uzleta i koji demonstriraju sve veću važnost u modernoj kardiološkoj praksi poput LV GLS-a, pružaju detaljniju i precizniju karakterizaciju sistoličke funkcije te pružaju robustnu i konzistentnu prognostičku informaciju.

Važno je naglasiti da je osim pomno izmjerene vrijednosti LVEF-a važna i njezina dinamika, odnosno longitudinalna promjena kroz vrijeme. Tako je istraživanje Savaresea i sur. pokazalo da je tijekom longitudinalnog praćenja 4,942 pacijenta sa ZS iz švedskog registra za zatajivanje srca (engl. *Swedish Heart Failure Registry*, SHFR) u jedne četvrtine pacijenata sa HFrEF i HFmrEF fenotipovima uočeno povećanje LVEF-a tijekom vremena, a smanjenje LVEF-a je evidentirano u više od jedne trećine pacijenata sa HFpEF i HFmrEF fenotipovima (13). Slični nalazi su potvrđeni i u studiji Dunlaya i sur. koja je provedena na uzorku bolesnika sa ZS iz *Olmsted County, Minnesota* registra u SAD-u, a koja je pokazala da je oko 25% pacijenata s HFpEF fenotipom tijekom vremena praćenja prešlo u HFrEF, dok je otprilike jedna trećina bolesnika s HFrEF fenotipom imala poboljšanje sistoličke funkcije te je prešla u HFpEF fenotip (43). Ono što je značajna poveznica u obje navedene studije je činjenica da su promjene LVEF-a bile snažno povezane s važnim kliničkim, terapijskim te organizacijskim čimbenicima zdravstvene skrbi i dugoročnim ishodima. U budućnosti će se zasigurno klinički fenotipovi ZS-a mnogo preciznije klasificirati na temelju integracije različitih kliničkih varijabli, diferentnih laboratorijskih biljega, slikovnih metoda, umjetne inteligencije, genotipiziranja te korištenjem informacija iz metabolomike, proteomike i farmakogenomike (44, 45).

Konačno, u svakog bolesnika s utvrđenim ZS potrebno je procijeniti stupanj, tj. težinu sindroma, a u tom slučaju se koristi funkcionalna klasifikacija *New York Heart Association* (NYHA) koja bolesnike dijeli u četiri kategorije, gdje kategorija I označava najnižu funkcionalnu težinu simptoma, a kategorija IV najtežu. Iako se radi o subjektivnoj metodi koja u obzir uzima liječnikov dojam o funkcionalnoj težini simptoma, kao i onaj bolesnikov, ovakva vrsta procjene težine simptoma je praktična, jednostavna i robustno korištena u većini kliničkih istraživanja te je zastupljena u stručnim smjernicama (3, 46). Ista klasifikacija je korištena za potrebe ove studije. Također, postoji i ACC/AHA klasifikacija zatajivanja srca koja ZS dijeli u 4 stadija (A-D), a koja uzima u obzir strukturno stanje srca i bitno je različita od NYHA klasifikacije. Nadalje, po toj klasifikaciji se nije moguće vraćati unatrag u stadijima (npr. netko u stadiju C se ne može vratiti u stadij B). Konačno, za potrebe ovog istraživanja ispitanici su prema važećim smjernicama podijeljeni u tri klinička fenotipa

s obzirom na izmjerenu vrijednost LVEF-a posredstvom standardne transtorakalne ehokardiografije, a čije su mjerne karakteristike detaljnije opisane u Metodama ove disertacije.

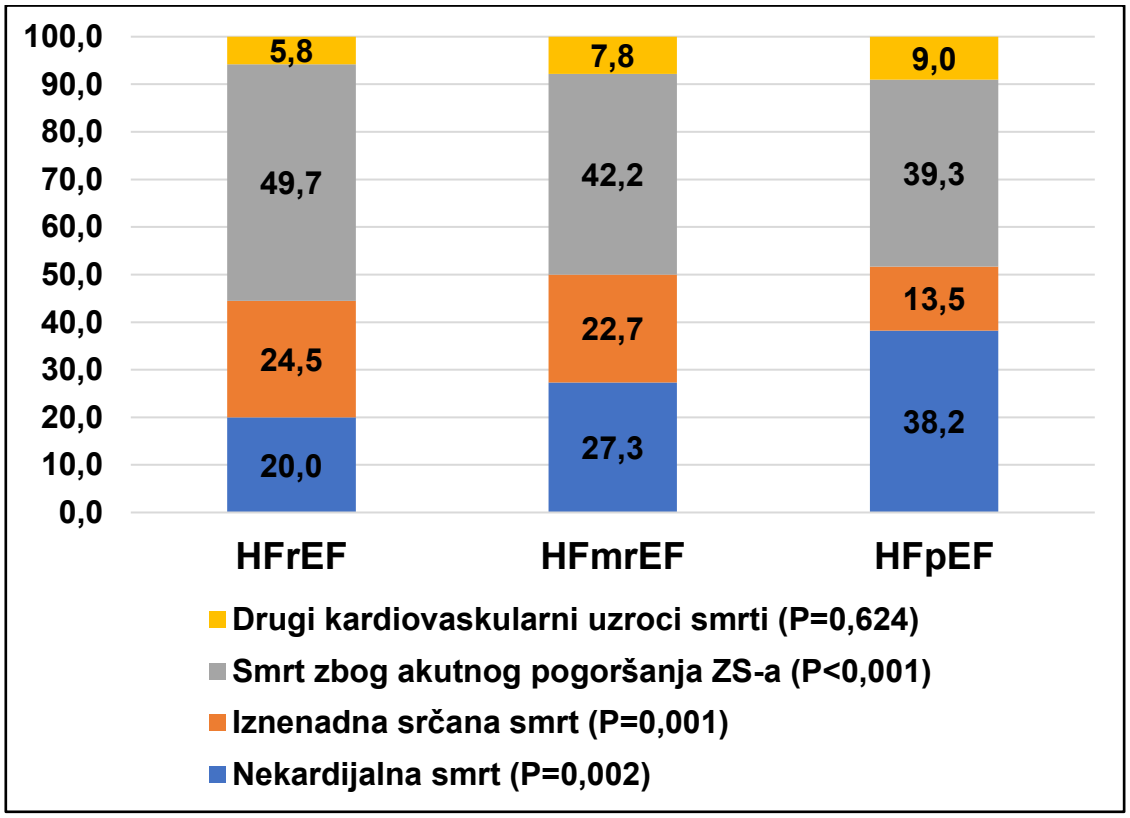
1.2. Epidemiologija i ishodi u zatajivanju srca

ZS je značajan javnozdravstveni problem i nije ga neskromno okarakterizirati kao globalnu pandemiju koja je snažno povezana s visokim mortalitetom, morbiditetom i visokim troškovima zdravstvene skrbi (47, 48). Bolesnici sa ZS skloni su čestim i dugotrajnim rehospitalizacijama, a ZS je samo po sebi jedna od najčešćih prijamnih dijagnoza u bolnicama te predstavlja 1 do 2% svih ukupnih hospitalizacija u svijetu (49, 50).

Iako o patofiziologiji i liječenju ZS-a danas znamo mnogo više nego prije, smrtnost od ovog sindroma je i dalje izuzetno visoka. Kada se ZS postavi u perspektivu s ostalim čestim netraumatskim uzrocima smrti u općoj populaciji, poput karcinoma, postaje jasno da su preživljenje i prognoza nakon verificirane epizode ZS-a lošije nego kod nekih malignoma poput karcinoma prostate ili mokraćnog mjehura u muškaraca te karcinoma dojke u žena, što s pravom ukazuje da se na ZS može gledati kao na patološko stanje koje nije ništa manje maligno od epidemiološki učestalih karcinoma u općoj populaciji (51, 52).

Podatci iz sveobuhvatnog europskog registra za zatajivanje srca – *ESC-HF-Long Term Registry* (ESC-HF-LT) pokazali su da je stopa jednogodišnjeg mortaliteta bolesnika s akutnim zatajivanjem srca iznosila između 21% do 37%, ovisno o regiji i dijelu Europe te karakteristikama populacije i komorbiditetima, a slični podatci dobiveni su i temeljem analize podataka iz američkog *Get With The Guidelines-HF* registra (GWTG-HF) (53, 54). Analiza Dharmarajana i sur. na višemilijunskom uzorku bolesnika sa ZS iz američke *MEDICARE* baze osiguranika pokazala je da je čak 67,4% bolesnika koji su preživjeli hospitalizaciju zbog ZS-a imalo novu rehospitalizaciju unutar godine dana od otpusta, dok je stopa jednogodišnje smrtnosti nakon hospitalizacije iznosila visokih 35,8% (55). Bolesnici sa ZS uglavnom umiru od kardiovaskularnih uzroka kao što su iznenadna

srčana smrt ili smrt zbog epizode akutnog pogoršanja ZS-a, a to uglavnom vrijedi za HFrEF i HFmrEF kliničke fenotipove kod kojih je ishemijska etiologija bolesti dominantna, dok su nekardijalni uzroci smrti značajno izraženiji kod bolesnika s očuvanom sistoličkom funkcijom (HFpEF) što upućuje na različitu patofiziologiju nastanka disfunkcije miokarda u tom kliničkom fenotipu i naglašava važnost efikasnog liječenja komorbiditeta u toj populaciji (56). Analiza Pascual-Figala i sur. istražila je relativnu zastupljenost uzroka smrti u 3446 ambulatornih bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca, a koji su bili stratificirani u tri klinička fenotipa (57). Ta analiza je pokazala da postoje statistički značajne razlike u zastupljenosti nekardijalne smrti, iznenadne srčane smrti i smrti zbog pogoršanja ZS među podskupinama bolesnika podijeljenih u kliničke fenotipove (**Slika 1**).



Slika 1. Zastupljenost (%) različitih uzroka smrti među tri podskupine bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca, s obzirom na vrijednosti LVEF-a (prilagođeno prema radu Pascual Figal i sur.) **Kratice: P**-statistička značajnost usporedbe među navedenim podskupinama

Nadalje, stopa smrtnosti zbog svih uzroka (engl. *all-cause mortality*) općenito je viša u bolesnika s HFrEF u odnosu na HFpEF fenotip (58, 59). Retrospektivna studija provedena u našoj

instituciji na uzorku od 356 bolesnika s akutnim pogoršanjem ZS-a jasno je pokazala da su bolesnici s HFmrEF fenotipom imali značajno višu standardiziranu stopu smrti zbog svih uzroka tijekom jednogodišnjeg praćenja u odnosu na bolesnike s HFpEF kliničkim fenotipom, neovisno o zbunjujućim čimbenicima. To je pokazalo da bolesnici s ovim fenotipom imaju blaži oblik sistoličke disfunkcije koji je i dalje robustno povezan s nepovoljnim ishodima (35). U analizi podataka iz seminalnih *PARADIGM HF* i *PARAGON HF* studija pokazalo se da su stope nepovoljnih događaja komparabilno visoke između svih kliničkih fenotipova (19,2 za HFrEF, 16,4 za HFmrEF i 14,6 /100 bolesnika-godina za HFpEF) (60, 61). Značajno je također i istaknuti da su ishodi kod *de novo* ZS-a općenito povoljniji nego kod akutnog pogoršanja kroničnog SZ-a (53, 62, 63). Također, akutna pogoršanja kroničnog ZS-a čine uvjerljivu većinu od najmanje 2/3 svih hospitalizacija zbog ZS-a, dok na *de novo* ZS otpada četvrtina do trećina svih hospitaliziranih slučajeva (64, 65). Na kraju, prema podatcima dobivenim iz europskog *EuroHeart Failure Survey II* registra i američkog *ADHERE* registra, stopa unutarbolničke smrtnosti nakon hospitalizacije zbog ZS-a iznosila je između 4,4 do 11,1% uz medijan trajanja hospitalizacije od 9 dana (65-67).

Budući da se prevalencija ZS-a povećava s životnom dobi, općenito se smatra da više od 10% populacije starije od 70 godina ima neki oblik ZS-a, dok se prevalencija u dobi iznad 80 godina povećava i preko 15%, ovisno o praćenoj populaciji (68, 69). Prosječno, smatra se da prevalencija ZS-a u općoj svjetskoj populaciji iznosi između 1 do 3% - ona iznosi između 1 do 2,2% u Europi i od 1,5 do 2% u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), dok u nekim azijskim zemljama poput Singapura ili Malezije prevalencija ZS-a u općoj populaciji iznosi čak 6,7% odnosno 4,5% (68, 70). Većina relevantnih epidemioloških izvještaja ne prijavljuju značajnu razliku u prevalenciji ZS-a između muškaraca i žena u općoj populaciji, s nešto većim stopama prevalencije među mlađim muškarcima u odnosu na mlađe žene i starijim ženama u odnosu na starije muškarce (71-74). Očekuje se da će prevalencija ZS-a u budućnosti rasti, kako većina relevantnih epidemioloških studija i sugerira, obzirom da svjedočimo sve dužem prosječnom životnom vijeku svjetskog stanovništva, porastu stope nekardijalnih komorbiditeta, smanjenom mortalitetu zbog ZS-a, što je posljedica sve

naprednije farmakoterapije, ali i efikasnijeg liječenja najtežih akutnih srčanih događaja, što se najviše može zahvaliti golemom napretku intervencijske kardiologije u proteklih 30-tak godina (70). Ovoj dinamici u prilog svjedoče i podatci iz *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) elektronske baze podataka iz Ujedinjenog Kraljevstva koja je akumulirala informacije od 4 milijuna ispitanika, a koja je pokazala da je incidencija ZS-a pala za gotovo 7% tijekom 10-godišnjeg perioda praćenja, no apsolutni broj novodijagnosticiranih bolesnika sa ZS-om se povećao za 12%, upravo zbog efekta starenja stanovništva i istodobnog povećanja broja stanovnika (75). Isto istraživanje je pokazalo da se povisila dobna granica prve hospitalizacije zbog ZS-a te da je porastao prosječan broj komorbiditeta koji današnji bolesnici sa ZS imaju, a također je uočen i tzv. *socioekonomski gradijent* koji je jasno ukazao da su socioekonomski deprivirani slojevi stanovništva imali veći izgled da razviju ZS, u odnosu na slojeve stanovništva s većim ekonomskim paritetom.

Etiološki, općenito se smatra da je do 50% slučajeva ZS-a ishemijske etiologije, a uglavnom više od 50% otpada na neishemijsku etiologiju ZS-a, što potvrđuju i rezultati međunarodnih registara i kohortnih istraživanja koja su analizirala navedenu problematiku (76-78). Tako najnoviji podatci iz međunarodnog *GARFIELD-AF* registra koji obuhvaća 35 zemalja pokazuju da je od 11,738 bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca i konkomitantnom fibrilacijom atrija, 40,2% bolesnika imalo ishemijsku, a 59,8% neishemijsku kardiomiopatiju (79). Slične rezultate su pružile i analize iz europskih registara, *ESC-HF-LT* i *HF Pilot Survey*, koji su utvrdili da je prosječna prevalencija ishemijske bolesti srca u ukupnom uzorku bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca iznosila 43,1% odnosno 41% uz određene geografske varijacije (53, 80). S druge strane, u švedskom registru za zatajivanja srca prevalencija ishemijske bolesti srca iznosila je čak 54% (81).

Nadalje, povijesno se smatralo da otprilike polovica od svih oblika ZS-a epidemiološki otpada na oblik ZS-a sa sniženom ejekcijskom frakcijom (HFrEF) dok drugu polovicu čine ZS s očuvanom (HFpEF) i graničnom ejekcijskom frakcijom (HFmrEF) (82). Prema recentnim izvještajima vodećih međunarodnih registara koji prate ZS smatra se da je udio bolesnika s očuvanom sistoličkom funkcijom (HFpEF) sve veći te da trenutačno čini oko 50% svih slučajeva ZS-a u Zapadnoj Europi i

SAD-u, dok je udio bolesnika sa sniženom sistoličkom funkcijom (HFrEF) u opadanju (83, 84). Većina radova koji sumiraju izvješća iz međunarodnih registara za ZS procjenjuju prevalenciju HFmrEF fenotipa od 10 do 20% u zemljama Zapada dok je u azijskim zemljama ta prevalencija još veća i, primjerice, u Kini iznosi 26,6% (36, 85, 86). Podatci iz najvećeg europskog registra za ZS, *ESC-HF-LT*, koji je prikupljao podatke od 2011. do 2015. godine pokazali su da je HFmrEF imalo 24,2% bolesnika, HFrEF gotovo 60%, dok je na HFpEF fenotip otpadalo samo 16% bolesnika, uz važnu napomenu da su postojale značajne geografske varijacije u navedenim prevalencijama kliničkih fenotipova ZS-a (87). Za područje SAD-a, nedavno objavljeni rezultati iz *PINNACLE* registra koji je obuhvatio čak 1,103,386 bolesnika sa ZS su pokazali da je HFrEF fenotip imalo nešto više od trećine bolesnika, HFpEF je bio zastupljen sa čak 56,5% dok je HFmrEF fenotip bio zastupljen ispod 10% (31). Jedno od mogućih objašnjenja za taj fenomen je činjenica da od HFpEF-a obolijevaju osobe stare životne dobi, većim dijelom žene, koje uz to imaju i visoku prevalenciju komorbiditeta poput arterijske hipertenzije, koronarne bolesti srca, dijabetesa, pretilosti, anemije, kronične bubrežne bolesti, fibrilacije atrija i kronične opstruktivne plućne bolesti, što sugerira da će prevalencija HFpEF-a u nadolazećim desetljećima biti još i veća jer je svjetsko stanovništvo (posebice u zemljama Zapada) sve starije, a većina navedenih komorbiditeta epidemiološki sve učestalija u općoj populaciji (30, 88-90).

Također je iz elaboriranih epidemioloških podataka vidljivo da postoji značajna heterogenost u prevalencijama pojedinih kliničkih fenotipova ZS-a, a koja je uvelike determinirana geografskom regijom, vremenskim periodom kada su podatci sakupljani te specifičnim sociodemografskim karakteristikama stanovništva koje je uključivano u studije.

Na temelju svega navedenog jasno je da je problematika ZS-a značajan, kompleksan i epidemiološki čest medicinski izazov s još uvijek visokim mortalitetom i morbiditetom te da je potrebno mnogo istraživačkih napora da bi se bolje razumjela složena etiologija i patofiziologija ZS-a i samim time postiglo efikasnije liječenje te ostvarili bolji klinički ishodi u smislu preživljenja i kvalitete života bolesnika sa ZS.

1.3. Etiologija zatajivanja srca, komorbiditeti i precipitirajući čimbenici

Brojni čimbenici mogu dovesti do manifestne epizode zatajivanja srca, a o njihovoj prirodi i potencijalnoj reverzibilnosti ovisi kakva će biti težina ZS-a i kolika razina oporavka miokarda će se moći postići, pod uvjetom da je podležeći uzrok ZS-a optimalno i pravovremeno liječen. Svaki poremećaj koji izaziva strukturnu, mehaničku ili električnu abnormalnost srca može uzrokovati ZS. Uzroci zatajivanja srca mogu biti vezani za oštećenje miokarda u užem smislu, pri čemu dolazi do primarne disfunkcije miocita, izazvano npr. akutnim infarktom miokarda, miokarditisom, kroničnim fibrotskim procesima i sl., dok, s druge strane, uzroci ZS-a mogu biti poremećaji izvan srčanog mišića poput degenerativnih bolesti srčanih zalistaka (valvulopatije) kao što su mitralna regurgitacija ili aortna stenoza koji dovode do hemodinamskih poremećaja rada srca. Različite tahikardije i aritmije, poput npr. fibrilacije atrija mogu dovesti do povećanih metaboličkih zahtjeva koje insuficijentno srce ne može zadovoljiti.

Široki spektar stečenih i nasljednih poremećaja srca i sustavnih bolesti mogu uzrokovati epizodu manifestnog ZS-a. No u zapadnom svijetu i u Hrvatskoj, za više od 2/3 svih slučajeva ZS-a je odgovorno pet dominantnih uzroka u koje spadaju: ishemijska bolest srca, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), hipertenzivna bolest srca, valvularne/reumatske bolesti srca i tahiaritmije (posebice fibrilacija atrija) (91). Ovdje je potrebno naglasiti da prevalencija pojedine etiologije ZS-a uvelike varira u odnosu na geografsku regiju i socioekonomski status promatrane populacije pa će tako u visokorazvijenim zemljama dominirati ishemijska bolest srca i KOPB kao podležeća etiologija ZS-a, dok će u manje razvijenim zemljama biti izraženija zastupljenost etiologija poput hipertenzivne bolesti srca, reumatske bolest srca, kardiomiopatije i miokarditisa (92).

Ne postoji jedinstven i uniforman klasifikacijski sustav koji bi posložio uzroke i precipitantne čimbenike ZS-a jer postoji značajno preklapanje između mnogih potencijalnih kategorija. Razlog tomu je što većina bolesnika sa ZS istovremeno boluje od kardiovaskularnih i nekardiovaskularnih patologija i komorbiditeta koje zajedno i sinergijski mogu uzrokovati i podržavati ZS. Važno je naglasiti da se negativni učinci komorbiditeta međusobno ne zbrajaju već množe što znači da svaki

pojedinačan komorbiditet može imati snažnu i neovisnu ulogu u modificiranju tijeka i prognoze ZS-a. Iz tih razloga se na ZS nikako ne smije gledati kao na isključivo poremećaj funkcije i/ili strukture srca, *in sensu stricto*, već na šire patofiziološko stanje koje karakterizira poremećaj sustavne i metaboličke homeostaze i disfunkcija drugih organa i organskih sustava poput bubrega (kardiorenalni sindrom), jetre (kardiohepatalni sindrom), pluća (kardiopulmonalni sindrom), mozga (kardiocerebralni sindrom), itd. (93).

Glavni etiološki i precipitantni čimbenici u zatajivanju srca koji se često susreću kliničkoj praksi prikazani su u **Tablici 1** (tablica je modificirana i prilagođena prema radovima Segovia Cubero J, Alonso-Pulpon Rivera L, Peraira Moral R, Silva Melchor L. Heart failure: etiology and approach to diagnosis. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:250-9., te prema Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:368-378.).

Tablica 1. Predisponirajući, disponirajući i precipitirajući čimbenici u zatajivanju srca

UZROCI	PRIMJERI
PREDISPONIRAJUĆI ČIMBENICI	
Etiološki	koronarna bolest srca, kongenitalne srčane bolesti, bolesti srčanih zalistaka (valvulopatije)
Vjerojatno etiološki	neregulirana arterijska hipertenzija, diabetes mellitus, preboljena reumatska vrućica
Neetiološki	dob, muški spol, pretilost, pušenje
DISPONIRAJUĆI ČIMBENICI	
Kardiomiopatije	***Primarne:*** dilatacijska, hipertrofična, restriktivna, tahikardijom-inducirana, aritmogena, nekompakcija lijeve klijetke, mitohondrijske miopatije, poremećaji ionskih kanala (dugi QT sindrom, Brugada, itd.) ***Sekundarne:*** ishemijska, infektivna (Chagas, HIV, virusna), metabolička, toksična, stresom-inducirana (Takotsubo), inflamatorna (miokarditis), alkoholom-inducirana, kardiomiopatija zbog abuzusa droge (npr. kokain), kemoterapijom-inducirana, infiltrativna (amiloidoza, sarkoidoza), bolesti nakupljanja (hemokromatoza, Fabryeva bolest), sklerodermija
Opterećenje klijetki	***Tlačno:*** arterijska hipertenzija, aortna stenoza, stenoza plućne valvule, plućna hipertenzija ***Volumno:*** valvularna insuficijencija, međukomorski šantovi (*shunts*)
Poremećaj punjenja klijetki	hipertrofija klijetki, mitralna/trikuspidalna stenoza, intrakardijalni tumori, tamponada srca, konstriktivni perikarditis, plućna embolija, druge bolesti perikarda
Aritmije	bradikardija, tahikardija, tahikardiomiopatija, fibrilacija atrija
PRECIPITIRAJUĆI ČIMBENICI	
Kardijalni	aritmije, ishemijska kardimiopatija, lijekovi sa negativnim inotropnim djelovanjem poput antagonista kalcija, beta-blokatora, antiaritmika, itd.
Nekardijalni	infekcije, anemija, terapijska neadherencija, nepridržavanje promjena životnih navika, nutricijski deficiti (manjak selenija, beriberi, kwashiorkor), plućna embolija, poremećaji rada štitne žlijezde (hipotireoza, hipertireoza), prekomjerna uporaba nesteroidnih protuupalnih reumatika (NSAID), kirurški zahvati, tjelesni napor, toksične supstance, arteriovenska fistula

Velika studija Sharme i sur. je pokazala da se konzistentno povećava broj nekardijalnih komorbiditeta u bolesnika sa ZS tijekom vremena što je neovisno i značajno povezano s lošijim kliničkim ishodima (94). Prema istraživanju van Deursena i sur., gotovo svaki bolesnik sa ZS ima najmanje jedan komorbiditet od kojih prednjače kronično bubrežno zatajivanje (KBZ) sa zastupljenošću od 41%, anemija (29%), diabetes mellitus (29%) i kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) (15%) (80). Isto istraživanje je pokazalo veliku zastupljenost pozitivne anamneze na ishemijski moždani udar među analiziranim bolesnicima te manji postotak prevalencije ostalih komorbiditeta poput opstruktivne apneje tijekom spavanja (OSA) i poremećaja rada štitne žlijezde (hipotireoza češća nego hipertireoza). Neke studije su ukazale i na veliku prevalenciju deficita željeza u bolesnika sa ZS, a koja prema većini izvještaja varira od 37% do 45%, te značajnu prevalenciju kognitivne disfunkcije, diskalemije, pretilosti i poremećaja spavanja (93, 95-98).

Fibrilacija atrija (FA) je čest komorbiditet u ZS-u jer oba entiteta dijele zajedničke čimbenike rizika i u kompleksnoj su bidirekcijskoj međusobnoj interakciji. Smatra se da prevalencija FA iznosi 25% do 39% u HFpEF-u, dok se u HFrEF kliničkom fenotipu prevalencija atrijske fibrilacije povećava u skladu s povećanjem stupnja funkcionalne težine ZS-a mjerenog NYHA klasifikacijom (tako je prevalencija FA oko 4,2% u NYHA I stupnju, a gotovo 50% u NYHA IV stupnju) (99). Većina literaturnih navoda ukazuje da je prosječna prevalencija FA u neselekcioniranoj populaciji bolesnika sa ZS između 40 do 50%, uz značajne geografske i populacijske varijacije (80, 81, 100, 101). Nadalje, brojna istraživanja na velikom uzorku bolesnika su konzistentno utvrdila da bolesnici sa ZS i konkomitantnom FA imaju značajno veći rizik za lošije dugoročne ishode u smislu smrtnog događaja, rehospitalizacija i moždanog udara u odnosu na bolesnike sa ZS koji su u sinus ritmu (100-102). Gotovo svi komorbiditeti, pa tako i oni nekardijalni poput diabetesa mellitusa, anemije, KBZ-a i jetrene bolesti su neovisno povezani s povišenim rizikom za smrtni događaj ili hospitalizaciju zbog ZS-a te njihovo prisustvo dodatno komplicira, modificira te pogoršava tijek ZS-a (80, 103-105). Prikupljeni dokazi nam nedvojbeno ukazuju na neizrecivu važnost komorbiditeta u kontekstu ZS-a te šalju jasnu poruku da je uz samo liječenje poremećaja rada srca, potrebno efikasno i pravovremeno

liječiti komorbiditete te mijenjati štetne životne navike bolesnika (npr. prestankom pušenja, gubitkom tjelesne mase, smanjenjem dnevnog unosa soli, povećanjem fizičke aktivnosti), čime će se omogućiti bolji dugoročni ishodi u ovoj populaciji.

Isto tako, od krucijalne je važnosti na vrijeme prepoznati uzroke i moguće precipitantne čimbenike ZS-a kad god je to moguće jer može postojati specifični modalitet liječenja za određenog *„uzročnika“*. Tako će se bolesnika kod kojeg se sumnja da je ishemijska bolest srca uzrok pogoršanja ZS-a uraditi koronarna revaskularizacija i time pružiti mogućnost poboljšanja funkcije miokarda i simptoma zbog uspostave bolje koronarne perfuzije, a bolesnika s, primjerice, podležećom respiratornom infekcijom liječiti će se odgovarajućom antibiotskom terapijom i suportivnim modalitetima liječenja koji će vjerojatno dovesti do poboljšanja kliničkog statusa.

Jedan ili više kombiniranih precipitirajućih čimbenika mogu biti *„trigger“* i potaknuti patofiziološku kaskadu koja će dovesti do epizode manifestnog ZS-a. Kao najčešći precipitirajući čimbenici koji doprinose nastanku ZS-a, prema podatcima iz *OPTIMIZE-HF* registra, bili su pneumonija/respiratorna infekcija (15,3%), ishemija miokarda (14,7%) te aritmije (13,5%), dok u gotovo 40% slučajeva precipitirajući faktor nije utvrđen za vrijeme hospitalizacije (106). Sličnu poruku nam šalju podatci iz *IN-CHF* registra koji su pokazali da je loša terapijska adherencija bila glavni precipitant epizode pogoršanja ZS-a u 21% slučajeva, nakon čega su slijedili infektivni uzroci u 12% slučajeva, dok su nekontrolirana arterijska hipertenzija, ishemija miokarda i fibrilacija atrija s brzim odgovorom klijetki bili idući najzastupljeniji precipitanti, zastupljeni sa po 5% svaki (107). Ista studija je pokazala da precipitirajući faktor epizode akutnog pogoršanja ZS-a nije bio identificiran u 40% slučajeva, što je gotovo identično nalazu iz *OPTIMIZE-HF* registra.

Noviji podatci iz američkog *GWTG-HF* registra, u kojima je analizirano gotovo 100,000 hospitalizacija zbog ZS-a u više od 300 bolnica diljem SAD-a, pokazali su da su vodeći precipitirajući čimbenici bili pneumonija/respiratorna infekcija (28,2% slučajeva), aritmije (21,7% slučajeva), terapijska neadherencija (15,8% slučajeva), pogoršanje bubrežne funkcije (14,7% slučajeva) te

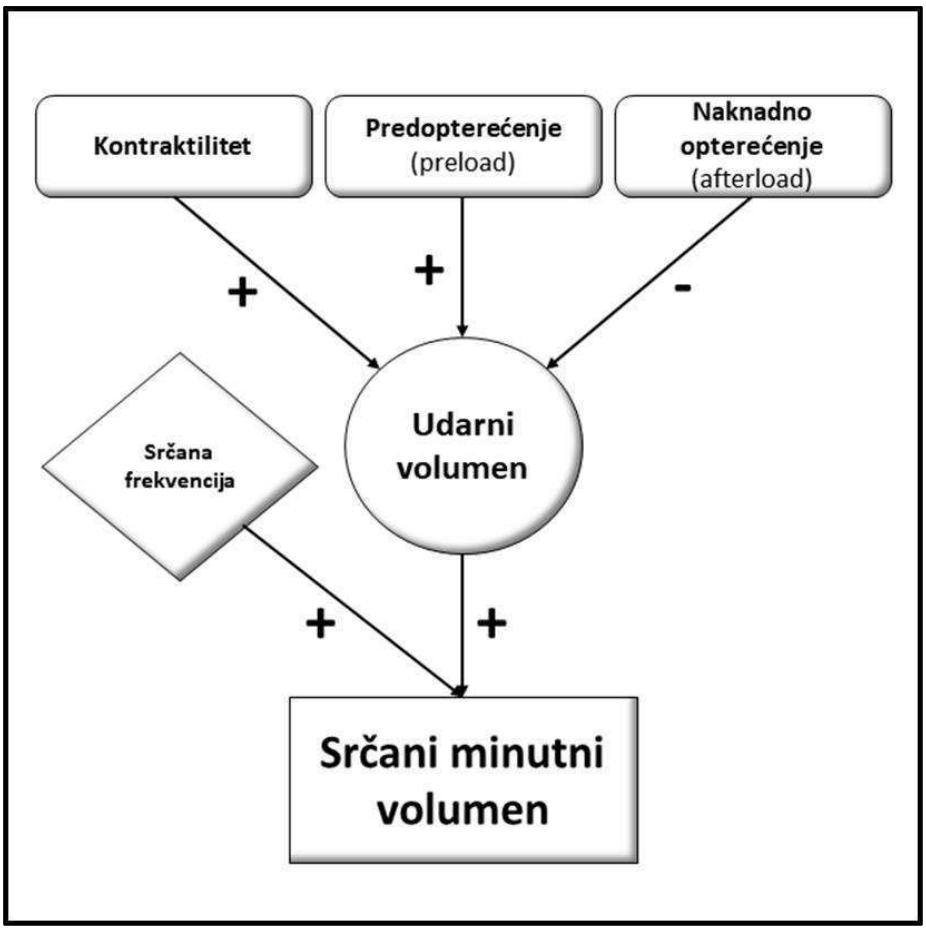
nekontrolirana arterijska hipertenzija (14,5% slučajeva) (108). Slični nalazi su potvrđeni i u interkontinentalnom *GREAT* registru zatajivanja srca (109).

U ostale precipitirajuće čimbenike se ubrajaju i neodgovarajuća prehrana kod bolesnika s kroničnim ZS (npr. prekomjeran unos soli ili prekomjerno uzimanje tekućine), anemija, bolesti štitnjače i slično (110).

Treba naglasiti da je uz terapijsku neadherenciju bolesnika važan mogući precipitant epizode akutnog pogoršanja ZS-a i nedostatno titrirana kronična farmakoterapija od strane liječnika, a koja je usmjerena prema ZS jer je dokazano da je terapijsko subdoziranje terapije koja je preporučena stručnim smjernicama neovisno povezano s većim rizikom za rehospitalizacije ili kardiovaskularnu smrt tijekom perioda praćenja bolesnika (111, 112).

1.4. Patofiziologija i klinička slika zatajivanja srca

U ovom odlomku sažeto će se prikazati osnovni patofiziološki mehanizmi zatajivanja srca. Kod zatajivanja srca se javlja nemogućnost zadovoljavanja metaboličkih potreba tkiva i organizma u mirovanju ili naporu (problem srca kao pumpe ili sistolička disfunkcija) ili je srce iste metaboličke zahtijeve sposobno zadovoljiti, ali pod cijenu poremećenih (povišenih) tlakova punjenja srca (problem srca kao rezervoara ili dijastolička disfunkcija). No kao što je već ranije navedeno, najčešće se u ZS-u radi o istovremenoj kombinaciji sistoličke i dijastoličke disfunkcije te se ti patofiziološki mehanizmi međusobno isprepliću. Jednostavnije rečeno, ZS se može svesti na poremećaj jednog ili više osnovnih patofizioloških mehanizama koji u konačnici dovode do smanjenog SMV-a: poremećaj kontraktiliteta klijetki, povišeno naknadno opterećenje srca (engl. *afterload*) i poremećeno punjenje klijetki (povišeno predopterećenje ili engl. *preload*) **(Slika 2).**



Slika 2. Čimbenici koji utječu na SMV u patofiziologiji ZS-a

U sistoličkoj disfunkciji dolazi do slabe kontrakcije i pražnjenja klijetki što rezultira povećanjem volumena i tlaka na kraju dijastole, smanjenjem udarnog volumena i posljedično smanjenjem LVEF-a (113). Smatra se da su infarkt miokarda, odnosno akutni koronarni sindrom (AKS) i ishemijska bolest srca dominantan i najčešći uzročnik sistoličke disfunkcije srca (114). Nakon, primjerice, opsežnog anterolateralnog infarkta miokarda dolazi do značajne redukcije miokardijalne mase zbog nekroze, disfunkcije i/ili smrti miocita i posljedičnog ožiljkavanja (fibroziranja) infarcirane regije čime se značajno oslabljuje kontraktilna sposobnost srca.

Na staničnoj i molekularnoj razini dolazi do pertubacija u iskorištavanju i opskrbi miokarda energijom, nepovoljnog elektrofiziološkog remodeliranja, poremećaja prometa i regulacije kalcija te proizvodnje cikličnog adenozin monofosfata (cAMP) unutar miocita što može uzrokovati nepravilne obrasce depolarizacije i provocirati malignu aritmiju poput ventrikularne tahikardije bez pulsa (VT) ili fibrilacije ventrikula (VF) (115-117).

Trajno povišeni tlakovi u lijevoj klijetki se retrogradno prenose na lijevu pretklijetku što ima direktan utjecaj na porast tlakova u plućnoj cirkulaciji i eventualnu transudaciju tekućine u plućni intersticij te daljnom progresijom u alveole, čime se razvija plućna kongestija i klinička slika plućnog edema (118). Limfna drenaža u početku kompenzira povećanje tekućine u plućima, no zbog progredirajućeg plućnog edema dolazi do promjene odnosa ventilacije i perfuzije pluća na način da neoksigenirana krv iz plućne arterije prolazi kroz slabo ventilirane alveole čime se smanjuje sustavna zasićenost arterijske krvi kisikom i dovodi do simptoma zaduhe (dispneje). Zbog malog srčanog minutnog volumena dolazi i do simptoma umora i iscrpljenosti, a bolesnik često opisuje i pojavu zaduhe pri ležanju na ravnoj površini koja popušta pri podizanju u uspravan položaj (ortopneja).

Kronično zatajivanje lijeve klijetke, a posebice ono koje je loše i neadekvatno liječeno, često brzo progredira i u zatajivanje desne klijetke, što se onda manifestira povećanim sustavnim venskim tlakom što se reflektira u povišenom jugularnom venskom tlaku te kliničkom slikom periferne kongestije koja se nakuplja primarno u stopalima i gležnjevima te organima trbušne šupljine od kojih se najčešće javlja zastojna jetra i ascites. Zastojne promjene mogu zahvatiti i želudac i/ili crijeva

(119). U najtežem obliku ZS-a dolazi do kardiogenog šoka i dramatičnog pada perfuzije organa što rezultira hladnim ekstremitetima, hipotenzijom, smetenošću, oligurijom ili anurijom (120).

S druge strane, kod dijastoličke disfunkcije sistolička (kontraktilna) sposobnost srca može biti očuvana, ali postoje objektivni pokazatelji funkcionalnog poremećaja punjenja srca bilo kroz oštećenje rane dijastoličke relaksacije lijeve klijetke (aktivan proces koji zahtijeva energiju) ili povišene krutosti (rigidnosti) stijenke lijeve kljetke (pasivan proces) ili kombinacije navedenih poremećaja (121). Dijastolička disfunkcija u smislu poremećaja punjenja srca može nastati i zbog stanja kao što su konstriktivni perikarditis, tamponada srca, amiloidna infiltracija ili strukturnih poremećaja valvularnog aparata kao što je npr. stenoza mitralnog zalistka. Također se može javiti u situaciji kada se interventrikularni septum pomiče ulijevo, primjerice u stanju povišenog tlaka u desnoj klijetki zbog plućne embolije.

U svakom slučaju, glavne patofiziološke posljedice su smanjenje volumena krvi na kraju dijastole i povećanje intrakardijalnog tlaka na kraju dijastole. Proces relaksacije klijetki je ovisan o energiji pa stanje poput akutnog infarkta miokarda koje ometa energetsku opskrbu miokarda može dovesti do dijastoličke lezije relaksacije, uz sistoličku disfunkciju. Dugoročno, stanja poput fiziološkog starenja i uznapredovale životne dobi (zbog gubitka miocita i povećanog međustaničnog odlaganja kolagena), arterijske hipertenzije, restriktivne kardiomiopatije (idiopatska restriktivna kardiomiopatija, amiloidoza, hemokromatoza, sarkoidoza) ili hipetrofične kardiomiopatije (nasljedna hipetrofična opstruktivna kardiomiopatija ili u sklopu Fabryeve bolesti te Friedreichove ataksije) dovode do kronične koncentrične hipertrofije, bujanja ekstracelularnog matriksa i povećanja krutosti stijenke lijeve klijetke čime se remeti proces punjenja srca u dijastoli (122-124). Jednako tako, povećana napetost srčane stijenke povećava potrebu za kisikom i ubrzava apoptozu (programiranu staničnu smrt) miocita. Posljedica toga je da se za vrijeme dijastole punjenje lijeve klijetke odvija pri značajno višim dijastoličkim tlakovima zbog smanjene popustljivosti klijetki. Dolazi do pomaka tlačno-volumne krivulje prema gore što znači da je za svaki iznos volumena krvi na kraju dijastole potreban viši nego normalni tlak unutar klijetke generiran na kraju dijastole. Zbog smanjenog

punjenja krute lijeve klijetke dolazi do smanjenja volumena na kraju dijastole pod cijenu znatno povišenih tlakova punjenja na kraju dijastole. Isto tako, važno je istaknuti da se patološka hipertrofija lijeve klijetke, nakon koronarne bolesti srca, smatra najvažnijim strukturnim uzrokom iznenadne srčane smrti što nam ukazuje i na važnost elektrofiziološkog remodeliranja miokarda uz već opisane negativne hemodinamske promjene (125).

Dijastolička disfunkcija je usko povezana s porastom tlakova u venskoj plućnoj cirkulaciji jer povećani tlakovi punjenja u lijevoj klijetki tlačno opterećuju lijevu pretklijetku pa preko nje retrogradno generiraju povišeni plućni venski i kapilarni tlak što opet dovodi do znakova plućne kongestije (126, 127). Promjene u plućnoj vaskulaturi dovode do postkapilarne ili kombinirane prekapilarne i postkapilarne plućne hipertenzije što za posljedicu ima poremećaj funkcije desne klijetke. Inače, smatra se da je disfunkcija desne klijetke poremećena u trećine bolesnika koji imaju HFpEF klinički fenotip, a posebno kod onih s težim i uznapredovalim oblicima plućne hipertenzije (128). Važno je istaknuti da je disfunkcija desnog srca, neovisno i značajno povezana s povećanim rizicima za mortalitet i morbiditet u bolesnika sa etabliranom bolesti lijevog srca (129).

Kratki prikaz kliničke slike ZS-a u smislu više tipičnih i manje tipičnih simptoma te više specifičnih i manje specifičnih znakova zatajivanja srca nalazi se u **Tablici 2,** koja je prilagođena prema radu Zaputovića i sur. te ESC-ovih smjernica za dijagnozu i liječenje akutnog i kroničnog zatajivanja srca iz 2016. godine (3, 130).

Vrijedi napomenuti da su se prema podatcima iz velikog američkog *GWTG-HF* registra pacijenti sa ZS najčešće prezentirali dispnoičnim tegobama u 71,2% slučajeva i volumnim opterećenjem/povećanjem tjelesne mase u 11,3% slučajeva (108).

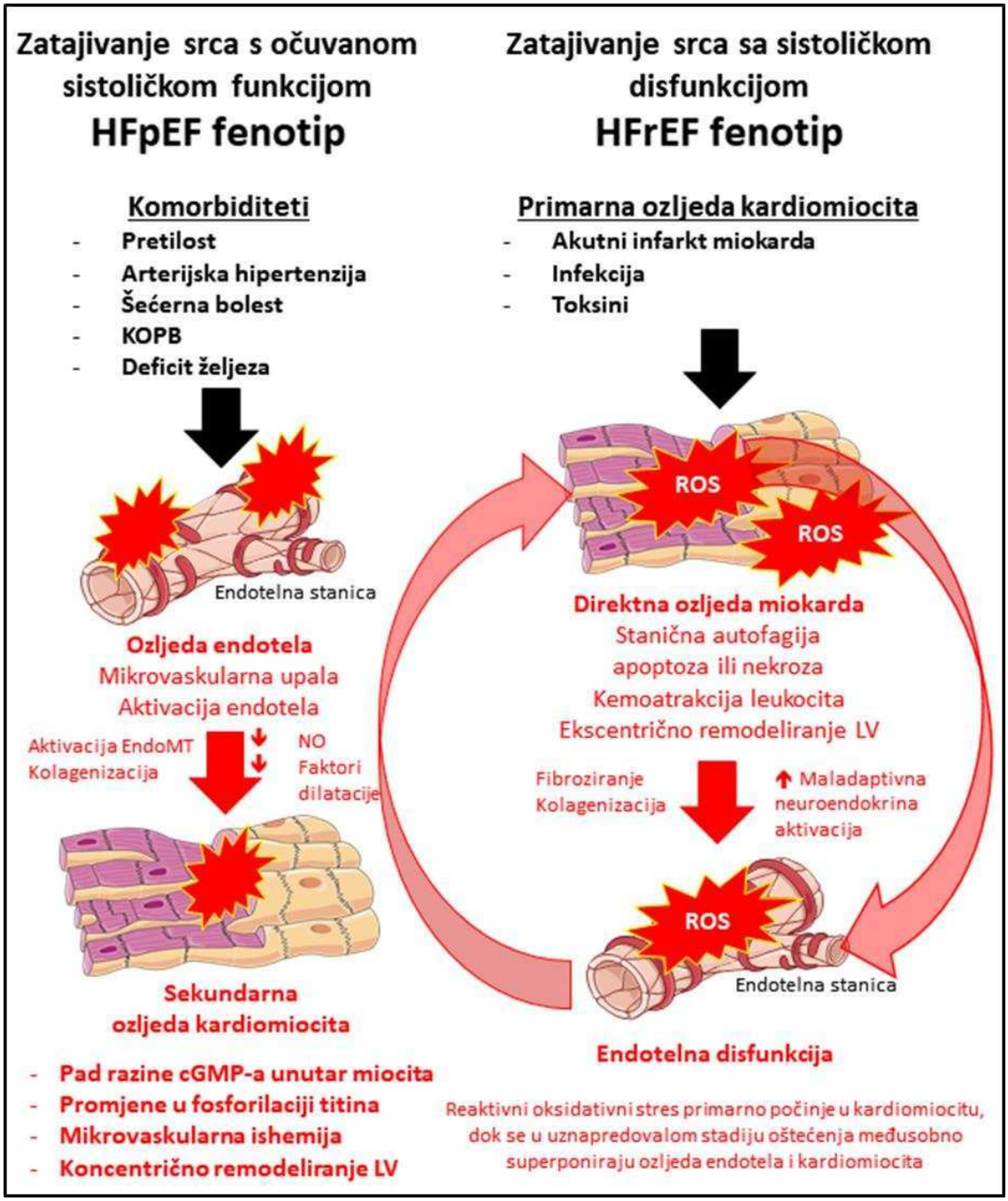
Tablica 2. Simptomi i znakovi zatajivanja srca

SIMPTOMI	
Više tipični	**Manje tipični**
Dispneja (zaduha, subjektivni osjećaj nedostatak zraka) Ortopneja Paroksizmalna noćna dispneja Intolerancija napora Umor, malaksalost, klonulost Otok gležnjeva	Noćni kašalj Wheezing Osjećaj nadutosti Kognitivne smetnje (smetenost, mentalna konfuzija, depresija) Gubitak apetita Palpitacije Sinkopa Vrtoglavica Bendopneja (131)
ZNAKOVI	
Više specifični	**Manje specifični**
Distenzija jugularnih vena Hepato-jugularni refluks Lateralni pomak apikalnog impulsa Patološki treći srčani ton (S_3 ili galopni ritam)	Periferni edemi (gležnjevi, sakralni, skrotalni) Hladni ekstremiteti Povećanje tjelesne mase (>2kg/tjedan) Gubitak tjelesne mase Srčani šum Nepravilan puls Tahikardija Plućni hropci, krepitacije Pleuralni izljevi Tahipneja Cheyne-Stokesovo disanje Hepatomegalija, ascites Pothranjenost, kaheksija, sarkopenija

Dijastolička disfunkcija se smatra dominantnijom patofiziološkom komponentom u HFpEF fenotipu srčanog zatajivanja u odnosu na HFrEF fenotip, no treba jasno naglasiti da dijastolička disfunkcija nikako nije sinonim za HFpEF jer vrlo često je i etablirana sistolička disfunkcija popraćena dijastoličkom disfunkcijom. Također, moderna patofiziološka razmatranja naglašavaju kompleksniju i heterogeniju patofiziologiju te ističu važnost komorbiditeta u nastanku i razvoju ovog fenotipa zatajivanja srca (132). Smatra se da u HFpEF kliničkom fenotipu komorbiditeti (od kojih je najznačajniji čimbenik rizika arterijska hipertenzija koju ima 80 do 90% bolesnika s tim fenotipom, ali i starija životna dob, ženski spol, prisutnost metaboličkog sindroma, pretilosti i bubrežnog

zatajivanja) *sekundarno* dovode do mikrovaskularne upale i aktivacije endotela koronarnih krvnih žila i njihovih ogranaka što dovodi do oštećenja susjednih kardiomiocita kroz sniženu bioraspoloživost dušičnog oksida (NO), smanjenu proizvodnju cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP) i poremećaj fosforilizacije titina, važnog miofilamenta srčanog mišića - sarkomera (133, 134). Spomenutu novu paradigmu nastanka HFpEF-a putem komorbiditeta koji sinergijski dovode do disfunkcije miokarda i remodeliranja kroz poticanje inflamacije endotela koronarne mikrovaskulature je prvi puta predložio Walter J. Paulus 2013. godine (135). Ovi štetni učinci dovode do negativnog remodeliranja miocita, mikrovaskularne ishemije, koncentričnog remodeliranja klijetki i fibroze posredstvom mehanizma koji je nazvan endotelno-mezenhimalna tranzicija (engl. *endothelial-mesencyhmal transition*, EndoMT) (136). EndoMT je novootkriveni patofiziološki i patohistološki proces koji se događa u situaciji oštećenja endotela kada endotelne stanice gube svoje specifične stanične biljege i transformiraju se u tzv. mezenhimalni i/ili miofibroblastni fenotip čime eksprimiraju rast i proliferaciju staničnih produkata poput glatkih mišića i kolagena tip I što u konačnici dovodi do strukturnih promjena i patološkog remodeliranja koje otežava procese relaksacije i punjenja srca, dakle dovodi do dijastoličke disfunkcije (137, 138). Jedan od glavnih podržavatelja i medijatora EndoMT je transformirajući faktor β (engl. *transforming growth factor β*, TGF-β) čija je biološka funkcija već otprije poznata i opisana u patofiziologiji fibrotskih procesa (139). Kao što je već ranije navedeno, suvremena patofiziološka razmatranja naglašavaju važne razlike u patofiziologiji i etiologiji HFrEF kliničkog fenotipa u odnosu na HFpEF klinički fenotip ZS-a, a glavne patofiziološke karakteristike i slijed nastanka lezije miokarda u jednom i drugom slučaju su prikazane na **Slici 3**.

Važno je naglasiti da se u ZS-u javljaju mnogobrojni kompenzacijski mehanizmi koji za glavni cilj imaju očuvanje konstantnog SMV-a kojim bi se održala adekvatna perfuzija vitalnih tkiva i organa. U glavne kompenzacijske mehanizme spadaju Frank-Starlingov mehanizam, mehanizam hipertrofije srčanog mišića te mehanizam neurohumoralne aktivacije koji će biti detaljnije opisan i elaboriran u daljnjem tekstu ove disertacije.



Slika 3. Patofiziologija i uzroci zatajivanja srca s očuvanom i sniženom ejekcijskom frakcijom (**slika autora prilagođena prema:** Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:263-71.) (135).

1.5. Mehanizmi neurohumoralne aktivacije u zatajivanju srca

Četiri su osnovna mehanizma neurohumoralne aktivacije koji su međusobno isprepleteni i u kompleksnoj interakciji posredstvom brojnih staničnih medijatora u patofiziologiji zatajivanja srca. Prema modernim spoznajama njima se u posljednje vrijeme pridodaje i peti mehanizam, a koji se odnosi na aktivaciju tzv. neprilizinskog signalnog puta. Zbirno, mehanizam neurohumoralne aktivacije se zasada sastoji od barem 5 poznatih komponenti:

a) **aktivacija adrenergičkog/simpatičkog živčanog sustava (SŽS)**

b) **aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS)**

c) **aktivacija arginin-vazopresin sustava (antidiuretski sustav)**

d) **aktivacija sustava natriuretskih peptida**

e) **aktivacija neprilizinskog signalnog puta**

U subnormalnom, ali kompenziranom stanju ZS-a ili barem onom bez manifestne akutne prezentacije, navedeni neurohumoralni mehanizmi imaju povoljan učinak na način da održavaju dovoljan srčani minutni volumen, adekvatan srednji arterijski krvni tlak i dostatnu tkivnu perfuziju i to su učinci koji su kratkoročno poželjni i korisni. Ukoliko aktivacija navedenih mehanizama potraje duže i prijeđe u kronično stanje, dolazi do štetnog narušavanja ravnoteže između hormona koji djeluju vazokonstriktorno i stimulativno na srce i onih koji njima oponiraju čime dolazi do spirale negativnih učinaka na kardiovaskularni sustav i *„circulusa vitiosusa“* koji dovodi do akutnog pogoršanja ZS-a i dubljeg poremećaja već trajno narušene fiziološke homeostaze u bolesnika sa ZS.

Aktivacija adrenergičkog/simpatičkog živčanog sustava

Pad perfuzijskog tlaka detektiraju baroreceptori smješteni u karotidnom sinusu i luku aorte čime se smanjuje frekvencija emitiranja njihove signalizacije prema višim regulacijskim centrima u *medulli oblongati*. Na promjene u frekvenciji aferentne signalizacije viši živčani centri reagiraju eferentom signalizacijom kojom se propagiraju proadrenergični učinci, odnosno povećano otpuštanje i smanjena pohrana noradrenalina na adrenergičnim živčanim završetcima koji inerviraju srce i periferno krvožilje. Suprimira se tonus parasimpatikusa, a simpatički tonus postaje dominantan. Takav mehanizam aktivacije SŽS-a ima tri praktične posljedice koje doprinose hemodinamskoj stabilizaciji srca koje zatajuje:

1. **Povećanje srčane frekvencije** – posredstvom β-adrenergičnih recepora
2. **Povećanje kontraktilnosti miokarda** – posredstvom β-adrenergičnih receptora
3. **Periferna arteriolarna i venska vazokonstrikcija** - posredstvom stimulacije α-adrenergičnih receptora smještenih na krvožilju

Povećanjem srčane frekvencije i kontraktilnosti direktno se postiže povećani srčani minutni volumen, dok venska konstrikcija pridonosi povećanom venskom povratu što će po Frank-Starlingovom mehanizmu povećati preload i udarni volumen ukoliko je srce još uvijek sposobno raditi na uzlaznom dijelu Frank-Starlingove krivulje (140). Nadalje, srce koje zatajuje će zbog pojačane aktivnosti katekolamina smanjiti ekspresiju gustoće β_1, ali ne i β_2 adrenergičkih receptora na površini kardiomiocita (tzv. downregulacija receptora) što će dugoročno rezultirati sve težim postizanjem adekvatne kontrakcije (141). Nadalje, periferna vazokonstrikcija će pridonijeti povećanju srednjeg arterijskog tlaka (po formuli srednji arterijski tlak = SMV x ukupni periferni otpor), a zbog regionalno različitog smještaja α-receptora doći će do redistribucije krvi prema vitalnim organima (mozak, srce) dok će se smanjiti perfuzija prema koži, splanhničnim visceralnim organima i bubrezima (tzv. fenomen centralizacije krvotoka).

Konačno, kliničke studije su pokazale da pacijenti sa ZS imaju povišene koncentracije katekolamina u urinu, povišene razine noradrenalina u plazmi koje su pozitivno korelirale sa NYHA funkcionalnim stupnjem i lošom prognozom, pojačani simpatički tonus i abnormalnosti u regulaciji kardiovaskularnih barorefleksa što nedvosmisleno ukazuje na pojačanu aktivaciju SŽS-a i sniženu sposobnost kontraodgovora od strane parasimpatičkog živčanog sustava (142-145).

Aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS)

RAAS osovina je kardinalan kompenzacijski mehanizam u srčanom zatajivanju kojim se regulira volumen izvanstanične tekućine i arterijska vazokonstrikcija, čime se direktno utječe na srednji arterijski krvni tlak. U podlozi se nalazi pojačano lučenje renina iz jukstaglomerularnih stanica bubrega, a koji se u srčanom zatajivanju aktivira kao odgovor na više međusobno isprepletenih i istovremenih podražaja (146). Hipoperfuzija bubrega prvo dovodi do intrarenalnih hemodinamskih promjena, a onda se te promjene započinju odražavati na sustavnu hemodinamiku aktivacijom RAAS osovine. Podražaji koji uzrokuju pojačano lučenje renina, a koji su svi prisutni u srčanom zatajivanju su: smanjeno rastezanje aferentne arteriole u glomerulu (u sklopu reducirane perfuzije prema bubrezima), smanjen promet klorida kroz maculu densu (zbog bubrežne retencije soli i vode) i povećana β_1 adrenergična aktivnost (147). Renin je enzimska proteaza koja unutar cirkulacije hidrolizira angiotensinogen kojeg proizvodi jetra te na taj način stvara peptid angiotenzin I (148). Reninska aktivnost u plazmi ima direktnu neovisnu korelaciju sa 30-dnevnom smrti ili rehospitalizacijom u bolesnika s akutnim ZS (149). Unutar pluća se angiotenzin I konvertira posredstvom angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) u angiotenzin II koji je djelovanjem na glatke mišiće vaskulature potentni sistemski vazokonstriktor. Angiotenzin II također potiče lučenje aldosterona iz kore nadbubrežnih žlijezda što dalje stimulira epitelne stanice distalnog tubula i sabirnih kanalića bubrega na reapsorpciju natrija (i zamjenu za kalij zbog održavanja elektrokemijske neutralnosti) i vode što dovodi do porasta efektivnog intravaskularnog volumena i srednjeg arterijskog tlaka. Pritom treba naglasiti da se angiotenzin II sintetizira te luči i lokalno unutar različitih

tkiva (srce, bubrezi, krvne žile, nadbubrežne žlijezde i mozak) tako da koncentracije angiotenzina II u krvi mogu podcijeniti tkivnu odnosno ukupnu aktivnost angiotenzina II (150). Također, u srčanom zatajivanju je pojačana i lokalna produkcija aldosterona u samom miokardu posredstvom indukcije aldosteron sintetaze (*CYP11B2*), a koja korelira s fibrozom miokarda i težinom disfunkcije lijeve klijetke, tako da ukupna aktivnost aldosterona nije isključivo determinirana njegovom plazmatskom aktivnošću (151, 152).

Aktivacija arginin-vazopresin sustava

Kao odgovor na hipertonicitet izvanstanične tekućine (hiperosmolalnost), ali i na stimulaciju angiotenzinom II, dolazi do pojačanog lučenja i otpuštanja antidiuretskog hormona (ADH, arginin vazopresin) iz neurohipofize čime dolazi do povećane tubularne reapsorpcije vode u bubregu i vazokonstrikcije arteriola (posredstvom V_{1A} receptora na glatkim mišićima krvožilja), čime se zbirno doprinosi porastu efektivnog intravaskularnog volumena, porastu ukupnog perifernog otpora (engl. *total peripheral resistance*, TPR) te, u konačnici, povišenju srednjeg arterijskog tlaka (153).

Aktivacija sustava natriuretskih peptida

Natriuretski peptidi se luče iz miocita pretklijetki i klijetki te se otpuštaju u cirkulaciju kao fiziološki odgovor na tlačno i volumno opterećenje srca (154). Povećano predopterećenje i naknadno opterećenje te povećani tenzijski stres koji se javlja na površini distendirane klijetke srca koje je u pogoršanju, potiču produkciju pre-pro B-tipa natriuretskog peptida (pre-proBNP) koji se cijepa na BNP i N-terminalni proBNP (NT-proBNP) odsječak. Oni imaju važnu dijagnostičku važnost i zlatni su standard laboratorijske procjene bolesnika koji se prezentira sa znakovima i simptomima ZS-a te se njihove koncentracije mogu mjeriti u perifernoj krvi (3, 155). Prethodno istraživanje je pokazalo da je lučenje natriuretskih peptida također ovisno i o koncentracijama drugih neurohormona poput angiotenzina II i endotelina-1 u cirkulaciji (156). Naime, spomenuto istraživanje je pokazalo da je dvojna inhibicija angiotenzina II i potentnog sustavnog vazokonstriktora, endotelina-1 (ET-1), rezultirala supresijom lučenja natriuretskih peptida u animalnom modelu zatajivanja srca. Sustav

natriuretskih peptida pokušava suzbiti negativne učinke koje stvara pojačana aktivacija RAAS osovine u ZS-u, djeluje antiapoptotski, antifibrotično, antiproliferacijski i antihipertrofično, a uz to suprimira lučenje antidiuretskog hormona i djeluje neuromodulatorno na autonomni živčani sustav promovirajući fiziološke učinke koji su korisni za organizam. Tako BNP i ANP vezanjem za NPR-A receptore povećavaju koncentraciju intracelularnog cikličnog gvanin monofostafa (cGMP) čime stimuliraju natriurezu, diurezu te vensku i arterijsku vazodilataciju, dok je NT-proBNP odsječak fiziološki inaktivan u cirkulaciji.

Rastezanje pretklijetki će uzrokovati i lučenje pre-proatrijskog ili pre-pro A-tipa natriuretskog peptida (pre-proANP) čijom će proteolizom nastati peptidni odsječak atrijskog natriuretskog peptida (ANP) koji ima sličnu biološku funkciju kao i BNP. Peptid urodilatin (kardiodilatin-95-126) koji ima sličnu strukturu ANP-u također će nastati iz istog prekursora, ali u bubrezima (157, 158). Također će se lučiti i C-tip natriuretskog peptida (CNP) kojeg otpuštaju stanice endotela i kardiomiociti, a koji prvenstveno ima parakrino djelovanje koje je komplementarno endokrinim učincima ANP-a i BNP-a, dok su njegove koncentracije u perifernoj krvi niske (159, 160). Tijekom vremena, dvije terapijske strategije su do sada pokušane u ZS, a koje su nastojale interferirati sa sustavom natriuretskih peptida i iskoristiti njihove povoljne fiziološke učinke. Tako su bolesnici sa ZS liječeni intravenskom primjenom lijeka nesiritida, a koji je egzogena forma rekombinantnog humanog BNP-a. Rezultati randomiziranog kliničkog istraživanja su pokazali da je nesiritid imao povoljne učinke na hemodinamiku (smanjenje plućnog kapilarnog tlaka) i povećanu natriurezu u bolesnika sa sniženom sistoličkom funkcijom srca te poboljšao dispnoične simptome, no nije uspio ostvariti značajan učinak u smanjenju smrtnosti i rehospitalizacija (161, 162). Druga preostala strategija je pokušala istražiti mogućnost blokiranja fiziološke enzimatske degradacije natriuretskih peptida u cirkulaciji čime bi se osigurala njihova viša i dulja bioraspoloživost u plazmi te time propagirali benefitni sustavni učinci. Tom idejom su istraživački napori postali usmjereni na neutralnu endopeptidazu, *neprilizin*, kao centralnu biološku figuru u procesu degradacije i klirensa natriuretskih peptida.

Aktivacija neprilizinskog signalnog puta

Po najnovijim patofiziološkim spoznajama, aktivacija neprilizinskog puta u ZS-u je odgovorna za fiziološku inaktivaciju natriuretskih peptida uključujući ANP, BNP, CNP i urodilatin (163). Centralna figura neprilizinskog puta je metaloendopeptidaza vezana za staničnu membranu – neprilizin koja degradira natriuretske peptide, ali i druge neurohumoralno aktivne peptide poput angiotenzina II, endotelina-1, vazopresina, bradikinina, adrenomedulina, apelina, supstancije P, peptida sličnog glukagonu 1 (GLP-1), vazoaktivnog intestinalnog polipeptida (VIP) te peptida povezanog s kalcitoninskim genom (engl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) (164-167). Neprilizin je eksprimiran u brojnim tkivima, no njegova najveća koncentracija se nalazi u bubrezima (168). Uz neprilizinski put inaktivacije, bioraspoloživost natriuretskih peptida se smanjuje i posredstvom receptora čistača natriuretskih peptida (engl. *natriuretic peptide clearance receptor*, NPRC/NPRC3) (169). Iz navedenih spoznaja bilo je jasno da će potencijalna blokada neprilizina smanjiti klirens natriuretskih peptida iz cirkulacije, no u isto vrijeme će se povećati bioraspoloživost štetnog angiotenzina II, endotelina-1 i drugih vazoaktivnih peptida, što su nepoželjni sustavni učinci. Upravo je ta činjenica došla do izražaja kada su neselekcionirani pacijenti s esencijalnom hipertenzijom bili liječeni inhibitorom neprilizina, kandoksatrilom, kao antihipertenzivnom monoterapijom - nije postignuto sniženje arterijskog tlaka unatoč značajnom povećanju natriuretskih peptida, što se može pripisati istodobnom porastu angiotenzina II u cirkulaciji (170).

Na temelju opaženih rezultata nametnulo se rješenje dvojne blokade neurohumoralne aktivacije: ono RAAS osovine i neprilizinskog signalnog puta. Tako je *OVERTURE* studija testirala kombinaciju inhibitora enzima angiotenzin konvertaze (ACE inhibitora) kao blokatora RAAS osovine i neprilizinskog inhibitora u vidu jedinstvene formulacije omapatrilata, protiv zlatnog standarda RAAS inhibicije, enalaprila (10 mg x 2, *per diem*), u populaciji bolesnika sa kroničnim ZS (171). Studija je bila negativna i pokazala da omapatrilat nije bio superiorniji u odnosu na standard liječenja monoblokadom RAAS sustava enalaprilom, a zabilježena je i značajna pojavnost

angioedema kao ozbiljne nuspojave. Budući da i ACE i neprilizin fiziološki razgrađuju bradikinin zaključilo se da su se dvojnom blokadom ACE-a i neprilizina akumulirale velike koncentracije bradikinina koje su uzrokovale angioedemske komplikacije.

Konačno, revolucionaran rezultat je postignut kada je pokušana dvojna i istodobna farmakološka inhibicija angiotenzinskog receptora i neprilizina. Tako je razvijen spoj *LCZ696* koji se sastojao od dvije aktivne komponentne – inhibitora angiotenzinskih AT1 receptora, valsartana i prolijeka inhibitora neprilizina, sakubitrila (koji se kasnije metabolizira u sakubitrilat – *LB657*), a koji su u kombinaciji eksperimentalno pokazali da postižu povećanje natriuretskih peptida i antihipertenzivni učinak i to bez potencijacije bradikininskog metabolizma (172, 173). Konačno je u kliničkoj praksi i u dvostruko slijepom randomiziranom istraživanju, među vanbolničkim (engl. *outpatient*) bolesnicima s kroničnim ZS i sniženom sistoličkom funkcijom, testiran koncept liječenja sakubitril/valsartanom (97 mg/103 mg x 2, *per diem*), dok je druga skupina liječena zlatnim standardom, ACE inhibitorom - enalaprilom (10 mg x 2, *per diem)* (174). Seminalna studija *PARADIGM-HF*, u navedenoj populaciji, pokazala je da je dualna neurohumoralna blokada RAAS osovine i neprilizina bila superiorna monoterapiji enalaprilom u redukciji rizika za smrtni događaj (smanjenje relativnog rizika za 20%) i hospitalizacija (smanjenje relativnog rizika za 21%) tijekom perioda praćenja i to uz zadovoljavajući sigurnosni profil novog lijeka, bez značajne razlike u nuspojavama poput angioedema (60). Sakubitril-valsartan je bio povezan sa značajno većom incidencijom simptomatske hipotenzije, no u odnosu na enalapril bio je povezan sa značajno nižom incidencijom povišenog serumskog kreatinina, hiperkalemije i suhog kašlja (poznate nuspojave ACE inhibitora).

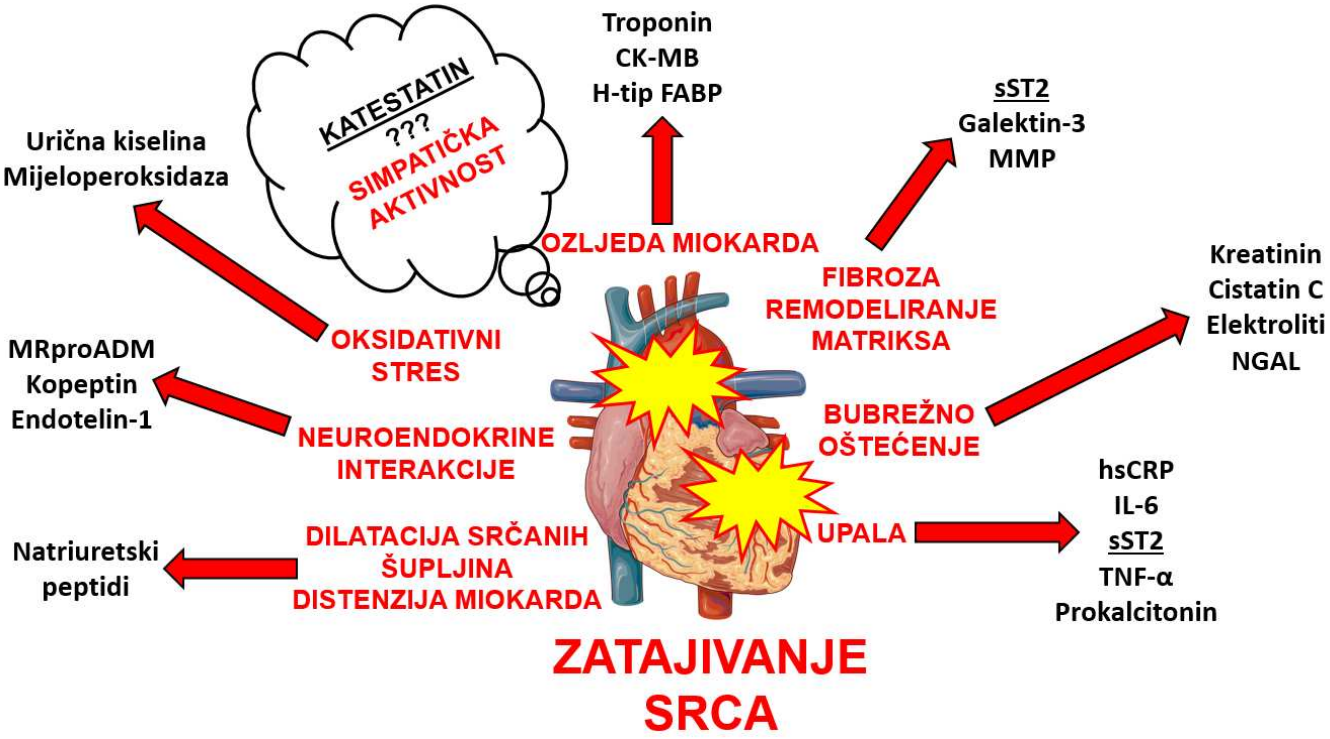
Na ovom mjestu valja naglasiti da studija *PARAGON-HF*, koja je poslije istražila ulogu sakubitril/valsartana u hospitaliziranih (unutarbolničkih, engl. *inpatient*) bolesnika sa ZS i LVEF ≥45%, nije demonstrirala niže stope ukupnih hospitalizacija zbog ZS i smrti zbog kardiovaskularnih uzroka u bolesnika koji su liječeni sakubitril/valsartanom u usporedbi s onima koji su bili liječeni

samo inhibitorom angiotenzinskih AT1 receptora, valsartanom (61). Ova studija je na drugi način pokazala da su HFrEF i HFpEF različiti entiteti koji imaju diferentnu patofiziologiju pa samim time i drugačiji odgovor na farmakoterapiju koja je usmjerena na antagoniziranje štetnih neurohumoralnih signalnih puteva. Time se sakubitril/valsartan pridružio dugačkoj listi neuspješnih terapijskih rješenja za svojevrsnu enigmu kardiologije – HFpEF, odnosno zatajivanje srca sa očuvanom sistoličkom funkcijom za koje trenutačno nema terapije koja je dokazano smanjila smrtnost i/ili hospitalizacije u randomiziranim kliničkim studijama, već se terapijski modaliteti zasnivaju na liječenju simptoma i komorbiditeta (175).

Klinička istraživanja koja su uslijedila inspirirana navedenim studijama inhibicije neprilizina, pokazala su da su serumske koncentracije solubilne forme neprilizina (sNEP) neovisno povezane s povišenim rizicima kardiovaskularne smrti i ponavljanih hospitalizacija u pacijenata sa ZS (176, 177). Tim spoznajama je učvršćen i validiran koncept da je neprilizinski signalni put važna i legitimna terapijska meta u zatajivanju srca sa sniženom sistoličkom funkcijom, koja mora biti farmakološki ciljana da bi se, u kombinaciji sa ostalim farmakoterapijskim armamentarijem usmjerenim protiv ZS-a, ostvarili bolji klinički ishodi. Navedeni ishodi se najbolje ogledaju u povećanom preživljenju bolesnika i porastu kvalitete života te maksimalnom smanjenju budućih hospitalizacija zbog ZS-a.

Uz opisane neurohumoralne kompenzacijske mehanizme, treba imati na umu da se kod ZS-a događa kompleksna aktivacijska kaskada brojnih signalnih puteva koji uzrokuju i podržavaju štetne profibrotske, prohipertrofične, proupalne i proapoptotske stanične učinke. Među njima vrijedi istaknuti povišenu aktivnost i koncentracije proupalnih citokina poput čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF-α), koji podržava kataboličke aktivnosti i dovodi do gubitka srčane mase, sarkopenije i srčane kaheksije, a povezan je i sa lošijim preživljenjem (178, 179). Galektin-3 (Gal-3) ima dokazanu patofiziološku ulogu u fibrozi i upali miokarda, lipokalin udružen s neutrofilnom gelatinazom (NGAL) povezan je s rizikom budućeg pogoršanja bubrežne funkcije u bolesnika sa ZS; adrenomedulin (ADM) i njegove izoforme poput bio-adrenomedulina (bio-ADM) i MR-pro-

adrenomedulina (MR-proADM) imaju obećavajuću ulogu kao precizni laboratorijski biljezi rezidualne kongestije i volumnog opterećenja u ZS (180-183). Nadalje, u srčanom zatajivanju se pojačava aktivnost endotelina, potentnog sustavnog vazokonstriktora te se smanjuje aktivnost sintetaze dušičnog oksida (NOS) (184-187). Kratak pregled etabliranih i rutinski korištenih, ali i manje etabliranih te potencijalno korisnih laboratorijskih biljega koji ukazuju na određeni patofiziološki mehanizam u kaskadi ZS-a, prikazani su na **Slici 4.**



Slika 4. Laboratorijski biljezi koji se rutinski koriste ili imaju potencijal za korištenje u dijagnozi i prognozi zatajivanja srca (**slika autora prilagođena prema**: Nadar SK, Shaikh MM. Biomarkers in routine heart failure clinical care. *Card Fail Rev*. 2019;5:50-6.) (188).

Kratice: CK-MB – MB frakcija kreatin kinaze (engl. *creatine kinase-MB*); **H-tip FABP** - srčani protein koji veže masne kiseline (engl. *heart-type fatty acid binding protein*); **hsCRP** - visokoosjetljivi C reaktivni protein (engl. *high-sensitivity C-reactive protein*); **IL-6** – interleukin 6; **MMP** - matriks metaloproteinaza (engl. *matrix metalloproteinase*); **MRproADM** - srednji proadrenomedulin; (engl. *midregional pro-adrenomedullin*) **NGAL** - lipokalin udružen s neutrofilnom gelatinazom (engl. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*); **sST2** - solubilni supresor tumorigeneze 2 (engl. *soluble suppressor of tumorigenicity 2*); **TNF-α** – čimbenik tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor α*)

1.6. Dijagnostička obrada bolesnika sa zatajivanjem srca

U europskoj kardiološkoj praksi potrebno je slijediti važeće ESC-ove smjernice za dijagnozu i liječenje akutnog i kroničnog zatajivanja srca, a koje su objavljene 2016. godine (3). Iz tog razloga, u ovom odlomku će biti navedena samo osnovna načela dijagnostičkog pristupa.

Dijagnoza ZS-a temelji se na pažljivoj integraciji informacija koje sakupljamo iz detaljne anamneze bolesnika, fizikalnog pregleda, zapisa 12-kanalnog elektrokardiograma u mirovanju, standardnih laboratorijskih pretraga (od kojih je najvažnija određivanje vrijednosti BNP-a ili NT-proBNP-a u perifernoj krvi) i slikovnih metoda pregleda srca (od kojih je najznačajnija ultrazvučna metoda standardne transtorakalne ehokardiografije).

Prema ESC-ovom dijagnostičkom algoritmu u početku obrade bolesnika potrebno je procijeniti vjerojatnost radi li se o kliničkoj prezentaciji koja je uzrokovana srčanom disfunkcijom i sustavno obraditi tri ključna dijagnostička elementa, a koja su prikazana u **Tablici 3**.

Tablica 3. Inicijalni pregled bolesnika ne-akutne kliničke prezentacije kod kojeg se sumnja na ZS

1. KLINIČKA ANAMNEZA
• Arterijska hipertenzija
• Ishemijska bolest srca (preboljeni infarkt miokarda, povijest koronarne revaskularizacije)
• Zaduha u mirovanju i/ili naporu
• Ortopneja/paroksizmalna noćna dispneja
• Umor ili dulji oporavak nakon napora, intolerancija napora
• Potreba za diuretskom terapijom koja mu/joj olakšava simptome
• Pozitivna anamneza na kardiotoksičnu terapiju (onkološka terapija) ili zračenje toraksa
2. FIZIKALNI PREGLED
• Plućni zastoj
• Obostrano oteknuće gležnjeva
• Srčani šum
• Distenzija jugularnih vena ili pozitivan hepatojugularni refleks
• Lateralni pomak srčanog vrška (apeksa) / proširenje iktusa
• Čujan treći srčani ton (S_3 galop)
3. 12-KANALNI ELEKTROKARDIOGRAM (EKG)
• Tražiti patološki nalaz ili abnormalnost u zapisu EKG-a

Ukoliko nakon izvršene anamnestičke obrade, fizikalnog pregleda i analize 12-kanalnog EKG zapisa nije prisutan niti jedan pokazatelj koji bi govorio u prilog kardijalnoj etiologiji simptoma i/ili znakova, dijagnoza ZS-a nije vjerojatna. Ukoliko je prisutan jedan ili više pokazatelja, prema važećim smjernicama potrebno je izmjeriti vrijednost natriuretskih peptida u perifernoj krvi, npr. NT-proBNP-a, a čije vrijednosti moraju biti ≥125 pg/mL u neakutnoj prezentaciji ili ≥300 pg/mL u akutnoj prezentaciji bolesnika kod kojeg sumnjamo na ZS. Ukoliko se dobije uredan nalaz natriuretskih peptida, vjerojatnost ZS-a je izrazito niska jer koncentracije natriuretskih peptida ispod navedenih *cut-off* vrijednosti imaju visoku negativnu prediktivnu vrijednost za dijagnozu ZS-a (0,94-0,98) te je

potrebno razmotriti alternativnu dijagnozu, različitu od ZS-a, a koja bi mogla biti uzrok bolesnikovih tegoba (189). Konačno, u bolesnika s nalazom povišenih natriuretskih peptida ili ukoliko njihovo određivanje nije dostupno u rutinskoj kliničkoj praksi, indicira se ultrazvučni pregled srca standardnom transtorakalnom ehokardiografijom. Ukoliko ultrazvučni nalaz pokaže urednu strukturu klijetki i pretklijetki, njihove uredne volumene, dimenzije i funkciju, dijagnoza ZS je malo vjerojatna te je potrebno razmotriti druge potencijalne uzroke povišenih natriuretskih peptida od kojih su mnogi nekardijalne etiologije poput uznapredovale životne dobi, bubrežne disfunkcije, anemije, KOPB-a i sl. (3). S druge strane, ukoliko se utvrdi poremećaj strukture i/ili funkcije srca - to konačno potvrđuje dijagnozu ZS-a te je potrebno definirati etiologiju i podležeći uzrok i započeti ciljano liječenje.

Akutna prezentacija ZS-a se najčešće inicijalno obrađiva u ambulantama hitne medicinske službe i na hitnim prijemima tercijarnih bolničkih ustanova i takvi pacijenti se najčešće prezentiraju sa znakovima volumnog opterećenja (plućni edem i/ili periferni edemi) ili, što je daleko manje učestalo, s znakovima sniženog srčanog minutnog volumena sa perifernom hipoperfuzijom. I kod takvih pacijenata je potrebno brzo, ali što je temeljitije moguće, postaviti dijagnozu akutnog zatajivanja srca procjenom simptoma, kardiovaskularne anamneze i znakova/simptoma kongestije i/ili hipoperfuzije što će se utvrditi fizikalnim pregledom.

Potrebno je razmotriti i identificirati važne akutne etiologije koje su potencijalno dovele do burne kliničke slike, kao što su akutni koronarni sindrom, hipertenzivna emergencija, aritmija, akutni mehanički uzrok (koji uključuje rupturu miokarda koja komplicira infarkt – rupturu slobodnog zida lijeve ili desne klijetke, ventrikularni septalni defekt, akutnu mitralnu regurgitaciju, traumu prsišta, inkompetenciju prostetičke valvule, disekciju aorte i sl.). U tome nam može poslužiti akronim CHAMP (prema engl. *acute Coronary syndrome, Hypertension emergency, Arrhythmia, acute Mechanical cause, Pulmonary embolism*). Također je potrebno uraditi 12-kanalni EKG (IC razina preporuke), RTG sumacijsku snimku torakalnih organa (IC razina preporuke), odrediti laboratorijske pretrage (sa specifičnim biljezima) i napraviti žurnu ehokardiografiju kod bolesnika koji se

prezentiraju s hemodinamskom nestabilnosti i/ili kod kojih se sumnja na životno ugrožavajuće stukturne ili funkcionalne srčane abnormalnosti (mehaničke komplikacije, akutnu valvularnu regurgitaciju, disekciju aorte). Smjernice ESC-a nalažu da svi bolesnici s *de novo* akutnim ZS i oni kod kojih je do tada nepoznata/nedokumentirana funkcija srca trebaju biti podvrgnuti ehokardiografskom pregledu po mogućnosti unutar 48 sati od hospitalizacije (IC razina preporuke). U svim slučajevima, pri inicijalnom kontaktu s bolesnikom, potrebno je započeti njegovu obradu, stabilizirati ga i transferirati u jedinicu intenzivnog liječenja ili jedinicu koronarne skrbi.

Od laboratorijskih pretraga venske krvi ESC-ove smjernice preporučuju određivanje koncentracija natriuretskih peptida (IA razina preporuke), srčanog troponina, ureje, kreatinina, elektrolita (natrij i kalij), funkcionalnih jetrenih probi, tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH), glukoze i kompletne krve slike (KKS) (IC razina preporuke za sve navedene pretrage), dok je još indiciran i D-dimer test u bolesnika kod kojih se sumnja na akutnu plućnu emboliju. Također se ostavlja mogućnost određivanja vrijednosti prokalcitonina (PCT) u bolesnika kod kojeg se sumnja na koegzistirajuću infekciju, posebice za diferencijalnu dijagnozu pneumonije i respiratorne infekcije te posljedičnu inicijaciju odgovarajuće antibiotske terapije.

Vrijedi napomenuti da invazivna hemodinamska evaluacija s perkutanim uvođenjem katetera u plućnu arteriju nije rutinski indicirana u dijagnozi akutnog ZS-a. Smjernice dozvoljavaju navedenu pretragu samo u odabranim slučajevima bolesnika koji su hemodinamski nestabilni, a čiji je mehanizam kliničke deterioracije dijagnostički nerazjašnjen nakon uporabe konvencionalnih dijagnostičkih metoda. Također, rutinska uporaba fiksne arterijske linije ili centralnog venskog katetera za dijagnostičke svrhe nije podržana u aktualnim smjernicama.

Konačno, iako posljednje ESC-ove smjernice uvažavaju potencijal pojedinih laboratorijskih biljega koji su pokazali eksperimentalnu vrijednost u dijagnozi i prognozi akutnog ZS-a te koji odražavaju stanične procese upale, oksidativnog stresa, neurohormonalnog disbalansa i remodeliranja miokarda i izvanstaničnog matriksa, isti nisu trenutačno preporučeni u rutinskoj kliničkoj uporabi.

1.7. Liječenje bolesnika sa zatajivanjem srca

Ciljevi i načini liječenja zatajivanja srca su također definirani važećim ESC-ovim smjernicama za dijagnozu i liječenje akutnog i kroničnog zatajivanja srca iz 2016. godine (3). Iz tog razloga ovdje će biti navedeni samo osnovni postulati farmakoterapije.

Glavni ciljevi liječenja bolesnika sa ZS su poboljšanje kliničkog statusa, povećanje funkcionalnog kapaciteta i kvalitete života, preveniranje hospitalizacija i smanjenje mortaliteta.

Četiri skupine lijekova koji se koriste u ZS-u su pokazali značajan učinak na poboljšanje preživljenja bolesnika sa ZS i sniženom ejekcijskom frakcijom i kao takvi čine *evidence-based* osnovu liječenja. To su neurohumoralni antagonisti – inhibitori enzima angiotenzin konvertaze (engl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE), antagonisti mineralokortikoidnih receptora (engl. *mineralocorticoid receptor antagonists*, MRA), beta-blokatori i novi lijek koji kombinira blokadu angiotenzin II AT_1 receptora i inhibiciju neprilizina - sakubitril/valsartan, po kojem se nova skupina ove vrste lijeka i/ili budućih lijekova naziva ARNI (engl. *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*).

Inhibitori angiotenzinskih receptora (tzv. ARB-ovi, od engl. *angiotensin-receptor blocker*) nisu pokazali konzistentne rezultate u smanjenju mortaliteta u bolesnika sa ZS i sniženom ejekcijskom frakcijom i zato bi njihova uporaba trebala biti ograničena samo na one bolesnike koji ne toleriraju ACE inhibitore zbog nuspojava. Ovdje je važno naglasiti da je sva navedena farmakoterapija indicirana i potkrijepljena medicinom utemeljenom na dokazima isključivo u kontekstu zatajivanja srca s reduciranom ejekcijskom frakcijom (HFrEF) i kao takva se djelomično ekstendira na bolesnike s graničnom ejekcijskom frakcijom (HFmrEF) u svakodnevnoj kliničkoj praksi, dok za srčano zatajivanje s očuvanom ejekcijskom frakcijom (HFpEF) trenutačno nema etabliranih lijekova koji imaju dokazani učinak na značajno poboljšanje preživljenja.

U ESC-ovim smjernicama se za podskupine bolesnika sa HFpEF i HFmrEF kliničkim fenotipovima preporuča *screening* na kardiovaskularne i nekardiovaskularne komorbiditete, koji, ako

se utvrde, trebaju se ciljano liječiti da bi se poboljšali simptomi, kvaliteta života i/ili prognoza (npr. bolesniku s arterijskom hipertenzijom i HFpEF fenotipom će zbog hipertenzije biti propisan ACE inhibitor i primjerice diuretik).

ACE inhibitori

Liječenje s ACE inhibitorom treba započeti kod svih bolesnika sa simptomatskim ZS i HFrEF fenotipom, osim kod bolesnika gdje je navedeni lijek kontraindiciran ili ga pacijent ne tolerira zbog nuspojava (IA razina preporuke). ACE inhibitori u HFrEF populaciji značajno reduciraju mortalitet i morbiditet. Važno je da ACE inhibitor bude titriran do maksimalne tolerabilne doze da bi se postigla učinkovita inhibicija RAAS osovine. Preporuča se da se s početkom liječenja ACE inhibitorom istovremeno započne i s uključivanjem beta-blokatora u terapiju (IA razina preporuke). ACE inhibitori se također preporučuju kod pacijenata s asimptomatskom disfunkcijom lijeve klijetke da bi se smanjio rizik razvoja budućeg ZS-a, hospitalizacije zbog ZS-a i smrti.

Beta-blokatori

Beta-blokatori (npr. bisoprolol, metoprolol, karvedilol) u simptomatskoj HFrEF populaciji također značajno reduciraju mortalitet i morbiditet, bez obzira na konkomitantno liječenje s ACE inhibitorom i diuretikom, no njihov benefit na preživljenje i hospitalizaciju nije dokazan u volumno opterećenih bolesnika s akutnim pogoršanjem ZS-a. Važeće ESC-ove preporuke sugeriraju da se kod postavljanja dijagnoze HFrEF-a odmah započne s istodobnim uključivanjem beta-blokatora i ACE inhibitora u terapiju (IA razina preporuke). Beta-blokatori bi se trebali inicirati u bolnici kod klinički stabiliziranih pacijenata te u malim dozama na početku liječenja, a te doze bi se trebale postupno kroz nadolazeće tjedne i mjesece titrirati do maksimalno toleriranih doza od strane bolesnika. Beta blokatori su također preporučeni u bolesnika s pozitivnom anamnezom infarkta miokarda i asimptomatskom disfunkcijom lijeve klijetke s ciljem smanjenja rizika smrti.

Mineralokortikoidni antagonisti (MRA)

Ovi lijekovi blokiraju receptore na koje se veže aldosteron, mineralokortikoidni hormon koji je jedan od ključnih aktera RAAS osovine, ali i na druge receptore steroidnih hormona s različitim stupnjevima afiniteta. U ovu skupinu lijekova spadaju spironolakton i eplerenon. Ta dva lijeka su preporučena u svih HFrEF pacijenata koji unatoč optimalnoj dvojnoj medikamentoznoj terapiji s ACE inhibitorom i beta-blokatorom i dalje imaju izražene simptome ZS-a (IA razina preporuke). Ova skupina lijekova je u populaciji bolesnika sa ZS i sniženom sistoličkom funkcijom demonstrirala značajnu redukciju mortaliteta i hospitalizacija zbog ZS-a (studije *EPHESUS* i *RALES*). Kod ove skupine lijekova treba laboratorijski pratiti serumske koncentracije kalija te biti posebno oprezan u bolesnika koji imaju oštećenu bubrežnu funkciju i serumsku koncentraciju kalija >5,0 mmol/L.

Inhibitori angiotenzinskih receptora i neprilizina (ARNi)

Na temelju rezultata *PARADIGM-HF* studije u kojoj je sakubitril/valsartan (Entresto) demonstrirao značajno smanjenje mortaliteta i hospitalizacija radi ZS-a u odnosu na zlatni standard enalapril (60), ESC daje preporuku za ovaj lijek kod bolesnika sa ZS i LVEF ≤35%, a koji su i dalje simptomatični bez obzira na optimalnu i maksimalno titriranu istodobnu terapiju s ACE inhibitorom, beta-blokatorom i MRA lijekom, pod uvjetom da je pacijent tolerirao ACE inhibitor ili ARB (IB razina preporuke). Ako su ti uvjeti zadovoljeni, tada ARNi zamjenjuje ACE inhibitor ili ARB, a ostala farmakoterapija ostaje obvezno uključena (beta-blokator + mineralokortikoidni antagonist). Recentna *PIONEER-HF* studija je pružila dokaze da je inicijacija sakubitril/valsartana odmah u bolnici umjesto ACE inhibitora ili ARB-a učinkovita i sigurna opcija u liječenju bolesnika s akutnim pogoršanjem ZS-a i sniženom ejekcijskom frakcijom, no navedeni terapijski algoritam još nije validiran i preporučen u smjernicama (190).

Diuretici

Prema ESC-ovim smjernicama diuretici se preporučuju za smanjenje znakova ZS-a, olakšanje simptoma kongestije i poboljšanje tolerancije napora kod bolesnika sa HFrEF fenotipom, no oni nemaju dokazanog učinka na smanjenje mortaliteta i morbiditeta u ijednom randomiziranom kliničkom istraživanju u kontekstu ZS-a (IB razina preporuke). Nadalje, diuretici mogu biti razmatrani kao terapijski dodatak u smanjenju hospitalizacija radi ZS-a u bolesnika sa znakovima i/ili simptomima kongestije (IIB razina preporuke). Cilj diuretske terapije je postići i održavati euvolemiju upotrebom najmanje moguće djelotvorne doze diuretika, a tu dozu potrebno je aktivno titrirati tijekom vremena da bi se najbolje zadovoljile individualne potrebe bolesnika. ESC-ove smjernice također sugeriraju da bi liječnik mogao educirati pacijente da sami titriraju i po potrebi povećavaju dozu diuretika uzimajući u obzir pojavu simptoma i znakova kongestije i dnevnog praćenja tjelesne mase.

Blokatori angiotenzin II tip 1 receptora (ARB)

Ova skupina lijekova preporučena je za smanjenje rizika hospitalizacija radi ZS i kardiovaskularne smrti kod simptomatskih bolesnika koji ne toleriraju ACE inhibitor (bolesnici bi trebali i dalje uzimati beta-blokator i MRA u kombinaciji) (IB razina preporuke). U ovoj skupini lijekova kandesartan je jedini pokazao da smanjuje kardiovaskularni mortalitet u simptomatskih HFrEF bolesnika (*CHARM* studija), a valsartan je pokazao značajan učinak u smanjenju hospitalizacija radi ZS-a, ali ne i hospitalizacija radi svih uzroka (*Val-HeFT* studija) (191, 192).

Hidralazin i izosorbid dinitrat

Navedeni lijekovi zajedno bi se mogli razmotriti u pacijenata crne rase sa LVEF ≤35% ili s LVEF ≤45% ukoliko je to potkrijepljeno s ultrazvučnim nalazom dilatirane lijeve klijetke, a bolesnik se nalazi u NYHA III-IV funkcionalnoj klasi, bez obzira na konkomitantno liječenja s ACE inhibitorom, beta-blokatorom i mineralokortikoidnim antagonistom (IIa B razina preporuke). Također, ista kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata može biti razmotrena i u simptomatskog

HFrEF pacijenta koji ne tolerira ni ACE inhibitor ni ARB (ili su kontraindicirani) da bi se smanjio rizik smrti (IIb B razina preporuke).

Ivabradin

Ivabradin je lijek s jedinstvenom i zanimljivom farmakodinamskom karakteristikom, a ta je da usporava srčanu frekvenciju putem inhibicije I_f (*„funny"*) struje u sinoatrijskom čvoru i iz tog razloga ima preporuku da se koristi samo kod bolesnika sa ZS koji su u sinus ritmu. Ovaj lijek po trenutačnim ESC-ovim smjernicama ima relativno usku indikaciju za koju bolesnik sa ZS mora zadovoljiti više parametara. Naime, on se može razmotriti kao terapijska opcija povrh maksimalno titrirane i tolerabilne terapije ACE inhibitorom (ili ARB-om), beta-blokatorom i mineralokortikoidnim antagonistom, u simptomatskih bolesnika sa LVEF ≤35%, koji su u sinus ritmu i imaju frekvenciju srca u mirovanju ≥70/min., a koji su i dalje simptomatski usprkos istovremenoj trojnoj terapiji (IIa B razina preporuke). Upravo u takvoj populaciji (*SHIFT* studija) je ivabradin pokazao značajan učinak na smanjenje rizika hospitalizacije radi ZS-a i kardiovaskularne smrti (193). Također se u bolesnika koji zadovoljavaju sve gore navedene kriterije, ali koji imaju kontraindikacije ili ne toleriraju beta-blokatore radi nuspojava, može uvesti ivabradin umjesto beta-blokatora, ali bolesnik treba istovremeno uzimati maksimalno titriranu i tolerabilnu terapiju ACE inhibitorom (ili ARB-om) te mineralokortikoidnim antagonistom (IIa C razina preporuke) (194).

Digoksin

Prema ESC-ovim smjernicama digoksin se može razmotriti u HFrEF bolesnika koji su u sinus ritmu, a koji su i dalje simptomatski unatoč liječenju s ACE inhibitorom (ili ARB-om), beta-blokatorom i mineralokortikoidnim antagonistom u kombinaciji, da bi se smanjio rizik hospitalizacije (bilo hospitalizacije radi ZS-a ili bilo kojeg drugog uzroka).

Treba naglasiti da digoksin u smjernicama ima nisku razinu preporuke (samo IIb B) i da nikada nije testiran u kombinaciji s beta-blokatorom, a također u randomiziranom kliničkom

istraživanju nije istražen i poznat učinak digoksina u bolesnika sa HFrEF fenotipom i koegzistentnom fibrilacijom atrija. Ova preporuka za digoksin se temelji na samo jednoj studiji (*DIG* studija) koja je uključila bolesnike sa ZS i LVEF ≤45%, a u kojoj je digoksin nadodan povrh diuretske terapije i ACE inhibitora te su ishodi uspoređeni s bolesnicima koji su liječeni samo diuretikom i ACE inhibitorom plus placebom. U spomenutoj studiji, digoksin nije ostvario značajan pozitivan učinak na redukciju mortaliteta, ali je smanjio stopu hospitalizacija radi svih uzroka i akutnog pogoršanja ZS-a (195).

SGLT2 inhibitori

Iako ova klasa lijekova, koja se još naziva i gliflozinima, nije izrijekom spomenuta u trenutačnim smjernicama, svakako se očekuje njihova šira uporaba u budućoj kardiološkoj i dijabetološkoj praksi te uključenje u idućim smjernicama za ZS. Zbog robustnih i konzistentnih rezultata u kontekstu kardioprotekcije SGLT2 inhibitori zaslužuju biti posebno spomenuti. Farmakološka osnova djelovanja ovih lijekova je inhibiranje natrij-glukoza kotransportnog proteina 2 (engl. *sodium-glucose transport protein 2*, SGLT2) koji u proksimalnom zavijenom tubulu bubrega ima ulogu reaposorpcije glukoze iz glomerularnog filtrata natrag u sistemsku cirkulaciju te je odgovoran za oko 90% bubrežne reapsorpcije glukoze (196). Inhibicijom SGLT2 kotransportera se postiže blokada reapsorpcije glukoze iz glomerularnog filtrata i snižava razina glukoze u krvi te se potiče glukozurija (197).

U početcima razvijan i korišten u studijama isključivo kao antidijabetik, vrlo brzo se uočilo njegovo značajno kardioprotektivno djelovanje u kontekstu populacije bolesnika s dijabetes mellitusom tip 2 i visokorizičnim faktorima za kardiovaskularnu bolest. Tako je empagliflozin u spomenutoj populaciji bolesnika postigao značajno i robustno smanjenje relativnog rizika kardiovaskularne smrti i smrti zbog svih uzroka te hospitalizacija zbog ZS-a što je jasno ukazalo da spriječava razvoj ZS-a u ovoj populaciji i djeluje kardioprotektivno, vrlo vjerojatno nepoznatim farmakodinamskim mehanizmima koji nadilaze postulirane glukozurične i hipoglikemične efekte (198, 199). Pretpostavlja se da su za povoljne kardiovaskularne učinke odgovorni mehanizmi kao što

su poboljšanje energetike srca modificiranjem i optimiziranjem metabolizma miokardijalnog substrata, poboljšanje energetske bilance mitohondrija, smanjenje mase lijeve klijetke, spriječavanje endotelne disfunkcije i inhibicija natrij-vodik izmjenjivača u kardiomiocitima (200-202). Konkretnije, neke studije sugeriraju da SGLT2 inhibitori povećavaju produkciju ketona koji bi mogli služiti kao efikasniji energetski substrat za miokard, dok bi SGLT2 blokadom srčanog ionskog natrij-vodik izmjenjivača 3 mogao poboljšati funkciju miokarda i smanjiti fibroze. Studija *DECLARE-TIMI 58* je pružila slične dokaze te je u njoj dapagliflozin kod bolesnika s dijabetesom značajno smanjio stope kardiovaskularne smrti i hospitalizacija zbog ZS-a (203). Slični nalazi su validirani i potvrđeni u *CANVAS* studiji koja je testirala kanagliflozin u populaciji bolesnika sa dijabetes mellitusom tip 2 i visokim kardiovaskularnim rizikom (204).

Zbog konzistentnih i reproducibilnih pozitivnih učinaka na smanjenje nepovoljnih kardiovaskularnih događaja, smrti i hospitalizacija te prevencije nastanka manifestnog ZS-a u populaciji bolesnika s dijabetesom i rizičnim kardiovaskularnim profilom, nametalo se logično pitanje bi li SGLT2 inhibitor mogao djelovati kardioprotektivno i poboljšati ishode u populaciji bolesnika sa etabliranim ZS, kako onih s dijabetesom, ali tako i u onih bez dijabetesa. Upravo na to pitanje je odgovor dala najnovija studija *DAPA-HF* čiji su rezultati objavljeni prije nekoliko mjeseci (205). Naime, podskupina HFrEF bolesnika, sa i bez dijabetesa, povrh standardne terapije je primala SGLT2 inhibitor, dapagliflozin, dok je druga skupina primala standardnu terapiju i placebo. Tijekom praćenja bolesnika (medijan od 18,2 mjeseci) utvrđeno je da je skupina koja je primala dapagliflozin, u usporedbi s grupom koja je primala placebo, imala 18% smanjenje relativnog rizika za kardiovaskularnu smrt, 17% smanjenje relativnog rizika za smrt zbog svih uzroka te smanjenje relativnog rizika hospitalizacije zbog akutnog pogoršanja ZS za čak 30% (205). Ono što je bitno naglasiti je činjenica da je dapagliflozin postigao slične efekte i kod bolesnika sa dijabetesom i u onih bez dijabetesa, štoviše u onih bolesnika koji nisu imali dijabetes je postignuto smanjenje relativnog rizika od primarnog ishoda za 27%, a kod onih sa dijabetesom za 25% što je nedvosmisleno ukazalo da su uz svoje antidijabetičke učinke SGLT2 inhibitori pravi kardiovaskularni lijekovi u punom

smislu te riječi. Rijetko svjedočimo rezultatima ovakve magnitude u kontekstu kliničkih istraživanja u ZS-u, što znači da će SGLT2 inhibitori suvereno zauzesti čvrsto mjesto u farmakoterapijskom arsenalu usmjerenom protiv zatajivanja srca i postati novi standard liječenja tog sindroma.

U tijeku su dvostruko slijepa randomizirana klinička istraživanja koja će evaluirati učinke gliflozina u HFpEF fenotipu, u različitim subpopulacijama HFrEF fenotipa te u oblicima uznapredovalog ZS-a, a čijim ćemo rezultatima zasigurno imati prilike svjedočiti u nadolazećim godinama (206).

Ostali modaliteti liječenja

Ovdje vrijedi istaknuti da u simptomatskih bolesnika kojima je LVEF ≤35%, a koji su na maksimalno titriranoj i tolerabilnoj terapiji ACE inhibitora, beta blokatora i mineralokortikoidnog antagonista, a uz to su u sinus ritmu i imaju širinu QRS-a ≥130 msec uz morfologiju bloka lijeve grane (BLG) preporuča se implantacija srčanog resinhronizacijskog uređaja (engl. *cardiac resynchronization therapy*, CRT) (IB razina preporuke), a ukoliko je, uz iste karakteristike, širina QRS-a ≥150 msec, tada razina preporuke za CRT uređaj raste na IA.

Preporuča se ugradnja kardioverter-defibrilator uređaja (engl. *implantable cardioverter-defibrillator*, ICD) u svrhu sekundarne prevencije da bi se smanjio rizik iznenadne srčane smrti i smrti zbog svih uzroka, kod bolesnika koji imaju ZS, a koji su se oporavili od hemodinamski nestabilne ventrikularne aritmije i koji imaju očekivano trajanje života duže od jedne godine uz dobar funkcionalni status (IA razina preporuke).

Kod bolesnika sa ZS i HFrEF fenotipom i rezistentnim simptomima, a koji primaju maksimalno titriranu i tolerabilnu trojnu terapiju ili bilo koju kombinaciju njezinih alternativa moguće je razmotriti nefarmakološke mjere liječenja poput mehaničke cirkulacijske potpore lijevoj klijetki (engl. *left ventricular assist device*, LVAD) ili o transplantaciji srca kao metodi koja i dalje ostaje zlatni standard liječenja uznapredovalog zatajivanja srca.

Lijekovi koji se ne bi smjeli koristiti u bolesnika sa ZS su antidijabetici tijazolidinedioni-glitazoni (IIIa razina preporuke), nesteroidni protuupalni reumatici ili COX-2 inhibitori (IIIB razina preporuke), diltiazem ili verapamil (IIIC razina preporuke) i dodavanje ARB-a ili reninskog inhibitora (aliskiren) povrh postojeće terapije ACE inhibitorom i mineralokortikoidnim antagonistom radi visokog rizika bubrežnog zatajenja i hiperkalemije (IIIC razina preporuke).

Teško akutno pogoršanje zatajivanja srca ili akutno ZS koje progredira u kardiogeni šok se liječi cirkulatornom mehaničkom potporom i odgovarajućim agresivnim farmakološkim mjerama, dok je bolesniku koji ima respiratorno zatajivanje potrebno brzo osigurati ventilacijsku potporu u vidu terapije 100%-tnim kisikom, neinvazivnom ventilacijom pod pozitivnim tlakom ili mehaničkom ventilacijom uz stabilizaciju i hitan transfer u jedinicu intenzivnog liječenja ili jedinicu intenzivne koronarne skrbi.

Temeljeno na hemodinamskom profilu bolesnika s akutnim ZS i prisutnosti ili odsutnosti kongestije (tzv. suhi ili vlažni fenotip, engl. *dry/wet phenotype*) i adekvatne periferne perfuzije (tzv. hladni ili topli fenotip, engl. *cold/warm phenotype*), ovi bolesnici se u pravilu mogu liječiti vazodilatatorima, diureticima, ultrafiltracijom ili u slučaju hipoperfuzije i kongestije sa konkomitantnom hipotenzijom (sistolički arterijski tlak <90 mmHg) pozitivnim inotropnim lijekovima, vazopresorima i diureticima (nakon korekcije perfuzije), uz mehaničku cirkulacijsku potporu, ukoliko nema pozitivnog odgovora na konvencionalne farmakološke metode liječenja. Bolesnici koji imaju znakove hipoperfuzije i kongestije, ali bez hipotenzije, liječe se vazodilatatorima i diureticima, a može se razmotriti inotropna potpora u refrakternim slučajevima.

1.8. Katestatin i solubilni supresor tumorigeneze 2 (sST2)

Kao što je već ranije elaborirano, u zatajivanju srca dolazi do disregulacije čitavog niza neurohumoralnih i staničnih mehanizama koji doprinose patološkim promjenama u strukturi i funkciji srca, ali i drugih organskih sustava, čime pada efikasnost srca kao pumpe i/ili rezervoara te dolazi do pojave simptoma i znakova zatajivanja srca ili do iznenadne srčane smrti. Mehanizmi sustavne upale, disfunkcije endotela, fibroze, apoptoze, perzistentne aktivacije simpatičkog živčanog sustava, smanjene sposobnosti odgovora kolinergičkog sustava, aktivacije RAAS osovine te neprilizinskog sustava, među ostalim neurohumoralnim mehanizmima, su posredovani složenim interakcijama brojnih međustaničnih i unutarstaničnih glasničkih molekula, peptida i proteina. Svi ovi učinci su u međusobno kompleksnoj interakciji i *neto* dovode do patohistoloških i mehaničkih promjena na srcu – uzrokuju štetno remodeliranje klijetki, gubitak kardiomiocita i intersticijsku fibrozu. Koncentracije nekih od navedenih bioloških posrednika je moguće mjeriti u perifenoj krvi te kao takvi oni mogu pružiti vrijedne dijagnostičke i/ili prognostičke informacije u ZS te se u budućnosti koristiti kao potencijalni biljezi (188, 207).

Tako su katestatin (engl. *catestatin*, CST) i solubilni supresor tumorigeneze (engl. *soluble suppression of tumorigenicity 2*, sST2) dva među novootkrivenim proteinima čija se uloga u posljednje vrijeme istražuje u kontekstu patofiziologije SZ-a.

1.8.1. Katestatin (CST)

Katestatin je produkt prohormona kromogranina A (engl. *chromogranin A,* ChgA), a čija je glavna uloga negativna regulacija otpuštanja katekolamina u cirkulaciju kroz mehanizam nekompetitivnog i reverzibilnog antagonizma nikotinskih kolinergičnih receptora (engl. *nicotinic acetylcholine receptor*, nAChR) (208). Za razliku od simpatoinhibitornog učinka na periferiji, u centralnom živčanom sustavu u kojem je također eksprimiran, katestatin pokazuje prokolinergičke učinke koji su slični acetilkolinu. Tako je katestatin na modelu vagotomiranog štakora nakon injekcije

u kaudalnu ventrolateralnu medulu, izazvao smanjenje srednjeg arterijskog tlaka, snizio srčanu frekvenciju i simpatičku živčanu aktivnost te smanjio amplitudu aktivnosti freničkog živca (209).

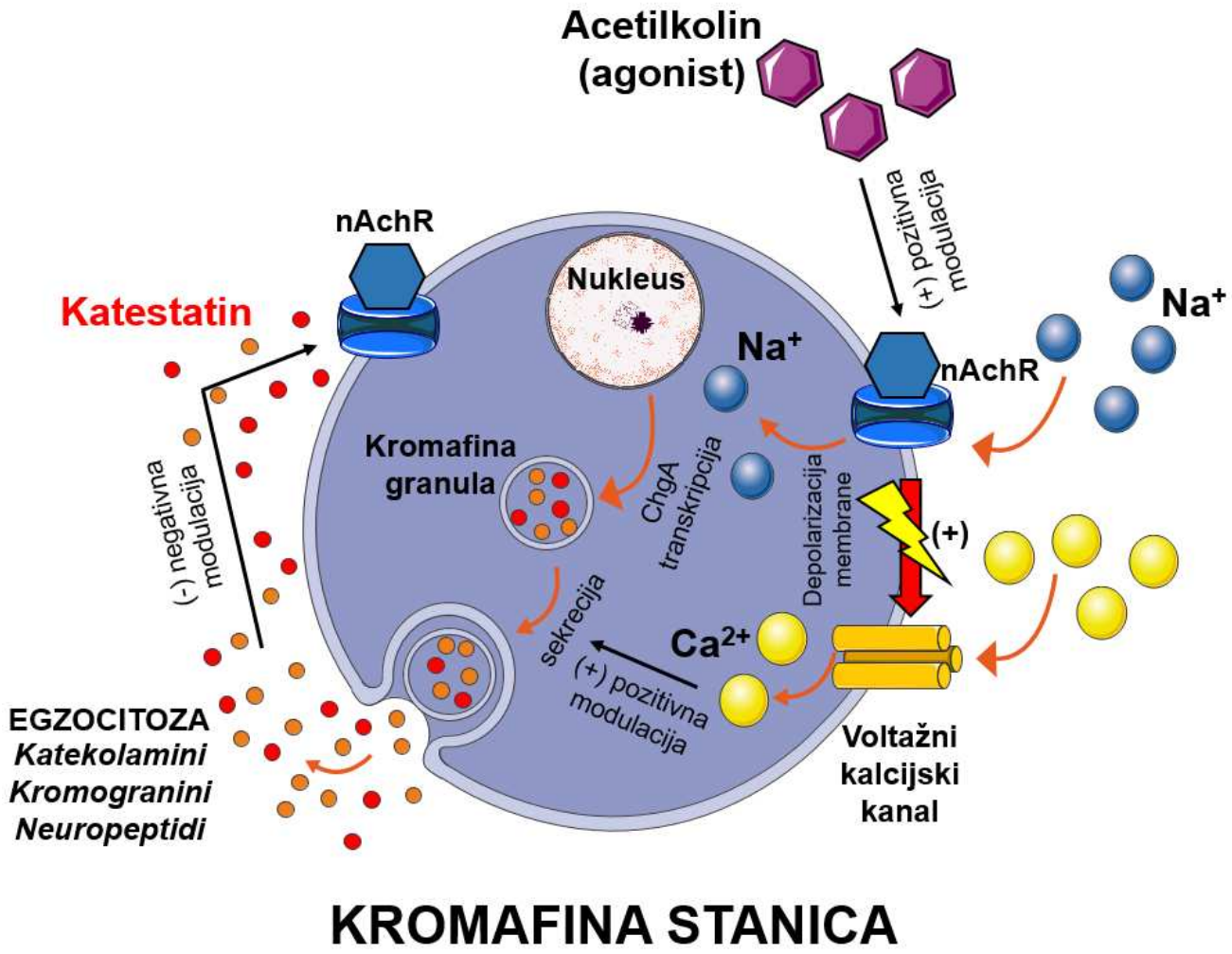
ChgA (koji se još se naziva i paratiroidnim sekretornim proteinom 1) je neuroendokrini polipeptid molekularne mase od 48 kDa koji pripada obitelji vodotopivih kromogranina-sekretogranina, a nalazi se „pakiran“ u gustim kromafinim granulama koje su pohranjene i otpuštaju se zajedno s katekolaminima i drugim biološki aktivnim peptidima iz kromafinih (feokromnih) stanica srži nadbubrega (210, 211). Molekula ChgA je prohormon iz koje nastaju brojni drugi hormoni, a u svojoj kemijskoj strukturi sadrži između 8 do 10 dibazičnih lokacija na kojima se vrši proteoliza. Ovisno o mjestu cijepanja tj. proteolize nastaje čitav niz fizioloških aktivnih peptida u koje spadaju peptid sa vazodilatacijskim sposobnostima – vazostatin, pankreastatin, antimikrobni peptid prokromacin, parastatin, serpinin, beta-granin, protein WE-14, protein GE-25 te, na kraju, katestatin (212). Najčešća klinička uporaba kromgranina A rezervirana je za dijagnostiku neuroendokrinih tumora poput feokromocitoma ili karcinoida, a njegove koncentracije u perifernoj krvi su povišene i u bolesnika sa kroničnim ZS i nakon akutnog infarkta miokarda (213-220). Važno je spomenuti da sami miokard proizvodi određene količine ChgA te su njegove koncentracije više u patološki remodeliranom miokardu u odnosu na zdravi što su pokazale imunohistokemijske metode, a produkti proteolize ChgA poput vazostatina-1 su djelovali negativno inotropno i luzitropno u eksperimentalnim životinjskim modelima perfundiranog srca što je nametnulo zaključak da bi ChgA kao prekursorska molekula iz koje nastaju brojni fiziološki aktivni peptidi sa pleiotropnim učinicima mogao biti važna figura u neuroendokrinoj regulaciji srčane funkcije i potencijalna terapijska meta u ZS (221, 222). Ista studija Pieronija i sur. pokazala je da je, u dilatiranoj i hipertrofičnoj ljudskoj klijetki ChgA ko-lokaliziran s BNP-om i da koncentracije ChgA koreliraju s tlakovima u lijevoj klijetki na kraju dijastole (221). Konačno, dvije studije su pokazale da su plazmatske koncentracije ChgA visoke i u kroničnom ZS i akutnom pogoršanju ZS-a (218, 223).

Humani katestatin je odsječak ChgA, sastoji se od slijeda 21 aminokiseline ($ChgA_{352-372}$), a nastaje intragranularnim, proteolitičkim te izvanstaničnim cijepanjem acidofilne molekule ChgA na

već spomenutim dibazičnim mjestima. Osim što ga luče neuroendokrina tkiva i završetci živaca, katestatin je eksprimiran u sekretornim granulama kože, osjetnim organima te u miokardu (224). Katestatin autokrinim djelovanjem na samu stanicu negativno modulira sekreciju katekolamina iz kromafinih stanica srži nadbubrega i završetaka adrenergičkih neurona u sistemsku cirkulaciju, ali isto tako ima i parakrine i endokrine učinke s obzirom na njegovo slobodno kolanje u perifernoj cirkulaciji.

Mehanizam sekrecije katestatina iz kromafine stanice i posljedična inhibicija lučenja katekolamina poput noradrenalina prikazana je na **Slici 5**.

Taj fiziološki efekt katestatin postiže inhibicijom nAchR receptora čime potentno blokira signalni put koji je posredovan protokom kationske struje (Na^+ i Ca^{2+}) (224).



Slika 5. Mehanizam djelovanja katestatina na sekreciju katekolamina iz kromafinih stanica (**slika autora prilagođena prema:** Mahata SK, O'Connor DT, Mahata M, Yoo SH, Taupenot L, Wu H, i sur. Novel autocrine feedback control of catecholamine release. A discrete chromogranin A fragment is a noncompetitive nicotinic cholinergic antagonist. *J Clin Invest*. 1997;100:1623-33.).
Kratice: ChgA – kromogranin A, **nAchR** – neuronski tip nikotinskih kolinerigičkih receptora

Fiziološki sekretagog i agonist za kromafine stanice je acetilkolin koji se veže na vezno mjesto M2 domene neuronskog tipa nikotinotinskog kolinergičkog receptora. Po svojoj strukturi navedeni receptor je ionotropan pa posljedično aktivacija ligandom (acetilkolinom) dovodi do propuštanja natrijevih (Na^+) iona u citosol što depolarizira staničnu membranu i omogućava aktivaciju voltažnih kalcijskih kanala kroz koje u stanicu sada ulaze kalcijevi (Ca^{2+}) ioni. Taj val depolarizacije mobilizira aktivaciju kromafinih granula i njihovu posljedičnu egzocitozu pri čemu se izvanstanično oslobađaju brojni neurohormoni, peptidi i proteini poput katekolamina, kromogranina i različitih neuropeptida,

a koji imaju aktivna biološka djelovanja. Već spomenutim procesom ekstracelularne intragranularne proteolize iz molekule ChgA će nastati katestatin koji ima pleiotropne biološke funkcije te će djelovati autokrino, parakrino i endokrino. Uz njegove simpatoinhibitorne učinke na periferiji i prokolinergičke efekte u centralnom živčanom sustavu, katestatin također ima sposobnost modulacije i inhibicije egzocitoze različitih kotransmiterskih proteina iz kromafinih granula, a čija se mobilizacija aktivira posredstvom kolinergičkih signalnih puteva. Tako je dokazano inhibitorno djelovanje katestatina na lučenje neuropeptida Y (NPY) i adenozin trifosfata (ATP) (225).

U posljednje vrijeme katestatin je identificiran kao važan regulator kardiovaskularne funkcije jer uz navedeni snažan simpatolitički učinak ima i direktne vazodilatacijske efekte posredstvom aktivacije oslobađanja histamina iz mastocita i stimulacije proizvodnje dušičnog oksida unutar stanica endotela čime utječe i na regulaciju arterijskog krvnog tlaka (226-229). Katestatin također ima sposobnost indukcije kemotaksije moncita, potiče angiogenezu, a ima i antimikrobne učinke (230-233). Od važnih kardijalnih efekata, katestatin suprimira učinak beta-adrenergičke aktivacije čime djeluje negativno kronotropno i inotropno na miokard, a ima i kardioprotektivno djelovanje u smislu spriječavanja ishemijsko-reperfuzijske ozljede (234-237). Također je katestatin poboljšao postishemijsku funkciju lijeve klijetke i reducirao teritorij ishemijsko-reperfuzijske ozljede na životinjskom modelu infarkta miokarda (238). Nadalje, katestatin ima snažnu modulatornu ulogu na autonomni živčani sustav čime dovodi do značajnih promjena u kardiovaskularnoj funkciji. Tako je katestatin modulacijom aktivnosti u baroreceptornom centru *nucleusa tractusa solitariusa* povećao parasimpatički *output* prema srcu (za otprilike 2,4 puta), smanjio simpatički podražaj na srce, smanjio bubrežnu ekskreciju noradrenalina za 26% i adrenalina za 34% te smanjio prosječne vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka za 5 do 6 mmHg u eksperimentalnom modelu arterijske hipertenzije (239).

Najnovija studija Alama i sur. demonstrirala je da katestatin ima direktnu ulogu u blokiranju prohipertrofičnih efekata noradrenalina na uzorku H9c2 srčanih mioblasta te da samostalno regulira ekspresiju velikog broja fetalnih gena koji su inducirani za vrijeme patološkog procesa hipertrofije miokarda (240). Nadalje, noradrenalin je povećao dimenzije srčanih mioblasta i povećao

koncentraciju troponina T u sarkomerama, a potom je tretman stanica sa katestatinom atenuirao opisane promjene. U istoj studij je također izmjerena i manja koncentracija reaktivnih kisikovih radikala i porast antioksidansa glutation peroksidaze nakon tretmana stanica s katestatinom. Konačno, analiza je demonstrirala da je katestatin potentno smanjio stimulativne učinke noradrenalina i drugih mitogenih signala, primarno kroz modulaciju signalizacije posredstvom β_1 i β_2 adrenoreceptora. Ova važna studija je ujedno po prvi puta pokazala da katestatin ima sposobnost direktne modulacije adrenergičkih signalnih puteva na razini samih receptora te da iskazuje snažne antihipertrofične efekte na eksperimentalnom modelu srčanog mioblasta. U modelu štakorskog srca katestatin je aktivacijom β_2 i β_3 adrenergičkih receptora aktivirao endotelnu sintetazu dušičnog oksida (eNOS) povećao razine cikličkog GMP-a i potaknuo aktivaciju fosfodiesteraze tipa 2 (PDE2) (241). Nadalje, nedavno je otkriveno da je katestatin posredstvom aktivacije adrenergičkih β_2 receptora i aktivacije PKB/Akt signalnog puta odgovoran za mehanizam spriječavanja oksidativnim stresom inducirane apoptoze na modelu perfundiranog štakorskog Langendorff srca koji je bio izložen ishemijsko-reperfuzijskoj ozljedi (242).

Pleiotropna i multimodalna uloga katestatina je prethodno istraživana u brojnim poremećajima i bolestima poput esencijalne arterijske hipertenzije, koronarne bolesti srca, akutnog koronarnog sindroma, opstrukcijske apneje tijekom spavanja, upalnih bolesti crijeva, mehanizama ateroskleroze i endotelne disfunkcije, što ukazuje na raznolikost njegovih uloga i biološke aktivnosti u različitim organskim sustavima (243-252). Recentna studija Chena i sur. pokazala je da je katestatin odigrao važnu ulogu u sprječavanju upale endotela te u rezoluciji tromba u mišjem modelu akutne plućne embolije što govori i o njegovom antitrombotskom potencijalu (249).

U kontekstu zatajivanja srca je o katestatinu u dostupnoj literaturi publicirano svega nekoliko studija koje su mjerile različite ishode, a rezultati onih dijelova u kojima bi se studije mogle eventualno komparirati su nedorečeni ili dvosmisleni (253-256).

Tako je prva studija koja je istraživala ulogu katestatina u kontekstu ZS-a, ona Zhua i sur., pokazala da bi katestatin mogao biti koristan laboratorijski biljeg u detektiranju bolesnika sa stadijem

B zatajivanja srca prema ACC/AHA klasifikaciji ZS-a (254). U ovoj studiji je uključeno 300 ispitanika i svima je urađena transtorakalna ehokardiografija i uzorkovana periferna venska krv. Skupinu stadija A su činili bolesnici sa stabilnom anginom pektoris, skupinu stadija B bolesnici sa starim infarktom miokarda, hipertrofijom lijeve klijetke i sistoličkom disfunkcijom, dok su stadij C činili od prije poznati bolesnici s kroničnim ZS-om.

Ova studija je pružila zanimljivo otkriće obzirom da je stadij B prema navedenoj ACC/AHA klasifikaciji definiran kao etablirana strukturna bolest srca (npr. reducirana sistolička funkcija, hipertrofija lijeve klijetke ili dilatacija srčanih šupljina), ali još uvijek bez razvijenih simptoma ZS-a. Drugim riječima, autori navedene studije su ovim intrigantnim konceptom pokazali da bi koncentracije katestatina izmjerene u perifernoj krvi mogle korelirati sa strukturnim poremećajem srca i time bi bile od koristi u detekciji onih bolesnika koji još nemaju manifestacije i simptome ovog sindroma, ali imaju strukturnu leziju srca. Prema navedenom istraživanju, plazmatske koncentracije katestatina su se postupno smanjivale od stadija A do stadija C zatajivanja srca, a postojala je značajna razlika u koncentracijma između stadija A i B ($P<0,05$). S druge strane, koncentracije plazmatskih vrijednosti BNP-a su rasle od stadija A prema stadiju C, ali nije bilo značajne razlike u koncentraciji natriuretskih peptida između stadija A i B ($P>0,05$). Ista studija je pokazala da koncentracije katestatina nisu značajno korelirale s BNP-om ($r=0,107$, $p=0,150$). Prediktivna vrijednost katestatina u diskriminaciji stadija B od stadija A je demonstrirana u postignutom području ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC) od 0,809 dok je za istu diskriminaciju BNP postigao AUC vrijednost od 0,684 što je demonstriralo da je katestatin mnogo diferentniji i osjetljiviji biljeg u detekciji stadija B zatajivanja srca nego BNP. Ovdje je važno istaknuti da je stadij A inače definiran kao stupanj u kojem bolesnici nemaju dokazanu strukturnu bolest srca, ali su visokog rizika za razvoj ZS-a (najčešće iz razloga jer imaju rizične čimbenike i komorbiditete poput dijabetesa mellitusa, arterijske hipertenzije, koronarne bolesti srca, ali bez preboljenog infarkta i slično).

Konačno, u multivarijatnom modelu logističke regresije katestatin se pokazao neovisnim i značajnim ($P<0,001$) prediktorom stadija B zatajivanja srca s povećanjem omjera izgleda za stadij B

zatajivanja srca za 14% sa svakim inkrementnim porastom plazmatskih razina katestatina od 10 ng/mL. Zaključno, navedena studija je demonstrirala da je katestatin diferentniji biljeg s većom specifičnosti za detekciju stadija B zatajivanja srca, nego natriuretski peptidi čime bi se mogao otvoriti njegov put ka široj uporabi u kliničkoj praksi.

U studiji Liua i sur. koja je uključila 228 pacijenata sa ZS (stupnja NYHA I-IV) i 172 kontrolna ispitanika evaluirana je uloga katestatina kao biljega u kontekstu ZS-a (253). Većinu bolesnika su činili oni u NYHA III i II stupnju, dok su gotovo 70% ispitanika bili muškarci. Ista studija nije pronašla značajne razlike u plazmatskim koncentracijama katestatina između NYHA I i NYHA II skupine bolesnika sa ZS i kontrolih ispitanika, dok su koncentracije katestatina u NYHA III i NYHA IV stupnju bile značajno više u odnosu na ostale grupe. Medijan vrijednosti katestatina je bio značajno veći u bolesnika sa ZS u odnosu na kontrolne ispitanike ($P<0,001$). Interesantan nalaz u ovoj studiji je bio taj da su koncentracije katestatina bile neznačajno različite u istih bolesnika prije i nakon terapijske intervencije u bolnici i olakšanja simptoma ($P=0,570$), dok su vrijednosti BNP-a bile značajno snižene nakon administriranja terapije i olakšanja simptoma ($P<0,001$). Ovaj nalaz bi mogao sugerirati da plazmatske vrijednosti katestatina ne reflektiraju kratkoročno poboljšanje simptoma i terapijsku intervenciju u ZS-u, za razliku od vrijednosti BNP-a.

Nadalje, nisu pronađene razlike u plazmatskim koncentracijama katestatina između muških i ženskih bolesnika, između bolesnika sa LVEF <50% i ≥50%, kao niti između bolesnika s vršnim vrijednostima srčanog troponina I >0,1 ng/mL odnosno onih sa vrijednostima ≤0,1 ng/mL. Ista studija je u podskupini bolesnika sa NYHA III i IV stupnjem ZS-a pokazala da su vrijednosti katestatina bile značajno više kod bolesnika sa ishemijskom etiologijom bolesti u odnosu na one s neishemijskim etiologijama. U navedenoj studiji katestatin nije značajno korelirao sa BNP-om, arterijskim tlakom, srčanom frekvencijom, niti ejekcijskom frakcijom. U regresijskoj analizi NYHA funkcionalni stupanj, procijenjena glomerularna filtracija i ishemijska etiologija bolesti bili su utvrđeni kao neovisni prediktori logaritamski-transformiranih plazmatskih koncentracija katestatina. Konačno, navedena studija je pokazala da je katestatin pružio skromnu prediktivnu vrijednost u detekciji

umjerenog do teškog ZS-a (u studiji definirano kao NYHA III i IV stupanj) te je postigao AUC od 0,626, dok je u tom smislu BNP bio diferentniji biljeg sa AUC vrijednosti od 0,831. U konačnici, kombinacija katestatina i BNP nije pružila bolju preciznost od samog mjerenja BNP-a u dijagnozi umjerenog i teškog ZS-a.

Po prvi i jedini puta do sada, plazmatske koncentracije katestatina su evaluirane i u prognostičkom smislu u bolesnika s kroničnim ZS, u studiji Penga i sur. (255). U toj studiji uključeno je 228 bolesnika sa kroničnim ZS koji su praćeni tijekom medijana od 52,5 mjeseci. Većina bolesnika bili su muškarci, prosječna dob je iznosila 72 godine, ishemijsku etiologiju bolesti je imalo 49,5% bolesnika, 56,9% bolesnika su imali reduciranu LVEF dok je 55,9% bolesnika bilo klasificirano kao NYHA III ili IV stupanj pri uključenju u studiju.

Studija je pokazala da su koncentracije katestatina bile značajno više u bolesnika koji su tijekom praćenja umrli u odnosu na preživjele, bez obzira je li se radilo o kardiovaskularnoj smrti (P=0,005) ili smrti zbog svih uzroka (P=0,002). Nadalje, multivarijatna Cox regresijska analiza prilagođena za relevantne zbunjujuće faktore pokazala je da je katestatin bio neovisno i statistički značajno povezan sa povišenim rizikom za kardiovaskularnu smrt (HR 1,52, 95% CI 1,02-2,25, P=0,039), dok je povezanost sa rizikom za smrt zbog svih uzroka bila marginalna (HR 1,43, 95% CI 1,00-2,05, P=0,051). Druge analize gdje su koncentracije katestatina podijeljene u tercile su također konzistentno pokazale da su povišene koncentracije katestatine bile značajno povezane s rizicima za kardiovaskularnu smrt i smrt zbog svih uzroka.

Zanimljiv nalaz u ovoj studiji je bio taj da su istodobno povišene koncentracije katestatina i BNP-a zajedno bile značajan i neovisan prediktor visokog rizika za smrt zbog svih uzroka (HR 5,18, 95% CI 1,94-13,87, P=0,001) i kardiovaskularnu smrt (HR 9,19, 95% CI 2,75-30,78, P<0,001), prilagođeno za zbunjujuće čimbenike. Prikazane Kaplan-Meier krivulje preživljenja su također jasno pokazale da su bolesnici, koji su bili u najvišoj tercili koncentracija katestatina i koji su imali koncentracije BNP-a iznad medijana izmjerenog u kohorti, imali značajno lošije preživljenje u odnosu na sve ostale kombinacije (P<0,001). Najveće preživljenje su imali bolesnici koji su pripadali

najnižoj tercili katestatina i čije su vrijednosti BNP-a bile ispod medijana. Navedena studija nije evaluirala eventualnu povezanost katestatina s ehokardiografskim, laboratorijskim ili kliničkim parametrima.

Nekoliko je važnih zaključaka koji proizlaze iz ove studije. Prvi je taj da su koncentracije katestatina neovisan prediktor za smrt zbog svih uzroka i kardiovaskularnu smrt u bolesnika sa kroničnim ZS i da se ta informacija temelji na medijanu praćenja bolesnika koji je bio duži od 4 godine. Drugi je taj da su visoke koncentracije katestatina i istodobno visoke koncentracije natriuretskog peptida (BNP-a) bile povezane s najvećim rizikom za navedene nepovoljne ishode.

Budući da je primarni poticaj za lučenje BNP-a volumno i tlačno opterećenje klijetki, dok je lučenje katestatina i kromogranina A usko vezano uz cirkulaciju i metabolizam katekolamina, moguće je postulirati da su ova dva biljega, od kojih je svaki povezan s različitim patofiziološkim mehanizmom proizvela sinergističku informaciju u smislu prognoze kod zatajivanja srca.

Ovdje se nameće praktično pitanje – što učiniti s tom informacijom u kliničkoj praksi? Budući da, kao što je rečeno, oba biljega reflektiraju različite patofiziološke mehanizme, možda bi bolesnici sa visokim BNP-om mogli imati veće koristi ukoliko bi im se na više titrirala terapija primjerice ACE inhibitorom ili diuretikom, a bolesnici sa visokim koncentracijama katestatina bi možda mogli imati dodatni benefit od up-titracije beta-blokatora ili uvođenjem beta-blokatora ukoliko iz nekih razloga isti nije već uveden u terapiju. To su sve važna pitanja na koja još uvijek nemamo odgovora, a koja bi mogla biti odgovorena u budućim, pažljivo dizajniranim i planiranim kliničkim studijama koje će se baviti ulogom katestatina u patofiziologiji srčanog zatajivanja.

1.8.2. Solubilni supresor tumorigeneze 2 (sST2)

Za razliku od katestatina, solubilni supresor tumorigeneze 2 (*engl. soluble suppression of tumorigenicity 2* ili sST2) je protein značajno više istražen u kontekstu ZS-a te je etablirani biljeg u procjeni težine i prognoze akutnog i kroničnog ZS-a (257). Važno je odmah napomenuti da su američke ACC/AHA smjernice za zatajivanje srca iz 2013. godine prihvatile i podržale sST2 kao biljeg koji se može koristiti u stratifikaciji rizika i prognozi kod bolesnika sa ZS (2).

Supresor tumorigeneze 2 (ST2) je član *Toll-like/Interleukin-1* (IL-1) superobitelji staničnih receptora te je još poznat i pod nazivom *interleukin 1 receptor-like 1* (IL1RL-1). Otkriven je 1989. godine od strane Tominage i sur., a kasnije je drugi tim istraživača pružio dokaze da bi solubilna forma ST2 receptora (sST2) mogla biti eksprimirana od strane kardiomiocita kao odgovor na mehanički stres i oštećenje miokarda nakon eksperimentalne ligacije koronarne arterije u miševa jer je uočeno otpuštanje sST2 u cirkulaciju nakon induciranog infarkta miokarda, a njegove vrijednosti su pozitivno korelirale sa vrijednostima kreatin kinaze ($r=0,41$, $P<0,001$) (258, 259). Ovim otkrićem je pozornost istraživača usmjerena prema potencijalnoj ulozi ST2 i njegove solubilne verzije u kardiovaskularnom sustavu.

Značajno je istaknuti da postoje 4 izoforme *ST2* gena od čega dvije uključuju transmembranski receptor ili staničnu verziju ST2 (ST2 ligand ili ST2L) te solubilnu verziju istog receptora koja slobodno cirkulira u perifernom krvotoku (sST2) (260, 261). ST2L je stanični receptor za interleukin-33 (IL-33 ili alarmin), protein koji je, za razliku od inducibilnih citokina, konstitutivno eksprimiran u normalnim ljudskim tkivima, s najvećom relativnom zastupljenosti u neproliferirajućim ljudskim stanicama endotela i epitela, a koji se luči uslijed oštećenja stanica (262-264). Spomenuto stanično oštećenje može biti različitih etiologija, od toksičnog oštećenja, upalnog podražaja, mikrobne invazije, traume ili ozljede, ali se može raditi i oštećenju stanice (kardiomiocita) usljed infarkta miokarda, ishemije ili tlačnog/volumnog opterećenja miokarda (265).

Interleukin-33 je prirodni ligand za ST2 i u isto vrijeme ima funkciju klasičnog citokina i konstitutivnog transkripcijskog faktora sa sposobnošću intracelularnih i ekstracelularnih učinaka (266).

U normalnim fiziološkim uvjetima kada je stanična membrana intaktna, intracelularni IL-33 sudjeluje u održavanju integriteta staničnih membrana, a to postiže regulacijom ekspresije gena unutar stanične jezgre (266). S druge strane, u patološkoj situaciji kada je stanična membrana oštećena i propusna, npr. kod oštećenja miocita uslijed infarkta miokarda, IL-33 koji je pohranjen u staničnoj jezgri se pasivno otpušta izvan stanice te „preplavljuje" međustanični prostor i cirkulaciju. Kao takav, ekstracelularni IL-33 vrši funkciju „alarmnog" proteina na periferiji, odnosno služi kao molekularni obrazac povezan s oštećenjem stanice – DAMP (engl. *damage-associated molecular pattern*, DAMP) čime koordinira mehanizme imunološke obrane i staničnog popravka te aktivira mehanizme stečenog imuniteta posredovanog pomoćničkim T limfocitima (Th2 fenotipa) (267).

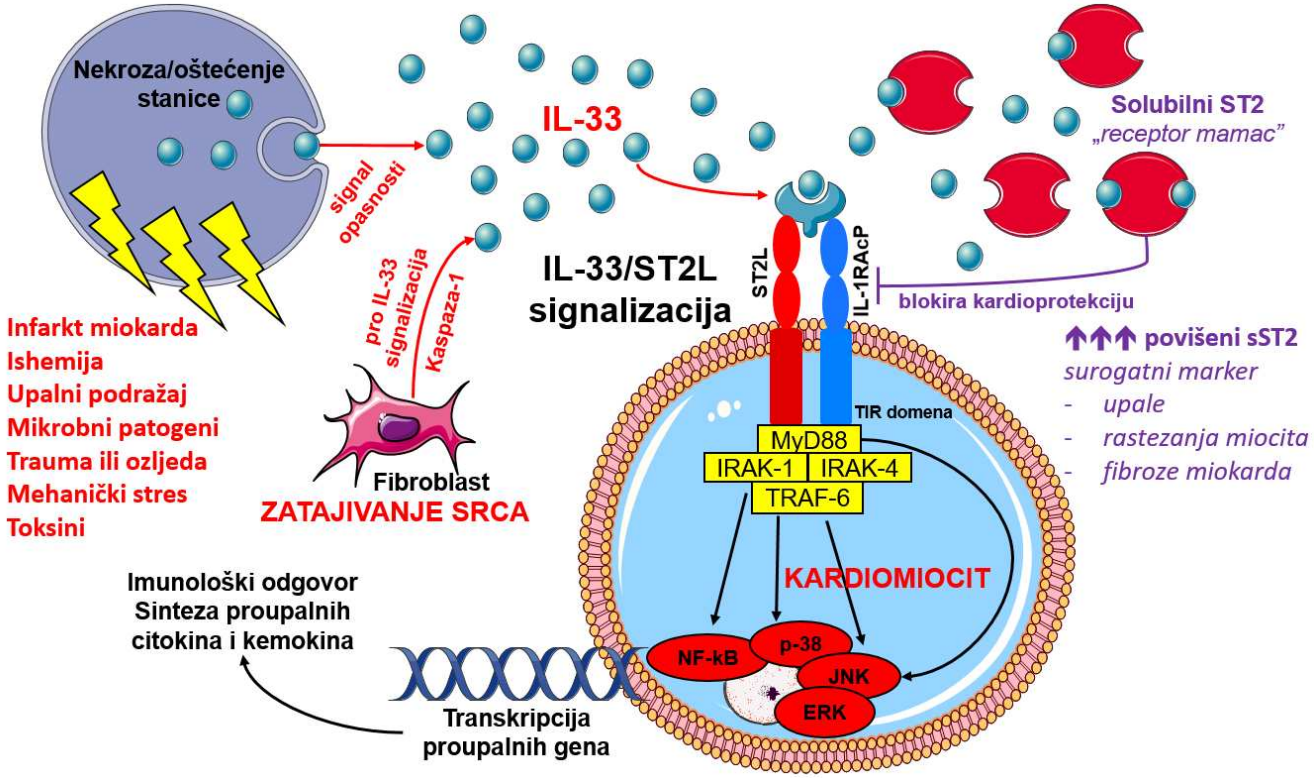
Interleukin-33 ima kompleksnu dualnu biologiju i može vršiti *neto* pozitivne i negativne učinke, ovisno o kojem se organskom sustavu i kontekstu radi, no u kardiovaskularnom sustavu on je „dobar" interleukin čiji su učinci citoprotektivni, kardioprotektivni te imaju funkciju očuvanja tkiva i staničnog popravka (262, 268). Da bi on ostvario svoj fiziološki učinak na kardiomiocit, IL-33 se mora vezati za transmembransku ST2L izoformu ST2 (269). Ovakva interakcija čini tzv. *IL-33/ST2L signalizacijsku osovinu* koja ima *neto* kardioprotektivni učinak na način da smanjuje fibrozu miokarda, hipertrofiju kardiomiocita, prevenira apoptozu i poboljšava sistoličku funkciju srca (270-272). Kod ozljede miokarda, IL-33/ST2L osovina se aktivira u kardiomiocitima i fibroblastima te se posredstvom sekundarnih glasničkih molekula i medijatora postupno aktiviraju i potiču signalni putevi koji *neto* dovode do transkripcije proupalnih gena u staničnoj jezgri i produkcije proupalnih citokina i kemokina koji omogućavaju adekvatan i kompetentan upalni i imunološki odgovor. Bazična istraživanja su pokazala da se ovi imunološki odgovori i stanična obrana, a koji su posredovani ST2L, odnose na aktivaciju imunog odgovora posredovanog T-pomoćničkim limfocitima fenotipa 2 (engl. *Th2 helper cells*) i njima pridruženih citokina (269). Spajanjem IL-33 sa njegovim ST2L receptorom

aktivira se NF-kappaB i MAP kinazni put i u daljnjoj staničnoj kaskadi dolazi do produkcije citokina i kemokina. Međutim, ovaj kompetentan stanični odgovor i aktivacijska kaskada se jedino i isključivo mogu dogoditi ukoliko je interakcija IL-33 ostvarena kroz transmembranski ST2L receptor, a ne kroz njegovu solubilnu formu (sST2).

Patofiziološki, solubilna verzija ST2 receptora slobodno cirkulira u perifernoj cirkulaciji te služi kao „receptor-mamac“ (engl. *decoy receptor*) koji sa visokim afinitetom „lovi“ IL-33 koji cirkulira i na taj način je u direktnoj kompeticiji sa ST2L receptorom. Samim time, povišene koncentracije sST2 u cirkulaciji će na sebe vezati IL-33 i pritom neće proizvesti ikakav kardioprotektivni i citoprotektivni učinak, a uz to će se smanjiti i sistemska bioraspoloživost IL-33 čime će se reducirati ukupna zaštitna i imunološka kompetencija organizma, a što će se negativno odraziti i na kardiovaskularni sustav. Glavni izvor sST2 su kardijalni fibroblasti, kardiomiociti te plućno tkivo, ali postoje i drugi ne-kardijalni izvori sST2 u koje spadaju endotelne stanice (aortne i koronarne), ali i one koje se nalaze u mikrovaskulaturi (273-276). Pritom nije egzaktno jasno koliki je doprinos ne-kardijalnih količina sST2 u u ukupnim koncentracijama koje se na kraju mjere u perifernoj cirkulaciji. Konačno, neovisno o interakciji sa IL-33, sST2 na staničnom nivou ima afinitet prema makrofazima i modulira ekspresiju proinflamatornih citokina poput interleukina-1, interleukina-6 i TNF-α (277, 278). Zaključno, IL-33 i ST2 sustav receptora (uključujući transmembransku i solubilnu formu) je kritičan u modulaciji kardioprotektivne signalizacije inducirane biomehaničkim opterećenjem srca (271). Prikaz interleukin-33/ST2L signalne osovine i njezinih fizioloških unutarstaničnih *„downstream“* učinaka je prikazana na **Slici 6**.

Treba napomenuti da zbog činjenice da je IL-33/ST2L osovina povezana dominantno sa Th2 imunološkim odgovorom, tako je i njezina uloga istraživana u kontekstu bolesti i stanja koja su regulirana Th2 staničnim odgovorom kao što su astma, plućna fibroza, različite kolagenoze i bolesti vezivnih tkiva, autoimune bolesti, reumatoidni artitis, sepsa, ulcerativni kolitis, malignomi, trauma pa i parazitarne infekcije i arterijska hipertenzija (268, 279-283). Zapravo, većina spoznaja o ST2 je prvotno proizašla iz istraživanja imunoloških i drugih patologija, a tek kasnije se došlo do otkrića da

bi ova signalna osovina mogla igrati važnu ulogu u kardiovaskularnom sustavu, u kontekstu oštećenja stanice u entitetima kao što su akutni koronarni sindrom te zatajivanje srca (265).



Slika 6. Signalizacija interleukina-33/ST2 liganda kao odgovor na stanično oštećenje i nekrozu (**slika autora prilagođena prema:** Mueller T, Jaffe AS. Soluble ST2-Analytical Considerations. *Am J Cardiol*. 2015;115:8B-21B te Bayes-Genis A, Nunez J, Lupon J. Soluble ST2 for prognosis and monitoring in heart failure: the new gold standard? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2389-2392.).

Kratice: ERK – izvanstaničnim signalom regulirana kinaza (engl. *extracellular signal-regulated kinase*); **IL-1RAcP –** interleukin-1 akcesorni receptorski protein; **IL-33** – interleukin 33, **IRAK-1** – kinaza 1 povezana s interleukin-1 receptorom (engl. *interleukin-1 receptor associated kinase 1*); **IRAK 4** – kinaza 4 povezana s interleukin-1 receptorom (engl. *interleukin-1 receptor associated kinase 4*); **JNK** – c-Jun N-terminalna kinaza; **MYD88** – mijeloidni diferencijacijski protein primarnog odgovora 88 (engl. *myeloid differentiation primary response 88*, inače dio proupalnog puta posredovanog Toll-like-receptorima, TLR); **NF-kB** - nuklearni faktor kapa B; **p-38** – mitogenom aktivirana protein kinaza 38; **sST2** – solubilna forma supresora tumorigeneze 2 koja slobodno cirkulira u serumu; **ST2L**-transmembranski receptor supresora tumorigeniciteta 2; **TIR** – Toll/Interleukin-1 receptor (unutarstanična domena receptora); **TRAF-6** – faktor 6 povezan s receptorom čimbenika tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor receptor-associated factor 6*)

ST2 signalizacija je direktno involvirana u procese remodeliranja i fibroze miokarda u srcu koje zatajuje (284, 285). U eksperimentu na mišjem modelu, blokada IL-33/ST2L osovine je izazvala fenotip hipertrofije lijeve klijetke, veću dilataciju srčanih šupljina, smanjenu frakciju skraćenja lijeve klijetke, više fibroziranja i smanjeno preživljenje, u usporedbi sa uzgojenim miševima koji su imali očuvanu IL-33/ST2L osovinu (271). Kod ljudskih ispitanika, sistolički tlak u desnoj klijetki, LVEF, dimenzije lijeve klijetke (na kraju sistole i dijastole), NTproBNP, srčana frekvencija i distenzija jugularnih vena bili su značajni neovisni prediktori koncentracija sST2 u populaciji bolesnika s akutnom dispnejom, što je potvrdilo da sST2 ima biološku ulogu u remodeliranju strukture miokarda, a povrh toga modificira i prognozu jer se u istoj studiji pokazao kao robustan prediktor mortaliteta tijekom četverogodišnjeg perioda praćenja, neovisno o bilo kojim tradicionalnim antropometrijskim, kliničkim, biokemijskim ili ehokardiografskim parametrima te rizičnim faktorima ispitanika (286).

Vrijedi spomenuti da, po izvješćima većine studija, koncentracije sST2 nisu ovisne ili su slabo ovisne o tradicionalnim parametrima kao što su bubrežna funkcija, spol, dob, indeks tjelesne mase te etiologija ZS-a (ishemijska ili ne-ishemijska), dok su izmjerene nešto više koncentracije sST2 u populaciji ZS-a sa LVEF <50% u odnosu na bolesnike sa LVEF ≥50%. Konačno, posljednje kliničke studije ukazuju da ne postoji značajna razlika u cirkulirajućim razinama sST2 s obzirom na tri klinička fenotipa ZS-a (287-292).

U kontektstu zatajivanja srca, u jednoj od prvih studija koje su evaluirale uloge sST2 u ZS-u (*PRIDE* studija), koncentracije sST2 kod prijema su korelirale s NYHA stupnjem funkcionalne klasifikacije, BNP-om, NT-proBNP-om, C-reaktivnim proteinom, klirensom kreatinina i LVEF-om te su bili neovisni prediktor mortaliteta u populaciji bolesnika sa akutnim pogoršanjem ZS-a, a prediktorna sposobnost je posebice bila precizna ukoliko su bili kombinirani s vrijednostima natriuretskih peptida (290, 293). Najnovija studija Aima i sur. provedena na uzorku od 5301 ispitanika s kroničnim ZS, utvrdila je da su cirkulirajuće razine i prognostička vrijednost sST2 u ZS-u manje ovisne o dobi bolesnika nego što je to slučaj s NT-proBNP-om i visokoosjetljivim troponinom T, a

sva tri biomarkera su pružila visoku vrijednost u predviđanju nepovoljnih ishoda, neovisno o dobi, spolu, LVEF kliničkom fenotipu ZS-a, etničkoj grupi i drugim antropometrijskim varijablama (294).

Po mnogim originalnim izvješćima, sST2 je konzistentno demonstrirao visoku i neovisnu prognostičku vrijednost u smislu predikcije mortaliteta i ishoda u bolesnika sa ZS.

Tako je velika meta-analiza Aima i sur. pokazala da je sST2 snažan i konzistentan prediktor kardiovaskularne smrti (HR 1,79, 95% CI 1,22-2,63) i smrti zbog svih uzroka (HR 1,75, 95% CI 1,37-2,22) kod vanbolničkih bolesnika s kroničnim ZS, čime je postignut zaključak da je uporaba sST2 kod stratifikacije rizika u bolesnika sa stabilnim ZS-om opravdana (295). U meta-analizi akutnog ZS-a se pokazalo da je sST2 također imao značajnu prognostičku vrijednost u smislu predskazanja kardiovaskularne smrti i smrti zbog svih uzroka, kao i kompozitnog ishoda smrti zbog svih uzroka ili hospitalizacije zbog akutnog pogoršanja ZS, a vrijednosti sST2 kod prijema i pri otpustu imale su usporedivu i jednako vrijednu prediktivnu sposobnost (296). Međutim, vrijednosti sST2 pri otpustu, a ne pri prijemu, pokazale su se kao značajniji prediktor za rehospitalizacije zbog ZS-a tijekom perioda praćenja. Slična vrijednost sST2 u smislu predikcije nepovoljnih ishoda je prethodno potvrđena i u malom kohortnom istraživanju provedenom u bolesnika s akutnim pogoršanjem ZS-a (297). U heterogenoj populaciji bolesnika sa ZS, vrijednosti sST2 >35 ng/mL izmjerene za vrijeme inicijalne hospitalizacije su značajno korelirale s visokim mortalitetom tijekom dvogodišnjeg vremena praćenja te je od svih analiziranih laboratorijskih biljega sST2 bio najsnažniji prediktor nepovoljnih ishoda tijekom jednogodišnjeg i dvogodišnjeg perioda praćenja (298).

Nedavna studija Emdina i sur. je dodatno potvrdila i osnažila poziciju sST2 kao potentnog prognostičkog biljega u ZS jer su rezultati pokazali da je sST2 pokazao snažnu i neovisnu vrijednost u predikciji kardiovaskularne smrti, smrti zbog svih uzroka i hospitalizacija zbog pogoršanja ZS-a u velikoj kohorti bolesnika sa kroničnim ZS i to neovisno o brojnim zbunjujućim faktorima, uključujući i rutinske laboratorijske biljege poput visokoosjetljivog troponina T (hs-cTnT) i NT-proBNP-a (299). Ista studija je pokazala da je svako udvostručenje vrijednosti sST2 bilo povezano s 25% do 30% povišenim rizikom za smrt zbog svih uzroka, kardiovaskularnu smrt i hospitalizacije zbog ZS-a.

Navedeni panel stručnjaka je pritom izdao i preporuku da bi sST2 trebao biti ozbiljno razmotren kao ravnopravan laboratorijski biljeg u obradi ZS-a kao i NT-proBNP odnosno hs-cTnT.

Nadalje, u *head-to-head* usporedbi dva biljega koji su implicirani u fibrozi i remodeliranju u ZS-u, sST2 i galektina-3 (Gal-3), sST2 je pokazao značajnu superiornost u prognozi nepovoljnih ishoda u odnosu na Gal-3 u kohortnoj studiji 876 ambulatornih bolesnika sa ZS (300).

Maisel i sur. preporučuju *„cut off"* vrijednost od 35 ng/mL kao granicu koja definira bolesnike s visokim u odnosu na one s nižim rizikom za smrt i nepovoljne događaje te preporučuju serijsko testiranje sST2 za vrijeme hospitalizacije, zaključujući da je promjena u koncentracijama sST2 za vrijeme hospitalizacije (dinamika od prijema do otpusta) važan prediktor budućih nepovoljnih događaja, dok su što niže vrijednosti sST2 pri otpustu uvijek i konzistentno povezane s boljim kliničkim ishodima (292). Isto tako, plazmatske koncentracije sST2 >70 ng/mL u plazmi se čine povezanima sa značajnom aktivacijom neurohumoralnih i fibrotskih puteva kod bolesnika sa zatajivanjem srca ili akutnim koronarnim sindromom te nose povišeni rizik za patološko remodeliranje lijeve klijetke (265). Brojne druge studije su konzistentno potvrdile vrijednost sST2 u predskazanju mortaliteta i rehospitalizacija kroz čitav spektar bolesnika sa ZS, neovisno o vrijednostima troponina, NT-proBNP-a i drugih etabliranih biljega koji se koriste u kliničkoj praksi (291, 299, 301-305).

Na temelju svega navedenog, na sST2 bi se moglo gledati kao na *„HbA1c srčanog zatajivanja"* jer koncentracija sST2 ovisi o biološkim podražajima i signalima iz više patofizioloških uglova – od tenzijskog/mehaničkog stresa na miokard, preko mehanizama stanične upale pa do aktivacije makrofaga i fibroze, te vjerojatno ovisi i o brojnim drugim signalnim putevima s kojima je isprepleten, a koji su do sada nepoznati (306). Jednako važno - slaba ili nikakva ovisnost o bubrežnoj funkciji i antropometrijskim varijablama, a koje su često značajni zbunjujući faktori u brojnim studijama koje se bave proučavanjem laboratorijskih biljega te u svakodnevnoj kliničkoj praksi, čine sST2 konzistentnim i reproducibilnim biljegom u kardiovaskularnom patofiziološkom kontinuumu i zbog te činjenice mu daju potencijalnu prednost pred mnogim drugim biljezima.

Buduće studije bi trebale biti usmjerene ka otkrivanju terapijskih rješenja u zatajivanju srca koja bi imala pozitivne učinke na promjene odnosno smanjenje cirkulirajućih koncentracija sST2, čime bi se eventualno mogao promijeniti tijek ZS-a i modificirati prognoza, obzirom da se sST2 pokazao kao izrazito moćan i neovisan predskazatelj mortaliteta u populaciji bolesnika sa zatajivanjem srca i čije su visoke koncentracije konzistentno korelirale s visokom smrtnosti u nizu velikih studija i analiza. Trenutačno postoje sporadična izvješća koja govore o koristi visokih doza beta-blokatora u bolesnika s niskim koncentracijama sST2 i o učinku valsartana na smanjenje porasta sST2 u bolesnika sa ZS što se pokazalo benefitnim na kasnije kliničke ishode, no tu se radilo o malim studijama za koje je potrebna validacija u budućnosti (307, 308). Također bi bilo korisno utvrditi potencijalni učinak drugih neurohumoralnih antagonista na cirkulirajuće razine sST2 te translaciju istih terapijskih rješenja na relevantne kliničke ishode poput kardiovaskularne smrti, smrti zbog svih uzroka, kvalitete života, te rehospitalizacija u bolesnika sa ZS.

Konačno, patofiziološka veza sST2 s drugim potencijalno važnim biljezima koji odražavaju druge patofiziološke mehanizme koji su aktivni u ZS, poput katestatina, nije do sada elaborirana niti opisana u medicinskoj literaturi.

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

U skladu s navedenom problematikom istraživanja **glavni ciljevi istraživanja** su:

1. Utvrditi razliku u serumskim koncentracijama katestatina i sST2 između ispitanika s ishemijskom etiologijom u odnosu na neishemijsku etiologiju ZS-a.
2. Utvrditi razliku u serumskim koncentracijama katestatina i sST2 među tri podskupine ispitanika sa ZS stratificiranih po najnovijoj tripartitnoj klasifikaciji Europskog kardiološkog društva o očuvanosti istisne frakcije lijeve klijetke (reducirana, srednje/granično očuvana, očuvana).
3. Ispitati odnos i povezanost između serumskih koncentracija katestatina i sST2 te odnos navedenih biljega sa stupnjem funkcionalne težine ZS-a izmjerenom posredstvom NYHA funkcionalne klasifikacije ZS-a.

Sporedni ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati povezanost serumskih koncentracija katestatina i sST2 sa strukturnim i funkcionalnim parametrima srca izmjerenih posredstvom standardne transtorakalne ehokardiografije.
2. Ispitati povezanost serumskih koncentracija katestatina i sST2 s etabliranim laboratorijskim biljezima koji mjere oštećenje miokarda (hs-cTnI), sustavnu upalu (CRP) te volumno opterećenje/disfunkciju lijeve klijetke (NT-proBNP).
3. Ispitati povezanost serumskih koncentracija katestatina i sST2 s lipidnim i glikemijskim parametrima te parametrima koagulacijskog statusa.
4. Ispitati povezanost serumskih koncentracija katestatina i sST2 s antropometrijskim značajkama ispitanika uključujući: opseg struka, opseg bokova, omjer opsega struka i bokova – WHR (engl. *waist-to-hip ratio*), opseg vrata, frekvenciju srca kod prijema i u mirovanju te indeks tjelesne mase – ITM.

Glavne hipoteze ovog istraživanja su sljedeće:

1. Serumske koncentracije katestatina i sST2 će biti značajno više u bolesnika s akutnim pogoršanjem zatajivanja srca koji imaju ishemijsku etiologiju ZS-a u odnosu na bolesnike s neishemijskom etiologijom ZS-a.

2. Serumske koncentracije katestatina i sST2 će biti značajno više u bolesnika s akutnim pogoršanjem zatajivanja srca koji imaju sniženu ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (HFrEF) u odnosu na bolesnike s očuvanom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (HFpEF).

3. Serumske koncentracije katestatina će pozitivno i značajno korelirati sa serumskim koncentracijama sST2, dok će serumske koncentracije oba navedena biljega biti značajno više u bolesnika s višim funkcionalnim stupnjem ZS-a, a koji je procijenjen posredstvom NYHA funkcionalne klasifikacije ZS-a.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

Istraživanje je u cijelosti osmišljeno na Katedri za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, a provedeno je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila (lokalitet Križne) i na Zavodu za medicinsku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Split. Etičko odobrenje za istraživanje izdano je od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split (Klasa: 500-03/17-01/83, Ur. Br.: 2181-147-01/06/M.S.-17-2, u Splitu, rješenje od 23. 11. 2017.) i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom i kasnijim revizijama iste poštujući postulate dobre kliničke prakse. Svi ispitanici u studiji su dobrovoljno potpisali obrazac informiranog pristanka te su uz to i usmeno bili upoznati s ciljevima istraživanja prije početka sudjelovanja u istraživanju.

Protokol istraživanja je prije uključivanja prvog ispitanika u studiju registriran u Registru za klinička istraživanja ClinicalTrials.gov (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03389386) pod brojem NCT03389386 (od 03. 01. 2018.), a sama studija je registrirana pod akronimom i nazivom CATSTAT-HF.

3.1. Ispitanici

U istraživanje je uključeno ukupno 118 ispitanika koji su imali znakove i simptome akutnog pogoršanja ZS-a, a bili su hospitalizirani u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Split (lokalitet Križine) u razdoblju od siječnja 2018. do veljače 2019. godine. U ovoj studiji su uzastopno (konsekutivno) uključivani bolesnici oba spola (1:1 omjer) koji su imali funkcionalnu težinu bolesti NYHA II-IV te koji su imali anamnestički i po medicinskoj dokumentaciji verificirano kronično SZ. Klinički pregled pacijenta je slijedio Framinghamske kriterije za ZS, dok je epizoda akutnog pogoršanja ZS-a morala zadovoljiti sve proskribirane kriterije po ESC-ovim smjernicama za dijagnozu i liječenje akutnog i kroničnog ZS-a, a koji su bili verificirani od strane istog bolničkog specijalista - kardiologa (3, 309). Svi uključeni ispitanici primili su svu standardnu bolničku skrb koja je bila primjerena njihovom kliničkom statusu za vrijeme hospitalizacije. Da bi u studiju zaista bili

uključeni oni pacijenti čija je etiologija znakova i simptoma koji sugeriraju akutno pogoršanje ZS-a isključivo ili dominantno kardijalne etiologije, postavljeni su brojni uključni i isključni kriteriji koji su navedeni u **Tablici 4**.

Tablica 4. Kriteriji uključenja i isključenja ispitanika u studiju tijekom bolničke obrade

UKLJUČNI KRITERIJI	ISKLJUČNI KRITERIJI
• Muški i ženski ispitanici, ≥35 i ≤90 godina starosti • NYHA II-IV funkcionalni stupanj težine bolesti • Kronično ZS (verificirano anamnestički i po medicinskoj dokumentaciji) • Zadovoljen kriterij *cut-off* vrijednosti natriuretskih peptida	• Ispitanici <35 i >90 godina starosti • Novonastalo (*de novo*) ZS • Nezadovoljen kriterij cut-off vrijednosti natriuretskih peptida • Dokumentirana ili novonastala teška bolest srčanih zalistaka ili perikarda • Infiltrativna ili hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija • *Cor pulmonale*, primarna bolest pluća • Aktivno infektološko zbivanje • Aktivno maligno zbivanje • Diabetes mellitus tip I • Značajna bubrežna ili jetrena bolest kao uzrok novonastalih simptoma • Sustavna autoimuna/imunološka bolest • Hemoragijska dijateza, koagulopatija • Stanje imunosupresije, trenutačno korištenje antibiotika, imunosupresiva ili kemoterapeutika • Pozitivna anamneza na akutni koronarni sindrom ili moždani udar u posljednja 3 mjeseca • Zloporaba alkohola, droga ili narkotika • Značajna psihijatrijska i/ili neurološka bolest

Nadalje, ispitanici isključeni iz konačne statističke analize su oni čija je izmjerena vrijednost NT-proBNP-a u perifernoj krvi tijekom akutnog pogoršanja ZS-a bila manja od 300 pg/mL jer vrijednosti koje su niže od navedene granice pružaju visoku negativnu prediktivnu vrijednost (NPV) za dijagnozu ZS-a (NPV 94% - 99%), a kod onih ispitanika čija je izmjerena vrijednost NT-proBNP-a bila ≥300 pg/mL iz daljnje analize su isključeni oni koji nisu imali zadovoljen kriterij vrijednosti NT-proBNP-a prilagođenih za dob bolesnika, na slijedeći način: ≥450 pg/mL za dob <50 godina starosti, ≥900 pg/mL za dob između 50-75 godina te ≥1800 pg/mL za ispitanike ≥75 godina starosti (**Tablica 5**).

Navedeni algoritam NT-proBNP kriterija korigiranog za dob ima visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost (PPV) za uključenje dijagnoze akutnog pogoršanja ZS-a, a koja prosječno iznosi 88%. Isti kriterij je naknadno validiran i potvrđen u relevantnim međunarodnim studijama poput *International Collaborative of NT-proBNP study*, *PRIDE study* te *ICON-RELOADED study* te je kao takav korišten i u protokolu ove studije (310-312).

Tablica 5. Vrijednosti NT-proBNP-a u perifernoj krvi i njihova osjetljivost/specifčnost za dijagnozu zatajivanja srca (*„rule-out“* i *„rule-in“* kriteriji)

RULE-OUT kriterij za isključenje ZS-a *Vrijednosti NT-proBNP-a neovisne o dobi*		**RULE-IN kriterij za uključenje ZS-a** *Vrijednosti NT-proBNP-a korigirane za dob*	
Vrijednost NT-proBNP-a	**Osjetljivost i specifičnost (NPV)**	**Vrijednost NT-proBNP-a**	**Osjetljivost i specifičnost (PPV)**
<300 pg/mL	99,0% / 60,0% (NPV 98%)	**≥450 pg/mL** (dob <50 godina)	85,7% / 93,9% (PPV 76%)
		≥900 pg/mL (dob 50-74 godina)	79,3% / 84,0% (PPV 83%)
		≥1800 pg/mL (dob ≥75 godina)	75,9% / 75,0% (PPV 92%)

Kratice: NPV-negativna prediktivna vrijednost, **PPV**-pozitivna prediktivna vrijednost

Ukupan broj ispitanika uključenih u završnu statističku obradu iznosio je N=90. Nakon podjele ispitanika s akutnim pogoršanjem ZS-a u dvije skupine ovisno etiologiji ZS-a, podskupina s ishemijskom etiologijom ZS-a sastojala se od N=40 (44,4%), a skupinu s neishemijskom etiologijom ZS-a sačinjavalo je N=50 (55,6%) ispitanika. S obzirom na izmjerene vrijednosti ejekcijske frakcije lijeve klijetke, ispitanici su podijeljeni u 3 skupine na način da je skupinu ispitanika sa sniženom ejekcijskom frakcijom (HFrEF) sačinjavalo N=39 (43,4%) ispitanika, sa srednje očuvanom ejekcijskom frakcijom (HFmrEF) N=20 (22,2%) ispitanika, a skupinu s očuvanom ejekcijskom frakcijom (HFpEF) N=31 (34,4%) ispitanik. Ovakva raspodjela bolesnika s akutnim pogoršanjem ZS-a odgovara većini epidemioloških studija te izvješća iz međunarodnih registara (79, 108, 313).

3.2. Definicije

Akutno pogoršanje zatajivanja srca je, prema važećoj ESC definiciji, definirano kao brzi nastanak ili progresivno pogoršanje simptoma i/ili znakova ZS-a, a koje može biti uzrokovano primarnom disfunkcijom srca ili, češće, precipitirano ekstrinzičnim faktorima poput infekcije, anemije, nekontrolirane arterijske hipertenzije, poremećaja srčanog ritma, terapijske neadherencije, metaboličkih ili hormonalnih poremećaja i slično (3). Ono se najčešće javlja kao epizoda akutnog pogoršanja već postojećeg i otprije dijagnosticiranog ZS-a, a rjeđe kao novonastali događaj (*de novo*) u bolesnika s prethodno negativnom anamnezom na ZS (314, 315).

Ishemijska etiologija ZS-a u ovoj studiji definirana je kao posljedica verificiranog akutnog infarkta miokarda u anamnezi ispitanika koji su uključeni u studiju. Kao neishemijska etiologija su definirani svi ostali ispitanici koji nisu imali pozitivnu anamnezu na akutni infarkt miokarda ili akutni koronarni sindrom ili im za vrijeme hospitalizacije nije utvrđena koronarna bolest srca putem dijagnostičke koronarografije srca ili višeslojne kompjuterizirane tomografije koronarnih arterija.

Klinička podjela na tri fenotipa ZS-a određena je izmjerenim vrijednostima istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) prema ESC preporukama iz 2016. godine, a što je utvrđeno standardnom

transtorakalnom ehokardiografijom (ultrazvučni pregled). Tako je LVEF <40% definiran kao srčano zatajivanje sa sniženom ejekcijskom frakcijom (HFrEF), LVEF 40-49% je definiran kao srčano zatajivanje s graničnom ejekcijskom frakcijom (HFmrEF), dok je LVEF ≥50% definiran kao srčano zatajivanje s očuvanom ejekcijskom frakcijom (HFpEF) (3). Uz navedeni osnovni kriterij vrijednosti LVEF-a, postoje dodatni klinički, biokemijski i ultrazvučni kriteriji koji su potrebni da bi dijagnoza pojedinog kliničkog fenotipa ZS-a bila ispravna i potpuna, a koji su prikazani u Tablici 6.

Tablica 6. Definicija srčanog zatajivanja s očuvanom (HFpEF), graničnom (HFmrEF) i sniženom ejekcijskom frakcijom (HFrEF). Modificirano prema Ponikowski i sur. 2016.

Tip ZS-a	**HFrEF** ***Snižena sistolička funkcija***	**HFmrEF** ***Granična sistolička funkcija***	**HFpEF** ***Očuvana sistolička funkcija***
DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI	1. Simptomi ± znakovi ZS-a	1. Simptomi ± znakovi ZS-a	1. Simptomi ± znakovi ZS-a
	2. LVEF < 40%	2. LVEF 40 - 49%	2. LVEF ≥ 50%
	3. Nema dodatnih dijagnostičkih kriterija	3. Povišene koncentracije natriuretskih peptida	3. Povišene koncentracije natriuretskih peptida
		4. Patološke promjene strukture srca (poput hipertrofije lijeve klijetke ili uvećanog lijevog atrija)	4. Patološke promjene strukture srca (poput hipertrofije lijeve klijetke ili uvećanog lijevog atrija)
		i/ili	i/ili
		5. Dijastolička disfunkcija utvrđena TTE pregledom	5. Dijastolička disfunkcija utvrđena TTE pregledom

Funkcionalna težina ZS-a određena je stupnjevanjem po NYHA ljestvici (II-IV) za svakog ispitanika pojedinačno, a određena je od strane specijaliste kardiologa (316).

Ozljeda miokarda definirana je laboratorijski izmjerenim koncentracijama visoko osjetljivog srčanog troponina I (hs-cTnI) iznad 99-te percentile, prilagođenima za spol bolesnika, sa sljedećim *cut-off* vrijednostima: 15,6 ng/L za žene i 34,2 ng/L za muškarce.

Prema važećim smjernicama ESC-a i Europskog društva za hipertenziju (engl. *European Society of Hypertension*, ESH) ispitanici sa sistoličkim arterijskim krvnim tlakom (engl. *systolic blood pressure*, SBP) >140 mmHg i/ili dijastoličkim arterijskim krvnim tlakom (engl. *diastolic blood pressure,* DBP) >90 mmHg i/ili oni koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju su definirani kao oni koji imaju arterijsku hipertenziju (317).

Dislipidemija je definirana kao ukupni kolesterol ≥5 mmol/L i/ili LDL frakcija kolesterola ≥3 mmol/L i/ili trenutačno uzimanje oralnih hipolipemika.

Kronično bubrežno zatajivanje je definirano kao procijenjena glomerularna filtracija (eGFR) <60 mL/min/1,73 m^2, prema *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) formuli (318).

Diabetes mellitus tip II je definiran kao glikozilirani hemoglobin (HbA1c) u plazmi ≥6,5% ili glukoza natašte ≥7,0 mmol/L i/ili trenutačno liječenje s oralnim hipoglikemicima i/ili inzulinskim preparatima, prema preporukama Američkog udruženja za dijabetes (engl. *American Diabetes Association*, ADA) (319).

Anemija u studiji je definirana kao izmjerena koncentracija hemoglobina <119 g/L za žene te <138 g/L za muškarce.

Hiperuricemija je definirana kao koncentracija urične kiseline u plazmi >337 μmol/L za žene i >403 μmol/L za muškarce prema kriterijima bolničkog dijagnostičkog laboratorija.

Pretilost je definirana kao ITM ≥30 kg/m^2 prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO).

Pušenje je definirano kao trenutačno pušenje ili bivše pušenje u trajanju duljem od 5 godina u anamnezi ispitanika.

Blok lijeve grane (BLG) je definiran na temelju analize 12-kanalnih nalaza elektrokardiograma (EKG) učinjenih za vrijeme hospitalizacije ispitanika prema važećim preporukama stručnih kardioloških društava (320).

3.3. Postupci

3.3.1. Klinički pregled i antropometrijska mjerenja

Kod svakog uključenog ispitanika uzeti su osnovni demografski podatci te je učinjena temeljita anamnestička obrada, pregled medicinske dokumentacije te je proveden detaljan klinički pregled. Svakom ispitaniku je procijenjen stupanj funkcionalne težine bolesti po NYHA funkcionalnoj klasifikaciji ZS-a (**Tablica 7**).

Svim uključenim bolesnicima izvršena su antropometrijska mjerenja. Tjelesna masa (*kg*) i visina (*cm*) izmjereni su na kalibriranoj vagi i visinomjeru (Seca, Hamburg, Njemačka) dok je indeks tjelesne mase (ITM) izračunat kao tjelesna masa (kg) podijeljena s kvadratom tjelesne visine (m^2). Površina tijela ispitanika (engl. *body surface area*, BSA) izražena u m^2 izračunata je unosom podataka o tjelesnoj visini i tjelesnoj masi u formulu po Mostelleru (321). Opseg struka izmjeren je s mjernom vrpcom na srednjoj udaljenosti između donjeg ruba posljednjeg rebra te gornjeg ruba grebena ilijačne kosti u izdisaju dok je opseg bokova izmjeren na najširem promjeru oko glutealne regije, a sva mjerenja su provedena u stojećem uspravnom položaju ispitanika. Iz navedenih mjera izračunat je i omjer struka i bokova (engl. *waist-to-hip ratio, WHR*). Opseg vrata je izmjeren po anteriornoj sredini vrata, u razini sredine cervikalne kralježnice. Arterijski krvni tlak mjeren je u sjedećem položaju, na desnoj ruci, u tri navrata te je prosjek posljednja dva mjerenja analiziran.

Srednji arterijski tlak (SAT) izračunat je po formuli:

SAT (*mmHg*) = [sistolički arterijski krvni tlak + (2 x dijastolički arterijski krvni tlak)] / 3

Srčana frekvencija mjerena je pri prijemu putem elektrokardiografskog zapisa snimljenog 12-kanalnim EKG-om kod prvog bolničkog kontakta s ispitanikom, a frekvencija srca u mirovanju je mjerena za vrijeme odmora ispitanika u bolničkoj sobi posredstvom Kardia mobilnog sustava (AliveCor Inc., Mountain View, CA, SAD) bežično spojenog na iPhone mobilni telefon (Apple Inc., Cupertino, CA, SAD).

Tablica 7. NYHA funkcionalna klasifikacija koja stupnjuje simptomatsku težinu zatajivanja srca

NYHA stupanj	Simptomi
I	Uobičajena fizička aktivnost ne dovodi do iscrpljenosti, zaduhe, palpitacija ili angine
II	Uobičajena fizička aktivnost dovodi do iscrpljenosti, zaduhe, palpitacija ili angine
III	Bez tegoba u mirovanju; fizička aktivnost manja od uobičajene dovodi do iscrpljenosti, zaduhe, palpitacija ili angine
IV	Tegobe se javljaju u mirovanju; bilo kakva fizička aktivnost pojačava nelagodu

3.3.2. Ultrazvučni pregled srca

Ultrazvučni pregled srca posredstvom standardne transtorakalne ehokardiografije je napravljen isti dan kada i uzorkovanje venske krvi, a koristio se Vivid 9 ultrazvučni sustav za transtorakalnu ehokardiografiju (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, SAD) s pripadajućim softverom za analizu – EchoPAC workstation (EchoPac PC, v. 112, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, SAD) koji je bio instaliran na PC radnu stanicu. Sva mjerenja su napravljena u ležećem i/ili lijevom lateralnom dekubitalnom položaju prateći odgovarajuće preporuke stručnih društava za kvantifikaciju srčanih šupljina u odraslih, kao što su Američko ehokardiografsko društvo (engl. *American Society of Echocardiography,* ASE) i Europsko udruženje za kardiovaskularne slikovne metode (engl. *European Association of Cardiovascular Imaging*, EACVI) (322). Sva

mjerenja lijeve klijetke (LK) podrazumijevala su akviziciju dobrog ultrazvučnog prozora i za svaki 2D prikaz su pohranjena najmanje 3 srčana ciklusa kvalitete *frame ratea*-a >50 fps. Isti specijalist kardiologije s užom ekspertizom u kardiološkoj ultrazvučnoj dijagnostici i iskustvom u *strain* analizama proveo je sve ehokardiografske preglede. Ehokardiografska mjerenja su uključivala kvantifikaciju unutrašnjeg promjera lijeve klijetke u dijastoli (engl. *left ventricular end-diastolic diameter*, LVEDd, *mm*) i sistoli (engl. *left ventricular end-systolic diameter*, LVESd, *mm*) dok su volumeni lijeve klijetke u mililitrima (*mL*) mjereni u apikalnim presjecima dviju i četiriju šupljina. Ejekcijska frakcija lijeve klijetke (LVEF, *%*) izmjerena je biplanarnom sumacijskom metodom po Simpsonu uz jasnu delineaciju granica endokarda, a prosječna vrijednost od tri uzastopna mjerenja uzeta je kao konačna (323, 324). Frakcija skraćenja (engl. *fractional shortening*, FS, %) je dobivena iz linearnih mjerenja akviriranih 2D slika. Debljina posteriorne stijenke lijeve klijetke u dijastoli (engl. *left ventricular posterior wall thickness*, LVPWd, *mm*) i debljina interventrikularnog septuma u dijastoli (engl. *interventricular septum thickness*, IVSd, *mm*) izmjerene su u 2D parasternalnom prikazu duge osi (PLAX). Masa lijeve klijetke (engl. *left ventricular mass*, LVM, *g*) izračunata je linearnom metodom i kubičnom formulom od strane programa za analizu, a koja glasi:

Masa lijeve klijetke (*grami*) = 0.8 x 1.04 x [(LVEDd + IVSd + LVPWd)^3 x LVEDd^3] + 0.6

Maseni indeks lijeve klijetke (engl. *left ventricular mass index*, LVMI) izračunat je dijeljenjem mase lijeve klijetke (*g*) sa površinom tijela ispitanika (BSA, m^2) te je izražen u g/m^2. Kod muškaraca je LVMI ≥115 g/m^2 smatran kao strukturna abnormalnost srca dok je kod žena taj kriterij definiran kao LVMI ≥95 g/m^2. Remodeliranje lijeve klijetke je procijenjeno relativnom debljinom lijeve klijetke (engl. *relative wall thickness*, RWT), a koja je izračunata po formuli:

RWT = (2 x LWPWd) / LVEDd

Izračunate vrijednosti RWT-a omogućile su procjenu i klasifikaciju hipertrofije lijeve klijetke po tipu koncentrične hipertrofije (RWT >0.42) ili ekscentrične hipertrofije (RWT ≤0.42), uz preduvjet da je zadovoljen kriterij abnormalne vrijednosti masenog indeksa lijeve klijetke normiranog za spol.

Normalna geometrija lijeve klijetke je definirana kao LVMI ≤115 g/m^2 za muškarce i ≤95 g/m^2 za žene uz dodatni kriterij vrijednosti RWT-a ≤0.42. Koncentrično remodeliranje lijeve klijetke definirano je kao vrijednost LVMI ≤115 g/m^2 za muškarce i ≤95 g/m^2 za žene, ali uz RWT >0.42.

Mjerenje anteroposteriornog promjera lijevog atrija (engl. *left atrium diameter*, LA, mm) izvedeno je u dugoj parasternalnoj osi, okomito na dugu os korijena aorte na kraju sistole dok je promjer korijena aorte (Ao, mm) izmjeren je za vrijeme dijastole, također u dugoj parasternalnoj osi. Na temelju navedenih mjerenja izračunat je omjer promjera lijevog atrija i korijena aorte (LA/Ao).

Kod ispitanika s očuvanom (HFpEF) ili graničnom (HFmrEF) ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke, smjernice nalažu pronalazak ultrazvučnog dokaza abnormalnih strukturnih i/ili funkcionalnih promjena srca. Kao abnormalni strukturni nalaz u studiji se koristio već prije spomenuti kriterij patološki povećane vrijednosti LVMI (patološke hipertrofije) normirane za spol i/ili dokaz patološkog remodeliranja lijeve klijetke izračunatog na temelju izmjerenih vrijednosti RWT-a i LVMI-a i/ili nalaz uvećanog lijevog atrija. Značajnim funkcionalnim promjenama smatrale su se prvenstveno promjene koje reflektiraju dijastoličku disfunkciju srca, u vidu poremećenih mehanizama relaksacije i popustljivosti miokarda lijeve klijetke. Navedene promjene očituju se povišenim vrijednostima transmitralnog omjera vršne brzine ranog mitralnog dotoka i rane mitralne brzine u dijastoli (E/e' ≥13) te sniženom ranom dijastoličkom brzinom pomaka mitralnog anulusa (e') izmjerenoj na razinama septalne i lateralne insercije mitralnog anulusa (e' septalno i e' lateralno ili njihov prosjek <9 cm/s). Mjerenja navedenih protoka izvršena su tkivnim doplerom (engl. *tissue doppler imaging*, TDI). Gdje je bilo potrebno, za razotkrivanje dijastoličke disfunkcije i mijenjanje pseudonormalnog obrasca punjenja u leziji relaksacije,ispitanici su koristili Valsalvin manevar. Doplerska procjena sistoličkog tlaka u plućnoj arteriji (engl. *pulmonary artery systolic pressure*, PASP) >35 mmHg također je korištena kao metoda procjene tlakova u plućnoj cirkulaciji te kao pomoć u dijagnozi funkcionalnih poremećaja.

Navedeni ultrazvučni kriteriji procjene strukturnih i funkcionalnih abnormalnosti srca su službeno podržani u trenutno važećim smjernicama ESC-a za dijagnozu i liječenje akutnog i kroničnog zatajivanja srca iz 2016. godine (3).

Jednako tako, kod ispitanika kod kojih je to bilo moguće, procijenjena je funkcija desne klijetke (DK) primjenom ASE/EACVI preporuka za ehokardiografsku procjenu desnog srca u odraslih osoba i koristeći sličan algoritam ultrazvučne pretrage kao u studiji Sušilović Grabovac i sur. (322, 325). Parametri DK koji su izmjereni uključivali su: sistolički pomak trikuspidnog anulusa (engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*, TAPSE) izražen u *mm* koristeći apikalni prikaz 4 šupljine, frakcionalnu promjenu površine desne klijetke (engl. *right ventricular fractional area change*, RV FAC) izraženu u postotku (*%*) te vršnu brzinu sistoličkog pomaka lateralnog dijela trikuspidnog anulusa (engl. *tricuspid annular systolic velocity*, TASV ili s') izmjerenu tkivnim doplerom u apikalnom prikazu 4 šupljine i izraženu u *cm/s*. RV FAC je izračunat koristeći manualnu planimetriju kojom su izmjerene površine DK na kraju dijastole (engl. *right ventricular end-diastolic area*, RVEDa) i na kraju sistole (engl. *right ventricular end-systolic area*, RVESa) po sljedećoj formuli:

RV FAC (%) = [(RVEDa – RVESa)/RVEDa] x 100

Također je procijenjen sistolički tlak u plućnoj arteriji (engl. *systolic pulmonary artery pressure*, SPAP) izražen u milimetrima žive (*mmHg*) na temelju brzine mlaza trikuspidne regurgitacije (ukoliko je ista bila pronađena u ispitanika) izmjerene kontinuiranim Doplerom na razini trikuspidalnog zalistka, a istoj vrijednosti je nadodana procijenjena vrijednost tlaka u desnom atriju na temelju postotka kolapsa donje šuplje vene tijekom inspirija.

Kod dijela ispitanika izračunata je i longitudinalna deformacija stijenke slobodnog (lateralnog) zida desne klijetke (engl. *right ventricular free wall strain*, RV FWS) koja se označava kao negativan postotak (*%*) skraćenja lateralnog zida DK od baze prema apeksu za vrijeme sistole. Navedeni parametar je izmjeren korištenjem 2D *speckle tracking* tehnike kroz apikalni prikaz 4

šupljine s cjelovitim prikazom lateralnog zida DK i manualnim označavanjem granice endokarda s brzinom prikaza analiziranih videozapisa od 50-80 *fps*. Na temelju označenih demarkacija stijenke slobodnog zida DK, EchoPac softver za analizu je automatski procijenio kretnju slobodnog zida kroz čitav srčani ciklus te su prihvaćena predložena mjerenja iz segmenata koji su imali dobru kvalitetu prikaza. Tako je vrijednost prosječnog RV FWS derivirana iz pojedinačnih vrijednosti *straina* svakog od tri segmenta stijenke DK (bazalni, srednji i apikalni segment). Prema važećim ESC preporukama te smjernicama stručnih ehokardiografskih društava, sistoličkom disfunkcijom DK u ovoj studiji su se smatrale vrijednosti TAPSE <17 mm i/ili vrijednosti s' <9,5 cm/s i/ili RV FAC <35% (3, 322, 326). Normalnim procijenjenim SPAP-om su se smatrale izmjerene vrijednosti ≤35 mmHg. Abnormalan RV FWS se smatrao ukoliko je izračunata vrijednost kod ispitanika bila < -23% (327, 328).

Konačno, kod istog dijela ispitanika u kojih je izvršeno mjerenje RV FWS, provedeno je i mjerenje globalne longitudinalne deformacije miokarda lijeve klijetke (engl. *global longitudinal strain of the left ventricle*, GLS LK) kao naprednog ehokardiografskog parametra koji mjeri bidirekcijsku deformaciju tj. uzdužno skraćenje miocita za vrijeme sistole i njihovo pravovremeno istezanje tj. relaksaciju tijekom dijastole (26). Funkcija GLS LK može biti poremećena i kod bolesnika koji imaju normalnu, tj. očuvanu sistoličku funkciju LK i kao takva može bolje i ranije ukazivati na subkliničko oštećenje sistoličke funkcije LK u trenutku dok još nije uočeno smanjenje globalnog parametra kontrakcije tj. LVEF-a (26, 329-331). Nadalje, izmjerena vrijednost GLS LK pruža i neovisnu prognostičku informaciju u zatajivanju srca, dok su neke studije pokazale da je navedeni parametar čak superiorniji u odnosu na sve ostale ehokardiografske parametre u neovisnoj predikciji mortaliteta u bolesnika sa ZS i sniženom sistoličkom funkcijom LK (332-335).

Izmjerena vrijednost GLS-a LK nam govori o globalnoj funkciji srca jer uzima u obzir fazu izbacivanja krvi u sistoli kao i fazu punjenja srca u dijastoli te može prikazati ispade pojedinih segmenata LK kroz mjerenje postotka (%) deformacije miokarda tijekom srčanog ciklusa. Vrijedi napomenuti da se vrijednosti GLS LK izražavaju s negativnim predznakom i u obliku postotka

deformacije te nam negativnije vrijednosti ukazuju na bolji *strain* tj. bolju mehaničku deformaciju miokarda tijekom srčanog ciklusa.

Normalna prosječna vrijednost GLS-a LK u zdravih ispitanika prema nekim izvješćima iznosi -19,7% (95% CI 18,9-20,4%) (336), dok je studija Parka i sur. pokazala da je prosječna vrijednost GLS-a LK u bolesnika sa akutnim zatajivanjem srca bila -10,8% ± 5,8% dok je donja referentna vrijednost normalnog GLS-a bila postavljena na -19% (332). Iako postoje značajne varijacije normalnih vrijednosti GLS LK za odrasle zdrave osobe (raspon od čak -15,5% do -23,4% u literaturi), što se ponajprije pripisuje programskim paketima različitih proizvođača koji se koriste u analizi *straina*, u većini studija i konsenzusnih dokumenata ekspertnih društava, normalna vrijednost GLS LK se smatra ≤ -20% (336-339). Nadalje, relevatno istraživanje Karlsena i sur. je pokazalo da je mjerenje GLS-a značajno više reproducibilno kao mjera funkcije LK nego tradicionalna mjera ejekcijske frakcije, bez obzira na ehokardiografsko iskustvo kardiologa (340).

Za analizu globalne longitudinalne deformacije miokarda LK u ovoj studiji koristili smo se 2D metodom praćenja pomaka akustičkih markera (engl. *speckle tracking*) na 2D ehokardiografskom prikazu miokarda u jedinici vremena tijekom srčanog ciklusa (341, 342). Vrijednost GLS LK za svakog ispitanika automatski je izračunata kroz pripadajući EchoPac software u *offline* analizi pohranjenih digitalnih zapisa na PC radnoj stanici, na temelju mjerenja iz tri standardna apikalna prikaza LK (apikalni prikaz 4 i 2 šupljine te prikaz duge osi) i na način da su granice endokarda ručno ocrtane uz korigranu širinu regije od interesa na granici endokarda i epikarda. Za potrebe analize stijenka LK podijeljena je u 3 segmenta (bazalni, srednji te apikalni zid LK) te su izmjerene pojedinačne vrijednosti *straina* za svaki pojedini segment koje su zajedno generirale uprosječenu vrijednost globalnog straina cijele LK (GLS LK). U istom aktu uz dobivene vrijednosti GLS LK automatski je generiran slikovni parametrijski prikaz globalne deformacije LK podijeljene u 18 anatomskih segmenata, tzv. prikaz mete (engl. „*bull's eye" display*).

Svi mjereni ultrazvučni parametri zbirno su prikazani u **Tablici 8**.

Tablica 8. Ultrazvučni parametri mjereni standardnom transtorakalnom ehokardiografijom

PARAMETRI LIJEVOG SRCA		PARAMETRI DESNOG SRCA
Ejekcijska frakcija lijeve klijetke (LVEF)	Debljina interventrikularnog septuma (IVSd)	Sistolički pomak lateralnog dijela trikuspidalnog anulusa (TAPSE)
Masa lijeve klijetke (LVM)	Debljina stražnje stijenke LK (LVPWd)	Frakcionalna promjena površine desne klijetke (RV FAC)
Maseni indeks lijeve klijetke (LVMI)	Frakcija skraćenja LK (FS)	Vršna brzina sistoličkog pomaka lateralnog dijela trikuspidnog anulusa (s')
Promjer LK na kraju dijastole (LVEDd)	Promjer lijevog atrija (LAd)	Sistolički tlak u plućnoj arteriji (SPAP)
Promjer LK na kraju sistole (LVEDs)	Promjer korijena aorte (Ao)	Longitudinalna deformacija stijenke lateralnog zida desne klijetke (RV FWS)
Volumen LK na kraju dijastole (LVEDV)	Omjer LAd/Ao	
Volumen LK na kraju sistole (LVESV)	Relativna debljina LK (RWT)	
Globalna longitudinalna deformacija miokarda LK (GLS LK)		

3.3.3. Uzorkovanje krvi i laboratorijske analize

Svim uključenim ispitanicima je unutar 24 sata od hospitalizacije uzorkovana venska krv korištenjem polietilenskog katetera iz podlaktične vene. Svi uzorci su analizirani u referentnom bolničkom laboratoriju od strane istog specijalista medicinske biokemije poštujući smjernice dobre laboratorijske prakse. Dio uzoraka je svakodnevno analiziran, dok je dio centrifugiran (20 minuta na 2000 okretaja/minuti te na temperaturi od 4 °C), alikvotiran i pohranjen u hladnjak na -80º C te je korišten za naknadnu analizu serumskih koncentracija katestatina i sST2. Tijekom provođenja laboratorijskih analiza istraživači nisu bili upoznati u kojoj od skupina pojedini ispitanik pripada.

Koncentracije visokosenzitivnog srčanog troponina I (hs-cTnI, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, SAD) određene su na Abbott Architect c16200 platformi (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, SAD) te je gornji limit 99-te percentile određen na 15,6 ng/L za žene i 34,2 ng/L za muškarce. Koncentracije više od tih vrijednosti su u studiji definirane kao laboratorijska ozljeda miokarda, te su kao takve poslužile za eksplorativnu analizu. Plazmatske vrijednosti N-terminalnog (1-76) prekursora moždanog natriuretskog peptida, NT-proBNP-a (Eclesys Cobas 601 NT-proBNP, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka), određene su imunokemijskom metodom elektrokemiluminiscencije (ECLIA) koristeći komercijalni reagens Eclesys proBNP II istog proizvođača. CRP je određen imunoturbidimetrijskom metodom na Architect c16200 platformi dok je hemoglobin A1c (HbA1c) određen tekućom kromatografijom visoke razlučivosti (engl. *high-performance liquid chromatography*, HPLC) (Human Diagnostics, Wiesbaden, Njemačka). Ukupni kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliceridi, glukoza natašte, ureja, kreatinin, D-dimeri, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), protrombinsko vrijeme izraženo u internacionalnom normirajućem omjeru (PV-INR, engl. *international normalized ratio*, INR) te urična kiselina su obrađeni standardnim biokemijskim metodama na Abbott Architect c16200 platformi (Abbott, Chicago, SAD). Non-HDL frakcija kolesterola u studiji je izračunata po formuli = (ukupni kolesterol – HDL frakcija kolesterola). Hematološki parametri (leukociti, limfociti, eritrociti, trombociti, neutrofili) su obrađeni na ADVIA 2120i platformi (Siemens AG, Erlangen, Njemačka). Koncentracije elektrolita su određene standardnom potenciometrijskom laboratorijskom metodom.

3.3.4. Određivanje serumskih koncentracija katestatina i sST2

Serumske koncentracije katestatina (EK-053-27CE, EIA kit, Phoenix Pharmaceuticals Inc., Burlingame, CA, SAD) i serumske koncentracije sST2 (EK-036-10, Phoenix Pharmaceuticals Inc., Burlingame, CA, SAD) određene su dvostrukim enzim-imunoadsorpcijskim testom (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) prema uputstvima proizvođača. Prema tehničkim

specifikacijama, osjetljivost testa za katestatin iznosila je 0,05 ng/mL s linearnim rasponom detekcije od 0,05 do 0,92 ng/mL i mjernim rasponom od 0 do 100 ng/mL. Koeficijent varijacije unutar testa za katestatin i sST2 je iznosio <10% uz mjerenu varijabilnost unutar testa <15% te 100% križnu reaktivnost s endogenim ljudskim katestatinom odnosno solubilnim ST2.

3.4. Statistički postupci

Procjena veličine uzorka ispitanika izračunata je uz pomoć statističkog programa G*Power (verzija 3.1.9.4, Universität Kiel, Njemačka, dostupan na http://www.gpower.hhu.de/en.html) koristeći test usporedbe dviju srednjih vrijednosti za neovisne uzorke (Studentov t-test) između skupine bolesnika s ishemijskom u odnosu na neishemijsku etiologiju ZS-a. Navedenim izračunom je utvrđeno da će uz snagu studije od 90% te α pogrešku od 0,05 biti odbačena nulta hipoteza koja kaže da neće biti razlike u serumskoj koncentraciji katestatina između dvije skupine ukoliko ukupan broj ispitanika bude iznosio najmanje 74, odnosno 37 ispitanika u svakoj skupini. Jednako tako, izračunom je utvrđeno da će uz snagu studije od 90% te α pogrešku od 0,05 biti odbačena nulta hipoteza koja kaže da neće biti razlike u serumskoj koncentraciji sST2 između dvije skupine ukoliko ukupan broj ispitanika bude iznosio najmanje 86, odnosno 43 ispitanika u svakoj skupini. Za potrebe izračuna veličine uzorka korištene su srednje vrijednosti podataka dobivenih u prethodno provedenoj *pilot* studiji koja je uključila ukupno 10 ispitanika sa ZS (po 5 ispitanika u svakoj skupini). Srednja vrijednost katestatina u skupini ispitanika s ishemijskom etiologijom ZS-a iznosila je 7,23±5,88 ng/mL, a u skupini ispitanika s neishemijskom etiologijom ZS-a 4,12±2,23 ng/mL. Izračunata veličina učinka (engl. *effect size*) iznosila je 0,70, dok je prosječna standardna devijacija skupina iznosila 4,05. Jednako tako, srednja vrijednost sST2 u skupini ispitanika s ishemijskom etiologijom ZS-a iznosila je 50,23±44,11 ng/mL, a u skupini ispitanika s neishemijskom etiologijom ZS-a iznosila je 44,11±19,77 ng/mL. Izračunata veličina učinka iznosila je 0,64 dok je prosječna standardna devijacija skupina bila 31,94.

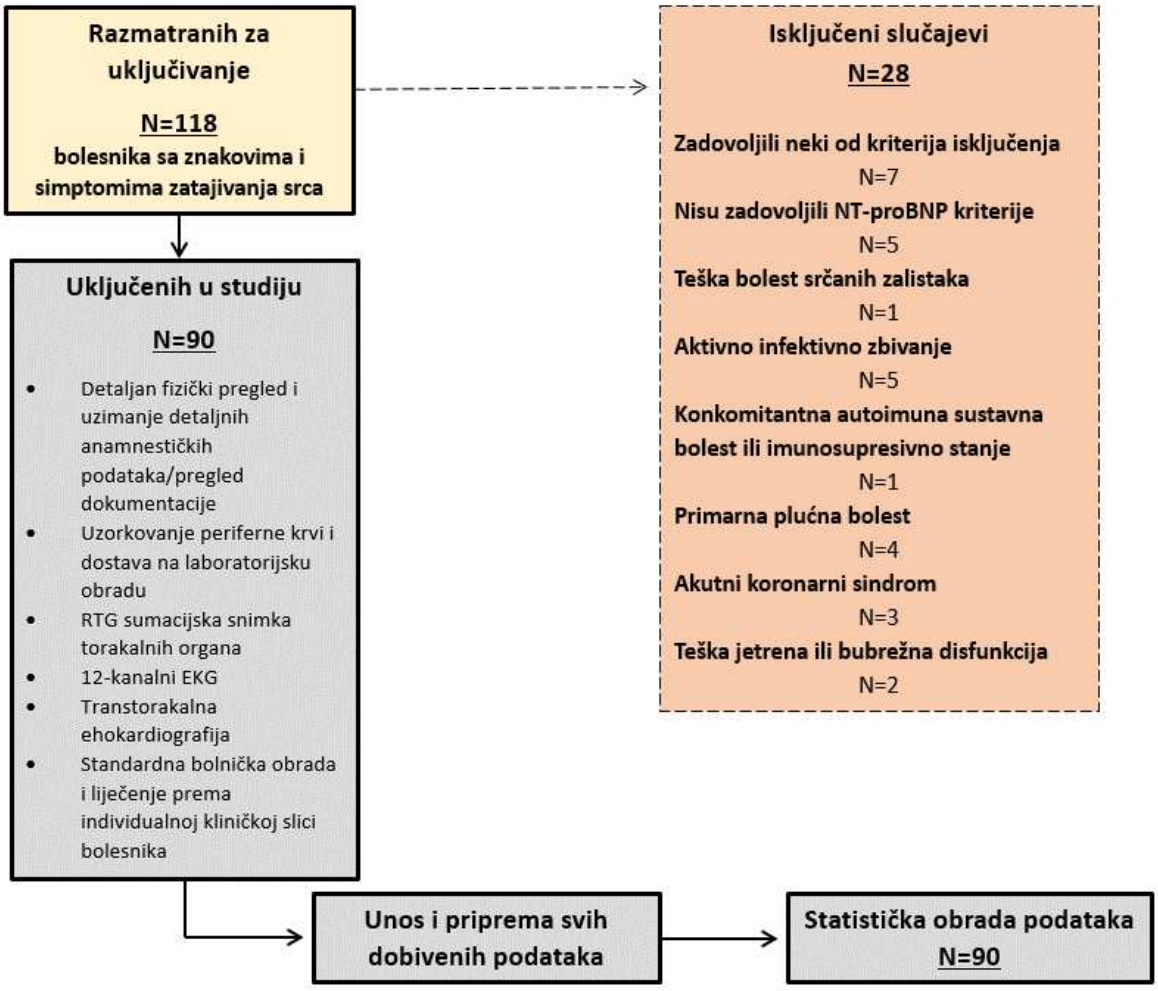
Statistička obrada podataka provedena je korištenjem statističkih paketa Prism 6 za Windows (verzija 6.01, GraphPad, La Jolla, CA, SAD) i SPSS Statistics za Windows (verzija 25.0, IBM, Armonk, NY, SAD). Za procjenu normalne distribucije podataka korišten je Kolmogorov-Smirnov test. Kontinuirani podatci prikazani su kao srednja vrijednost ± standardna devijacija (SD) ili medijan (interkvartilni raspon, IQR) dok su kategorijski podatci prikazani kao cijeli brojevi i postotci (%). Za analizu kontinuiranih podataka između dvije skupine korišten je Studentov t-test ili Mann-Whitney test, ovisno pravilnosti distribucije, dok je za analizu kontinuiranih podataka između više od dviju skupina korištena jednosmjerna analiza varijance – ANOVA s *post-hoc* Tukey HSD testom. Leven test je korišten za provjeru homogenosti varijance. U analizi kategorijskih podataka korišten je hi-kvadrat ($\chi 2$) test ili Fisherov egzaktni test, po potrebi.

Za utvrđivanje neovisne povezanosti između serumskih koncentracija katestatina i sST2 s ostalim kontinuiranim varijablama od istraživačkog interesa, korištena je multipla linearna regresija sa *forward* algoritmom. Prvo je izvršena univarijatna regresijska analiza koja je procijenila povezanost između dva kontinuirana parametra uz pripadajući univarijatni β koeficijent i razinu statističke značajnosti nakon čega su statistički značajne univarijatne povezanosti ($P<0,05$) zasebno testirane u multiplom linearnom regresijskom modelu u kojem su uvijek bile prilagođene za dodatne kovarijable, odnosno zbunjujuće čimbenike. U navedenim analizama multiple regresije, korištena je prilagodba za prisutnost zbunjujućih čimbenika poput kronološke dobi, ITM-a, procijenjene glomerularne filtracije, sistoličkog arterijskog krvnog tlaka, NYHA funkcionalnog stupnja i LVEF-a dodatno ponderiranih za varijable spola i ishemijsku/neishemijsku etiologiju ZS-a. Kao mjere koje proizlaze iz navedenih regresijskih analiza u disertaciji su prikazani standardizirani koeficijenti (β) za univarijatni i multipli regresijski model uz pripadajuće razine statističke značajnosti (P). Za potrebe analize povezanosti serumskih koncentracija katestatina i sST2, navedene vrijednosti su logaritamski transformirane te prilagođene za ranije navedene zbunjujuće faktore, a njihov međuodnos je prikazan kao parcijalni regresijski graf. Kao statistički značajan rezultat kod svih izvršenih analiza se smatrao svaki kod kojeg je $P<0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Osnovne antropometrijske, kliničke i laboratorijske karakteristike ispitanika

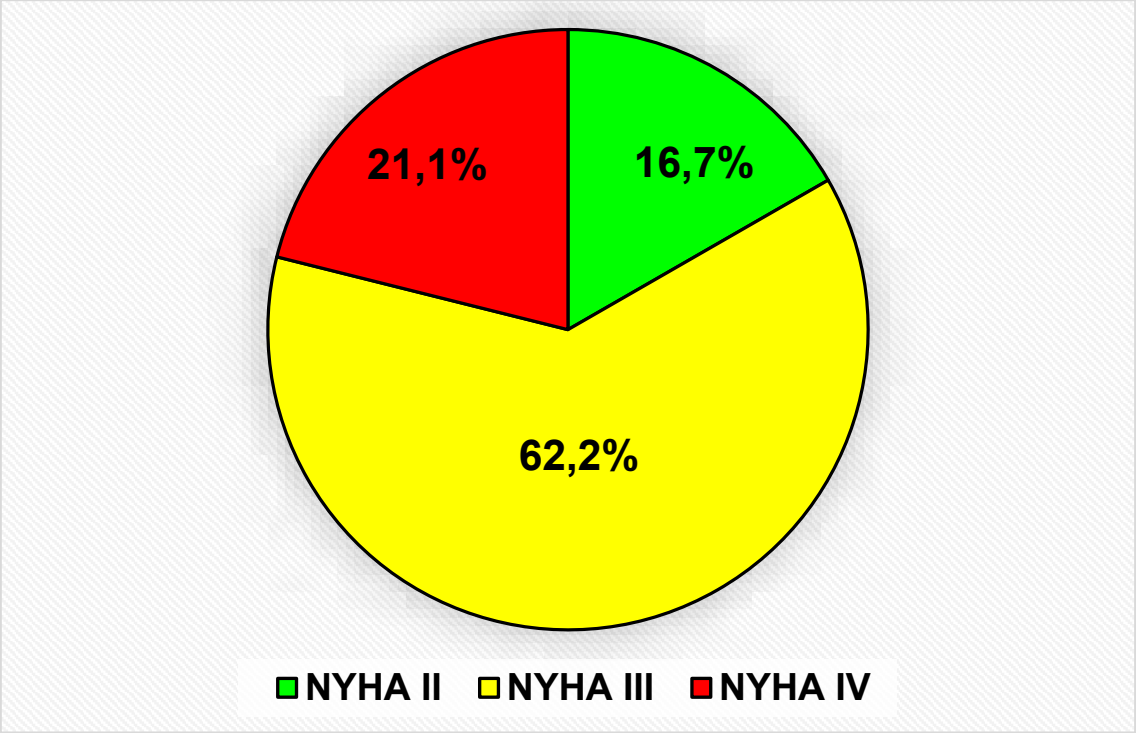
Od 118 ispitanika koji su se inicijalno prezentirali sa znakovima i/ili simptomima akutnog pogoršanja ZS-a, ukupno 90 hospitaliziranih ispitanika je uključeno u konačnu analizu, nakon primjene predefiniranih uključnih i isključnih kriterija (**Slika 4**).



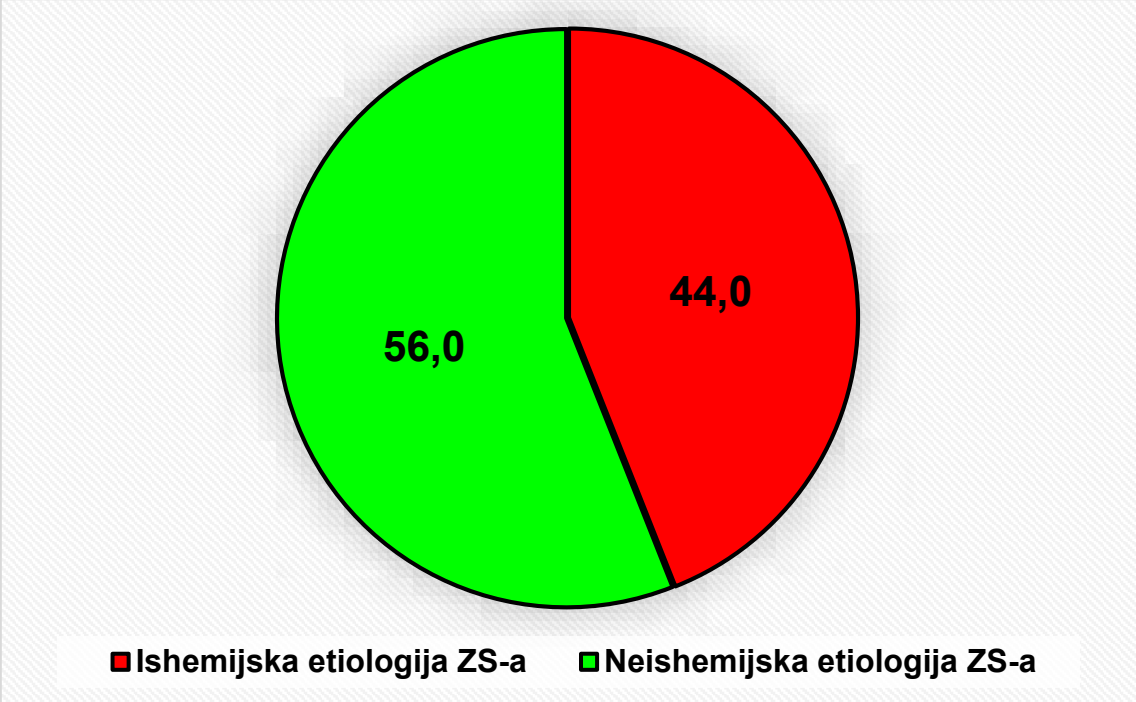
Slika 4. Hodogram uključenih i isključenih ispitanika u studiju

U studiju su u nešto većem broju uključeni ženski ispitanici (N=47, 52,2%), a prosječna starost populacije iznosila je 70,3 ± 10,2 godine. Većina bolesnika imala je NYHA III funkcionalni stupanj ZS-a (N=56, 62,2%), nakon čega je slijedio NYHA IV stupanj (N=19, 21,1%) dok je najmanje bolesnika imalo NYHA II stupanj ZS-a (N=15, 16,7%) (**Slika 5**). Medijan trajanja hospitalizacije u navedenom uzorku iznosio je 11 dana (interkvartilni raspon 7-16 dana).

Nešto manje od polovice ispitanika (N=40, 44%) je imalo akutni infarkt miokarda u anamnezi (ishemijska etiologija bolesti), dok je 56% imalo neishemijsku etiologiju ZS-a (**Slika 6**).

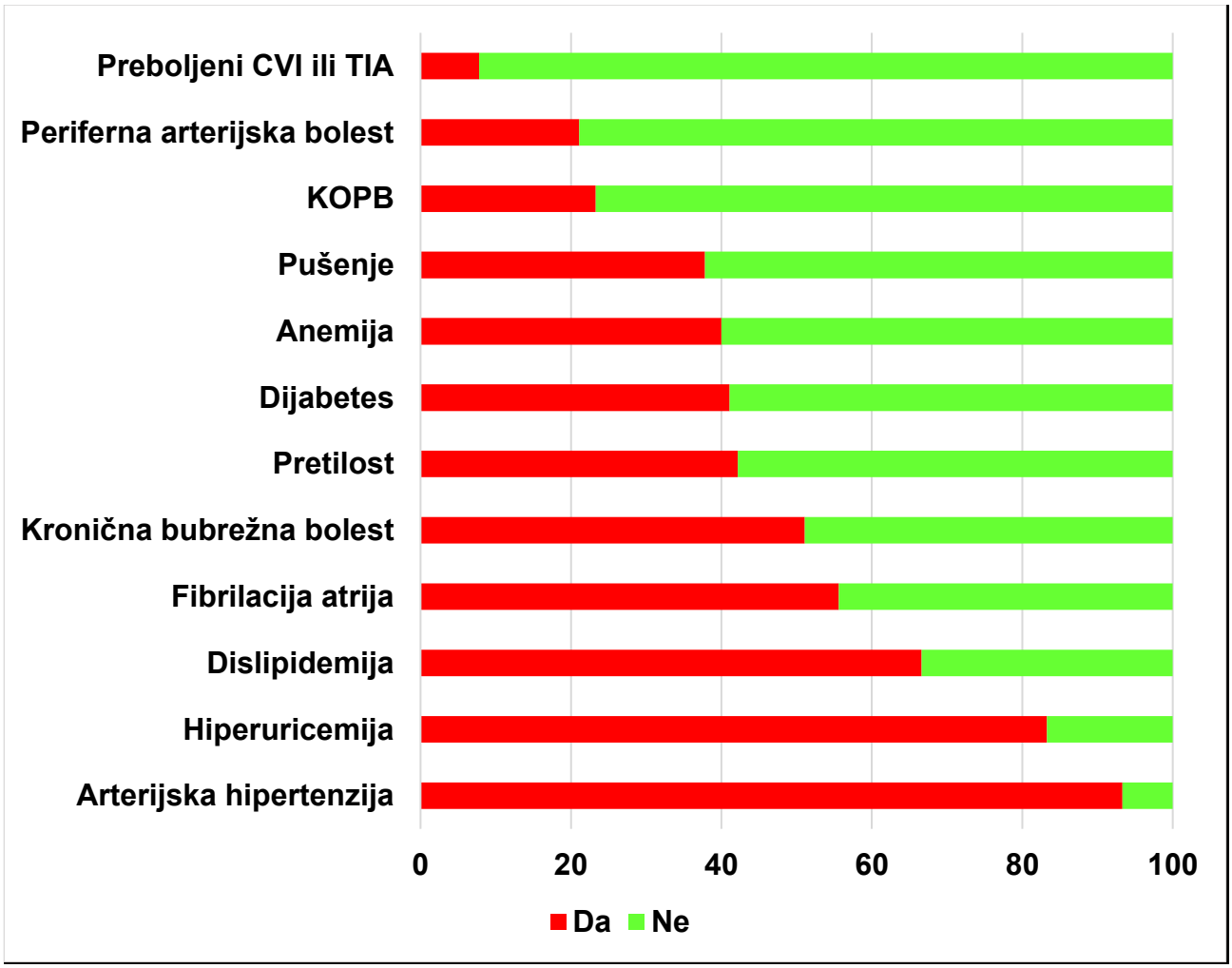


Slika 5. Raspodjela ispitanika po NYHA funkcionalnoj klasifikaciji težine ZS-a



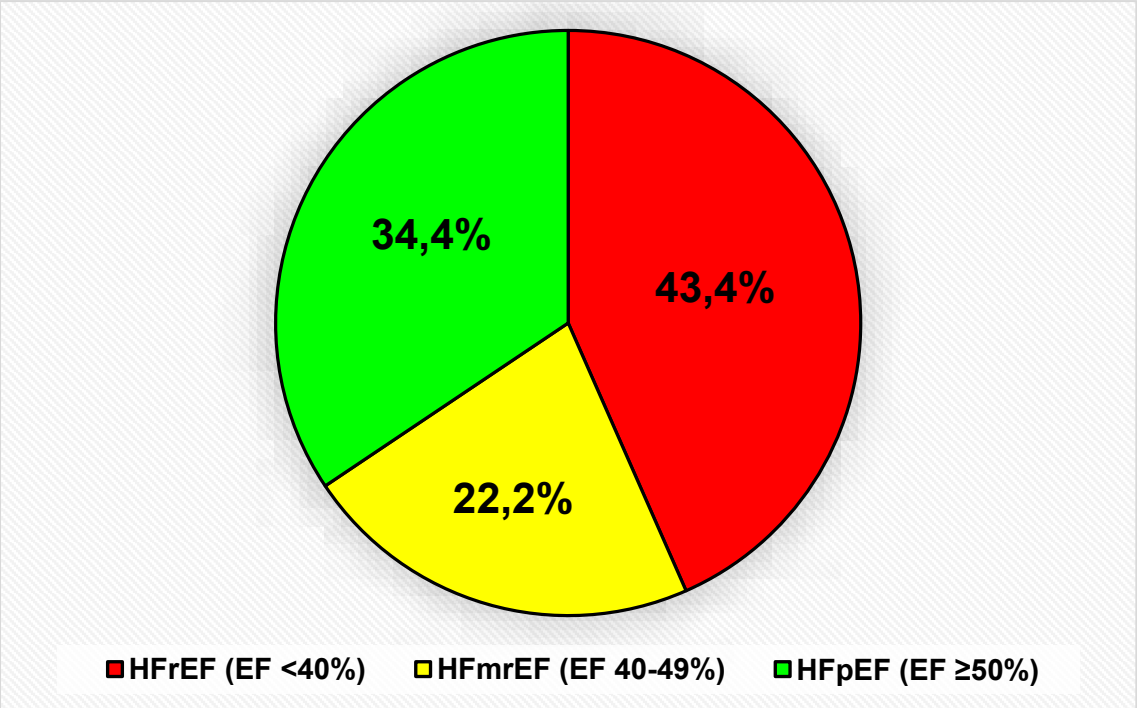
Slika 6. Raspodjela ispitanika u odnosu na etiologiju ZS-a

U smislu komorbiditeta i rizičnih kardiovaskularnih čimbenika gotovo svi ispitanici (N=84, 93,3%) su bolovali od arterijske hipertenzije, 37 (41,1%) su bili dijabetičari, 34 (37,8%) sadašnji ili bivši pušači, a fibrilacija atrija bila je dokumentirana u 55,6% (N=50) ispitanika. Prema CKD-EPI klasifikaciji nešto više od polovice ispitanika (N=46, 51,1%) imalo je najmanje stadij 3 kronične bubrežne bolesti. Pretilo je bilo 42,2% ispitanika (N=38), anemiju je laboratorijski i/ili anamnestički imalo 40% (N=36) ispitanika, hiperuricemiju 83,3% (N=75) ispitanika, a 23,3% (N=21) ispitanika imalo je kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB). Periferna arterijska bolest (PAB) je bila prisutna u 21,1% (N=19) ispitanika. Jednako tako, 40% ispitanika (N=36) je imalo najmanje jednu hospitalizaciju radi ZS-a unazad godinu dana, ne računajući trenutnu hospitalizaciju. Prikaz prevalencije komorbiditeta u analiziranoj populaciji ispitanika prikazan je u **Slici 7**.



Slika 7. Prevalencija komorbiditeta i rizičnih kardiovaskularnih čimbenika među ispitanicima koji su uključeni u studiju i konačnu statističku analizu (N=90)

Od ukupnog broja ispitanika 43,4% je pripadalo HFrEF fenotipu ZS-a (N=39), nakon čega je najviše zastupljen bio HFpEF fenotip s prevalencijom od 34,4% (N=31), a graničnu ejekcijsku frakciju (HFmrEF) je imalo 22,2% (N=20) ispitanika (**Slika 8**).



Slika 8. Raspodjela ispitanika po kliničkom fenotipu ZS-a prema ESC smjernicama iz 2016.

Među analiziranim ispitanicima, prosječna vrijednost NYHA funkcionalnog statusa iznosila je 3,0 ± 0,62 uz prosječan stadij kronične bubrežne bolesti od 2,6 ± 0,9. Više od jedne trećine ispitanika (37,8%) imalo je vrijednosti saturacije arterijske krvi kisikom <90% prilikom hospitalizacije. Prosječna vrijednost ITM-a iznosila je 30,2 ± 4,2 kg/m^2, dok je prosječni WHR iznosio 0,98 ± 0,08. Prosječna vrijednost sistoličkog arterijskog tlaka iznosila je 137 ± 28 mmHg, a dijastoličkog arterijskog tlaka 80 ± 13 mmHg. Pri prvom kontaktu, prosječna srčana frekvencija iznosila je 95 ± 31 otkucaja u minuti, dok je srčana frekvencija u mirovanju iznosila 88 ± 26 otkucaja u minuti. Blok lijeve grane imalo je 38,9% ispitanika, dok je 14,4% ispitanika imalo ugrađen elektrostimulator srca i/ili resinhronizacijski uređaj i/ili implantibilni kardioverter defibrilator.

Osnovne karakteristike bolesnika i razlike među ispitanicima koji su imali ishemijsku u odnosu na neishemijsku etiologiju bolesti prikazani su u **Tablici 6**.

Pronađena je statistički značajna razlika između podskupine bolesnika s neishemijskom u odnosu na ishemijsku etiologiju ZS-a u prevalenciji ženskog spola (66,0 *vs.* 35,0 %, P=0,003), izmjerenom opsegu bokova (111,4 ± 11,7 vs. 106,4 ± 6,9 cm, P=0,011), hospitalizacije radi ZS-a unutar zadnjih godinu dana, ne uključujući sadašnju hospitalizaciju (30,0 *vs*. 52,5 %, P=0,030), prevalenciji ugrađenih elektrostimulatora/resinhronizacijskih uređaja ili implantibilnih kardioverter defibrilatora (6,0 vs. 25,0 %, P=0,011), NYHA funkcionalnom stupnju ZS-a (2,9 ± 0,53 *vs.* 3,2 ± 0,69, P=0,031) i prosječnom stadiju kronične bubrežne bolesti (2,3 ± 1,0 *vs.* 2,9 ± 0,8, P=0,004) (**Tablica 9**).

Od komorbiditeta i rizičnih faktora među bolesnicima s ishemijskom etiologijom ZS-a postojala je značajno veća prevalencija sadašnjih ili bivših pušača u odnosu na ispitanike s neishemijskom etiologijom bolesti (50,0 vs. 28,0 %, P=0,032) (**Tablica 10**).

Tablica 9. Osnovne antropometrijske i kliničke karakteristike ispitanika uključenih u istraživanje s obzirom na neishemijsku i ishemijsku etiologiju zatajivanja srca

VARIJABLA	**Ukupan uzorak** (N=90)	**ZS Neishemijska etiologija** (N=50)	**ZS Ishemijska etiologija** (N=40)	**P***
Dob, *godine*	70,3 ± 10,2	69,8 ± 10,8	70,9 ± 9,6	*0,610*
Ženski spol	47 (52,2)	33 (66,0)	14 (35,0)	***0,003***
Indeks tjelesne mase, kg/m^2	30,2 ± 4,2	30,8 ± 4,4	29,6 ± 3,9	*0,182*
Površina tijela, m^2	2,02 ± 0,18	2,02 ± 0,19	2,03 ± 0,17	*0,792*
Opseg vrata, *cm*	40,4 ± 4,19	40,1 ± 4,4	40,8 ± 4,0	*0,479*
Opseg struka, *cm*	106,9 ± 10,4	107,5 ± 11,6	106,2 ± 8,7	*0,594*
Opseg bokova, *cm*	109,6 ± 10,2	111,4 ± 11,7	106,4 ± 6,9	***0,011***
Omjer struka i bokova	0,98 ± 0,08	0,97 ± 0,09	0,99 ± 0,06	*0,095*
Sistolički arterijski tlak, *mmHg*	137 ± 28	134 ± 23	140 ± 32	*0,285*
Dijastolički arterijski tlak, *mmHg*	80 ± 13	79 ± 12	82 ± 14	*0,279*
Srednji arterijski tlak, *mmHg*	99,5 ± 16,5	98,2 ± 14,7	101,2 ± 18,6	*0,383*
HR kod prijema, *otkucaji/min.*	95 ± 31	94 ± 28	96 ± 35	*0,726*
HR u mirovanju, *otkucaji/min.*	88 ± 26	90 ± 28	84 ± 22	*0,300*
Hospitalizacija radi ZS-a unutar 1 god.	36 (40,0)	15 (30,0)	21 (52,5)	***0,030***
Elektrostimulator srca/CRT/ICD	13 (14,4)	3 (6,0)	10 (25,0)	***0,011***
Blok lijeve grane	35 (38,9)	19 (38,0)	16 (40,0)	*0,847*
NYHA funkcionalni stupanj	3,0 ± 0,62	2,9 ± 0,53	3,2 ± 0,69	***0,031***
Stadij kronične bubrežne bolesti	2,6 ± 0,9	2,3 ± *1,0*	2,9 ± *0,8*	***0,004***
SaO_2 <90% kod prijema	34 (37,8)	18 (36,0)	10 (40,0)	*0,777*

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD (standardna devijacija) ili cijeli broj (%) ako nije drugačije navedeno

*Usporedba između grupa je provedena t-testom za neovisne uzorke, Fisherovim exact testom ili hi-kvadrat testom

Kratice: CRT - uređaj za resinkronizacijsku terapiju (engl. *cardiac resynchronization therapy*); **HR** – srčana frekvencija (engl. *heart rate*), **ICD** - implantabilni kardioverter defibrilator; **NYHA** - New York Heart Association; **SaO_2** – periferna zasićenost arterijske krvi kisikom

Tablica 10. Prevalencija komorbiditeta i rizičnih kardiovaskularnih čimbenika među ispitanicima uključenim u istraživanje s obzirom na neishemijsku i ishemijsku etiologiju zatajivanja srca

VARIJABLA	**Ukupan uzorak** (N=90)	**ZS Neishemijska etiologija** (N=50)	**ZS Ishemijska etiologija** (N=40)	**P***
Diabetes mellitus	37 (41,1)	17 (34,0)	20 (50,0)	*0,125*
Anemija	36 (40,0)	12 (24,0)	14 (35,0)	*0,253*
Pretilost	38 (42,2)	25 (55,6)	13 (35,1)	*0,065*
Hiperuricemija	75 (83,3)	40 (83,3)	35 (87,5)	*0,193*
Dislipidemija	60 (66,6)	33 (66,6)	27 (67,5)	*0,743*
KOPB	21 (23,3)	14 (28,0)	7 (17,5)	*0,242*
Kronična bubrežna bolest	46 (51,1)	21 (42,0)	25 (62,5)	*0,053*
Arterijska hipertenzija	84 (93,3)	45 (90,0)	39 (97,5)	*0,156*
Fibrilacija atrija	50 (55,6)	28 (56,0)	22 (55,0)	*0,924*
Periferna arterijska bolest	19 (21,1)	9 (18,0)	10 (25,0)	*0,419*
Pušenje, *sadašnje ili bivše*	34 (37,8)	14 (28,0)	20 (50,0)	***0,032***
Anamneza moždanog udara ili TIA-e	7 (7,8)	4 (8,0)	3 (7,5)	*0,930*

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD (standardna devijacija) ili cijeli broj (%) ako nije drugačije navedeno

*Usporedba između grupa je provedena hi-kvadrat testom ili Fisherovim exact testom

Kratice: KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest; **TIA** - tranzitorna ishemijska ataka

Utvrđeno je da su ispitanici s ishemijskom etiologijom ZS-a značajno više koristili acetilsalicilnu kiselinu (55,0 *vs.* 26,0 %, P=0,005) i statine (47,5 *vs.* 28,0 %, P=0,035), u odnosu na bolesnike s neishemijskom etiologijom ZS-a. U ostalim modalitetima farmakoterapije nisu pronađene značajne razlike među ispitanicima (**Tablica 11**).

Tablica 11. Korištena farmakoterapija među ispitanicima uključenim u istraživanje s obzirom na neishemijsku i ishemijsku etiologiju zatajivanja srca

VARIJABLA	**Ukupan uzorak** (N=90)	**ZS Neishemijska etiologija** (N=50)	**ZS Ishemijska etiologija** (N=40)	**P***
ACE inhibitor ili ARB	70 (77,8)	41 (82,0)	29 (72,5)	*0,245*
Sacubitril-valsartan	24 (26,7)	11 (22,0)	13 (32,5)	*0,154*
Beta-blokator	81 (90,0)	43 (86,0)	38 (95,0)	*0,235*
Blokator Ca^{2+} kanala	13 (14,4)	9 (18,0)	4 (10,0)	*0,305*
MRA	42 (46,7)	24 (48,0)	18 (45,0)	*0,953*
Diuretik	82 (91,1)	45 (90,0)	37 (92,5)	*0,274*
Digoksin	18 (20,0)	9 (18,0)	9 (22,5)	*0,554*
Acetilsalicilna kiselina	35 (38,9)	13 (26,0)	22 (55,0)	***0,005***
Varfarin	23 (25,6)	14 (28,0)	9 (22,5)	*0,617*
NOAK	22 (24,4)	13 (26,0)	9 (22,5)	*0,821*
Statini	33 (36,7)	14 (28,0)	19 (47,5)	***0,035***

Podatci su prikazani kao cijeli broj i postotak (%)

*Usporedba između grupa je provedena hi-kvadrat ili Fisherovim egzaktnim testom

Kratice: ACE – inhibitor enzima angiotenzin konvertaze (engl. *angiotensin-converting-enzyme*); **ARB** – inhibitor angiotenzinskih II receptora (engl. *angiotensin II receptor blocker*); **MRA** – antagonist mineralokortikoidnih receptora (engl. *mineralocorticoid receptor antagoinst*); **NOAK** - novi oralni antikoagulans (npr. *rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran*)

Srednja vrijednost NT-proBNP-a u ukupnom uzorku ispitanika iznosila je 3586 pg/mL (interkvartilni raspon, IQR 1361 – 7787 pg/mL) uz srednju vrijednost visoko-osjetljivog srčanog troponina I od 22,9 ng/L (IQR 11,6 – 49,0 ng/L) i srednju vrijednost CRP-a od 8,4 mg/L (IQR 4,9 – 20,5 mg/L).

Ispitanici s ishemijskom etiologijom ZS-a su u odnosu na ispitanike s neishemijskom etiologijom ZS-a imali značajno višu prosječnu koncentraciju kreatinina (139,8 ±70,4 *vs.* 99,9 ± 42,0 μmol/L, P=0,001) te značajno nižu prosječnu procijenjenu glomerularnu filtraciju (49,2 ± 21,7 *vs.* 63,8 ± 25,7 mL/min/1,73 m^2, P=0,005). Nadalje, ispitanici s ishemijskom etiologijom ZS-a su imali značajno višu prosječnu vrijednost glikiranog hemoglobina (6,97 ± 1,50 *vs*. 6,33 ± 0,94, P=0,017) te značajno više koncentracije NT-proBNP-a (5277, IQR 3079 – 12004 *vs.* 2286, IQR 1110 – 5976 pg/mL, P=0,008) i visokoosjetljivog srčanog troponina I (35,8, IQR 19,3 – 84,2 *vs.* 16,0, IQR 10,0 – 27,3 ng/L, P=0,001), u odnosu na ispitanike s neishemijskom etiologijom.

Konačno, koncentracije ukupnog kolesterola, LDL (lipoprotein niske gustoće) kolesterola te HDL (lipoprotein visoke gustoće) kolesterola bile su značajno niže u ispitanika s ishemijskom etiologijom u odnosu na ispitanike s neishemijskom etiologijom ZS-a te su iznosile 4,1 ± 1,3 *vs.* 4,7 ± 1,3 mmol/L (P=0,030), 2,4 ± 1,1 *vs.* 2,9 ± 1,1 mmol/L (P=0,029), odnosno 0,9 (IQR 0,8-1,1) *vs.* 1,0 (IQR 0,9 – 1,2) mmol/L (P=0,023). Navedene dvije skupine ispitanika nisu se značajno razlikovale u izmjerenim vrijednostima ostalih laboratorijskih parametara (**Tablica 12**). Kod analize elektrolitnih i hematoloških laboratorijskih parametara također nisu pronađene značajne razlike između skupine ispitanika s ishemijskom u odnosu na neishemijsku etiologiju ZS-a (**Tablica 13**).

Tablica 12. Vrijednosti laboratorijskih parametara uključenih ispitanika s obzirom na ishemijsku i neishemijsku etiologiju zatajivanja srca

VARIJABLA	Ukupan uzorak N=90	ZS Neishemijska etiologija (N=50)	ZS Ishemijska etiologija (N=40)	P *
Kreatinin, *µmol/L*	11,6 ± 59,5	99,9 ± 42,0	139,8 ± 70,4	***0,001***
Ureja nitrat, *mmol/L*	4,9 ± 2,6	4,5 ± 2,5	5,4 ± 2,8	*0,132*
eGFR, *mL/min/1.73 m²*	57,3 ± 24,9	63,8 ± 25,7	49,2 ± 21,7	***0,005***
Urična kiselina, *µmol/L*	535 ± 165	511 ± 179	565 ± 143	*0,130*
Albumin, *g/L*	38,7 ± 4,1	38,6 ± 4,1	38,8 ± 4,2	*0,849*
Ukupni proteini, *g/L*	68,2 ± 7.2	67,5 ± 7,8	69,0 ± 6,3	*0,314*
Glukoza natašte, *mmol/L*	8,2 ± 3,0	7,7 ± 2,6	8,8 ± 3,4	*0,091*
HbA1c, *%*	6,61 ± 1,26	6,33 ± 0,94	6,97 ± 1,50	***0,017***
NT-proBNP, *pg/mL*	3586 (1361-7787)	2286 (1110-5976)	5277 (3079-12004)	***0,008***
hs-cTnI, *ng/L*	22,9 (11,6-49,0)	16,0 (10,0-27,3)	35,8 (19,3-84,2)	***0,001***
CRP, *mg/L*	8,4 (4,9-20,5)	7,9 (4,7-17,7)	11,5 (6,6-30,6)	*0,110*
PV-INR	1,46 ± 0,79	1,55 ± 0,95	1,33 ± 0,49	*0,198*
APTV, *s*	28,05 ± 6,53	28,38 ± 6,09	27,71 ± 7,01	*0,662*
D-dimer, *mg/L*	1,62 ± 1,35	1,55 ± 1,33	1,72 ± 1,40	*0,718*
Trigliceridi, *mmol/L*	1,56 ± 0,64	1,51 ± 0,64	1,61 ± 0,65	*0,471*
Ukupni kolesterol, *mmol/L*	4,4 ± 1,3	4,7 ± 1,3	4,1 ± 1,3	***0,030***
HDL kolesterol, *mmol/L*	1,0 (0,8-1,2)	1,0 (0,9-1,2)	0,9 (0,8-1,1)	***0,023***
LDL kolesterol, *mmol/L*	2,7 ± 1,1	2,9 ± 1,1	2,4 ± 1,1	***0,029***
Non-HDL kolesterol, *mmol/L*	3,4 ± 1,2	3,6 ± 1,2	3,2 ± 1,2	*0,117*

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD (standardna devijacija) ili medijan (interkvartilni raspon, IQR); *Usporedba između grupa je provedena t-testom za neovisne uzorke ili Mann-Whitneyevim testom, ovisno o pravilnosti distribucije varijable

Kratice: **APTV** – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme izraženo u sekundama; **CRP** – C-reaktivni protein; **eGFR** – procijenjena glomerularna filtracija; **HDL** - lipoprotein visoke gustoće; **HbA1c** – glikirani hemoglobin A1c; **hs-cTnI** - visoko-osjetljivi srčani troponin I; **LDL** – lipoprotein niske gustoće; **NT-proBNP** - N-terminalni (1-76) prekursor moždanog natriuretskog peptida; **PV-INR** – protrombinsko vrijeme izraženo u internacionalnom normirajućem omjeru (engl. *international normalized ratio, INR*)

Tablica 13. Elektrolitni i hematološki laboratorijski parametri uključenih ispitanika s obzirom na ishemijsku i neishemijsku etiologiju zatajivanja srca

VARIJABLA	Ukupan uzorak N=90	ZS Neishemijska etiologija (N=50)	ZS Ishemijska etiologija (N=40)	P *
Natrij, *mmol/L*	138,9 ± 3,7	139,0 ± 4,1	138,7 ± 3,2	*0,725*
Kalij, *mmol/L*	4,2 ± 0,4	4,1 ± 0,4	4,2 ± 0,5	*0,252*
Magnezij, *mmol/L*	0,82 ± 0,10	0,82 ± 0,09	0,83 ± 0,11	*0,526*
Kalcij, *mmol/L*	2,32 ± 0,18	2,31 ± 0,18	2,32 ± 0,17	*0,900*
Hemoglobin, *g/L*	133,4 ± 19,2	134,1 ± 18,7	132,6 ± 19,9	*0,706*
Leukociti, *x 10^9/L*	8,08 ± 2,59	7,73 ± 2,49	8,51 ± 2,66	*0,156*
Eritrociti, *x 10^{12}/L*	4,48 ± 0,69	4,46 ± 0,69	4,51 ± 0,71	*0,775*
Trombociti, *x 10^9/L*	214 ± 60	217 ± 61	209 ± 58	*0,522*
Limfociti, *x 10^9/L*	1,50 ± 1,35	1,49 ± 0,70	1,50 ± 0,68	*0,970*
Neutrofili, *x 10^9/L*	5,64 ± 2,18	5,41 ± 2,11	5,92 ± 2,24	*0,278*

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD (standardna devijacija)

*Usporedba između grupa je provedena t-testom za neovisne uzorke

Kratice: **CRP** – C-reaktivni protein; **eGFR** – procijenjena glomerularna filtracija posredstvom CKD-EPI formule; **HDL** - kolesterolska frakcija lipoproteina visoke gustoće; **HbA1c** – glikirani hemoglobin A1c; **hs-cTnI** - visoko-osjetljivi srčani troponin I; **LDL** – kolesterolska frakcija lipoproteina niske gustoće; **NT-proBNP** - N-terminalni (1-76) prekursor moždanog natriuretskog peptida

4.2. Ultrazvučni parametri srca

Ultrazvučni parametri lijevog srca

Svim ispitanicima uključenim u studiju izmjereni su ultrazvučni parametri lijevog srca standardnom transtorakalnom ehokardiografijom (TTE).

Sniženu ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (LVEF <40%) imalo je 43,4% (N=39) ispitanika, graničnu LVEF (40-49%) imalo je 22,2% (N=20) ispitanika, a očuvanu sistoličku funkciju LK, definiranu kao LVEF ≥50%, imalo je 34,4% (N=31) ispitanika.

Izmjerena prosječna LVEF u ukupnom uzorku ispitanika iznosila je 43,4 ± 16,4 %.

Manje od jedne četvrtine ispitanika (22,4 %, N=20) imalo je normalnu geometriju LK, više od polovice (52,2 %, N=47) imalo je ekscentričnu hipetrofiju LK, dok je kod 25,8% ispitanika (N=23) utvrđena koncentrična hipetrofija LK prema izračunatim vrijednostima relativne debljine stijenke LK (RWT) i masenog indeksa LK (LVMI).

Mjerenja izvedena tkivnim doplerom nad mitralnim zalistkom pokazala su da je 72,2% (N=65) od svih ispitanika uključenih u studiju imalo abnormalnost tlakova punjenja srca u smislu izmjerenih vrijednosti E/e' ≥13 i/ili e' <9 cm/s. Između uključenih ispitanika s neishemijskom u odnosu na ishemijsku etiologiju ZS-a nisu pronađene statistički značajne razlike u ultrazvučnim parametrima lijevog srca mjerenih standardnom TTE pretragom (**Tablica 14**).

Tablica 14. Ultrazvučni parametri lijevog srca među uključenim ispitanicima s obzirom na neishemijsku i neishemijsku etiologiju zatajivanja srca

VARIJABLA	**Ukupan uzorak** (N=90)	**ZS Neishemijska etiologija** (N=50)	**ZS Ishemijska etiologija** (N=40)	**P ***
LVEF, *%*	43,4 ± 16,4	43,4 ± 16,4	43,4 ± 16,4	*0,066*
LVM, *g*	254,4 ± 95,7	250,2 ± 93,9	258,5 ± 97,5	*0,686*
LVMI, g/m^2	119,0 ± 47,3	117,3 ± 46,5	120,7 ± 48,1	*0,744*
LVEDd, *mm*	57,9 ± 9,4	56,9 ± 8,5	58,9 ± 10,4	*0,322*
LVESd, *mm*	42,6 ± 12,1	40,9 ± 11,3	44,6 ± 12,9	*0,152*
IVSd, *mm*	11 (10-13)	11 (10-13.5)	11 (10-12)	*0,405*
LVPWd, *mm*	10,9 ± 2,0	11,0 ± 1,9	10,9 ± 2,1	*0,734*
FS, *%*	27,3 ± 11,5	28,4 ± 11,4	25,9 ± 11,6	*0,326*
LVEDV, mL/m^{2**}	85,2 ± 32,3	80,4 ± 26,4	91,1 ± 38,0	*0,142*
LVESV, mL/m^{2**}	45,0 ± 29,7	40,0 ± 25,4	51,3 ± 33,6	*0,096*
LAd, *mm*	49,9 ± 8,9	49,5 ± 9,7	50,3 ± 7,7	*0,685*
Ao, *mm*	33,8 ± 5,1	33,3 ± 5,3	34,5 ± 4,9	*0,295*
LAd/Ao	1,49 ± 0,28	1,49 ± 0,31	1,48 ± 0,24	*0,757*
RWT	0,39 ± 0,10	0,40 ± 0,08	0,39 ± 0,12	*0,895*
E/e'	17,55 ± 9,21	17,75 ± 7,95	17,28 ± 10,74	*0,845*
e', *cm/s*	6,90 ± 3,13	6,52 ± 2,74	7,35 ± 3,56	*0,333*

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD (standardna devijacija) ili medijan (interkvartilni raspon, IQR)

*Usporedba između grupa je provedena t-testom ili Mann-Whitneyevim testom, ovisno o pravilnosti distribucije varijable; **Normirano za površinu tijela (BSA)

Kratice: Ao – promjer korijena aorte; **E/e' -** transmitralni omjer vršne brzine ranog mitralnog dotoka i rane mitralne brzine u dijastoli; **e'** – prosjek ranih dijastoličkih brzina pomaka mitralnog anulusa septalno i lateralno; **FS -** frakcija skraćenja lijeve klijetke; **IVSd -** debljina interventrikularnog septuma; **LAd** – promjer lijevog atrija; **LAd/Ao** – omjer promjera lijevog atrija i korijena aorte; **LVEDd** – promjer lijeve klijetke na kraju dijastole; **LVEDV** – volumen lijeve klijetke na kraju dijastole; **LVEF** – ejekcijska frakcija lijeve klijetke; **LVESd -** promjer lijeve klijetke na kraju sistole; **LVESV** – volumen lijeve klijetke na kraju sistole; **LVM** – masa lijeve klijetke; **LVMI** – maseni indeks lijeve klijetke; **LVPWd** – debljina stražnje stijenke lijeve klijetke; **RWT** – relativna debljina lijeve klijetke

Studija funkcije desne klijetke

Kod ispitanika kod kojih je to bilo moguće provedena je ultrazvučna studija funkcije desne klijetke, a kojom su izmjereni sljedeći parametri: sistolički pomak lateralnog dijela trikuspidalnog anulusa (TAPSE), frakcionalna promjena površine desne klijetke (RV FAC), vršna brzina sistoličkog pomaka lateralnog dijela trikuspidnog anulusa (s') te procijenjeni sistolički tlak u plućnoj arteriji (SPAP). Prosječan TAPSE iznosio je 16,3 ± 5,2 mm, prosječna RV FAC 32,3 ± 9,9 %, uz prosječnu vršnu brzinu s' od 10,0 ± 3,4 cm/s i prosječni procijenjeni SPAP od 43,3 ± 17,1 mmHg. Koristeći prethodno navedene kriterije disfunkcije desne klijetke, utvrđeno je da je 61,4% (N=43) ispitanika imalo poremećen TAPSE, 64,2% (N=45) je imalo poremećen RV FAC, 57,1% (N=40) je imalo poremećen s' dok su abnormalne vrijednosti SPAP-a utvrđene u 68,6% (N=48) ispitanika. Nisu pronađene statistički značajne razlike u navedenim parametrima između podskupina bolesnika s neishemijskom i ishemijskom etiologijom ZS-a (**Tablica 15**).

Tablica 15. Ultrazvučni parametri funkcije desne klijetke među uključenim ispitanicima s obzirom na neishemijsku i neishemijsku etiologiju zatajivanja srca

VARIJABLA	**Ukupan uzorak** (N=70)	**ZS Neishemijska etiologija** (N=40)	**ZS Ishemijska etiologija** (N=30)	**P ***
TAPSE, *mm*	16,3 ± 5,2	17,0 ± 5,1	15,5 ± 5,2	*0,243*
RV FAC, *%*	32,3 ± 9,9	33,7 ± 9,8	30,8 ± 10,2	*0,449*
s', *cm/s*	10,0 ± 3,4	10,1 ± 3,6	9,9 ± 3,3	*0,883*
SPAP, *mmHg*	43,3 ± 17,1	43,4 ± 19,9	43,2 ± 12,8	*0,981*

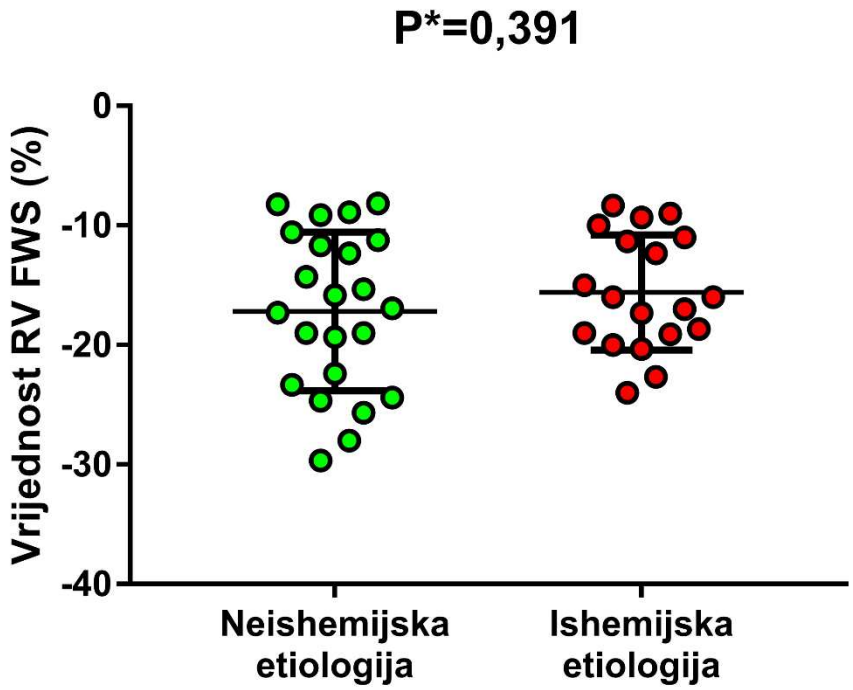
Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD (standardna devijacija)

*Usporedba između grupa je provedena t-testom

Kratice: RV FAC – frakcionalna promjena površine desne klijetke (engl. *right ventricular fractional area change*); **SPAP** – procijenjeni sistolički tlak u plućnoj arteriji (engl. *systolic pulmonary artery pressure*); **s'** – vršna brzina sistoličkog pomaka lateralnog dijela trikuspidnog anulusa; **TAPSE** – sistolički pomak lateralnog dijela trikuspidalnog anulusa (engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*)

Studija longitudinalne deformacije stijenke lateralnog zida desne klijetke (RV FWS)

Kod dijela ispitanika provedena je studija deformacije stijenke lateralnog zida desne klijetke (engl. *right ventricular free wall strain*, RV FWS) koja je uključila ukupno 42 ispitanika (46,7% ukupnog uzorka) od čega su 23 ispitanika imali neishemijsku, a 19 ishemijsku etiologiju ZS-a. Prosječna vrijednost RV FWS u ukupnom analiziranom uzorku iznosila je -16,46 ± 5,87 %. Primjenom kriterija abnormalne vrijednosti RV FWS > -23 %, utvrđeno je da je 35 od 42 ispitanika (83,3%) imalo poremećen *strain* stijenke lateralnog zida desne klijetke. Nije postojala statistički značajna razlika u prosječnoj vrijednosti RV FWS između podskupine ispitanika s neishemijskom u odnosu na ishemijsku etiologiju ZS-a (-17,18 ± 1,38 *vs.* -15,59 ± 4,82, P=0,391) (**Slika 9**).



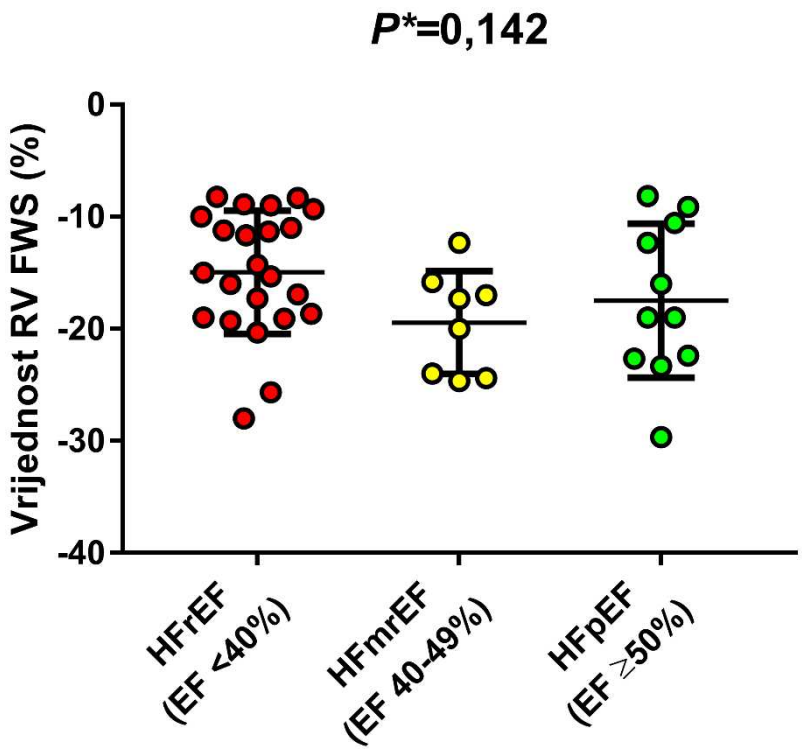
Slika 9. Srednje vrijednosti longitudinalne deformacije stijenke lateralnog zida desne klijetke (RV FWS) u podskupinama ispitanika s neishemijskom i ishemijskom etiologijom zatajivanja srca

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

*t-test za neovisne uzorke

Jednako tako, prosječne vrijednosti RV FWS se nisu značajno razlikovale (P=0,142) između podskupina ispitanika stratificiranih po kliničkom fenotipu ZS-a (snižena, granična i očuvana ejekcijska frakcija LK).

Tako su ispitanici sa sniženom ejekcijskom frakcijom LK (HFrEF, N=23) imali vrijednosti RV FWS od -14,95 ± 5,48 % *vs.* -19,44 ± 4,58% kod ispitanika s graničnom ejekcijskom frakcijom LK (HFmrEF, N=8) *vs.* -17,47 ± 6,86 % kod ispitanika s očuvanom ejekcijskom frakcijom LK (HFpEF, N=11) (globalni ANOVA P=0,142; F=2,05; R^2=0,095). Nadalje, srednja vrijednost RV FWS nije se značajno razlikovala između HFrEF i HFmrEF podskupine (P=0,149), HFrEF i HFpEF podskupine (P=0,460) te konačno HFmrEF i HFpEF podskupine (P=0,740) (**Slika 10**).

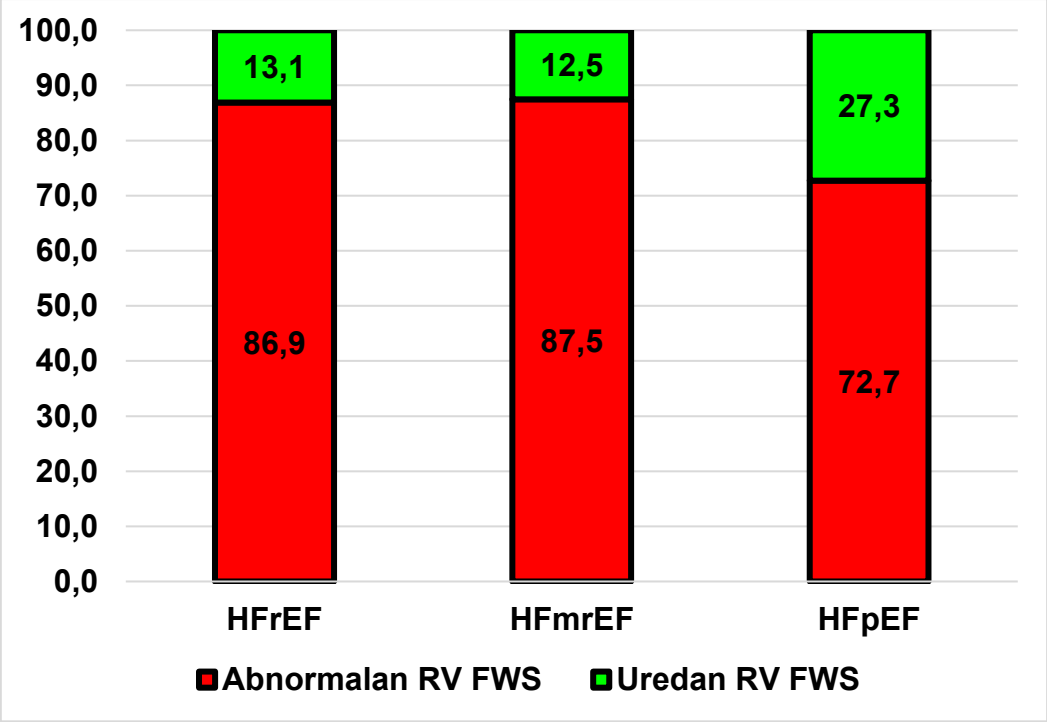


Slika 10. Srednje vrijednosti longitudinalne deformacije stijenke lateralnog zida desne klijetke (RV FWS) u podskupinama ispitanika s tri različita klinička fenotipa zatajivanja srca

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

*Jednosmjerna analiza varijance – ANOVA sa *post-hoc* Tukey HSD testom

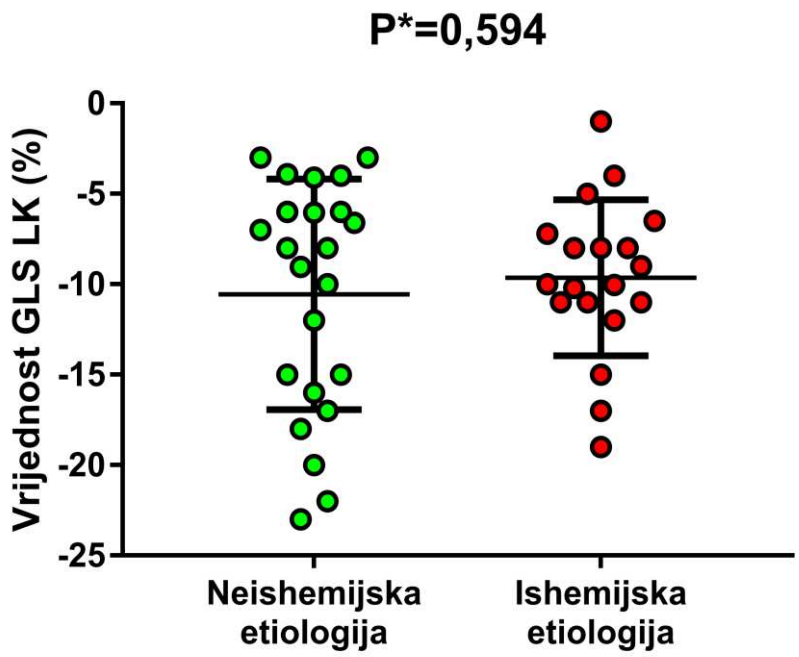
Konačno, dodatna analiza je pokazala da je udio poremećenog RV FWS-a bio 86,9% kod ispitanika sa HFrEF kliničkim fenotipom (20/23), 87,5% kod ispitanika s HFmrEF kliničkim fenotipom (7/8) dok je 72,7% ispitanika s HFpEF kliničkim fenotipom (8/11) imalo abnormalnu vrijednost RV FWS-a (**Slika 11**).



Slika 11. Udio (%) abnormalnog i urednog nalaza RV FWS u podskupinama ispitanika s HFrEF, HFmrEF i HFpEF kliničkim fenotipovima zatajivanja srca

Studija globalne longitudinalne deformacije lijeve klijetke (GLS LK)

Kod istog dijela ispitanika kod kojih je provedeno mjerenje RV FWS, provedena je i studija globalne longitudinalne deformacije lijeve klijetke (GLS LK). Ta pretraga je uključila ukupno 42 ispitanika (46,7% ukupnog uzorka), od čega su 23 ispitanika imali neishemijsku, a 19 ishemijsku etiologiju ZS-a. Prosječna vrijednost GLS LK u analiziranoj skupini ispitanika sa ZS iznosila je -10,13 ± 5,48 %. Koristeći kriterij kojim je abnormalna vrijednost straina definirana kao ona > -19%, poremećen GLS LK je imalo 38 od 42 ispitanika (90,5%). Statistička analiza je pokazala da nije bilo značajne razlike u prosječnoj vrijednosti GLS LK između podskupina ispitanika s neishemijskom u odnosu na ishemijsku etiologiju ZS-a (-10,55 ± 6,36 *vs.* -9,62 ± 4,31 %, P=0,594). (**Slika 12**).



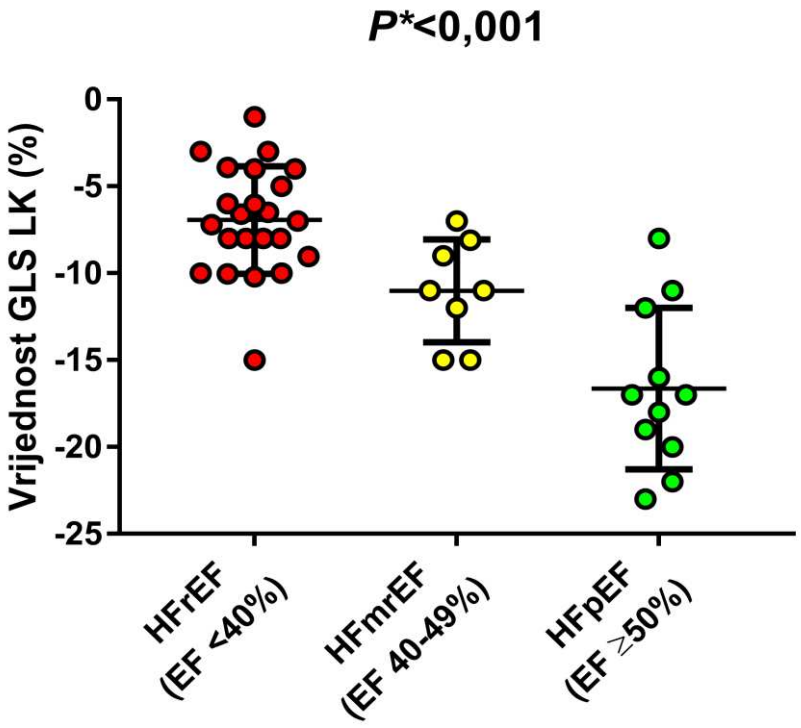
Slika 12. Srednje vrijednosti globalne longitudinalne deformacije lijeve klijetke (GLS LK) u podskupinama ispitanika s neishemijskom i ishemijskom etiologijom zatajivanja srca

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

*t-test za neovisne uzorke

Kada se analiza dostupnih GLS LK mjerenja primjenila na podskupine ispitanika stratificiranih po kliničkom fenotipu ZS-a (snižena, granična i očuvana ejekcijska frakcija LK), pronađena je statistički značajna razlika između podskupina u prosječnoj vrijednosti GLS LK (P<0,001).

Tako su ispitanici sa sniženom ejekcijskom frakcijom LK (HFrEF, N=23) imali vrijednosti GLS LK od -6,93 ± 3,10 % *vs.* -11,1 ± 2,96% kod ispitanika s graničnom ejekcijskom frakcijom LK (HFmrEF, N=8) *vs.* -16,6 ± 4,65 % kod ispitanika s očuvanom ejekcijskom frakcijom LK (HFpEF, N=11) (globalni ANOVA P<0,001; F=28,1; R^2=0,591). Nadalje, srednja vrijednost GLS LK se značajno razlikovala između HFrEF i HFmrEF podskupine (P=0,020), HFrEF i HFpEF podskupine (P<0,001) te konačno HFmrEF i HFpEF podskupine (P=0,004) (**Slika 13**).

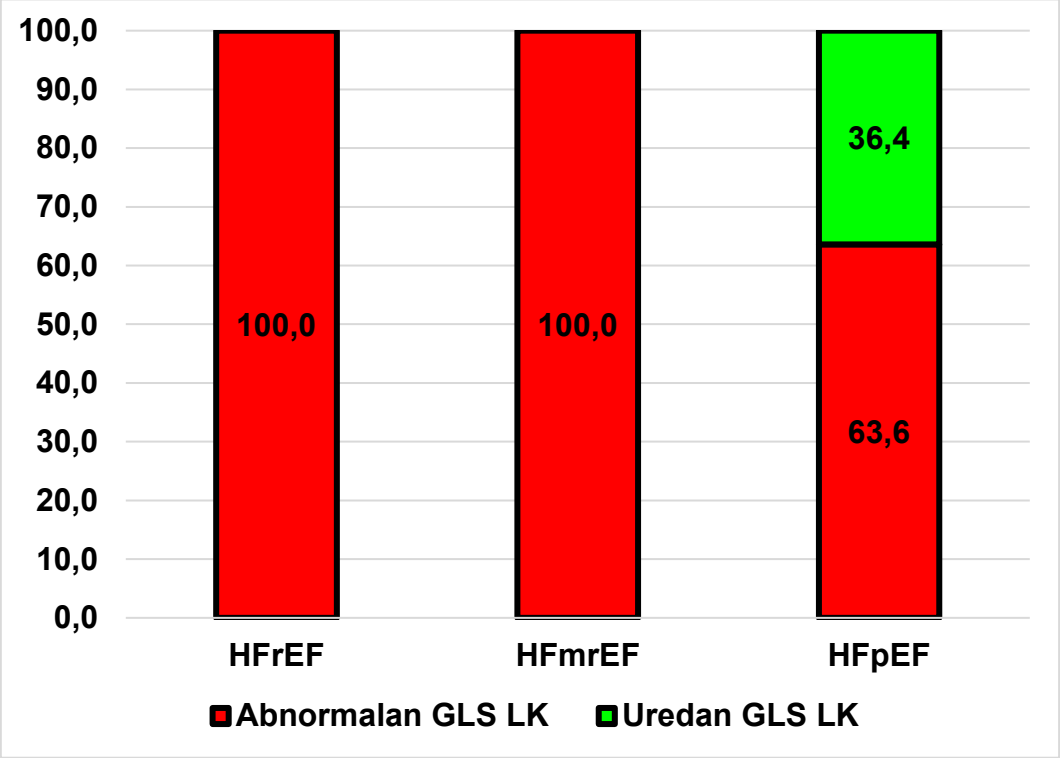


Slika 13. Srednje vrijednosti globalne longitudinalne deformacije lijeve klijetke (GLS LK) u podskupinama ispitanika s HFrEF, HFmrEF i HFpEF kliničkim fenotipovima zatajivanja srca

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

*Jednosmjerna analiza varijance – ANOVA sa *post-hoc* Tukey HSD testom

Konačno, dodatna analiza je pokazala da je udio poremećenog GLS-a LK bio 100% kod ispitanika sa HFrEF (23/23) i HFmrEF (8/8) kliničkim fenotipovima dok su gotovo dvije trećine ispitanika s HFpEF (7/11) kliničkim fenotipom imali poremećenu vrijednost GLS LK (**Slika 14**).



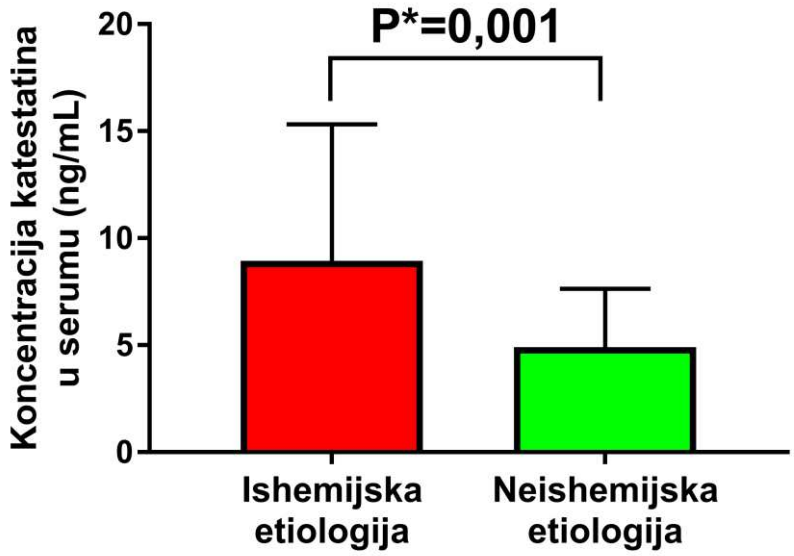
Slika 14. Udio (%) abnormalnog i urednog nalaza GLS LK u podskupinama ispitanika s HFrEF, HFmrEF i HFpEF kliničkim fenotipovima zatajivanja srca

4.3. Katestatin (CST)

Prosječna izmjerena serumska koncentracija katestatina u ukupnom uzorku (N=90) ispitanika s akutnim pogoršanjem zatajivanja srca iznosila je 6,92 ± 4,56 ng/mL.

Serumske koncentracije katestatina u podskupinama ispitanika s ishemijskom i neishemijskom etiologijom zatajivanja srca

Podskupina ispitanika s ishemijskom etiologijom ZS-a imala je značajno više serumske koncentracije katestatina u odnosu na podskupinu s neishemijskom etiologijom ZS-a (8,94 ± 6,39 *vs.* 4,90 ± 2,74 ng/mL, P=0,001) (**Slika 15**).



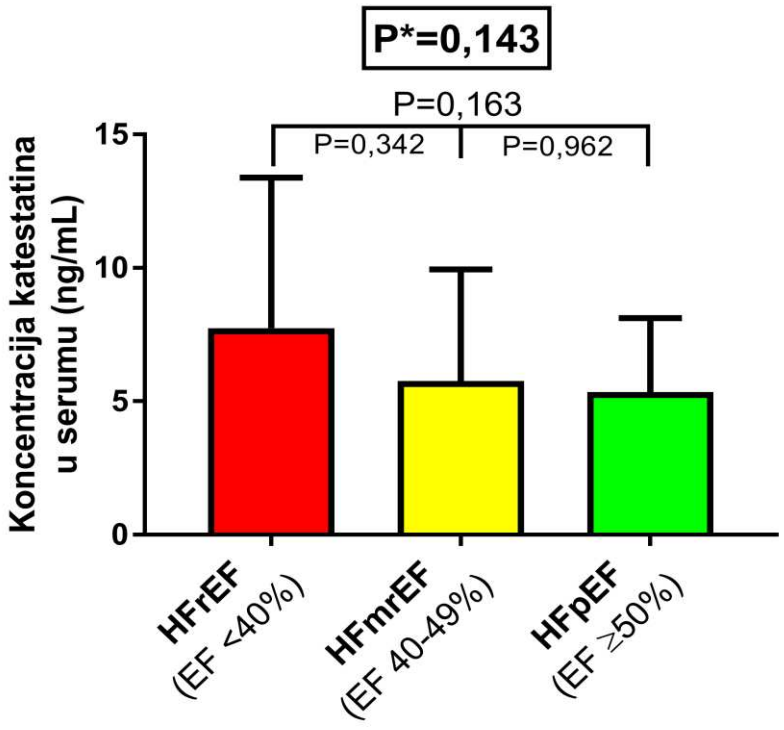
Slika 15. Srednje vrijednosti serumske koncentracije katestatina u podskupinama ispitanika s ishemijskom i neishemijskom etiologijom zatajivanja srca

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

*t-test za neovisne uzorke

Serumske koncentracije katestatina u podskupinama ispitanika s obzirom na klinički fenotip zatajivanja srca

Podskupine ispitanika s obzirom na klinički fenotip zatajivanja srca nisu se statistički značajno razlikovale u serumskim koncentracijama katestatina (globalni ANOVA P=0,143; F=2,00; R^2=0,058) iako je skupina sa sniženom sistoličkom funkcijom (HFrEF) imala najviše serumske koncentracije katestatina, a ona s očuvanom sistoličkom funkcijom (HFpEF) najniže. Tako je HFrEF podskupina ispitanika imala prosječnu koncentraciju katestatina od 7,74 ± 5,64 ng/mL, nakon čega je slijedila HFmrEF podskupina sa 5,75 ± 4,19 ng/mL te HFpEF podskupina s prosječnom koncentracijom katestatina od 5,35 ± 2,77 ng/mL. Navedene podskupine kliničkih fenotipova se nisu međusobno značajno razlikovale u prosječnim koncentracijama serumskog katestatina (**Slika 16**).



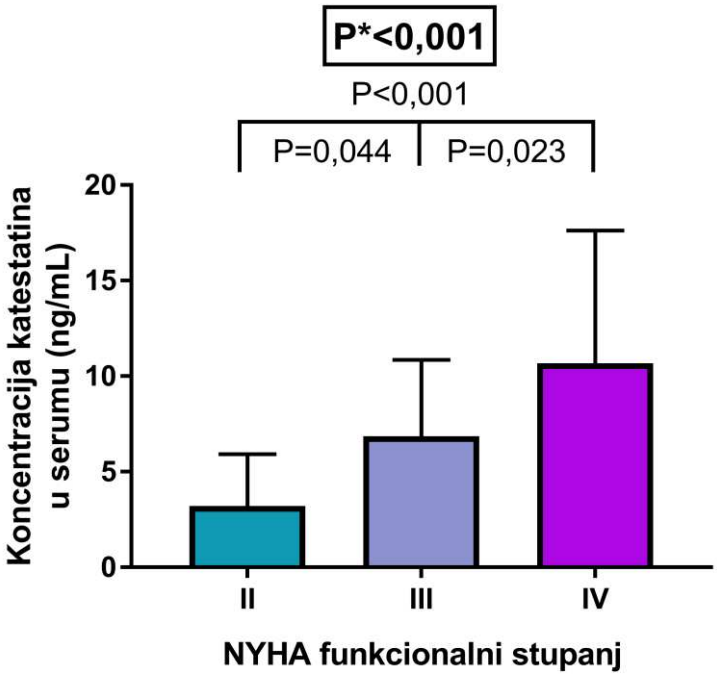
Slika 16. Srednje vrijednosti serumske koncentracije katestatina u podskupinama ispitanika s HFrEF, HFmrEF i HFpEF kliničkim fenotipovima zatajivanja srca

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

*Jednosmjerna analiza varijance – ANOVA sa *post-hoc* Tukey HSD testom

Povezanost serumskih koncentracija katestatina s funkcionalnom težinom zatajivanja srca mjerenom posredstvom NYHA funkcionalne klasifikacije

U univarijatnom modelu linearne regresije kontinuirana varijabla serumske koncentracije katestatina je imala pozitivnu i statistički značajnu povezanost sa stupnjem zatajivanja srca mjerenim NYHA funkcionalnom klasifikacijom (univarijatni β koeficijent = 0,533, P<0,001). Model multiple linearne regresije, prilagođen za zbunjujuće faktore, potvrdio je statistički značajnu i neovisnu pozitivnu povezanost serumskih razina katestatina i stupnja zatajivanja srca po NYHA funkcionalnoj klasifikaciji (β=0,491, P<0,001). Nadalje, utvrđena je statistički značajna razlika u serumskim koncentracijama katestatina u svim međusobnim usporedbama podskupina ispitanika stratificiranih po NYHA funkcionalnom stupnju ZS-a (globalni ANOVA P<0,001; F=9,07; R^2=0,220) (**Slika 17**). Serumske koncentracije katestatina su značajno rasle paralelno s porastom NYHA stupnja (NYHA II - 3,21 ± 2,70 ng/mL; NYHA III - 6,85 ± 4,01 ng/mL; NYHA IV - 10,68 ± 6,96 ng/mL).



Slika 17. Srednje vrijednosti katestatina s obzirom na NYHA funkcionalni stupanj zatajivanja srca

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

*Jednosmjerna analiza varijance – ANOVA sa *post-hoc* Tukey HSD testom

Povezanost serumskih koncentracija katestatina s ehokardiografskim parametrima

Multipla linearna regresijska analiza je pokazala da su serumske koncentracije katestatina statistički značajno i neovisno pozitivno povezane s ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (β= 0,271, P=0,022) i frakcijom skraćenja lijeve klijetke (β= 0,255, P=0,029). Nadalje, ista analiza je pokazala da su serumske koncentracije katestatina statistički značajno i neovisno negativno povezane s masom lijeve klijetke (β= -0,249, P=0,031), masenim indeksom lijeve klijetke (β= -0,237, P=0,015), promjerom lijeve klijetke na kraju dijastole (β= -0,341, P=0,001), promjerom lijeve klijetke na kraju sistole (β= -0,311, P=0,005), volumenom lijeve klijetke na kraju dijastole normiranom za površinu tijela (β= -0,324, P=0,002), volumenom lijeve klijetke na kraju sistole normiranom za površinu tijela (β= -0,262, P=0,002) te s anteroposteriornim promjerom lijevog atrija (β= -0,262, P=0,019). Detaljniji rezultati navedene analize prikazani su u **Tablici 16**.

Tablica 16. Rezultati multiple linearne regresije koji pokazuju odnos serumskih koncentracija katestatina s ehokardiografskim parametrima lijevog srca izmjerenih kod svih ispitanika

VARIJABLA	Univarijatni β-koeficijent	P*	β	P**
LVEF, *%*	0,323	***0,010***	0,271	***0,022***
LVM, *g*	-0,312	***0,019***	-0,249	***0,031***
LVMI, g/m^2	-0,301	***0,022***	-0,237	***0,015***
LVEDd, *mm*	-0,463	***<0,001***	-0,341	***0,001***
LVESd, *mm*	-0,411	***<0,001***	-0,311	***0,005***
IVSd, *mm*	0,181	*0,139*	-	-
RWT	0,231	*0,065*	-	-
LVPWd, *mm*	-0,165	*0,180*	-	-
LVEDV, *normiran za BSA,* mL/m^2	-0,375	***<0,001***	-0,324	***0,002***
LVESV, *normiran za BSA,* mL/m^2	-0,349	***<0,001***	-0,328	***0,002***
LAd, *mm*	-0,297	***0,010***	-0,262	***0,019***
Ao, *mm*	-0,070	*0,574*	-	-
LAd/Ao omjer	-0,032	*0,795*	-	-
Frakcija skraćenja, *%*	0,292	***0,021***	0,255	***0,029***

*Statistička značajnost univarijatnog regresijskog modela (1:1)

**Statistička značajnost koja proizlazi iz modela multiple linearne regresije koja je u svim slučajevima uključivala i bila prilagođena za zbunjujuće kovarijable dobi, indeksa tjelesne mase, procijenjenu glomerularnu filtraciju, sistolički arterijski tlak, NYHA funkcionalnu klasu te ponderirana za varijable spola i etiologije srčanog zatajivanja. Svaki parametar je zasebno i odvojeno testiran u modelu prilagođenom za navedene parametre da bi se izbjegao *„overfitting“* efekt

Kratice: Ao – promjer korijena aorte; **BSA** – površina tijela (engl. *body surface area*), **FS** - frakcija skraćenja lijeve klijetke; **IVSd** - debljina interventrikularnog septuma; **LAd** – anteroposteriorni promjer lijevog atrija; **LAd/Ao** – omjer promjera lijevog atrija i korijena aorte; **LVEDd** – promjer lijeve klijetke na kraju dijastole; **LVEDV** – volumen lijeve klijetke na kraju dijastole; **LVEF** – ejekcijska frakcija lijeve klijetke; **LVESd** - promjer lijeve klijetke na kraju sistole; **LVESV** – volumen lijeve klijetke na kraju sistole; **LVM** – masa lijeve klijetke; **LVMI** – maseni indeks lijeve klijetke; **LVPWd** – debljina stražnje stijenke lijeve klijetke; **RWT** – relativna debljina lijeve klijetke

Povezanost serumskih koncentracija katestatina s antropometrijskim i laboratorijskim parametrima

Nije utvrđena statistički značajna povezanost serumskih koncentracija katestatina s koncentracijama CRP-a (β=0,147, P=0,490) te NT-proBNP-a (β= -0,193, P=0,074), dok je pronađena statistički značajna i neovisna negativna povezanost s koncentracijama visoko osjetljivog srčanog troponina I (β= -0,221, P=0,030) kao biljega ozljede miokarda (**Tablica 17**).

Od lipidnih i glikemijskih parametara utvrđena je statistički značajna i neovisna negativna povezanost serumskih koncentracija katestatina s koncentracijama LDL kolesterola (β= -0,231, P=0,029), non-HDL frakcije kolesterola (β= -0,237, P=0,026) te glikiranog hemoglobina A1c (β= -0,235, P=0,027). Također nije utvrđena značajna povezanost serumskih koncentracija katestatina s koagulacijskim parametrima (**Tablica 17**).

Od mjerenih antropometrijskih parametara multipla linearna regresijska analiza je pokazala da su serumske koncentracije katestatina statistički značajno i neovisno negativno povezane s omjerom struka i bokova (β= -0,237, P=0,026), srčanom frekvencijom kod prijema (β= -0,201, P=0,036) te srčanom frekvencijom u mirovanju (β= -0,242, P=0,030) (**Tablica 17**).

Nije utvrđena statistički značajna povezanost serumskih razina katestatina i vrijednosti indeksa tjelesne mase (β=0,030, P=0,790), kao i značajna povezanost katestatina sa zbunjujućim čimbenicima poput kronološke dobi (β=-0,012, P=0,917), spola (β=-0,054, P=0,624), procijenjene glomerularne filtracije (β=-0,140, P=0,203) te sistoličkog arterijskog tlaka (β=0,156, P=0,158).

Tablica 17. Rezultati multiple linearne regresije koji pokazuju odnos serumskih koncentracija katestatina s antropometrijskim i laboratorijskim parametrima izmjerenih kod svih ispitanika

VARIJABLA	Univarijatni β-koeficijent	P*	β	P**
Opseg vrata, *cm*	-0,056	*0,742*	-	-
Opseg struka, *cm*	-0,115	*0,512*	-	-
Opseg bokova, *cm*	0,139	*0,483*	-	-
Omjer struka i bokova	-0,335	***0,012***	-0,237	***0,026***
HR kod prijema, *otkucaji/min.*	-0,164	***0,025***	-0,201	***0,036***
HR u mirovanju, *otkucaji/min.*	-0,189	***0,048***	-0,242	***0,030***
NT-proBNP, *pg/mL*	-0,193	*0,074*	-	-
hs-cTnI, *ng/L*	-0,260	***0,015***	-0,221	***0,030***
CRP, *mg/L*	0,147	*0,490*	-	-
Ukupni kolesterol, *mmol/L*	-0,108	*0,268*	-	-
Trigliceridi, *mmol/L*	-0,201	*0,101*	-	-
HDL kolesterol, *mmol/L*	-0,082	*0,508*	-	-
LDL kolesterol, *mmol/L*	-0,272	***0,019***	-0,231	***0,029***
Non-HDL kolesterol, *mmol/L*	-0,281	***0,014***	-0,237	***0,026***
Glukoza natašte, *mmol/L*	-0,165	*0,159*	-	-
HbA1c, *%*	-0,264	***0,023***	-0,235	***0,027***
PV – INR	-0,117	*0,324*	-	-
APTV, *s*	-0,175	*0,190*	-	-
D-dimer, *mg/L*	-0,094	*0,770*	-	-

*Statistička značajnost univarijatnog regresijskog modela (1:1)

**Statistička značajnost koja proizlazi iz modela multiple linearne regresije koja je u svim slučajevima uključivala i bila prilagođena za zbunjujuće kovarijable dobi, indeksa tjelesne mase, procijenjenu glomerularnu filtraciju, sistolički arterijski tlak, NYHA funkcionalnu klasu te ponderirana za varijable spola i etiologije srčanog zatajivanja. Svaki parametar je zasebno i odvojeno testiran u modelu prilagođenom za navedene parametre da bi se izbjegao *„overfitting“* efekt

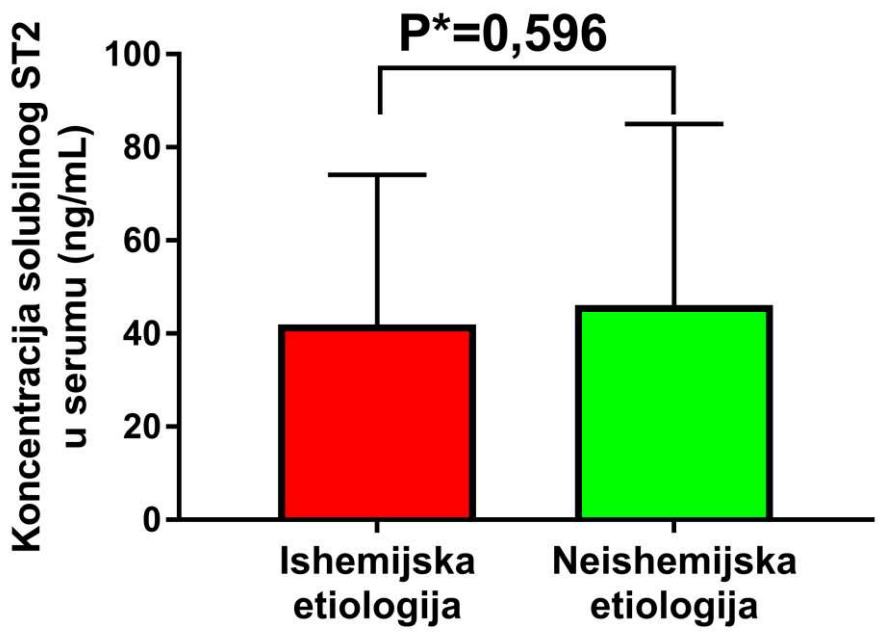
Kratice: **APTV** – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme izraženo u sekundama; **CRP** – C-reaktivni protein; **HDL** - lipoprotein visoke gustoće; **HbA1c** – glikirani hemoglobin A1c; **HR** - srčana frekvencija (engl. *heart rate*); **hs-cTnI** – visoko osjetljivi srčani troponin I; **LDL** – lipoprotein niske gustoće; **NT-proBNP** - N-terminalni (1-76) prekursor moždanog natriuretskog peptida; **PV-INR** – protrombinsko vrijeme izraženo u internacionalnom normirajućem omjeru (engl. *international normalized ratio, INR*)

Solubilni supresor tumorigeneze 2 (sST2)

Prosječna izmjerena serumska koncentracija sST2 u ukupnom uzorku (N=90) ispitanika s akutnim pogoršanjem zatajivanja srca iznosila je 43,96 ± 35,34 ng/mL.

Serumske koncentracije sST2 u podskupinama ispitanika s ishemijskom i neishemijskom etiologijom zatajivanja srca

Nije utvrđena statistički značajna razlika u serumskim koncentracijama sST2 između podskupina ispitanika s ishemijskom u odnosu na neishemijsku etiologiju ZS-a (41,98 ± 32,16 *vs.* 46,15 ± 38,86 ng/mL, P=0,596) (**Slika 18**).



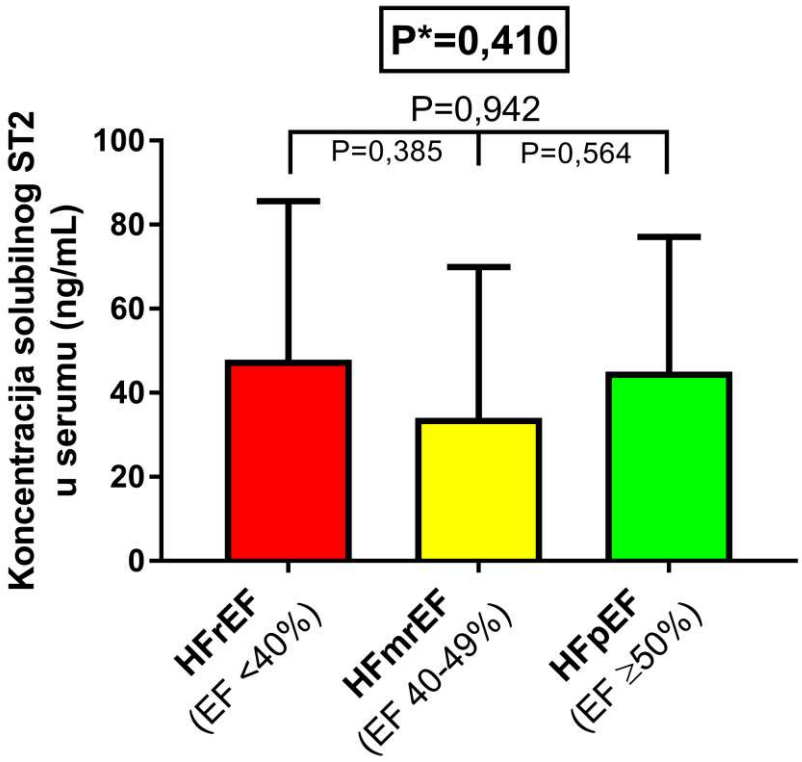
Slika 18. Srednje vrijednosti serumske koncentracije solubilnog ST2 u podskupinama ispitanika s ishemijskom i neishemijskom etiologijom zatajivanja srca

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

*t-test za neovisne uzorke

Serumske koncentracije sST2 u podskupinama ispitanika s obzirom na klinički fenotip zatajivanja srca

Podskupine ispitanika s obzirom na klinički fenotip zatajivanja srca nisu se statistički značajno razlikovale u serumskim koncentracijama sST2 (globalni ANOVA P=0,410; F=0,90; R^2=0,022). Tako je prosječna koncentracija sST2 iznosila 47,89 ± 37,74 ng/mL u HFrEF podskupini ispitanika, nakon čega je slijedila HFpEF podskupina sa koncentracijom od 45,01 ± 32,10 ng/mL te, na kraju, HFmrEF podskupina s najnižom prosječnom koncentracijom sST2, a koja je iznosila 34,02 ± 35,89 ng/mL. Navedene podskupine kliničkih fenotipova se nisu međusobno značajno razlikovale u prosječnim koncentracijama serumskog sST2 (**Slika 19**).



Slika 19. Srednje vrijednosti serumske koncentracije solubilnog ST2 a u podskupinama ispitanika s HFrEF, HFmrEF i HFpEF kliničkim fenotipovima zatajivanja srca

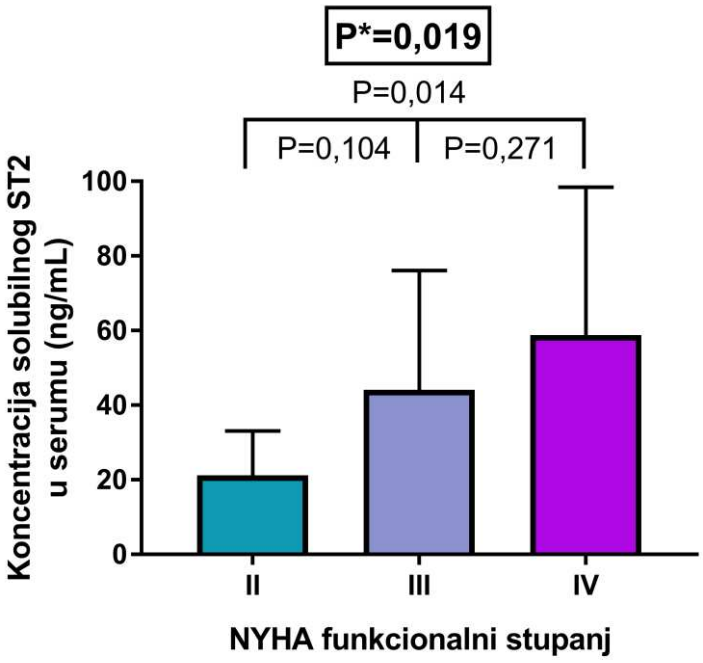
Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

*Jednosmjerna analiza varijance – ANOVA sa *post-hoc* Tukey HSD testom

Povezanost serumskih koncentracija sST2 s funkcionalnom težinom zatajivanja srca mjerenom posredstvom NYHA funkcionalne klasifikacije

U univarijatnom modelu linearne regresije kontinuirana varijabla serumske koncentracije sST2 je imala pozitivnu i statistički značajnu povezanost sa stupnjem zatajivanja srca mjerenim NYHA funkcionalnom klasifikacijom (univarijatni β koeficijent = 0,336, P=0,002).

Model multiple linearne regresije, prilagođen za zbunjujuće faktore, potvrdio je statistički značajnu i neovisnu pozitivnu povezanost serumskih razina sST2 i stupnja zatajivanja srca po NYHA funkcionalnoj klasifikaciji (β=0,442, P=0,007). Nadalje, utvrđena je statistički značajna razlika u serumskim koncentracijama sST2 između podskupina ispitanika stratificiranih po NYHA stupnju (globalni ANOVA P<0,019; F=4,15; R^2=0,105) (**Slika 20**). NYHA IV podskupina je imala značajno više koncentracije sST2 od NYHA II podskupine (58,80 ± 39,69 *vs.* 21,21 ± 11,93 ng/mL, P=0,014) dok nije utvrđena značajna razlika u međusobnim usporedbama ostalih podskupina.



Slika 20. Srednje vrijednosti sST2 s obzirom na NYHA funkcionalni stupanj zatajivanja srca

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

*Jednosmjerna analiza varijance – ANOVA sa *post-hoc* Tukey HSD testom

Povezanost serumskih koncentracija sST2 s ehokardiografskim parametrima

Kao što je prikazano u **Tablici 18**, univarijatna linearna regresijska analiza provedena na ukupnom uzorku ispitanika pokazala je da serumske koncentracije solubilnog ST2 nisu značajno povezane ni sa jednim ehokardiografskim parametrom lijevog srca.

Tablica 18. Rezultati multiple linearne regresije koji pokazuju odnos serumskih koncentracija solubilnog sST2 s ehokardiografskim parametrima lijevog srca izmjerenih kod svih ispitanika

VARIJABLA	**Univarijatni β-koeficijent**	**P***
LVEF, *%*	-0,051	*0,651*
LVM, *g*	0,154	*0,170*
LVMI, *g/m²*	0,137	*0,223*
LVEDd, *mm*	0,068	*0,544*
LVESd, *mm*	0,029	*0,795*
IVSd, *mm*	0,128	*0,254*
RWT	0,133	*0,237*
LVPWd, *mm*	0,201	*0,072*
LVEDV, *normiran za BSA, mL/m²*	0,047	*0,674*
LVESV, *normiran za BSA, mL/m²*	0,041	*0,717*
LAd, *mm*	0,200	*0,076*
Ao, *mm*	0,010	*0,927*
LAd/Ao omjer	0,174	*0,122*
Frakcija skraćenja, *%*	-0,025	*0,829*

*Statistička značajnost univarijatnog regresijskog modela (1:1)

Kratice: Ao – promjer korijena aorte; **BSA** – površina tijela (engl. *body surface area*), **FS** - frakcija skraćenja lijeve klijetke; **IVSd** - debljina interventrikularnog septuma; **LAd** – anteroposteriorni promjer lijevog atrija; **LAd/Ao** – omjer promjera lijevog atrija i korijena aorte; **LVEDd** – promjer lijeve klijetke na kraju dijastole; **LVEDV** – volumen lijeve klijetke na kraju dijastole; **LVEF** – ejekcijska frakcija lijeve klijetke; **LVESd** - promjer lijeve klijetke na kraju sistole; **LVESV** – volumen lijeve klijetke na kraju sistole; **LVM** – masa lijeve klijetke; **LVMI** – maseni indeks lijeve klijetke; **LVPWd** – debljina stražnje stijenke lijeve klijetke; **RWT** – relativna debljina lijeve klijetke

Povezanost serumskih koncentracija sST2 s antropometrijskim i laboratorijskim parametrima

Utvrđena je statistički značajna i pozitivna neovisna povezanost serumskih koncentracija sST2 s koncentracijama CRP-a (β=0,332, P=0,010) te NT-proBNP-a (β=0,365, P=0,007) u modelu multiple linearne regresije, a nije pronađena statistički značajna povezanost koncentracija sST2 s koncentracijama visoko osjetljivog srčanog troponina I (univarijatni β= 0,101, P=0,391).

Od lipidnih i glikemijskih parametara u modelu multiple linearne regresije utvrđena je statistički značajna i neovisna negativna povezanost serumskih koncentracija sST2 s koncentracijama ukupnog kolesterola (β= -0,246, P=0,046) i non-HDL frakcije kolesterola (β= -0,237, P=0,026) te pozitivna značajna povezanost s glikiranim hemoglobinom A1c (β= 0,336, P=0,004). Također nije utvrđena značajna povezanost serumskih koncentracija sST2 s koagulacijskim parametrima.

Nadalje, serumske razine sST2 nisu bile značajno povezane ni sa jednim mjerenim antropometrijskim parametrom.

Opisani rezultati regresijskih analiza sumarno su prikazani u **Tablici 19**.

Konačno, nije utvrđena statistički značajna povezanost serumskih razina sST2 i vrijednosti indeksa tjelesne mase (β=-0,024, P=0,839) kao i povezanost sST2 sa zbunjujućim čimbenicima poput kronološke dobi (β=0,021, P=0,852), spola (β=0,027, P=0,809), procijenjene glomerularne filtracije (β=-0,120, P=0,283) te sistoličkog arterijskog tlaka (β=-0,145, P=0,193).

Tablica 19. Rezultati multiple linearne regresije koji pokazuju odnos serumskih koncentracija sST2 s antropometrijskim i laboratorijskim parametrima izmjerenih kod svih ispitanika

VARIJABLA	Univarijatni β-koeficijent	P*	β	P**
Opseg vrata, *cm*	-0,200	*0,107*	-	-
Opseg struka, *cm*	0,055	*0,662*	-	-
Opseg bokova, *cm*	0,043	*0,732*	-	-
Omjer struka i bokova	0,012	*0,922*	-	-
HR kod prijema, *otkucaji/min.*	-0,154	*0,166*	-	-
HR u mirovanju, *otkucaji/min.*	-0,003	*0,980*	-	-
NT-proBNP, *pg/mL*	0,414	***<0,001***	0,365	***0,007***
hs-cTnI, *ng/L*	0,101	*0,391*	-	-
CRP, *mg/L*	0,320	***0,005***	0,332	***0,010***
Ukupni kolesterol, *mmol/L*	-0,288	***0,009***	-0,246	***0,042***
Trigliceridi, *mmol/L*	-0,247	***0,026***	-0,208	*0,085*
HDL kolesterol, *mmol/L*	-0,156	*0,164*	-0,107	*0,378*
LDL kolesterol, *mmol/L*	-0,226	***0,043***	-0,204	*0,088*
Non-HDL kolesterol, *mmol/L*	-0,275	***0,013***	-0,252	***0,036***
Glukoza natašte, *mmol/L*	0,096	*0,391*	-	-
HbA1c, *%*	0,329	***0,003***	0,336	***0,004***
PV – INR	0,194	*0,092*	-	-
APTV, *s*	0,125	*0,330*	-	-
D-dimer, *mg/L*	0,002	*0,989*	-	-

*Statistička značajnost univarijatnog regresijskog modela (1:1)

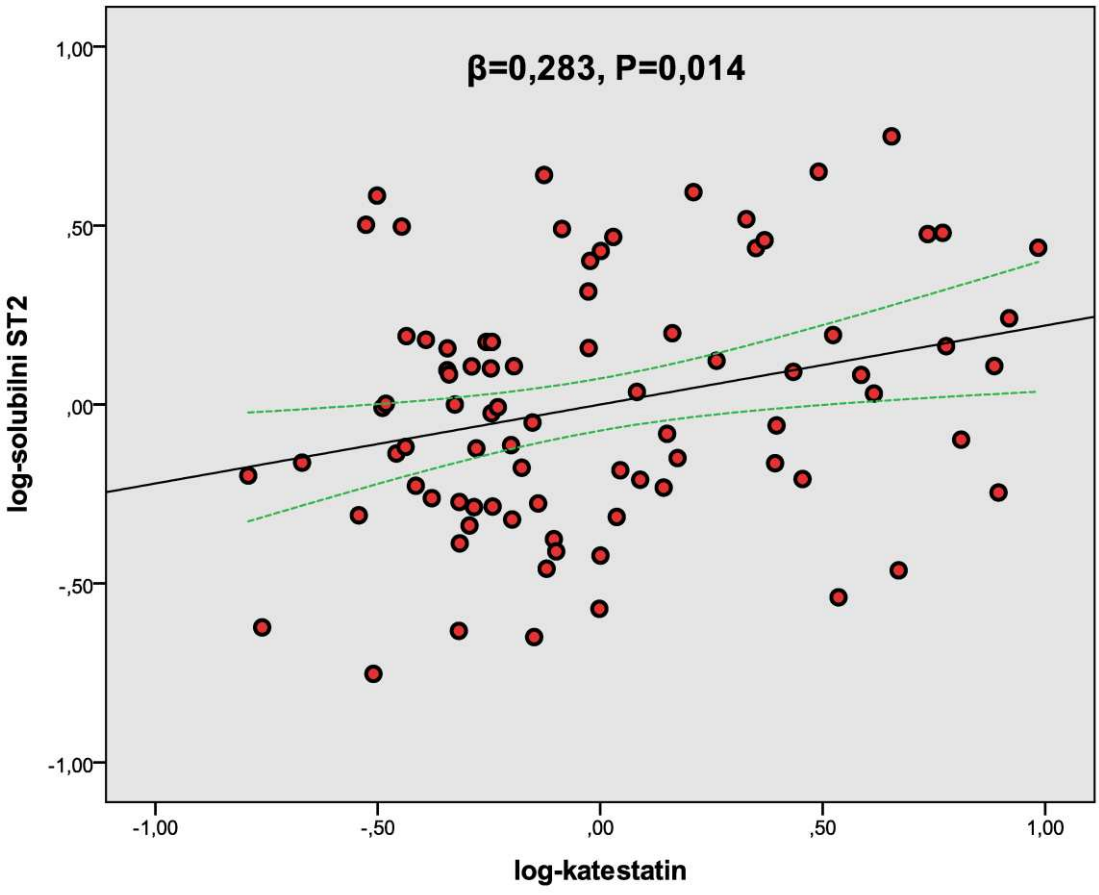
**Statistička značajnost koja proizlazi iz modela multiple linearne regresije koja je u svim slučajevima uključivala i bila prilagođena za zbunjujuće kovarijable dobi, indeksa tjelesne mase, procijenjenu glomerularnu filtraciju, sistolički arterijski tlak, NYHA funkcionalnu klasu te ponderirana za varijable spola i etiologije srčanog zatajivanja. Svaki parametar je zasebno i odvojeno testiran u modelu prilagođenom za navedene parametre da bi se izbjegao *„overfitting“* efekt

Kratice: **APTV** – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme izraženo u sekundama; **CRP** – C-reaktivni protein; **HDL** - lipoprotein visoke gustoće; **HbA1c** – glikirani hemoglobin A1c; **HR** - srčana frekvencija (engl. *heart rate*); **hs-cTnI** – visoko osjetljivi srčani troponin I; **LDL** – lipoprotein niske gustoće; **NT-proBNP** - N-terminalni (1-76) prekursor moždanog natriuretskog peptida; **PV-INR** – protrombinsko vrijeme izraženo u internacionalnom normirajućem omjeru (engl. *international normalized ratio, INR*)

4.5. Međusobna povezanost serumskih koncentracija katestatina i sST2

Utvrđena je statistički značajna i pozitivna neovisna povezanost serumskih koncentracija katestatina i solubilnog ST2 u univarijatnom regresijskom modelu (β=0,356, P=0,001) te je ista povezanost potvrđena u modelu multiple linearne regresije prilagođenom za zbunjujuće čimbenike (β=0,283, P=0,014).

Na **Slici 21**. je prikazan parcijalni regresijski graf koji proizlazi iz navedene multiple linearne regresije te pokazuje neovisan pozitivan međuodnos logaritamski transformiranih serumskih vrijednosti katestatina i solubilnog ST2, prilagođenih za zbunjujuće čimbenike u modelu regresije (Model R^2=0,194, F=2,614, P=0,179). Zelena isprekidana linija označava 95%-tne intervale pouzdanosti.

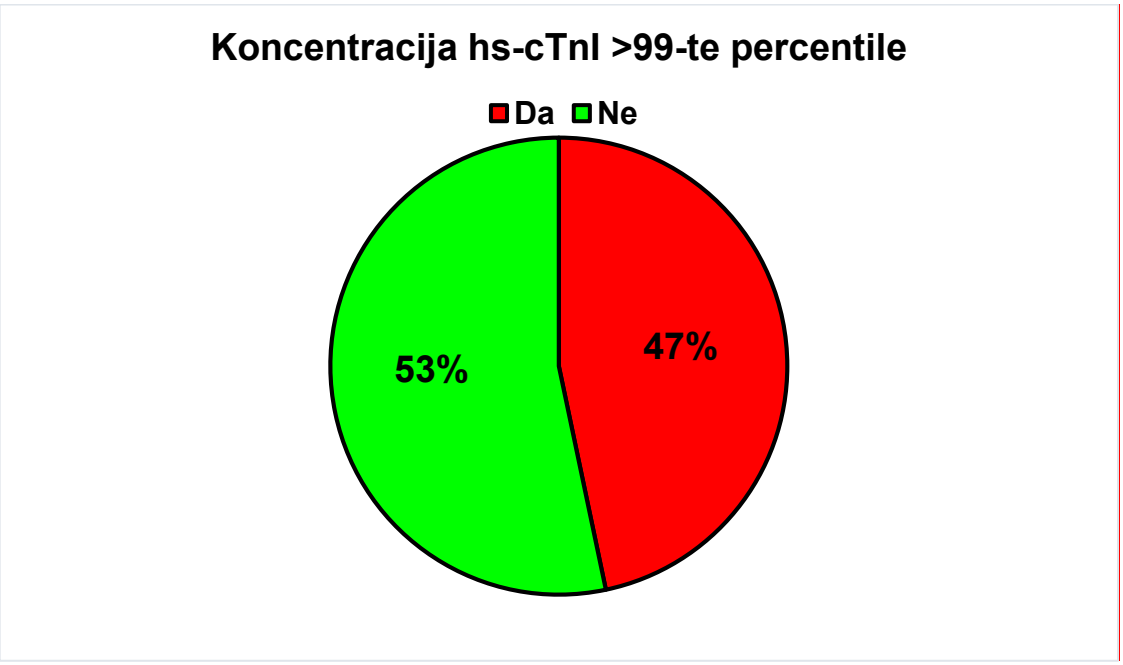


Slika 21. Međuodnos logaritamski transformiranih serumskih vrijednosti katestatina i sST2

4.6. Serumske koncentracije katestatina i solubilnog sST2 u odnosu na ozljedu miokarda definiranu laboratorijskom cut-off vrijednosti troponina

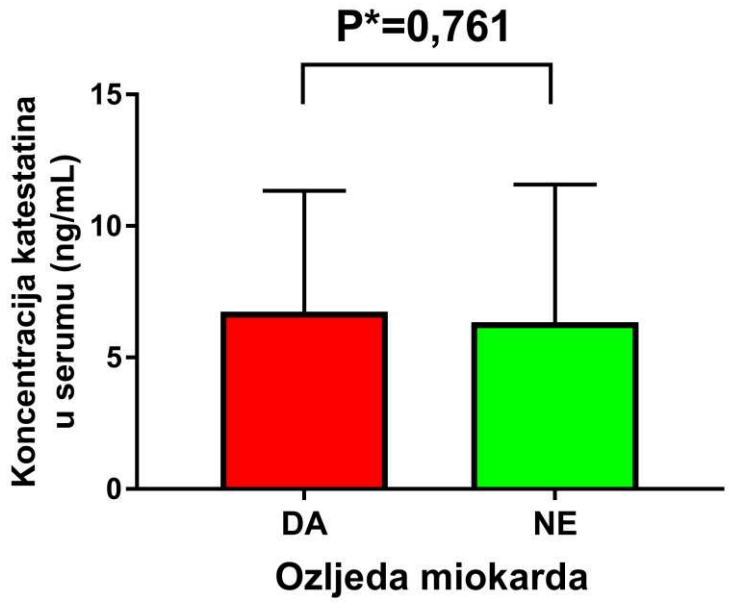
Učinjena je i eksplorativna analiza serumskih koncentracija katestatina i sST2 među uključenim ispitanicima, s ozbirom na prisustvo detektirane ozljede miokarda za vrijeme prijema, a koja je prethodno definirana laboratorijskim vrijednostima visoko osjetljivog srčanog troponina I (hs-cTnI) iznad 99-te percentile, prilagođenima za spol ispitanika.

Navedena analiza je pokazala da je gotovo polovica ispitanika (N=42) prilikom hospitalizacije imala laboratorijski utvrđene koncentracije hs-cTnI iznad 99-te percentile prilagođene za spol ispitanika, odnosno ozljedu miokarda, dok 53,3% ispitanika (N=48) nije imalo ozljedu miokarda prilikom hospitalizacije (**Slika 22**).



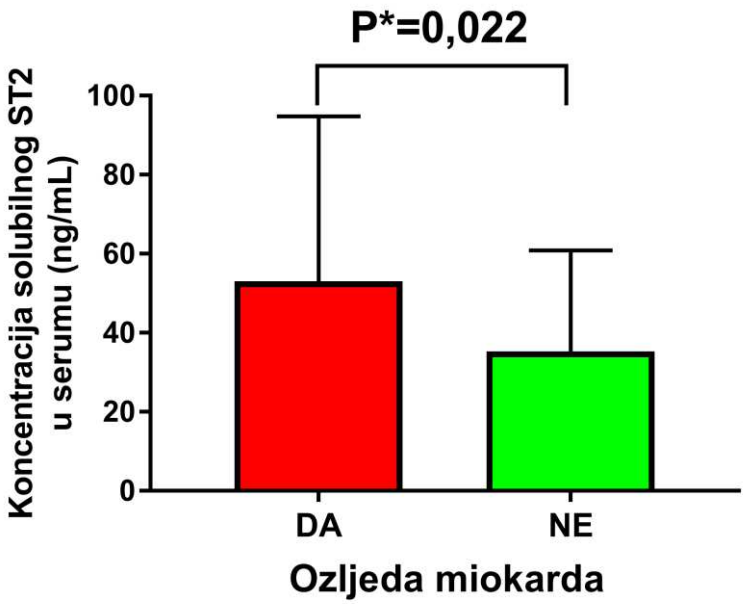
Slika 22. Raspodjela ispitanika s obzirom na ozljedu miokarda

Nije utvrđena statistički značajna razlika u serumskim koncentracijama katestatina između podskupine ispitanika s ozljedom miokarda u odnosu na podskupinu ispitanika koja nije imala ozljedu miokarda (6,74 ± 4.60 *vs.* 6,34 ± 5,23 ng/mL, P=0,761) (**Slika 23**).



Slika 23. Prosječna serumska koncentracija katestatina s obzirom na ozljedu miokarda

Suprotno tome, podskupina ispitanika s ozljedom miokarda je imala značajno više koncentracije sST2 u odnosu na podskupinu ispitanika bez laboratorijski definirane ozljede miokarda (53,4 ± 41,72 vs. 35,3 ± 25,60, P=0,022) (**Slika 24**).



Slika 24. Prosječna serumska koncentracija solubilnog ST2 s obzirom na ozljedu miokarda

5. RASPRAVA

Ovo istraživanje je pokazalo da su serumske koncentracije katestatina bile dvostruko više u ispitanika s ishemijskom u odnosu na neishemijsku etiologiju ZS-a te da se nisu značajno razlikovale među ispitanicima s obzirom na klinički fenotip ZS-a (HFrEF *vs*. HFmrEF *vs*. HFpEF) dok, s druge strane, serumske koncentracije sST2 se nisu značajno razlikovale ni u jednoj od navedenih analiza među skupinama.

Aktivnost adrenergičkog i simpatičkog živčanog sustava u bolesnika sa ZS-om je povišena i patofiziološki propagirana, a još su Viquerat i sur. sredinom 80-ih godina prošlog stoljeća demonstrirali da su cirkulirajuće razine endogenog noradrenalina i dopamina bile značajno više u bolesnika s kongestivnim ZS u usporebi s kontrolnim ispitanicima bez ZS-a, postavljajući tezu pojačane aktivnosti simpatičkog živčanog sustava u ovoj populaciji (343). Nadalje, aktivacija simpatikusa, RAAS osovine i staničnih odgovora posredovanih T-limfocitima je značajno viša među bolesnicima s ishemijskom etiologijom ZS-a u odnosu na neishemijsku etiologiju (344-346). S druge strane, koncentracije katestatina su značajno i pozitivno korelirale s noradrenalinom u bolesnika s koronarnom bolesti srca (347). Također, imunohistokemijske studije su potvrdile da su katekolamini ko-lokalizirani te se zajedno izlučuju iz nadbubrežnih kromafinih stanica i simpatičkih neurona s nizom biološki aktivnih neuropeptida i neuroendokrinih hormona poput ChgA, iz kojeg izvanstaničnom proteolizom nastaje katestatin što objašnjava biološku plauzibilnost poveznice između katestatina i metabolizma katekolamina (210, 348).

Na temelju navedenih patofizioloških spoznaja pretpostavljeno je da bi cirkulirajuće koncentracije katestatina mogle biti značajno više u bolesnika s ishemijskom etiologijom ZS-a u odnosu na ispitanike bez ishemijske etiologije, što su dobiveni rezultati potvrdili. Sličan nalaz je potvrđen u studiji Liu i sur. koja je pokazala da su koncentracije katestatina bile više u bolesnika s ishemijskom etiologijom ZS-a, no taj nalaz je bio ograničen na NYHA III i IV skupinu bolesnika i profil bolesnika koji je bio značajno različit od ove studije (253). Pretpostavka je da povišene koncentracije katestatina vjerojatno odražavaju višu simpatičku aktivaciju i hiperkatekolaminergiju

te poremećenu kontrolu barorefleksa u bolesnika sa ZS, a posebno u podskupini ispitanika s ishemijskom etiologijom ZS-a.

S druge strane, u našoj studiji nije ponađena statistički značajna razlika u koncentracijama sST2 između podskupina bolesnika stratificiranih po etiologiji bolesti. Po ovom pitanju, trenutačno dostupne studije u literaturi su u koliziji. Tako je istraživanje Zhanga i sur. u velikoj kineskoj kohorti bolesnika sa ZS-om demonstriralo značajno više koncentracije sST2 u bolesnika s neishemijskom etiologijom bolesti u odnosu na ishemijsku etiologiju, no taj nalaz su pripisali mogućem utjecaju brojnih zbunjujućih faktora (304). Suprotno tom nalazu većina relevantnih studija u ovom području nisu pronašle značajne razlike u koncentracijama sST2, a neke su prijavile veće koncentracije sST2 u bolesnika sa ishemijskom etiologijom ZS-a (290, 301). U studiji Wojtczak-Soske i sur., provedene u bolesnika s kroničnim ZS-om, koncentracije sST2 su negativno korelirale s angiografski utvrđenim brojem koronarnih arterija koje su imale značajnu stenozu uslijed akumulacije aterosklerotskog plaka iako taj rezultat nije potvrđen u bolesnika kojima je izmjeren sST2, a koji su imali akutni infarkt miokarda (287, 349). Broch i sur. na temelju svojih nalazu su postulirali da, za razliku od ishemijske etiologije ZS, u neishemijskom ZS-u (oni su regrutirali kohortu bolesnika s idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom i teškim ZS) koncentracije sST2 više reflektiraju hemodinamski stres nego patološko remodeliranje miokarda budući da su koncentracije sST2 pozitivno korelirale s uglavljenim tlakom u plućnoj arteriji (eng. *pulmonary artery wedge pressure*), tlakom u desnom atriju te srčanom frekvencijom, a negativno su korelirale sa LVEF-om (350). Te značajne poveznice su utvrđene neovisno o potencijalnim patogenetskim faktorima poput monogenetske etiologije, virusne infekcije ili stupnja upale miokarda i fibroze koji je bio procijenjen kod svih bolesnika sa magnetnom rezonancijom srca s kasnim gadolinijskim sekvencama. (engl. *cardiac magnetic resonance with late gadolinium enhancement*).

Nadalje, u našoj studiji su uključeni ispitanici s čitavim spektrom vrijednosti LVEF-a te je ovo prva studija koja je izvjestila o koncentracijama katestatina u bolesnika s granično očuvanom

LVEF (HFmrEF fenotip). Iako nije utvrđena značajna statistička razlika u serumskim koncentracijama katestatina između ispitanika s obzirom na klinički fenotip ZS-a, a koji je prvenstveno određen vrijednostima LVEF-a, ova studija je pokazala jasan signal da se vrijednosti katestatina konzistentno snižavaju s poboljšanjem ejekcijske frakcije pa su tako bolesnici sa HFrEF fenotipom imali u prosjeku veće apsolutne vrijednosti katestatina u odnosu na druge skupine (posebice HFpEF), a značajna statistička razlika među skupinama možda nije postignuta zbog nedovoljnog broja uključenih ispitanika u studiju. S druge strane, ovaj nalaz bi mogao sugerirati i to da su vrijednosti katestatina određene konstelacijom različitih patofizioloških čimbenika koje nadilaze singularan doprinos globalne sistoličke funkcije srca, odražene kroz parametar LVEF-a, a posebice ako se u obzir uzme multimorbiditet, dinamika ostalih laboratorijskih biljega i kompleksnost patofizioloških zbivanja u ZS-u što sugeriraju ostali nalazi u ovoj studiji.

Također, nije pronađena statistički značajna razlika u serumskim koncentracijama sST2 u bolesnika s obzirom na tri klinička fenotipa ZS-a što se vjerojatno da objasniti činjenicom da cirkulirajuće razine sST2 u organizmu bolesnika značajnije ovise o interakciji brojnih patofozioloških mehanizama koji se događaju istovremeno, poput sustavne upale i mehaničkog stresa na miokard, a koji diktiraju *neto* ekspresiju i koncentracije sST2 u perifernoj cirkulaciji, jer je u našoj studiji utvrđena neovisna pozitivna korelacija sST2 sa biljegom sustavne upale, CRP-om te biljegom hemodinamskog opterećenja lijeve klijetke, NT-proBNP-om. Ovakvi nalazi su komplementari sličnim izvještajima u literaturi, poput onog u seminalnoj studiji Rehmana i sur. koja je pokazala da su vrijednosti sST2 značajno pozitivno korelirale s NT-proBNP-om i CRP-om, ali i značajno negativno sa klirensom kreatinina, dok su slični nalazi kasnije potvrđeni i u drugim važnim studijama (276, 290, 297). Vrijedi isto tako istaknuti da su u studiji Rehmana i sur. visoke koncentracije sST2 i natriuretskih peptida u populaciji bolesnika s akutnim pogoršanjem ZS zajedno imale kumulativan i sinergijski učinak na jednogodišnji mortalitet te su bolesnici sa visokim vrijednostima navedenih biljega imali drastično viši mortalitet u odnosu na bolesnike kod kojih su izmjerene niske vrijednosti

sST2 i natriuretskih peptida, što je ukazalo na vrijednost koncepta korištenja multiplih biljega u prognostikaciji ishoda u ZS-u, a od kojih svaki odražava diferentan patofiziološki mehanizam (290).

Veliko istraživanje Parikha i sur. je pokazalo da koncentracije sST2 nisu bile u značajnoj interakciji s kliničkim fenotipovima ZS-a (351). Nadalje, budući da su povišene koncentracije laboratorijskih biljega koji reflektiraju sustavnu upalu, ozljedu miokarda i hemodinamski stres povezane s lošijim kliničkim ishodima i težim simptomima u bolesnika sa ZS, nalaz da su koncentracije sST2 više u bolesnika s težim simptomima i višim funkcionalnim stupnjem ZS prema NYHA klasifikaciji se čini kao logičan i biološki plauzibilan koncept (352-356). Ta opservacija posebno ima smisla ukoliko sST2 promatramo kroz prizmu „integracijskog" biomarkera koji je eksprimiran kao *neto* produkt nekoliko patofizioloških kaskada koje su aktivirane u ZS-u i kao takav je potentan prognostički biljeg loših ishoda u tom sindromu.

Serumske koncentracije katestatina i sST2 u ovoj studiji su značajno i neovisno korelirale s funkcionalnom težinom bolesti po NYHA klasifikaciji i bile su značajno više u bolesnika s težim stupnjem ZS-a što je komplementarno dostupnim rezultatima u literaturi (253, 290, 304, 350). Zanimljivi rezultati studije Bayes-Genisa i sur. su pokazali da koncentracije sST2 kod prijema bolesnika sa ZS robustno koreliraju sa težinom ZS-a mjerenim NYHA klasifikacijom, ali i prema objektivnijem tzv. HF severity score (HFSS) sustavu procjene težine ZS-a, a koji je temeljen na Framinghamskim kriterijima (297). Važna spoznaja u ovoj studiji je bila ta da su smanjene koncentracije sST2 dva tjedna nakon inicijacije liječenja, a ne one početne izmjerene kod prijema, korelirale s poboljšanjem kliničke težine bolesti i redukcijom razina NT-proBNP-a čime je sST2 pokazao svoju vrijednost kao dinamičan biljeg u kontekstu ZS-a jer je dobro korelirao sa kratkoročnim kliničkim fenomenima. Drugim riječima, izostanak trenda značajnog smanjenja koncentracije sST2 nakon 2 tjedna optimalnog medikamentoznog liječenja je bio značajno povezan s većim rizikom budućih nepovoljnih kardiovaskularnih događaja. S druge strane, studija Liua i sur. je pokazala da se koncentracije katestatina nisu akutno značajno mijenjale nakon administriranja

farmakoterapije i simptomatskog olakšanja bolesnika sa ZS što može sugerirati da katestatin nema korisnu ulogu u akutnom praćenju odgovora na farmakoterapiju ili da bi koncentracije katestatina kao biljega simpatičke živčane aktivacije mogle korespondirati tek sa specifičnim i definiranim terapijskim intervencijama, a koje u navedenoj studiji nisu prospektivno niti ciljano provedene (253).

Iz tih razloga, mišljenja smo da bi primjena sST2 u budućnosti trebala ići u pravcu praćenja promjena u kliničkom statusu bolesnika i odgovora na farmakoterapiju usmjerenu prema zatajivanju srca te je serijsko mjerenje sST2 u bolesnika sa ZS za vrijeme hospitalizacije i nakon inicijacije liječenja vjerojatno najkorisniji modalitet korištenja ovog biljega. Slijedom toga, bolesnici koji se čine „stabilnima“ po konvencionalnim biljezima, a čije se koncentracije sST2 nisu značajno smanjile (nemaju dinamiku značajnog smanjenja sST2, odnosno negativan gradijent) nakon iniciranog liječenj, mogli bi postati kandidati za agresivniju dijagnostičku i terapijsku skrb što bi moglo imati važan utjecaj na kliničku praksu i ishode koji će uslijediti, ali bi svakako bilo povezano i s povećanim troškovima zdravstvene skrbi. Jednako tako, visoke vrijednosti katestatina u bolesnika koji se po ostalim konvencionalnim parametrima čine „stabilnima“ pri otpustu mogle bi ukazivati na duboko poremećen sustav simpatičke aktivacije što se može translatirati na kliničke ishode jer su visoke koncentracije katestatina za vrijeme hospitalizacije bile neovisno povezane s dugoročno lošim ishodima poput kardiovaskularne smrti i smrti zbog svih uzroka u periodu praćenja bolesnika s kroničnim ZS nakon otpusta iz bolnice (255). To nam jasno ukazuje da bi moglo biti koristi od monitoriranja i snižavanja koncentracije katestatina u u bolesnika sa ZS i da bi maksimalna titracija neurohumoralnih antagonista poput beta-blokatora i intenzivnije praćenje mogli poboljšati kliničke ishode u ovoj skupini bolesnika.

Ovdje vrijedi spomenuti i da bi inovativna i napredna nefarmakološka rješenja, a koja moduliraju tonus autonomnog živčanog sustava aktiviranjem barorefleksa i stimulacijom vagusa, mogla pridonjeti suprimiranju simpatičkog tonusa i možda smanjenju koncentracija katestatina kao zrcalne slike aktivacije tog sustava (357). Ohrabrujući rezultati Zilea i sur. su pokazali da je terapija

barorefleksne aktivacije u bolesnika sa HFrEF fenotipom bila sigurna i povezana sa značajnim hemodinamskim poboljšanjem bolesnika, smanjenjem hospitalizacija, povećanjem tolerancije napora i kvalitete života (358). Iste ili slične modalitete u kombinaciji s ili bez neurohumoralnih antagonista će biti nužno dokazati u budućim kliničkim istaživanjima te analizirati učinak istih na smanjenje vrijednosti laboratorijskih biljega povezanih s nepovoljnim kliničkim ishodima poput katestatina.

Nadalje, dodatna eksplorativna analiza u našoj studiji je pokazala da su koncentracije sST2 bile značajno više u bolesnika sa laboratorijski definiranom ozljedom miokarda iako nisu značajno i neovisno korelirale s visokoosjetljivim srčanim troponinom I. S druge strane, koncentracije katestatina nisu bile značajno različite u bolesnika s ozljedom miokarda u odnosu na one bez, ali su značajno i neovisno negativno korelirale s vrijednostima troponina što je novi i do sada neopisan nalaz u vezi ovog biljega. Budući da naši bolesnici nisu imali akutni koronarni sindrom kao uzrok povišenja cirkulirajućeg troponina, ova dinamika vjerojatno odražava kronično i subkliničko oštećenje miokarda i konkomitantnu *„low-grade“* proupalnu aktivnost koja je konstantno „uključena“ u ovom sindromu (352, 359). Prijašnje studije su jasno pokazale da su detektabilne vrijednosti srčanog troponina, posebice onih koji se temelje na visokoosjetljivim laboratorijskim esejima, čest fenomen u kontektstu kroničnog i akutnog ZS-a i čije izmjerene koncentracije imaju prognostičke implikacije (360, 361). Srčani troponin može biti povišen u cirkulaciji kod ovih bolesnika iz brojnih razloga koji nisu akutna ishemija miokarda, poput povišenih tlakova i povećane tenzije na stijenke srca, različitih tahiaritmija (posebice onih s brzim odgovorom klijetki), anemije, hipotenzije, oksidativnog stresa, bubrežnog zatajenja, ali i kroničnog strukturnog oštećenja srca na staničnom nivou u vidu povećane permeabilnosti membrane kardiomiocita i kronične apoptoze kontraktilnog aparata što uzrokuje „curenje“ srčanog troponina iz staničnog citosola u perifernu cirkulaciju, a što opet znači da se ne mora raditi o akutnom porastu ovog laboratorijskog biljega (360-362). Budući da IL-33/ST2 osovina igra važnu ulogu i u očuvanju integriteta stanične membrane, postaje jasno da postoji moguća patofiziološka povezanost između ova dva fenomena.

Nadalje, budući da je u ovoj studiji katestatin bio značajno i neovisno povezan s poboljšanim strukturnim i funkcionalnim ehokardiografskim parametrima lijevog srca, a posebice manjom masom lijeve klijetke, moguće je da je ovakav odnos katestatina i troponina posljedica kardioprotektivne uloge katestatina na patološko remodeliranje miokarda što u konačnici smanjuje magnitudu ozljede miokarda u kliničkoj slici akutnog pogoršanja ZS-a. Isto tako, povišene koncentracije katestatina su bile povezane s manjim dimenzijama i volumenima lijeve klijetke, kao i sa manjim dimenzijama lijeve pretklijetke. To su do sada neopisani i novi rezultati u populaciji bolesnika sa ZS.

U svjetlu toga vrijedi istaknuti da su pozitivne korelacije katestatina s povoljnijim hemodinamskim profilom i strukturom lijevog srca prethodno objavljene u svega tri izvješća od kojih se jedno odnosi na životinjski model akutnog infarkta miokarda, a preostala dva na populaciju bolesnika s akutnim infarktom miokarda (243, 363, 364). U jednoj od navedenih studija nije pronađena značajna poveznica katestatina s dimenzijom lijeve klijetke i vrijednostima LVEF-a (243). Nedavno je na modelu srčanih mioblasta eksperimentalno dokazan izravan i neovisan učinak katestatina u inhibiciji adrenergičke signalizacije u miokardu na genetskom i staničnom nivou jer je katestatin značajno smanjio veličinu kardiomiocita i izmjerene koncentracije troponina T u sarkomerama čime je djelovao antihipertrofički (240). Također, u populaciji bolesnika s esencijalnom hipertenzijom i verificiranom hipertrofijom lijeve klijetke bolesnici su imali značajno snižen omjer katestatina u odnosu na noradrenalin, u usporedbi sa zdravim ispitanicima, a u pretkliničkoj studiji, miševi s delecijom ChgA gena su pokazali značajno povećanje mase i dimenzija liijeve (365, 366). Navedena opažanja zbirno sugeriraju da je nedostatak prohormona ChgA i njegovih *downstream* produkata poput katestatina odgovorno za gubitak fiziološkog „kočničkog“ sustava koji se suprostavlja adrenergičkoj aktivaciji što u konačnici dovodi do patološkog remodeliranja lijeve klijetke. Nalazi iz ovih studija patofiziološki idu u prilog mogućem objašnjenju pozitivnih asocijacija katestatina s ehokardiografskim parametrima koji su utvrđeni u ovoj studiji. Suprotno tomu, serumske koncentracije sST2 nisu značajno korelirale ni sa jednim standardnim parametrom lijevog srca koji je mjeren u našoj studiji što je nalaz koji je istovjetan nekim sličnim istraživanjima u ovom kontekstu,

dok je većina studija i to pretežito onih s većim uzorcima ispitanika uglavnom ipak demonstrirala slabu, ali značajnu negativnu povezanost koncentracija sST2 i LVEF-a (276, 290, 291).

Nalazi od eksplorativnog značaja, ali koji su indikativni, ukazuju da je u svih ispitanika kod kojih su provedene diferentne pretrage poput *straina*, odnosno longitudinalne globalne deformacije lijeve klijetke i longitudinalne deformacije slobodnog zida desne klijetke (GLS LK i RV FWS), a koji su imali sniženu (<40%) ili graničnu (40-49%) LVEF, pronađena abnormalnost i loša longitudinalna deformacija miokarda. S druge strane, kod bolesnika koji su imali očuvanu sistoličku funkciju te LVEF ≥50% (HFpEF fenotip) nalaz globalnog *straina* lijeve klijetke je bio poremećen u gotovo 2 od 3 slučaja, a poremećaj *straina* slobodnog zida desne klijetke je zabilježen u gotovo 3 od 4 slučaja, što ukazuje na visoku prevalenciju subkliničkog funkcionalnog oštećenja srca u kontekstu urednog kontraktilita prema konvencionalnoj metodi izmjerenog LVEF-a. Ovaj nalaz ima važne kliničke, terapijske i prognostičke implikacije jer svjedoči o tome da postoji značajno oštećenje sistoličke funkcije lijeve i desne klijetke u ovih bolesnika, a koje je povezano s lošim kliničkim ishodima, unatoč očuvanosti ejekcijske frakcije (332). Ovakvi nalazi su potvrđeni u sličnim međunarodnim studijama na velikim uzorcima ispitanika (332, 367-369). Tako je, prema izvještajima Devorea i sur. te Buggeya i sur., prevalencija abnormalnog globalnog *straina* lijeve klijetke u populaciji HFpEF bolesnika iznosila između 65% i 76%, a velika meta-analiza koja je uključila 2284 pacijenta sa HFpEF-om je pokazala da je prosječna prevalencija abnormalnog GLS LK iznosila 65,4% u ovoj populaciji što je vrlo slično našem rezultatu od 63,6% (368-370). Konačno, poremećaj *straina* desne klijetke, neovisno o poremećenom *strainu* lijeve klijetke neovisno je povezan sa smrti zbog svih uzroka, a bolesnici koji imaju biventrikularno poremećen *strain* imaju najlošiju prognozu (371).

U ovoj studiji sST2 nije bio značajno povezan ni sa jednim antropometrijskim čimbenikom, kao ni sa bubrežnom funkcijom ispitanika, što odgovara nalazima većine relevantnih studija u ovom području, a koja su pokazala slabu ili nikakvu interakciju sST2 s navedenim parametrima (287-292).

Slično tomu, katestatin također nije pokazao značajnu interakciju s većinom antropometrijskih parametara poput indeksa tjelesne mase i bubrežne funkcije, ali je pronađena statistički značajna i neovisna negativna povezanost serumskih koncentracija katestatina s omjerom struka i bokova te srčane frekvencije kod prijema bolesnika i u mirovanju. Recentno istraživanje Strenga i sur. je pokazalo da je povišeni omjer struka i bokova neovisno povezan s većim rizikom smrti u žena, ali ne i u muških bolesnika sa ZS što narušava koncept „paradoksa pretilosti“ (engl. *obesity paradox*) i sugerira da je depozicija masnoća patofiziološki štetna i da bi mogla biti terapijska meta u ženskih bolesnika sa ZS (372). Odnos katestatina i omjera struka i bokova nije prethodno opisan u literaturi, značajno niže koncentracije katestatina su bile pronađene u djece i adolescenata koji su bila pretili po kriteriju indeksa tjelesne mase, dok je u pretkliničkom modelu katestatin pokazao lipolitičke učinke i pojačanu oksidaciju masnih kiselina što, u svjetlu naših rezultata, sugerira učinke katestatina u suzbijanju pretilosti, ali i povoljne učinke na metabolički profil (373). To je dodatno osnaženo činjenicom da je katestatin značajno negativno korelirao sa serumskim koncentracijama HbA1c u našoj studiji, a sličan surogatni nalaz u vidu negativne korelacije sa homeostatskim modelom inzulinske rezistencije (engl. *homeostatic model assessment of insulin resistance*, HOMA-IR) je potvrđen u studiji Šimunovića i sur. (373). Nadalje, pretklinička su istraživanja pokazala da je katestatin djelovalo inhibitorno na jetrenu proizvodnju glukoze i bio pozitivno povezan s poboljšanom osjetljivosti na inzulin u mišjim modelima pretilosti te povećao preuzimanje glukoze u kardiomiocitima odraslih štakora čime je poboljšao energetski metabolizam miokarda (374, 375).

Temeljem navedenog može se zaključiti da je katestatin općenito povezan s poboljšanim glikemijskim statusom i metaboličkim profilom jer je naše istraživanje ukazalo na neovisnu i negativnu povezanost katestatina s glikiranim hemoglobinom (HbA1c) i omjerom struka i bokova. U kontekstu sST2, istraživanje Cardellinija i sur. je pokazalo pozitivnu i značajnu korelaciju koncentracija sST2 s glukozom natašte te vrijednostima HbA1c i HOMA-IR indeksa u heterogenoj populaciji bolesnika s verificiranom aterosklerotskom bolesti, što je pokazalo da su visoke koncentracije sST2 ujedno i pokazatelj metaboličke disfunkcije, a što je komplementarno našem

nalazu u kojem je sST2 pozitivno i značajno korelirao s vrijednostima HbA1c (376). Treba spomenuti i negativnu povezanost katestatina sa srčanom frekvencijom pri prijemu i u mirovanju što se može objasniti ulogom katestatina kao endokrinog modulatora kardijalnog inotropizma i luzitropizma jer je katestatin pokazao kardiosupresivne učinke i antagonizirao pozitivne inotropne učinke posredovane izoproterenolom, suprimirao beta-adrenergičku signalizaciju i endotelinom-1 posredovanu vazokonstrikciju, posebice u stanjima fizičkog opterećenja i napora (235, 377, 378). Također, u pretkliničkoj studiji katestatin je poboljšao parametar varijabilnost srčane frekvencije i smanjio tahikardiju za 10% u miševa s delecijom ChgA gena, dok su miševi bez delecije ChgA gena imali nižu bazalnu srčanu frekvenciju (379).

Negativna i značajna korelacija katestatina i LDL kolesterola te non-HDL kolesterola s jedne, a sST2 i ukupnog kolesterola te non-HDL kolesterola s druge strane, manje je jasna te skromno opisana u literaturi. U populaciji hipertenzivnih bolesnika i bolesnika s opstruktivnom apnejom tijekom spavanja opisani su oprečni odnosi katestatina s HDL kolesterolom, dok nisu utvrđeni značajni odnosi katestatina s ukupnim kolesterolom ili njegovim drugim frakcijama (246, 380). U kontekstu ZS-a nema izvješća o odnosu katestatina s lipidnim parametrima. Neka pretklinička izvješća su pokazala da je katestatin spriječio razvoj aterosklerotskih lezija u aorti i smanjio produkciju pjenušavih makrofaga od strane oksidiranih LDL čestica, dok su njegove koncentracije bile u obrnutom odnosu s angiografskom težinom bolesti u bolesnika s koronarnom bolesti srca (247, 250). U potonjoj studiji navedeni efekti su se pripisali blokadi TNF-α od strane katestatina i posljedičnom zaustavljanju kaskade aktivacije upalnih citokina i adhezijskih molekula posredstvom aktivacije enzima angiotenzin konvertaze 2 (ACE-2). Također, u istoj studiji, egzogena administracija katestatina je smanjila interakciju između leukocita i endotela, *in vitro* te *in vivo*, čime se smanjio razvoj i progresija ateroskleroze u mišjem modelu (250). Time su pokazana antiaterogena djelovanja djelovanja katestatina što može djelomično objasniti rezultate dobivene u našoj studiji, dok je inverzna korelacija sST2 s ukupnim kolesterolom te non-HDL kolesterolom možebitna posljedica

činjenice da su koncentracije katestatina i sST2 u našoj studiji bile međusobno neovisno i pozitivno povezane pa su dovele do takvog rezultata.

Na temelju svega navedenog, može se zaključiti da su više koncentracije sST2 najvjerojatnije direktan odraz povišene sustavne upalne aktivnosti te pojačanog ventrikularnog mehaničkog stresa, ali bi mogle biti i refleksija subkliničke ozljede miokarda i metaboličkog disbalansa u populaciji bolesnika sa ZS. S druge strane, povišene koncentracije katestatina imaju lokalno povoljan učinak na strukturno i funkcionalno stanje miokarda (vrijedi opet podsjetiti na lokalnu intrakardijalnu proizvodnju ChgA pa time i na lokalne učinke katestatina na miokard), što vjerojatno objašnjava negativnu korelaciju katestatina sa srčanim troponinom kao biljegom ozljede miokarda, bolje strukturne i funkcionalne ehokardiografske parametre te nižu srčanu frekvenciju u bolesnika s višim koncentracijama katestatina. Jednako tako, u isto vrijeme povišene koncentracije katestatina sistemski vjerojatno odražavaju duboko poremećenu simpatičku živčanu aktivnost i hiperadrenergični „milje“ uz generalno povoljniji metabolički profil bolesnika, a uz to su konzistentan i neovisan korelat težine bolesti i simptoma što se vjerojatno može objasniti kumulativnim efektom spomenutih patofizioloških mehanizama. Budući da su u akutnom pogoršanju ZS-a kompenzacijski mehanizmi homeostaze narušeni i nedostatni, najvjerojatnije se radi o patofiziološkoj situaciji u kojoj su sistemski učinci katestatina preplavljeni i nadjačani simpatičkim tonusom, bez obzira na visoke cirkulirajuće razine katestatina koje se tome pokušavaju suprostaviti.

Sinergijski učinak katestatina i sST2 se vjerojatno očituje i u činjenici da su serumske koncentracije katestatina i sST2 međusobno bile u značajnom neovisnom i pozitivnom odnosu što je novi nalaz koji je do sada neopisan u medicinskoj literaturi.

Ograničenja ove studije su u tome da se temelji na rezultatima iz jednog kliničkog centra te je po svom ustroju presječna i bez rezultata naknadnog praćenja (*follow-up*), prema tome ne može pružiti potencijalno vrijedne podatke o promjenama katestatina i sST2 kroz vrijeme te se ne mogu utvrditi uzročno-posljedične poveznice između mjerenih parametara zbog moguće interferencije

nemjerenih zbunjujućih čimbenika. Nadalje, zbog potencijalno nedostatnog broja uključenih ispitanika ograničena je generalizacija ovih rezultata u širem kontekstu zatajivanja srca te je možda iz tog razloga izostala značajna povezanost katestatina s nekim od parametara od interesa. S druge strane, zbog nedostatka mehanističkih studija u ovom kontekstu, uzročno-posljedična povezanost katestatina i sST2 s nekim od navedenih parametara nije jasno patofiziološki utvrđena zbog čega su potrebne daljnje pretkliničke i translacijske studije koje bi mogle detaljno objasniti te patofiziološke odnose i ukazati na staničnu odnosno molekularnu povezanost navedenih mehanizama. Također je nedostatak i to što direktna mjerenja cirkulirajućih ili urinarnih katekolamina ili drugih parametara aktivnosti simpatičkog živčanog sustava nisu provedena u ovoj studiji zbog financijskih i logističkih ograničenja pa se o njima ne može izravno i neposredno diskutirati.

Zaključno, serijska mjerenja sST2 i katestatina bi mogla dati vrijednu prognostičku informaciju u populaciji bolesnika s akutnim pogoršanjem ZS-a, povrh informacija koje pružaju standardni biljezi koji su etablirani u kliničkoj praksi, a koji mjere hemodinamsko opterećenje srca poput NT-proBNP-a te ozljedu miokarda poput visokoosjetljivog troponina I ili T. Ova dva biljega bi mogli ukazivati na povišenu tj. rezidualnu biološku aktivnost nepovoljnih patofizioloških mehanizama u ZS-u poput aktivnosti simpatičkog živčanog sustava i/ili hemodinamskog opterećenja srca i sustavne upale, a također mimo tradicionalnih pokazatelja koji će možda u isto vrijeme ukazivati na „stabilizaciju“ bolesti i aparentno uredno kliničko stanje bolesnika koji je spreman za otpust iz bolnice. Implikacije ovakvog pristupa su važne jer bi se stratifikacijom rizika korištenjem novih biljega, ali i naprednih slikovnih metoda poput ehokardiografskog *straina*, mogli identificirati oni bolesnici sa ZS koji imaju visoki rizik od smrti i budućih hospitalizacija, a koji su klinički inaparentni i po površnom shvaćanju „stabilni. Konačno, navedeni biljezi bi u budućnosti mogli služiti kao indikator odgovora na terapiju neurohumoralnim antagonistima koji su usmjereni protiv zatajivanja srca.

6. ZAKLJUČCI

Zaključci koji proizlaze iz glavnih i sporednih ciljeva istraživanja su slijedeći:

1. Serumske koncentracije katestatina bile su statistički značajno više u podskupini ispitanika s ishemijskom etiologijom u odnosu na neishemijsku etiologiju ZS-a.
2. Serumske koncentracije sST2 nisu bile statistički značajno različite između podskupina ispitanika s obzirom na ishemijsku u odnosu na neishemijsku etiologiju ZS-a.
3. Nije utvrđena statistički značajna razlika u serumskim koncentracijama katestatina i sST2 između tri podskupina ispitanika stratificiranih s obzirom na očuvanost istisne frakcije lijeve klijetke.
4. Utvrđena je statistički značajna, neovisna i pozitivna korelacija katestatina sa stupnjem funkcionalne težine ZS-a izmjerenom posredstvom NYHA funkcionalne klasifikacije ZS-a.
5. Utvrđena je statistički značajna, neovisna i pozitivna korelacija sST2 sa stupnjem funkcionalne težine ZS-a izmjerenom posredstvom NYHA funkcionalne klasifikacije ZS-a.
6. Serumske koncentracije katestatina su statistički značajno, neovisno i pozitivno korelirale sa serumskim koncentracijama sST2.
7. Serumske koncentracije katestatina su statistički značajno, neovisno i pozitivno korelirale s LVEF i FS dok je utvrđena statistički značajna, neovisna i negativna korelacija između serumskih koncentracija katestatina i ehokardiografskih parametara LVM, LVMI, LVEDd, LVESd, LVEDV, LVESV te LAd.
8. Serumske koncentracije sST2 nisu bile statistički značajno povezane ni s jednim ehokardiografskim parametrom lijevog srca.

9. Serumske koncentracije katestatina su statistički značajno, neovisno i negativno korelirale s biljegom ozljede miokarda – hs-cTnI, dok nije utvrđena statistički značajna povezanost između serumskih koncentracija katestatina i biljega sustavne upale – CRP te biljega hemodinamskog opterećenja lijeve klijetke – NTproBNP-a.

10. Serumske koncentracije sST2 su statistički značajno, neovisno i pozitivno korelirale s biljegom sustavne upale – CRP te biljegom volumnog opterćenja lijeve klijetke – NT-proBNP-om.

11. Utvrđena je statistički značajna, neovisna i negativna korelacija između serumskih koncentracija katestatina i LDL kolesterola, non-HDL kolesterola te vrijednosti HbA1c.

12. Utvrđena je statistički značajna, neovisna i negativna korelacija između serumskih koncentracija sST2 i ukupnog kolesterola, non-HDL kolesterola te značajna, neovisna i pozitivna korelacija između serumskih koncentracija sST2 te vrijednosti HbA1c.

13. Od antropometrijskih značajki ispitanika utvrđena je statistički značajna, neovisna i negativna korelacija između serumskih koncentracija katestatina te omjera struka i bokova, srčane frekvencije kod prijema i srčane frekvencije u mirovanju, a nije utvrđena statistički značajna povezanost između serumskih koncentracija sST2 i antropometrijskih značajki ispitanika.

14. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između serumskih koncentracija katestatina i sST2 s indeksom tjelesne mase.

7. SAŽETAK

Uvod: Zatajivanje srca (ZS) je kompleksan klinički sindrom koji nastaje kao posljedica strukturnog i/ili funkcionalnog poremećaja miokarda čime se onemogućava adekvatno punjenje i/ili pražnjenje krvi iz klijetki za vrijeme srčanog ciklusa. Uz etablirane biljege koji se rutinski mjere u kontekstu ZS-a, postoji potreba za novim molekularnim biljezima koji bi mogli pružiti uvid u neki od brojnih patofizioloških mehanizama koji se aktiviraju u ZS-u, čime bi se mogli otvoriti putevi ka novim modalitetima liječenja ili bi se mogla facilitirati prognoza u zatajivanju srca. Tako su katestatin, kao moćan supresor adrenergičke aktivacije te solubilni supresor tumorigeneze 2 (sST2), kao medijator upalnih signalnih puteva i patološke remodelacije miokarda, dva među mnogim novootkrivenim proteinima čija se uloga u posljednje vrijeme istražuje u kontekstu kompleksne patofiziologije ZS-a.

Ciljevi istraživanja: Glavni ciljevi ove studije su bili utvrditi potencijalnu razliku u serumskim koncentracijama katestatina i sST2 između ispitanika s ishemijskom u odnosu na neishemijsku etiologiju ZS-a te između podskupina ispitanika stratificiranih s obzirom na očuvanost istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF), a koji su bili podijeljeni na 3 klinička fenotipa: ispitanici sa sniženom LVEF (HFrEF), graničnom LVEF (HFmrEF) i očuvanom LVEF (HFpEF). Također je jedan od glavnih ciljeva bio ispitati međusoban odnos između serumskih koncentracija katestatina i sST2 te utvrditi potencijalni odnos navedenih biljega sa stupnjem funkcionalne težine ZS-a izmjerenom posredstvom NYHA funkcionalne klasifikacije. Sporedni ciljevi istraživanja su bili ispitati odnos serumskih koncentracija katestatina i sST2 s relevantnim ehokardiografskim, laboratorijskim i antropometrijskim parametrima ispitanika s akutnim pogoršanjem ZS-a.

Ispitanici i metode: Nakon primjene predefiniranih uključnih i isključnih kriterija, uključeno je ukupno 90 ispitanika koji su imali znakove i simptome akutnog pogoršanja ZS-a, a bili su hospitalizirani na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split u razdoblju od siječnja 2018. do veljače 2019. godine. Svim bolesnicima je uzeta anamneza, izvršen fizikalni pregled, uzorkovana krv za laboratorijske analize, snimljen 12-kanalni EKG te odrađen ultrazvučni pregled srca.

Rezultati: Prosječna dob ispitanika iznosila je 70,3 ± 10,2 godina, a 52,2% su bile žene. Nešto više od polovice ispitanika (56,0%) je imalo neishemijsku etiologiju ZS-a, a velika većina (78,9%) je imalo NYHA funkcionalni stupanj ZS-a od III ili više. Relativna većina ispitanika je imala sniženu LVEF (43,4%) nakon čega je slijedila očuvana LVEF sa 34,4% ispitanika, a 22,2% ispitanika je imalo graničnu LVEF. Podskupina ispitanika s ishemijskom etiologijom ZS-a je imala značajno više serumske koncentracije katestatina u odnosu na podskupinu s neishemijskom etiologijom ZS-a (8,94 ± 6,39 *vs.* 4,90 ± 2,74 ng/mL, P=0,001), dok se navedene podskupine nisu značajno razlikovale u serumskim koncentracijama sST2 (41,98 ± 32,16 *vs.* 46,15 ± 38,86 ng/mL, P=0,596). Nije utvrđena statistički značajna razlika u serumskim koncentracijama katestatina među podskupinama ispitanika

stratificiranih u 3 klinička fenotipa s obzirom na vrijednost LVEF (7,74 ± 5,64 ng/mL za HFrEF, 5,75 ± 4,19 ng/mL za HFmrEF te 5,35 ± 2,77 ng/mL za HFpEF, P=0,143). Također, nije utvrđena značajna razlika među navedenim skupinama u smislu prosječnih serumskih koncentracija sST2 (47,89 ± 37,74 ng/mL za HFrEF, 34,02 ± 35m89 ng/mL za HFmrEF te 45,01 ± 32,10 ng/mL za HFpEF, P=0,410). U modelu multiple linearne regresije, prilagođene za zbunjujuće faktore, serumske koncentracije katestatina i sST2 su neovisno, pozitivno i značajno korelirale sa stupnjem zatajivanja srca po NYHA funkcionalnoj klasifikaciji (β=0,491, P<0,001 za katestatin i β=0,442, P=0,007 za sST2). Utvrđena je neovisna, pozitivna i statistički značajna međusobna korelacija između serumskih koncentracija katestatina i sST2 (β=0,283, P=0,014). Utvrđene su brojne neovisne i značajne povezanosti između katestatina s ehokardiografskim parametrima, dok sST2 nije značajno korelirao ni s jednim ehokardiografskim parametrom. Nadalje, serumske koncentracije katestatina su značajno negativno korelirale s vrijednostima hs-cTnI (β= -0,221, P=0,030), a serumske koncentracije sST2 su značajno pozitivno korelirale s vrijednostima NT-proBNP-a (β=0,365, P=0,007) te CRP-a (β=0,332, P=0,010). Od lipidnih i glikemijskih parametara, katestatin je značajno negativno korelirao s vrijednostima LDL kolesterola (β= -0,231, P=0,029), non-HDL kolesterola (β= -0,237, P=0,026) te HbA1c (β= -0,235, P=0,027) dok je sST2 značajno negativno korelirao s ukupnim kolesterolom (β= -0,246, P=0,042), non-HDL kolesterolom (β= -0,252, P=0,036), a utvrđena je značajna pozitivna korelacija serumskih koncentracija sST2 s vrijednostima HbA1c (β=0,336, P=0,004). Nije utvrđena značajna povezanost serumskih koncentracija katestatina i sST2 s vrijednostima ITM, a sST2 nije značajno korelirao ni s jednim antropometrijskim parametrom. Suprotno tome, katestatin je značajno negativno korelirao s omjerom struka i bokova (β= -0,237, P=0,026), srčanom frekvencijom kod prijema (β= -0,201, P=0,036) te srčanom frekvencijom u mirovanju (β= -0,242, P=0,030). Nisu utvrđene statistički značajne korelacije serumskih koncentracija katestatina i sST2 s parametrima koagulacije.

Zaključci: Koncentracije oba biljega imaju značajnu povezanost s funkcionalnom težinom simptoma kojom se prezentiraju bolesnici s akutnim pogoršanjem ZS-a, a povišene koncentracije katestatina vjerojatno ukazuju na rezidualno povišenu aktivnost simpatičkog živčanog sustava u ispitanika koji imaju ishemijsku etiologiju ZS-a, dok u navedenom aspektu koncentracije sST2 nemaju diferentnu ulogu. Povišene serumske koncentracije katestatina povezane su s boljom funkcijom i volumenima te dimenzijama lijevog srca, dok se serumske koncentracije sST2 ne čine povezane niti ovisne o sistoličkoj funkciji srca, a zajedno s katestatinom su povezane sa cirkulirajućim biljezima koji imaju ulogu u akutnoj ozljedi miokarda, sustavnoj upali te volumnom opterećenju srca što bi moglo implicirati njihovu posredničku ulogu u složenoj patofiziološkoj kaskadi ZS-a. Konačno, u budućnosti su potrebne nove pretkliničke i translacijske studije koje bi istražile molekularne i signalne interakcije navedenih biljega u patofiziologiji zatajivanja srca.

8. SUMMARY

Background: Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome that is the consequence of the structural and/or functional disorders of the heart which impair adequate filling and/or emptying of blood from the ventricles during the cardiac cycle. Along with established biomarkers that are routinely used in the context of HF, there exists a research interest for new molecular biomarkers that could provide insights in some of the pathophysiological mechanisms that are activated in HF thus opening an avenue toward new treatment modalities and facilitation of prognosis in HF. Such novel biomarkers that are contemporarily being investigated in a context of HF pathophysiology are catestatin (CST), a potent suppressor of adrenergic system and soluble suppressor of tumorigenicity 2 (sST2), a mediator of proinflammatory pathways and adverse ventricular remodeling.

Aims of the study: Principal goals of the current study were to determine a potential difference in serum concentrations of CST and sST2 between patients with ischemic vs. non-ischemic etiology of HF and to determine potential difference in concentrations of these biomarkers among patient subgroups stratified in three clinical phenotypes according to the left-ventricular ejection fraction (LVEF): heart failure with reduced LVEF (HFrEF), midrange LVEF (HFmrEF) and preserved LVEF (HFpEF). Additionally, we examined the relationship of CST and sST2 concentrations and their association with the functional disease severity as assessed by the NYHA classification. Secondary goals were to determine potential associations of CST and sST2 concentrations with relevant echocardiographic, laboratory and anthropometric parameters among enrolled patients.

Participants and Methods: After applying predefined inclusion and exclusion criteria, a total of 90 participants that had signs and symptoms consistent with the acute worsening of HF and were hospitalized at the Clinic for Cardiovascular Diseases of UHC Split from January 2018 until February 2019, were included in the final analysis. All participants have undergone detailed physical examination and history taking along with anthropometric measurements, peripheral blood sampling, 12-lead ECG recording and a standard transthoracic echocardiography examination.

Results: The mean age of participants was 70.3 ± 10.2 years and 52.2% were women. A slightly more than half of participants (56.0%) had non-ishemic etiology of the disease while vast majority (78.9%) were in NYHA III or IV functional class of HF. The relative majority of participants had reduced LVEF (43.4%), followed by the preserved LVEF in 34.4% participants, and a midrange LVEF in 22.2% of participants. A subgroup of participants with ischemic etiology of HF had significantly higher serum CST concentrations compared with a subgroup with non-ischemic etiology of HF (8.94 ± 6.39 *vs.* 4.90 ± 2.74 ng/mL, P=0.001) while both of these groups did not significantly differ in terms of serum sST2 concentrations (41.98 ± 32.16 *vs.* 46.15 ± 38.86 ng/mL, P=0.596). There was no significant difference in serum concentrations of CST among subgroups stratified in three clinical

phenotypes based on the LVEF values (7.74 ± 5.64 ng/mL for HFrEF, 5.75 ± 4.19 ng/mL for HFmrEF, and 5.35 ± 2.77 ng/mL for HFpEF, P=0.143). Similarly, there was no significant difference among these groups in respect to mean sST2 concentrations (47.89 ± 37.74 ng/mL for HFrEF, 34.02 ± 35.89 ng/mL for HFmrEF, and 45.01 ± 32.10 ng/mL for HFpEF, P=0.410). In the multiple linear regression model, adjusted for confounding variables, concentrations of both CST and sST2 exhibited independent and significant positive correlation with the degree of functional disease burden as assessed by the NYHA classification (β=0.491, P<0.001 for CST and β=0.442, P=0.007 for sST2). There was an independent and significant positive correlation of CST concentrations with concentrations of sST2 (β=0.283, P=0.014). CST concentrations were in independent and significant correlation with many echocardiographic parameters while no significant associations were observed between sST2 concentrations and any of the echocardiographic parameter. Furthermore, CST concentrations were in a significant and negative correlation with circulating levels of hs-cTnI (β= -0.221, P=0.030) while concentrations of sST2 were in significant and positive correlation with levels of NT-proBNP (β=0.365, P=0.007) and CRP (β=0.332, P=0.010). Regarding the lipid and glycemic parameters, CST exhibited significant and negative correlation with LDL cholesterol (β= -0.231, P=0.029), non-HDL cholesterol (β= -0.237, P=0.026) and HbA1c (β= -0.235, P=0.027) while sST2 significantly and negatively correlated with total cholesterol (β= -0.246, P=0.042), non-HDL cholesterol (β= -0.252, P=0.036), and had a positive and significant correlation with HbA1c (β=0.336, P=0.004). No significant associations were observed between CST and sST2 in respect to BMI, while sST2 levels did not correlate significantly with any of the anthropometric parameters. CST levels were in significant and negative correlation with waist-to-hip ratio (β= -0.237, P=0.026), admission heart rate (β= -0.201, P=0.036), and resting heart rate (β= -0.242, P=0.030). No significant associations were found between concentrations of CST/sST2 and coagulation parameters.

Conclusions: Both biomarkers have a direct association with the severity of symptoms at patient presentation while elevated serum CST concentrations might implicate high residual activity of the sympathetic nervous system among participants with ischemic etiology of HF, while sST2 concentrations showed no differential role in this regard. Furthermore, higher serum CST concentrations were significantly associated with better function and smaller dimensions and volumes of the left heart locally while sST2 seem to not be dependent on the systolic function of the heart. Both CST and sST2 are differentially associated with circulating biomarkers that reflect acute myocardial injury, systemic inflammation and pressure/volume overload of the heart which may implicate their role in the mediation of pathophysiological cascade in HF. Finally, future basic and translational studies are required in order to elucidate molecular and signal interactions of these two biomarkers in the context of complex HF pathophysiology.

9. POPIS LITERATURE

1. Braunwald E. Heart failure. JACC Heart Fail. 2013;1:1-20.

2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, i sur. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardio. 2013;62:e147-239.

3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, i sur. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18:891-975.

4. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Pina IL, Konstam MA, i sur. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. Circulation. 2005;112:3958-68.

5. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T, i sur. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardio. 2019;73:935-44.

6. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2011;13:18-28.

7. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. Curr Heart Fail Rep. 2017;14:385-92.

8. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? Heart. 2002;87:121-5.

9. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. N Engl J Med. 2004;350:1953-9.

10. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. Circulation. 2005;111:2306-12.

11. Folse R, Braunwald E. Determination of fraction of left ventricular volume ejected per beat and of ventricular end-diastolic and residual volumes. Experimental and clinical observations with a precordial dilution technic. Circulation. 1962;25:674-85.

12. Fonarow GC, Hsu JJ. Left Ventricular Ejection Fraction. What Is “Normal”? JACC Heart Fail. 2016;4:511-3.

13. Savarese G, Vedin O, D'Amario D, Uijl A, Dahlstrom U, Rosano G, i sur. Prevalence and Prognostic Implications of Longitudinal Ejection Fraction Change in Heart Failure. JACC Heart Fail. 2019;7:306-17.

14. Wood PW, Choy JB, Nanda NC, Becher H. Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method. Echocardiography. 2014;31:87-100.

15. Habash-Bseiso DE, Rokey R, Berger CJ, Weier AW, Chyou P-H. Accuracy of noninvasive ejection fraction measurement in a large community-based clinic. Clin Med Res. 2005;3:75-82.

16. Harpaz D, Asman A, Kuperstein R, Boaz M, Chouraqui P. Left ventricular ejection fraction assessment by Tl-201 gated SPECT: a comparison with echocardiography. Clin Cardiol. 2010;33:E56-E62.

17. Pfisterer ME, Battler A, Zaret BL. Range of normal values for left and right ventricular ejection fraction at rest and during exercise assessed by radionuclide angiocardiography. Eur Heart J. 1985;6:647-55.

18. Buccheri S, Costanzo L, Tamburino C, Monte I. Reference Values for Real Time Three-Dimensional Echocardiography-Derived Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction: Review and Meta-Analysis of Currently Available Studies. Echocardiography. 2015;32:1841-50.

19. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, i sur. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. Circulation. 2005;112:3738-44.

20. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, Bourgoun M, Barvik S, Ghali JK, i sur. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. Circulation. 2005;111:3411-9.

21. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, i sur. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2006;27:65-75.

22. Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL, Sacks FM, Arnold JM, Warnica JW, i sur. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study. J Am Coll Cardiol. 2003;42:1446-53.

23. Tsao CW, Lyass A, Larson MG, Cheng S, Lam CS, Aragam JR, i sur. Prognosis of Adults With Borderline Left Ventricular Ejection Fraction. JACC Heart Failure. 2016;4:502-10.

24. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation. 2003;108:977-82.

25. Hobbs FD, Roalfe AK, Davis RC, Davies MK, Hare R. Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES). Eur Heart J. 2007;28:1128-34.

26. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. Eur Heart J. 2016;37:1642-50.

27. Marwick TH. Ejection Fraction Pros and Cons: JACC State-of-the-Art-Review. J Am Coll Cardiol. 2018;72:2360-79.

28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, i sur. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136:e137-e161.

29. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, i sur. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. Circulation. 2016;134:73-90.

30. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. Circ Res. 2019;124:1598-617.

31. Ibrahim NE, Song Y, Cannon CP, Doros G, Russo P, Ponirakis A, i sur. Heart failure with mid-range ejection fraction: characterization of patients from the PINNACLE Registry®. ESC Heart Fail. 2019;6:784-92.

32. Nielsen OW, Valeur N, Sajadieh A, Fabricius-Bjerre A, Carlsen CM, Kober L. Echocardiographic subtypes of heart failure in consecutive hospitalised patients with dyspnoea. Open Heart. 2019;6:e000928.

33. Lopatin Y. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction and How to Treat It. Card Fail Rev. 2018;4:9-13.

34. Webb J, Draper J, Fovargue L, Sieniewicz B, Gould J, Claridge S, i sur. Is heart failure with mid range ejection fraction (HFmrEF) a distinct clinical entity or an overlap group? Int J Cardiol Heart Vasc. 2018;21:1-6.

35. Borovac JA, Novak K, Bozic J, Glavas D. The midrange left ventricular ejection fraction (LVEF) is associated with higher all-cause mortality during the 1-year follow-up compared to preserved LVEF among real-world patients with acute heart failure: a single-center propensity score-matched analysis. Heart Vessels. 2019;34:268-78.

36. Lam CS, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). Eur J Heart Fail. 2014;16:1049-55.

37. Nadar SK, Tariq O. What is Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction? A New Subgroup of Patients with Heart Failure. Card Fail Rev. 2018;4:6-8.

38. Hsu JJ, Ziaeian B, Fonarow GC. Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction: Clinical Implications and Future Directions. JACC Heart Fail. 2017;5:763-71.

39. Florea VG, Rector TS, Anand IS, Cohn JN. Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Clinical Characteristics, Correlates of Recovery, and Survival: Results From the Valsartan Heart Failure Trial. Circ Heart Fail. 2016;9:e003123.

40. Tanabe K, Sakamoto T. Heart failure with recovered ejection fraction. J Echocardiogr. 2019;17:5-9.

41. Basuray A, French B, Ky B, Vorovich E, Olt C, Sweitzer NK, i sur. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. Circulation. 2014;129:2380-7.

42. Merken J, Brunner-La Rocca HP, Weerts J, Verdonschot J, Hazebroek M, Schummers G, i sur. Heart Failure With Recovered Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2018;72:1557-8.

43. Dunlay Shannon M, Roger Véronique L, Weston Susan A, Jiang R, Redfield Margaret M. Longitudinal Changes in Ejection Fraction in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction. Circ Heart Fail. 2012;5:720-6.

44. Senthong V, Kirsop JL, Tang WHW. Clinical Phenotyping of Heart Failure with Biomarkers: Current and Future Perspectives. Curr Heart Fail Rep. 2017;14:106-16.

45. Hedman ÅK, Hage C, Sharma A, Brosnan MJ, Buckbinder L, Gan L-M, i sur. Identification of novel pheno-groups in heart failure with preserved ejection fraction using machine learning. Heart. 2020. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315481.

46. Papadimitriou L, Moore CK, Butler J, Long RC. The Limitations of Symptom-based Heart Failure Management. Card Fail Rev. 2019;5:74-7.

47. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004–2016. BMC Cardiovasc Disord. 2018;18:74.

48. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011;8:30-41.

49. Chamberlain AM, Dunlay SM, Gerber Y, Manemann SM, Jiang R, Weston SA, i sur. Burden and Timing of Hospitalizations in Heart Failure: A Community Study. Mayo Clin Proc. 2017;92:184-92.

50. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, i sur. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. J Am Coll Cardiol. 2014;63:1123-33.

51. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C, i sur. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. Eur J Heart Fail. 2017;19:1095-104.

52. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. Eur J Heart Fail. 2001;3:315-22.

53. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, i sur. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. Eur J Heart Fail. 2016;18:613-25.

54. Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, i sur. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. Am Heart J. 2014;168:721-30.

55. Dharmarajan K, Hsieh AF, Kulkarni VT, Lin Z, Ross JS, Horwitz LI, i sur. Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia: retrospective cohort study. BMJ. 2015;350:h411.

56. Vergaro G, Ghionzoli N, Innocenti L, Taddei C, Giannoni A, Valleggi A, i sur. Noncardiac Versus Cardiac Mortality in Heart Failure With Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction. J Am Heart Assoc. 2019;8:e013441.

57. Pascual-Figal DA, Ferrero-Gregori A, Gomez-Otero I, Vazquez R, Delgado-Jimenez J, Alvarez-Garcia J, i sur. Mid-range left ventricular ejection fraction: Clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2017;240:265-70.

58. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozdz J, i sur. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013;15:808-17.

59. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, i sur. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. Eur Heart J. 2012;34:1404-13.

60. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, i sur. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2014;371:993-1004.

61. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, i sur. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381:1609-20.

62. Parikh KS, Sheng S, Hammill BG, Yancy CW, Fonarow GC, Hernandez AF, i sur. Characteristics of Acute Heart Failure Hospitalizations Based on Presenting Severity. Circ Heart Fail. 2019;12:e005171.

63. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, i sur. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. Eur J Heart Fail. 2010;12:239-48.

64. Joseph SM, Cedars AM, Ewald GA, Geltman EM, Mann DL. Acute decompensated heart failure: contemporary medical management. Texas Heart Inst J. 2009;36:510-20.

65. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, i sur. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J. 2006;27:2725-36.

66. Kociol RD, Hammill BG, Fonarow GC, Klaskala W, Mills RM, Hernandez AF, i sur. Generalizability and longitudinal outcomes of a national heart failure clinical registry: Comparison of Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) and non-ADHERE Medicare beneficiaries. Am Heart J. 2010;160:885-92.

67. Fonarow GC, Yancy CW, Heywood JT. Adherence to heart failure quality-of-care indicators in US hospitals: analysis of the ADHERE Registry. Arch Intern Med. 2005;165:1469-77.

68. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. Card Fail Rev. 2017;3:7-11.

69. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, i sur. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail. 2002;4:531-9.

70. Roger VL. Epidemiology of heart failure. Circ Res. 2013;113:646-59.

71. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wandell P, Mejhert M, Szulkin R, Ljunggren G, i sur. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. Eur J Heart Fail. 2013;15:995-1002.

72. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, i sur. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. Eur Heart J. 1999;20:447-55.

73. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J, Prutz F, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. Clin Res Cardiol. 2015;104:688-96.

74. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, Garcia-Arjona R, i sur. Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. Int J Cardiol. 2011;151:40-5.

75. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, i sur. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. Lancet. 2018;391:572-80.

76. Lourenco C, Saraiva F, Martins H, Baptista R, Costa S, Coelho L, i sur. Ischemic versus non-ischemic cardiomyopathy--are there differences in prognosis? Experience of an advanced heart failure center. Rev Port Cardiol. 2011;30:181-97.

77. Wikstrom G, Blomstrom-Lundqvist C, Andren B, Lonnerholm S, Blomstrom P, Freemantle N, i sur. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. Eur Heart J. 2009;30:782-8.

78. Berkovitch A, Maor E, Sabbag A, Chernomordik F, Elis A, Arbel Y, i sur. Precipitating Factors for Acute Heart Failure Hospitalization and Long-Term Survival. Medicine. 2015;94:e2330.

79. Corbalan R, Bassand J-P, Illingworth L, Ambrosio G, Camm AJ, Fitzmaurice DA, i sur. Analysis of Outcomes in Ischemic vs Nonischemic Cardiomyopathy in Patients With Atrial Fibrillation: A Report From the GARFIELD-AF Registry. JAMA Cardiol. 2019;4:526-48.

80. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlstrom U, Tavazzi L, i sur. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. Eur J Heart Fail. 2014;16:103-11.

81. Lawson CA, Solis-Trapala I, Dahlstrom U, Mamas M, Jaarsma T, Kadam UT, i sur. Comorbidity health pathways in heart failure patients: A sequences-of-regressions analysis using cross-sectional data from 10,575 patients in the Swedish Heart Failure Registry. PLoS Med. 2018;15:e1002540-e.

82. Savarese G, D'Amario D. Sex Differences in Heart Failure. Adv Exp Med Biol. 2018;1065:529-44.

83. Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. Curr Heart Fail Rep. 2013;10:401-10.

84. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017;14:591-602.

85. Lyu S, Yu L, Tan H, Liu S, Liu X, Guo X, i sur. Clinical characteristics and prognosis of heart failure with mid-range ejection fraction: insights from a multi-centre registry study in China. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19:209.

86. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2017;19:1597-605.

87. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, i sur. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2017;19:1574-1585.

88. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, i sur. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2007;50:768-77.

89. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006;355:251-9.

90. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CS, Cowie MR, i sur. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2014;64:2281-93.

91. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2016;13:368-78.

92. Zhao D, Liu J, Xie W, Qi Y. Cardiovascular risk assessment: a global perspective. Nat Rev Cardiol. 2015;12:301-11.

93. van der Wal HH, van Deursen VM, van der Meer P, Voors AA. Comorbidities in Heart Failure. Handb Exp Pharmacol. 2017;243:35-66.

94. Sharma A, Zhao X, Hammill BG, Hernandez AF, Fonarow GC, Felker GM, i sur. Trends in Noncardiovascular Comorbidities Among Patients Hospitalized for Heart Failure: Insights From the Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. Circ Heart Fail. 2018;11:e004646.

95. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, i sur. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. Eur Heart J. 2010;31:1872-80.

96. Schou M, Bosselmann H, Gaborit F, Iversen K, Goetze JP, Soletomas G, i sur. Iron deficiency: Prevalence and relation to cardiovascular biomarkers in heart failure outpatients. Int J Cardiol. 2015;195:143-8.

97. Leto L, Feola M. Cognitive impairment in heart failure patients. J Geriatr Cardiol. 2014;11:316-28.

98. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and Heart Failure: Focus on the Obesity Paradox. Mayo Clin Proc. 2017;92:266-79.

99. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. Am J Cardiol. 2003;91:2d-8d.

100. Eapen ZJ, Greiner MA, Fonarow GC, Yuan Z, Mills RM, Hernandez AF, i sur. Associations between atrial fibrillation and early outcomes of patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. Am Heart J. 2014;167:369-75.e2.

101. Khazanie P, Liang L, Qualls LG, Curtis LH, Fonarow GC, Hammill BG, i sur. Outcomes of medicare beneficiaries with heart failure and atrial fibrillation. JACC Heart Fail. 2014;2:41-8.

102. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, i sur. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1997-2004.

103. Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Yokota T, Takeshita A, Yokoshiki H, i sur. Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). Circ J. 2009;73:1901-8.

104. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, i sur. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2012;59:998-1005.

105. Ergatoudes C, Schaufelberger M, Andersson B, Pivodic A, Dahlström U, Fu M. Non-cardiac comorbidities and mortality in patients with heart failure with reduced vs. preserved ejection fraction: a study using the Swedish Heart Failure Registry. Clin Res Cardiol. 2019;108:1025-33.

106. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, i sur. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. Arch Intern Med. 2008;168:847-54.

107. Opasich C, Rapezzi C, Lucci D, Gorini M, Pozzar F, Zanelli E, i sur. Precipitating factors and decision-making processes of short-term worsening heart failure despite "optimal" treatment (from the IN-CHF Registry). Am J Cardiol. 2001;88:382-7.

108. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, i sur. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2016;4:464-72.

109. Arrigo M, Gayat E, Parenica J, Ishihara S, Zhang J, Choi D-J, i sur. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. Eur J Heart Fail. 2017;19:201-8.

110. Diaz A, Ciocchini C, Esperatti M, Becerra A, Mainardi S, Farah A. Precipitating factors leading to decompensation of chronic heart failure in the elderly patient in South-American community hospital. J Geriatr Cardiol. 2011;8:12-4.

111. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, i sur. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. The CHAMP-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2018;72:351-66.

112. Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile MR, Rouleau J, Swedberg K, i sur. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. Eur Heart J. 2016;18:1228-34.

113. Federmann M, Hess OM. Differentiation between systolic and diastolic dysfunction. Eur Heart J. 1994;15:2-6.

114. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, i sur. Heart failure with reduced ejection fraction. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17058.

115. de Zwaan C, Daemen MJAP, Hermens WT. Mechanisms of cell death in acute myocardial infarction: pathophysiological implications for treatment. Neth Heart J. 2001;9:30-44.

116. Sutton Martin GSJ, Sharpe N. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction. Circulation. 2000;101:2981-8.

117. Leoni G, Soehnlein O. (Re) Solving Repair After Myocardial Infarction. Front Pharmacol. 2018;9:1342.

118. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, i sur. Heart failure with reduced ejection fraction. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17058.

119. Friedberg MK, Redington AN. Right versus left ventricular failure: differences, similarities, and interactions. Circulation. 2014;129:1033-44.

120. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. J Am Heart Assoc 2019;8:e011991.

121. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. Circulation. 2002;105:1503-8.

122. Sanderson JE. Diastolic heart failure and the extracellular matrix. Int J Cardiol. 1997;62:S19-21.

123. Chaturvedi RR, Herron T, Simmons R, Shore D, Kumar P, Sethia B, i sur. Passive stiffness of myocardium from congenital heart disease and implications for diastole. Circulation. 2010;121:979-88.

124. van der Velden J. Diastolic myofilament dysfunction in the failing human heart. Pflugers Arch. 2011;462:155-63.

125. Shenasa M, Shenasa H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. Int J Cardiol. 2017;237:60-3.

126. Smiseth OA. Pulmonary veins: an important side window into ventricular function. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16:1189-90.

127. Sanfilippo F, Santonocito C, Burgio G, Arcadipane A. The importance of diastolic dysfunction in the development of weaning-induced pulmonary oedema. Critical Care. 2017;21:29.

128. Melenovsky V, Hwang S-J, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2014;35:3452-62.

129. Raina A, Meeran T. Right Ventricular Dysfunction and Its Contribution to Morbidity and Mortality in Left Ventricular Heart Failure. Curr Heart Fail Rep. 2018;15:94-105.

130. Zaputović L, Zaninović Jurjević T, Ružić A. Klinička slika zatajivanja srca. Medix. 2014;20:90-4.

131. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, i sur. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. JACC Heart Fail. 2014;2:24-31.

132. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13:245.

133. D'Amario D, Migliaro S, Borovac JA, Restivo A, Vergallo R, Galli M, i sur. Microvascular Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Front Physiol. 2019;10:1347.

134. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2014;11:507-15.

135. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013;62:263-71.

136. Piera-Velazquez S, Li Z, Jimenez SA. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders. Am J Pathol. 2011;179:1074-80.

137. Kovacic JC, Mercader N, Torres M, Boehm M, Fuster V. Epithelial-to-mesenchymal and endothelial-to-mesenchymal transition: from cardiovascular development to disease. Circulation. 2012;125:1795-808.

138. Piera-Velazquez S, Mendoza FA, Jimenez SA. Endothelial to Mesenchymal Transition (EndoMT) in the Pathogenesis of Human Fibrotic Diseases. J Clin Med. 2016;5:E45.

139. Pardali E, Sanchez-Duffhues G, Gomez-Puerto MC, Ten Dijke P. TGF-β-Induced Endothelial-Mesenchymal Transition in Fibrotic Diseases. Int J Mol Sci. 2017;18:2157.

140. Brum PC, Rolim NP, Bacurau AV, Medeiros A. Neurohumoral activation in heart failure: the role of adrenergic receptors. An Acad Bras Cienc. 2006;78:485-503.

141. Cobb M. Pathophysiology of heart failure. In Practice. 2012;34:2.

142. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. J Am Coll Cardiol. 2009;54:1747-62.

143. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, i sur. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). Eur J Heart Fail. 2003;5:659-67.

144. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. J Am Coll Cardiol. 2009;54:375-85.

145. Zhang DY, Anderson AS. The sympathetic nervous system and heart failure. Cardiol Clin. 2014;32:33-45.

146. Orsborne C, Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG. The renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure for the non-specialist: the past, the present and the future. Postgrad Med J. 2017;93:29-37.

147. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. Cardiol Clin. 2014;32:21-32.

148. Schweda F, Friis U, Wagner C, Skott O, Kurtz A. Renin Release. Physiology. 2007;22:310-9.

149. Rachwan RJ, Butler J, Collins SP, Cotter G, Davison BA, Senger S, i sur. Is plasma renin activity associated with worse outcomes in acute heart failure? A secondary analysis from the BLAST-AHF trial. Eur J Heart Fail. 2019;21:1561-70.

150. Nehme A, Zouein FA, Zayeri ZD, Zibara K. An Update on the Tissue Renin Angiotensin System and Its Role in Physiology and Pathology. J Cardiovasc Dev Dis. 2019;6:E14.

151. Yoshimura M, Nakamura S, Ito T, Nakayama M, Harada E, Mizuno Y, i sur. Expression of Aldosterone Synthase Gene in Failing Human Heart: Quantitative Analysis Using Modified Real-Time Polymerase Chain Reaction. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:3936-40.

152. Satoh M, Nakamura M, Saitoh H, Satoh H, Akatsu T, Iwasaka J, i sur. Aldosterone synthase (CYP11B2) expression and myocardial fibrosis in the failing human heart. Clin Sci (Lond). 2002;102:381-6.

153. Goldsmith SR. The role of vasopressin in congestive heart failure. Cleve Clin J Med. 2006;73:S19-23.

154. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol. 2007;50:2357-68.

155. Brunner-La Rocca H-P, Sanders-van Wijk S. Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure. Card Fail Rev. 2019;5:44-9.

156. Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, Frampton CM, Nicholls MG, Richards AM. Combined inhibition of angiotensin II and endothelin suppresses the brain natriuretic peptide response to developing heart failure. Clin Sci (Lond). 2004;106:569-76.

157. Schulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst F, Hock D, Pipkorn R, Forssmann WG. Isolation and structural analysis of "urodilatin", a new peptide of the cardiodilatin-(ANP)-family, extracted from human urine. Klin Wochenschr. 1988;66:752-9.

158. Forssmann W, Meyer M, Forssmann K. The renal urodilatin system: clinical implications. Cardiovasc Res. 2001;51:450-62.

159. Lumsden NG, Khambata RS, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. Curr Pharm Des. 2010;16:4080-8.

160. Chen HH, Burnett JC, Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. Journal of cardiovascular pharmacology. 1998;32:S22-8.

161. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;287:1531-40.

162. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, i sur. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011;365:32-43.

163. Jhund PS, McMurray JJV. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. Heart. 2016;102:1342-7.

164. Richards AM, Wittert GA, Espiner EA, Yandle TG, Ikram H, Frampton C. Effect of inhibition of endopeptidase 24.11 on responses to angiotensin II in human volunteers. Circ Res. 1992;71:1501-7.

165. Dalzell JR, Seed A, Berry C, Whelan CJ, Petrie MC, Padmanabhan N, i sur. Effects of neutral endopeptidase (neprilysin) inhibition on the response to other vasoactive peptides in small human resistance arteries: studies with thiorphan and omapatrilat. Cardiovasc Ther. 2014;32:13-8.

166. Esser N, Barrow BM, Choung E, Shen NJ, Zraika S. Neprilysin inhibition in mouse islets enhances insulin secretion in a GLP-1 receptor dependent manner. Islets. 2018;10:175-80.

167. Jordan J, Stinkens R, Jax T, Engeli S, Blaak EE, May M, i sur. Improved Insulin Sensitivity With Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Individuals With Obesity and Hypertension. Clin Pharmacol Ther. 2017;101:254-63.

168. Knecht M, Pagel I, Langenickel T, Philipp S, Scheuermann-Freestone M, Willnow T, i sur. Increased expression of renal neutral endopeptidase in severe heart failure. Life Sci. 2002;71:2701-12.

169. Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. FEBS J. 2011;278:1808-17.

170. Bevan EG, Connell JM, Doyle J, Carmichael HA, Davies DL, Lorimer AR, i sur. Candoxatril, a neutral endopeptidase inhibitor: efficacy and tolerability in essential hypertension. J Hypertens. 1992;10:607-13.

171. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, i sur. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation. 2002;106:920-6.

172. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, i sur. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). J Clin Pharmacol. 2010;50:401-14.

173. Hegde LG, Yu C, Renner T, Thibodeaux H, Armstrong SR, Park T, i sur. Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal plasma extravasation in the rat. J Cardiovasc Pharmacol. 2011;57:495-504.

174. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, i sur. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). Eur J Heart Fail. 2013;15:1062-73.

175. Roh J, Houstis N, Rosenzweig A. Why Don't We Have Proven Treatments for HFpEF? Circ Res. 2017;120:1243-5.

176. Núñez J, Núñez E, Barallat J, Bodí V, Miñana G, Pastor MC, i sur. Serum Neprilysin and Recurrent Admissions in Patients With Heart Failure. J Am Heart ASsoc. 2017;6:e005712.

177. Bayes-Genis A, Barallat J, Galan A, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, i sur. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients. J Am Coll Cardiol. 2015;65:657-65.

178. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, Killian JM, Roger VL. Tumor necrosis factor-alpha and mortality in heart failure: a community study. Circulation. 2008;118:625-31.

179. Schumacher SM, Naga Prasad SV. Tumor Necrosis Factor-α in Heart Failure: an Updated Review. Curr Cardiol Rep. 2018;20:117.

180. Besler C, Lang D, Urban D, Rommel K-P, von Roeder M, Fengler K, i sur. Plasma and Cardiac Galectin-3 in Patients With Heart Failure Reflects Both Inflammation and Fibrosis. Circ Heart Fail. 2017;10:e003804.

181. Suthahar N, Meijers WC, Sillje HHW, Ho JE, Liu FT, de Boer RA. Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update. Theranostics. 2018;8:593-609.

182. Voors AA, Kremer D, Geven C, Ter Maaten JM, Struck J, Bergmann A, i sur. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. Eur J Heart Fail. 2019;21:163-71.

183. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, Borowski A, Tang WH. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. J Card Fail. 2010;16:49-54.

184. Zolk O, Böhm M. The role of the cardiac endothelin system in heart failure. Nephrol Dial Transplant. 2000;15:758-60.

185. Pacher R, Bergler-Klein J, Globits S, Teufelsbauer H, Schuller M, Krauter A, i sur. Plasma big endothelin-1 concentrations in congestive heart failure patients with or without systemic hypertension. Am J Cardiol. 1993;71:1293-9.

186. Carnicer R, Crabtree MJ, Sivakumaran V, Casadei B, Kass DA. Nitric oxide synthases in heart failure. Antioxid Redox Signal. 2013;18:1078-99.

187. Jones SP, Greer JJM, van Haperen R, Duncker DJ, de Crom R, Lefer DJ. Endothelial nitric oxide synthase overexpression attenuates congestive heart failure in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:4891-6.

188. Nadar SK, Shaikh MM. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. Card Fail Rev. 2019;5:50-6.

189. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, i sur. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. BMJ. 2015;350:h910.

190. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, i sur. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med. 2018;380:539-48.

191. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, i sur. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet. 2003;362:772-6.

192. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;345:1667-75.

193. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, i sur. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376:875-85.

194. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, i sur. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1938-45.

195. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336:525-33.

196. Shubrook JH, Bokaie BB, Adkins SE. Empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. Drug Des Devel Ther. 2015;9:5793-803.

197. Tamargo J. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Potential Mechanisms of Action, Adverse Effects and Future Developments. Eur Cardiol. 2019;14:23-32.

198. Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of the clinical evidence. Diabetes Metab. 2014;40:S4-S11.

199. García-Ropero Á, Vargas-Delgado PA, Santos-Gallego GC, Badimon JJ. Inhibition of Sodium Glucose Cotransporters Improves Cardiac Performance. Int J Mol Sci. 2019;20:E3289.

200. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, i sur. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-28.

201. Lam CSP, Chandramouli C, Ahooja V, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. J Am Heart Assoc. 2019;8:e013389.

202. Yurista SR, Silljé HHW, Rienstra M, de Boer RA, Westenbrink BD. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition as a mitochondrial therapy for atrial fibrillation in patients with diabetes? Cardiovasc Diabetol. 2020;19:5.

203. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, i sur. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2018;380:347-57.

204. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, i sur. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377:644-57.

205. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, i sur. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008.

206. Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion. Cardiovasc Diabetol. 2019;18:129.

207. Ibrahim NE, Januzzi JL. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. Circ Res. 2018;123:614-29.

208. Mahata SK, O'Connor DT, Mahata M, Yoo SH, Taupenot L, Wu H, i sur. Novel autocrine feedback control of catecholamine release. A discrete chromogranin a fragment is a noncompetitive nicotinic cholinergic antagonist. J Clin Invest. 1997;100:1623-33.

209. Gaede AH, Pilowsky PM. Catestatin, a chromogranin A-derived peptide, is sympathoinhibitory and attenuates sympathetic barosensitivity and the chemoreflex in rat CVLM. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2012;302:R365-72.

210. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. N Engl J Med. 2003;348:1134-49.

211. Helle KB, Corti A, Metz-Boutigue MH, Tota B. The endocrine role for chromogranin A: a prohormone for peptides with regulatory properties. Cell Mol Life Sci. 2007;64:2863-86.

212. Troger J, Theurl M, Kirchmair R, Pasqua T, Tota B, Angelone T, i sur. Granin-derived peptides. Prog Neurobiol. 2017;154:37-61.

213. Stridsberg M, Husebye ES. Chromogranin A and chromogranin B are sensitive circulating markers for phaeochromocytoma. Eur J Endocrinol. 1997;136:67-73.

214. O'Connor DT, Deftos LJ. Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. N Engl J Med. 1986;314:1145-51.

215. Nikou GC, Lygidakis NJ, Toubanakis C, Pavlatos S, Tseleni-Balafouta S, Giannatou E, i sur. Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in a series of 101 patients: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues. Hepatogastroenterology. 2005;52:731-41.

216. Conlon JM. Granin-derived peptides as diagnostic and prognostic markers for endocrine tumors. Regul Pept. 2010;165:5-11.

217. Prommegger R, Ensinger C, Adlassnig C, Vaingankar S, Mahata SK, Marksteiner J, i sur. Catestatin--a novel neuropeptide in carcinoid tumors of the appendix. Anticancer Res. 2004;24:311-6.

218. Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, Opasich C, Volterrani M, Colombo B, i sur. Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality. Eur Heart J. 2002;23:967-74.

219. Omland T, Dickstein K, Syversen U. Association between plasma chromogranin A concentration and long-term mortality after myocardial infarction. Am J Med. 2003;114:25-30.

220. Estensen ME, Hognestad A, Syversen U, Squire I, Ng L, Kjekshus J, i sur. Prognostic value of plasma chromogranin A levels in patients with complicated myocardial infarction. Am Heart J. 2006;152:927.e1-6.

221. Pieroni M, Corti A, Tota B, Curnis F, Angelone T, Colombo B, i sur. Myocardial production of chromogranin A in human heart: a new regulatory peptide of cardiac function. Eur Heart J. 2007;28:1117-27.

222. Scholz KH, Maier SKG, Maier LS, Lengenfelder B, Jacobshagen C, Jung J, i sur. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. Eur Heart J. 2018;39:1065-74.

223. Dieplinger B, Gegenhuber A, Struck J, Poelz W, Langsteger W, Haltmayer M, i sur. Chromogranin A and C-terminal endothelin-1 precursor fragment add independent prognostic information to amino-terminal proBNP in patients with acute destabilized heart failure. Clin Chim Acta. 2009;400:91-6.

224. Mahata SK, Mahata M, Fung MM, O'Connor DT. Catestatin: a multifunctional peptide from chromogranin A. Regul Pept. 2010;162:33-43.

225. Mahapatra NR, Mahata M, Mahata SK, O'Connor DT. The chromogranin A fragment catestatin: specificity, potency and mechanism to inhibit exocytotic secretion of multiple catecholamine storage vesicle co-transmitters. J Hypertens. 2006;24:895-904.

226. Fung MM, Salem RM, Mehtani P, Thomas B, Lu CF, Perez B, i sur. Direct vasoactive effects of the chromogranin A (CHGA) peptide catestatin in humans in vivo. Clin Exp Hypertens. 2010;32:278-87.

227. Mahata SK, Kiranmayi M, Mahapatra NR. Catestatin: A Master Regulator of Cardiovascular Functions. Curr Med Chem. 2018;25:1352-74.

228. Kruger PG, Mahata SK, Helle KB. Catestatin (CgA344-364) stimulates rat mast cell release of histamine in a manner comparable to mastoparan and other cationic charged neuropeptides. Regul Pept. 2003;114:29-35.

229. Kiranmayi M, Chirasani VR, Allu PK, Subramanian L, Martelli EE, Sahu BS, i sur. Catestatin Gly364Ser Variant Alters Systemic Blood Pressure and the Risk for Hypertension in Human Populations via Endothelial Nitric Oxide Pathway. Hypertension. 2016;68:334-47.

230. Egger M, Beer AG, Theurl M, Schgoer W, Hotter B, Tatarczyk T, i sur. Monocyte migration: a novel effect and signaling pathways of catestatin. Eur J Pharmacol. 2008;598:104-11.

231. Guo X, Zhou C, Sun N. The neuropeptide catestatin promotes vascular smooth muscle cell proliferation through the Ca2+-calcineurin-NFAT signaling pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2011;407:807-12.

232. Theurl M, Schgoer W, Albrecht K, Jeschke J, Egger M, Beer AG, i sur. The neuropeptide catestatin acts as a novel angiogenic cytokine via a basic fibroblast growth factor-dependent mechanism. Circ Res. 2010;107:1326-35.

233. Radek KA, Lopez-Garcia B, Hupe M, Niesman IR, Elias PM, Taupenot L, i sur. The neuroendocrine peptide catestatin is a cutaneous antimicrobial and induced in the skin after injury. J Invest Dermatol. 2008;128:1525-34.

234. Bassino E, Fornero S, Gallo MP, Ramella R, Mahata SK, Tota B, i sur. A novel catestatin-induced antiadrenergic mechanism triggered by the endothelial PI3K-eNOS pathway in the myocardium. Cardiovasc Res. 2011;91:617-24.

235. Imbrogno S, Garofalo F, Cerra MC, Mahata SK, Tota B. The catecholamine release-inhibitory peptide catestatin (chromogranin A344-363) modulates myocardial function in fish. J Exp Biol. 2010;213:3636-43.

236. Bassino E, Fornero S, Gallo MP, Gallina C, Femmino S, Levi R, i sur. Catestatin exerts direct protective effects on rat cardiomyocytes undergoing ischemia/reperfusion by stimulating PI3K-Akt-GSK3beta pathway and preserving mitochondrial membrane potential. PloS One. 2015;10:e0119790.

237. Liao F, Zheng Y, Cai J, Fan J, Wang J, Yang J, i sur. Catestatin attenuates endoplasmic reticulum induced cell apoptosis by activation type 2 muscarinic acetylcholine receptor in cardiac ischemia/reperfusion. Sci Rep. 2015;5:16590.

238. Penna C, Alloatti G, Gallo MP, Cerra MC, Levi R, Tullio F, i sur. Catestatin improves post-ischemic left ventricular function and decreases ischemia/reperfusion injury in heart. Cell Mol Neurobiol. 2010;30:1171-9.

239. Rao F, Wen G, Gayen JR, Das M, Vaingankar SM, Rana BK, i sur. Catecholamine release-inhibitory peptide catestatin (chromogranin A(352-372)): naturally occurring amino acid variant Gly364Ser causes profound changes in human autonomic activity and alters risk for hypertension. Circulation. 2007;115:2271-81.

240. Alam MJ, Gupta R, Mahapatra NR, Goswami SK. Catestatin reverses the hypertrophic effects of norepinephrine in H9c2 cardiac myoblasts by modulating the adrenergic signaling. Mol Cell Biochem. 2020;464:205-19.

241. Angelone T, Quintieri AM, Pasqua T, Gentile S, Tota B, Mahata SK, Cerra MC. Phosphodiesterase type-2 and NO-dependent S-nitrosylation mediate the cardioinhibition of the antihypertensive catestatin. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012;302:H431-42.

242. Chu SY, Peng F, Wang J, Liu L, Meng L, Zhao J, i sur. Catestatin in defense of oxidative-stress-induced apoptosis: A novel mechanism by activating the beta2 adrenergic receptor and PKB/Akt pathway in ischemic-reperfused myocardium. Peptides. 2020;123:170200.

243. Zhu D, Xie H, Wang X, Liang Y, Yu H, Gao W. Correlation of plasma catestatin level and the prognosis of patients with acute myocardial infarction. PloS One. 2015;10:e0122993.

244. Zhu D, Xie H, Wang X, Liang Y, Yu H, Gao W. Catestatin-A Novel Predictor of Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. Sci Rep. 2017;7:44168.

245. Wang X, Xu S, Liang Y, Zhu D, Mi L, Wang G, i sur. Dramatic changes in catestatin are associated with hemodynamics in acute myocardial infarction. Biomarkers. 2011;16:372-7.

246. Borovac JA, Dogas Z, Supe-Domic D, Galic T, Bozic J. Catestatin serum levels are increased in male patients with obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2019;23:473-81.

247. Kojima M, Ozawa N, Mori Y, Takahashi Y, Watanabe-Kominato K, Shirai R, i sur. Catestatin Prevents Macrophage-Driven Atherosclerosis but Not Arterial Injury-Induced Neointimal Hyperplasia. Thromb Haemost. 2018;118:182-94.

248. Xu W, Yu H, Wu H, Li S, Chen B, Gao W. Plasma Catestatin in Patients with Acute Coronary Syndrome. Cardiology. 2017;136:164-9.

249. Chen H, Liu D, Ge L, Wang T, Ma Z, Han Y, i sur. Catestatin prevents endothelial inflammation and promotes thrombus resolution in acute pulmonary embolism in mice. Biosci Rep. 2019;39:BSR20192236.

250. Chen Y, Wang X, Yang C, Su X, Yang W, Dai Y, i sur. Decreased circulating catestatin levels are associated with coronary artery disease: The emerging anti-inflammatory role. Atherosclerosis. 2019;281:78-88.

251. Eissa N, Hussein H, Mesgna R, Bonin S, Hendy GN, Metz-Boutigue MH, i sur. Catestatin Regulates Epithelial Cell Dynamics to Improve Intestinal Inflammation. Vaccines. 2018;6:E67.

252. Rabbi MF, Eissa N, Munyaka PM, Kermarrec L, Elgazzar O, Khafipour E, i sur. Reactivation of Intestinal Inflammation Is Suppressed by Catestatin in a Murine Model of Colitis via M1 Macrophages and Not the Gut Microbiota. Front Immunol. 2017;8:985.

253. Liu L, Ding W, Li R, Ye X, Zhao J, Jiang J, i sur. Plasma levels and diagnostic value of catestatin in patients with heart failure. Peptides. 2013;46:20-5.

254. Zhu D, Wang F, Yu H, Mi L, Gao W. Catestatin is useful in detecting patients with stage B heart failure. Biomarkers. 2011;16:691-7.

255. Peng F, Chu S, Ding W, Liu L, Zhao J, Cui X, i sur. The predictive value of plasma catestatin for all-cause and cardiac deaths in chronic heart failure patients. Peptides. 2016;86:112-7.

256. Ottesen AH, Carlson CR, Louch WE, Dahl MB, Sandbu RA, Johansen RF, i sur. Glycosylated Chromogranin A in Heart Failure: Implications for Processing and Cardiomyocyte Calcium Homeostasis. Circ Heart Fail. 2017;10:e003675.

257. McCarthy CP, Januzzi JL, Jr. Soluble ST2 in Heart Failure. Heart Fail Clin. 2018;14:41-8.

258. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. FEBS Lett. 1989;258:301-4.

259. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, i sur. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. Circulation. 2002;106:2961-6.

260. Iwahana H, Yanagisawa K, Ito-Kosaka A, Kuroiwa K, Tago K, Komatsu N, i sur. Different promoter usage and multiple transcription initiation sites of the interleukin-1 receptor-related human ST2 gene in UT-7 and TM12 cells. Eur J Biochem. 1999;264:397-406.

261. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. Am J Cardiol. 2015;115:3b-7b.

262. Palmer G, Gabay C. Interleukin-33 biology with potential insights into human diseases. Nat Rev Rheumatol. 2011;7:321-9.

263. Kuchler AM, Pollheimer J, Balogh J, Sponheim J, Manley L, Sorensen DR, i sur. Nuclear interleukin-33 is generally expressed in resting endothelium but rapidly lost upon angiogenic or proinflammatory activation. Am J Pathol. 2008;173:1229-42.

264. Moussion C, Ortega N, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? PloS One. 2008;3:e3331.

265. Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, Padoan L, Iacoviello M, Sinagra G, i sur. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meat on the Bone. J Clin Med. 2019;8:E270.

266. Martin NT, Martin MU. Interleukin 33 is a guardian of barriers and a local alarmin. Nat Immunol. 2016;17:122-31.

267. Haraldsen G, Balogh J, Pollheimer J, Sponheim J, Kuchler AM. Interleukin-33 - cytokine of dual function or novel alarmin? Trends Immunol. 2009;30:227-33.

268. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. Nat Rev Drug Discov. 2008;7:827-40.

269. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, i sur. 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;23:479-90.

270. Zhu J, Carver W. Effects of interleukin-33 on cardiac fibroblast gene expression and activity. Cytokine. 2012;58:368-79.

271. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. J Clin Invest. 2007;117:1538-49.

272. Seki K, Sanada S, Kudinova AY, Steinhauser ML, Handa V, Gannon J, i sur. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. Circ Heart Fail. 2009;2:684-91.

273. Mildner M, Storka A, Lichtenauer M, Mlitz V, Ghannadan M, Hoetzenecker K, i sur. Primary sources and immunological prerequisites for sST2 secretion in humans. Cardiovasc Res. 2010;87:769-77.

274. Pascual-Figal Domingo A, Pérez-Martínez Maria T, Asensio-Lopez Maria C, Sanchez-Más J, García-García Maria E, Martinez Carlos M, i sur. Pulmonary Production of Soluble ST2 in Heart Failure. Circ Heart Fail. 2018;11:e005488.

275. Demyanets S, Kaun C, Pentz R, Krychtiuk KA, Rauscher S, Pfaffenberger S, i sur. 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.

276. Bartunek J, Delrue L, Van Durme F, Muller O, Casselman F, De Wiest B, i sur. Nonmyocardial Production of ST2 Protein in Human Hypertrophy and Failure Is Related to Diastolic Load. J Am Coll Cardiol. 2008;52:2166-74.

277. Takezako N, Hayakawa M, Hayakawa H, Aoki S, Yanagisawa K, Endo H, i sur. ST2 suppresses IL-6 production via the inhibition of IκB degradation induced by the LPS signal in THP-1 cells. Biochem Biophys Res Commun 2006;341:425-32.

278. Sweet MJ, Leung BP, Kang D, Sogaard M, Schulz K, Trajkovic V, i sur. A Novel Pathway Regulating Lipopolysaccharide-Induced Shock by ST2/T1 Via Inhibition of Toll-Like Receptor 4 Expression. J Immunol. 2001;166:6633-9.

279. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases. Front Immunol. 2017;8:475.

280. Chen WY, Tsai TH, Yang JL, Li LC. Therapeutic Strategies for Targeting IL-33/ST2 Signalling for the Treatment of Inflammatory Diseases. Cell Physiol Biochem. 2018;49:349-58.

281. Allegra A, Innao V, Tartarisco G, Pioggia G, Casciaro M, Musolino C, i sur. The ST2/Interleukin-33 Axis in Hematologic Malignancies: The IL-33 Paradox. Int J Mol Sci. 2019;20:E5226.

282. Hoogerwerf JJ, Leendertse M, Wieland CW, de Vos AF, de Boer JD, Florquin S, i sur. Loss of suppression of tumorigenicity 2 (ST2) gene reverses sepsis-induced inhibition of lung host defense in mice. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:932-40.

283. Ghali R, Altara R, Louch WE, Cataliotti A, Mallat Z, Kaplan A, i sur. IL-33 (Interleukin 33)/sST2 Axis in Hypertension and Heart Failure. Hypertension. 2018;72:818-28.

284. Tseng CCS, Huibers MMH, van Kuik J, de Weger RA, Vink A, de Jonge N. The Interleukin-33/ST2 Pathway Is Expressed in the Failing Human Heart and Associated with Pro-fibrotic Remodeling of the Myocardium. J Cardiovasc Transl Res. 2018;11:15-21.

285. Kotsiou OS, Gourgoulianis KI, Zarogiannis SG. IL-33/ST2 Axis in Organ Fibrosis. Front Immunol. 2018;9:2432.

286. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. Circ Heart Fail. 2009;2:311-9.

287. Wojtczak-Soska K, Pietrucha T, Sakowicz A, Lelonek M. Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors. Arch Med Sci. 2013;9:21-6.

288. Kim MS, Jeong TD, Han SB, Min WK, Kim JJ. Role of Soluble ST2 as a Prognostic Marker in Patients with Acute Heart Failure and Renal Insufficiency. J Korean Med Sci. 2015;30:569-75.

289. Bayes-Genis A, Zamora E, de Antonio M, Galan A, Vila J, Urrutia A, i sur. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure. J Card Fail. 2013;19:768-75.

290. 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;52:1458-65.

291. Manzano-Fernandez S, Mueller T, Pascual-Figal D, Truong QA, Januzzi JL. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. Am J Cardiol. 2011;107:259-67.

292. Maisel AS, Richards AM, Pascual-Figal D, Mueller C. Serial ST2 testing in hospitalized patients with acute heart failure. Am J Cardiol. 2015;115:32b-7b.

293. Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, Poelz W, Pacher R, Haltmayer M. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. Clin Chem. 2008;54:752-6.

294. Aimo A, Januzzi Jr JL, Vergaro G, Richards AM, Lam CSP, Latini R, i sur. Circulating levels and prognostic value of soluble ST2 in heart failure are less influenced by age than N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T. Eur J Heart Fail. 2020. doi: 10.1002/ejhf.1701.

295. Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL, i sur. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. JACC Heart Fail. 2017;5:280-6.

296. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, Bayes-Genis A, Pascual Figal DA, de Boer RA, i sur. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. JACC Heart Fail. 2017;5:287-96.

297. Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Januzzi JL, Maisel A, Casas T, Valdes Chavarri M, i sur. Soluble ST2 monitoring provides additional risk stratification for outpatients with decompensated heart failure. Rev Esp Cardiol. 2010;63:1171-8.

298. Dalal JJ, Digrajkar A, Das B, Bansal M, Toomu A, Maisel AS. ST2 elevation in heart failure, predictive of a high early mortality. Indian Heart J. 2018;70:822-7.

299. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, Bayes-Genis A, Lupon J, Latini R, i sur. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. J Am Coll Cardiol. 2018;72:2309-20.

300. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, Penafiel J, Galan A, Barallat J, i sur. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. J Am Coll Cardiol. 2014;63:158-66.

301. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, i sur. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. Circ Heart Fail. 2011;4:180-7.

302. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola VP, i sur. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. Int J Cardiol. 2013;168:2186-94.

303. Najjar E, Faxén UL, Hage C, Donal E, Daubert J-C, Linde C, i sur. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. Scand Cardiovasc J. 2019;53:21-7.

304. Zhang R, Zhang Y, Zhang J, An T, Huang Y, Guo X, i sur. The Prognostic Value of Plasma Soluble ST2 in Hospitalized Chinese Patients with Heart Failure. PloS One. 2014;9:e110976.

305. Bahuleyan CG, Alummoottil GK, Abdullakutty J, Lordson AJ, Babu S, Krishnakumar VV, i sur. Prognostic value of soluble ST2 biomarker in heart failure patients with reduced ejection fraction – A multicenter study. Indian Heart J. 2018;70:S79-S84.

306. Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. Arq Bras Cardiol. 2016;106:145-52.

307. Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, Parks KA, Januzzi JL, Jr. Soluble Concentrations of the Interleukin Receptor Family Member ST2 and [beta]-Blocker Therapy in Chronic Heart Failure. Circ Heart Fail. 2013;6:1206-13.

308. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Snider J, Cohn JN. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. Circ Heart Fail. 2014;7:418-26.

309. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med. 1971;285:1441-6.

310. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, i sur. 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;27:330-7.

311. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, i sur. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. Am J Cardiol. 2005;95:948-54.

312. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD, i sur. N-Terminal Pro–B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department. The ICON-RELOADED Study. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1191-200.

313. Savarese G, Orsini N, Hage C, Dahlstrom U, Vedin O, Rosano GMC, i sur. Associations With and Prognostic and Discriminatory Role of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Versus Mid-range Versus Reduced Ejection Fraction. J Card Fail. 2018;24:365-74.

314. Younis A, Mulla W, Goldkorn R, Klempfner R, Peled Y, Arad M, i sur. Differences in Mortality of New-Onset (De-Novo) Acute Heart Failure Versus Acute Decompensated Chronic Heart Failure. Am J Cardiol. 2019;124:554-9.

315. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2015;68:245-8.

316. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. Am Heart J. 2006;151:444-50.

317. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104.

318. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, i sur. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150:604-12.

319. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2015;38(Supplement 1):S8-S16.

320. Surawicz B, Childers R, Deal Barbara J, Gettes Leonard S. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. Circulation. 2009;119:e235-e40.

321. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med. 1987;317(17):1098.

322. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, i sur. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16:233-70.

323. Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. Circulation. 1979;60:760-6.

324. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, i sur. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. J Am Soc Echocardiogr. 2004;17:1086-119.

325. Susilovic-Grabovac Z, Obad A, Duplancic D, Banic I, Brusoni D, Agostoni P, i sur. 2D speckle tracking echocardiography of the right ventricle free wall in SCUBA divers after single open sea dive. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2018;45:234-40.

326. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, i sur. 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.

327. Prihadi EA, van der Bijl P, Dietz M, Abou R, Vollema EM, Marsan NA, i sur. Prognostic Implications of Right Ventricular Free Wall Longitudinal Strain in Patients With Significant Functional Tricuspid Regurgitation. Circ Cardiovasc Imaging. 2019;12:e008666.

328. Muraru D, Onciul S, Peluso D, Soriani N, Cucchini U, Aruta P, i sur. Sex- and Method-Specific Reference Values for Right Ventricular Strain by 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9:e003866.

329. Trivedi SJ, Altman M, Stanton T, Thomas L. Echocardiographic Strain in Clinical Practice. Heart Lung Circ. 2019;28:1320-30.

330. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, i sur. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014;15:1063-93.

331. Patel J, Rikhi R, Hussain M, Ayoub C, Klein A, Collier P, i sur. Global longitudinal strain is a better metric than left ventricular ejection fraction: lessons learned from cancer therapeutic-related cardiac dysfunction. Curr Opin Cardiol. 2019. doi: 10.1097/HCO.0000000000000716.

332. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1947-57.

333. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. Heart. 2014;100:1673-80.

334. Ersboll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Moller JE, Velazquez EJ, i sur. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2013;61:2365-73.

335. Sengelov M, Jorgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, i sur. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8:1351-9.

336. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26:185-91.

337. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:260-74.

338. Truong VT, Phan HT, Pham KNP, Duong HNH, Ngo TNM, Palmer C, i sur. Normal Ranges of Left Ventricular Strain by Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2019;32:1586-97.e5.

339. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, i sur. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2:80-4.

340. Karlsen S, Dahlslett T, Grenne B, Sjøli B, Smiseth O, Edvardsen T, i sur. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. Cardiovasc Ultrasound. 2019;17:18.

341. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zaca V, i sur. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. J Ultrasound Med. 2011;30:71-83.

342. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, i sur. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28:183-93.

343. Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, Evers C, Curran D, Parmley WW, i sur. Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure. Relation to the severity of hemodynamic abnormalities. Am J Med. 1985;78:455-60.

344. Deng MC, Brisse B, Erren M, Khurana C, Breithardt G, Scheld HH. Ischemic versus idiopathic cardiomyopathy: differing neurohumoral profiles despite comparable peak oxygen uptake. Int J Cardiol. 1997;61:261-8.

345. Notarius CF, Spaak J, Morris BL, Floras JS. Comparison of muscle sympathetic activity in ischemic and nonischemic heart failure. J Card Fail. 2007;13:470-5.

346. Remme WJ. The sympathetic nervous system and ischaemic heart disease. Eur Heart J. 1998;19:F62-71.

347. Liu L, Ding W, Zhao F, Shi L, Pang Y, Tang C. Plasma levels and potential roles of catestatin in patients with coronary heart disease. Scand Cardiovasc J. 2013;47:217-24.

348. Helle KB. The granin family of uniquely acidic proteins of the diffuse neuroendocrine system: comparative and functional aspects. Biol Rev Camb Philos Soc. 2004;79:769-94.

349. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM, i sur. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. Circulation. 2004;109:2186-90.

350. Broch K, Andreassen AK, Ueland T, Michelsen AE, Stueflotten W, Aukrust P, i sur. Soluble ST2 reflects hemodynamic stress in non-ischemic heart failure. Int J Cardiol. 2015;179:378-84.

351. Parikh RH, Seliger SL, Christenson R, Gottdiener JS, Psaty BM, deFilippi CR. Soluble ST2 for Prediction of Heart Failure and Cardiovascular Death in an Elderly, Community-Dwelling Population. J Am Heart ASsoc. 2016;5:e003188.

352. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, i sur. C-Reactive Protein in Heart Failure. Circulation. 2005;112:1428-34.

353. Sokhanvar S, Shekhi M, Mazlomzadeh S, Golmohammadi Z. The Relationship between Serum NT– Pro-BNP Levels and Prognosis in Patients with Systolic Heart Failure. J Cardiovasc Thorac Res. 2011;3:57-61.

354. Karabulut A, Kaplan A, Aslan C, Iltumur K, Toprak G, Toprak N. The association between NT-proBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure. Acta Cardiol. 2005;60:631-8.

355. Casado JM, Díaz A, Suárez C. Usefulness of NT-ProBNP as a Biomarker of Clinical Status in Outpatients With Chronic Heart Failure. Rev Esp Cardiol. 2008;61:206-10.

356. Demir M, Kanadasi M, Akpinar O, Donmez Y, Avkarogullari M, Alhan C, i sur. Cardiac troponin T as a prognostic marker in patients with heart failure : a 3-year outcome study. Angiology. 2007;58:603-9.

357. Gronda E, Francis D, Zannad F, Hamm C, Brugada J, Vanoli E. Baroreflex activation therapy: a new approach to the management of advanced heart failure with reduced ejection fraction. J Cardiovasc Med (Hagerstow). 2017;18:641-9.

358. Zile MR, Abraham WT, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, i sur. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction: safety and efficacy in patients with and without cardiac resynchronization therapy. Eur J Heart Fail. 2015;17:1066-74.

359. van Wezenbeek J, Canada JM, Ravindra K, Carbone S, Trankle CR, Kadariya D, i sur. C-Reactive Protein and N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Levels Correlate With Impaired Cardiorespiratory Fitness in Patients With Heart Failure Across a Wide Range of Ejection Fraction. Front Cardiovasc Med. 2018;5:178.

360. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, Fonarow GC, Connor CM, Felker GM. Troponin Elevation in Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1071-8.

361. Januzzi JL, Jr, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. Eur Heart J. 2012;33:2265-71.

362. Wettersten N, Maisel A. Role of Cardiac Troponin Levels in Acute Heart Failure. Card Fail Rev. 2015;1:102-6.

363. Wang D, Liu T, Shi S, Li R, Shan Y, Huang Y, i sur. Chronic Administration of Catestatin Improves Autonomic Function and Exerts Cardioprotective Effects in Myocardial Infarction Rats. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2016;21:526-35.

364. Meng L, Wang J, Ding WH, Han P, Yang Y, Qi LT, i sur. Plasma catestatin level in patients with acute myocardial infarction and its correlation with ventricular remodelling. Postgrad Med J. 2013;89:193-6.

365. Meng L, Ye XJ, Ding WH, Yang Y, Di BB, Liu L, i sur. Plasma catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Med (Hagerstow). 2011;12:643-7.

366. Mahapatra NR, O'Connor DT, Vaingankar SM, Hikim AP, Mahata M, Ray S, i sur. Hypertension from targeted ablation of chromogranin A can be rescued by the human ortholog. J Clin Invest. 2005;115:1942-52.

367. Bshiebish HAH, Al-Musawi AH, Khudeir SA. Role of global longitudinal strain in assessment of left ventricular systolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. J Saudi Heart Assoc. 2019;31:100-5.

368. Buggey J, Alenezi F, Yoon HJ, Phelan M, DeVore AD, Khouri MG, i sur. Left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: outcomes following an acute heart failure hospitalization. ESC Heart Fail. 2017;4:432-9.

369. DeVore A, McNulty S, Alenezi F, Ersboll M, Oh J, Lin G, i sur. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from the relax trial. J Am Coll Cardiol. 2015;65:A979.

370. Morris DA, Ma X-X, Belyavskiy E, Aravind Kumar R, Kropf M, Kraft R, i sur. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. Open Heart. 2017;4:e000630.

371. Park JH, Park JJ, Park JB, Cho GY. Prognostic Value of Biventricular Strain in Risk Stratifying in Patients With Acute Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2018;7:e009331.

372. Streng KW, Voors AA, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, i sur. Waist-to-hip ratio and mortality in heart failure. Eur J Heart Fail. 2018;20:1269-77.

373. Simunovic M, Supe-Domic D, Karin Z, Degoricija M, Paradzik M, Bozic J, i sur. Serum catestatin concentrations are decreased in obese children and adolescents. Pediatric Diabetes. 2019;20:549-555.

374. Ying W, Mahata S, Bandyopadhyay GK, Zhou Z, Wollam J, Vu J, i sur. Catestatin Inhibits Obesity-Induced Macrophage Infiltration and Inflammation in the Liver and Suppresses Hepatic Glucose Production, Leading to Improved Insulin Sensitivity. Diabetes. 2018;67:841-8.

375. Gallo MP, Femmino S, Antoniotti S, Querio G, Alloatti G, Levi R. Catestatin Induces Glucose Uptake and GLUT4 Trafficking in Adult Rat Cardiomyocytes. Biomed Res Int. 2018;2018:2086109.

376. Cardellini M, Rizza S, Casagrande V, Cardolini I, Ballanti M, Davato F, i sur. Soluble ST2 is a biomarker for cardiovascular mortality related to abnormal glucose metabolism in high-risk subjects. Acta Diabetol. 2019;56:273-80.

377. Angelone T, Quintieri AM, Brar BK, Limchaiyawat PT, Tota B, Mahata SK, i sur. The antihypertensive chromogranin a peptide catestatin acts as a novel endocrine/paracrine modulator of cardiac inotropism and lusitropism. Endocrinology. 2008;149:4780-93.

378. Mazza R, Gattuso A, Mannarino C, Brar BK, Barbieri SF, Tota B, i sur. Catestatin (chromogranin A344-364) is a novel cardiosuppressive agent: inhibition of isoproterenol and endothelin signaling in the frog heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;295:H113-22.

379. Dev NB, Gayen JR, O'Connor DT, Mahata SK. Chromogranin a and the autonomic system: decomposition of heart rate variability and rescue by its catestatin fragment. Endocrinology. 2010;151:2760-8.

380. Durakoglugil ME, Ayaz T, Kocaman SA, Kirbas A, Durakoglugil T, Erdogan T, i sur. The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol. Anatol J Cardiol. 2015;15:577-85.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

Ime i prezime: Josip Anđelo Borovac

Datum i mjesto rođenja: 19. ožujka 1986. godine, Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Stonska 3, 21000 Split, Hrvatska

E-adresa: josip.borovac@me.com

RADNO MJESTO

04/2019 - Zavod za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije, liječnik u timu T1 hitne medicine

OBRAZOVANJE

2007. – 2011. *Sveučilište u New Yorku*, NY, SAD, preddiplomski sveučilišni studij, smjer molekularna i stanična biologija

2011. – 2012. *Western University of Health Sciences*, CA, SAD, istraživačka stipendija

2012. – 2018. *Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu*, integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicina, smjer doktor medicine

2018. – 2019. *Klinički bolnički centar Split*, pripravnički staž za doktore medicine

NASTAVNA AKTIVNOST

2018 – Vanjski suradnik na Katedri za patofiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim jezikom i osnovno poznavanje talijanskog i njemačkog jezika, kompetencije u znanstvenoj metodologiji i statističkoj obradi podataka

EDUKACIJE I POSEBNA POSTIGNUĆA

- USLS BL1 Provider – Winfocus Ultrasound Life Support – Basic Level 1 Provider, položen tečaj iz ultrazvučne dijagnostike kritično ugroženih bolesnika, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska
- Kliničko-istraživačka edukacija i praksa u University Hospitals of North Midlands – UHNM Royal Stoke Hospital, Odjel kardiologije i laboratorij invazivne kardiologije, tijekom ljeta 2018. godine, Stoke-on-Trent, Staffordshire, Ujedinjeno Kraljevstvo
- Kliničko-istraživačka edukacija i praksa u sklopu ERASMUS+ stipendije u akademskoj godini 2016./2017. u trajanju od 2 mjeseca na Institutu za kardiologiju i u Jedinici za hemodinamiku/akutnu koronarnu skrb, Odjel kardiologije, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rim, Italija
- Predstavnik studenata studija medicine i član Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta u Splitu u jednom mandatu (akad. god. 2013./2014. i 2014./2015.)
- Tijekom obrazovanja na Medicinskom fakultetu u Splitu sudjelovao kao demonstrator na Katedri za patofiziologiju, Katedri za anatomiju te Katedri za mikrobiologiju i parazitologiju
- Dobitnik Prve nagrade za najbolji izvorni znanstveni rad, dodijeljene na 12. nacionalnom kongresu Hrvatskog kardiološkog društva, Zagreb, 2018
- Dobitnik Dekanove nagrade Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu za prvog autora najboljeg studentskog znanstvenog rada objavljenog u akademskoj godini 2016./2017.
- Dobitnik Rektorove nagrade Sveučilišta u Splitu za znanstveni rad tijekom akademske godine 2016./2017.

PROFESIONALNA ČLANSTVA

- Član Hrvatske liječničke komore (HLK) i Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ)
- Član Hrvatskog kardiološkog društva (HKD)
- Član Radne skupine za zatajivanje srca Hrvatskog kardiološkog društva
- Član Europskog kardiološkog društva (*European Society of Cardiology*, ESC) i član Radne skupine za trombozu (*ESC Working Group on Thrombosis*), od 2016. godine

- Zlatni član Europskog udruženja za zatajivanje srca (ESC *Heart Failure Association*, HFA)
- Nacionalni predstavnik Republike Hrvatske u ESC HFA *Heart Failure Specialists of Tomorrow* (HoT) radnoj skupini, od 2018. godine do danas

ZNANSTVENA AKTIVNOST

- Član uredničkog odbora u medicinskim časopisima *BMC Cardiovascular Disorders* (ISSN 1471-2261) i *Cardiac Failure Review* (ISSN 2057-7540).
- Recenzent za brojne međunarodne časopise iz područja opće medicine i kardiologije
- Broj znanstvenih publikacija (indeksiranih u *Web of Science/Current Contents/MEDLINE*) zaključno s veljačom 2020. godine: 35
- Broj priopćenja na nacionalnim i međunarodnim kongresima: >30
- Broj citata (SCOPUS): 114
- h-indeks (SCOPUS): 5
- Publons profil znanstvenika: https://publons.com/researcher/1176350/josip-a-borovac/
- ORCID broj: 0000-0002-4878-8146

ODABRANIH 5 ZNANSTVENIH RADOVA

1. D'Amario D, Migliaro S, **Borovac JA**, Restivo A, Vergallo R, Galli M, Leone AM, Montone RA, Niccoli G, Aspromonte N, Crea F. Microvascular Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Front Physiol*. 2019; 10:1347. (Koautor, IF 3,2; Q1).
2. **Borovac JA**, Kwok CS, Iliescu C, Lee HJ, Kim PY, Palaskas NL, Zaman A, Butler R, Lopez-Mattei JC. Percutaneous Coronary Intervention and Outcomes in Patients with Lmyphoma in the United States (Nationwide Inpatient Sample [NIS] Analysis). *Am J Cardiol*. 2019; 124:1190-1197. (Prvi autor, IF 2,8; Q1).
3. **Borovac JA**, Dogas Z, Supe-Domic D, Galic T, Bozic J. Catestatin serum levels are increased in male patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2019; 23:473-481. (Prvi autor, IF 2,3; Q1).

4. **Borovac JA**, D'Amario D, Vergallo R, Porto I, Bisignani A, Galli M, Annibali G, Montone RA, Leone AM, Niccoli G, Crea F. Neoatherosclerosis after drug-eluting stent implantation: a novel clinical and therapeutic challenge. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019; 5:105-116. (Prvi autor, IF 6,7; Q1).

5. D'Amario D, Gowran A, Canonico F, Castiglioni E, Rovina D, Santoro R, Spinelli P, Adorisio R, Amodeo A, Perrucci GL, **Borovac JA**, Pompilio G, Crea F. Dystrophin Cardiomyopathies: Clinical Management, Molecular Pathogenesis and Evolution towards Precision Medicine. *Heart*. 2018; 103:1770-1779. (Koautor, IF 5,4; Q1).

ODABRANIH 5 KONGRESNIH PRIOPĆENJA

1. **Borovac JA** i sur. *"Higher S_2PLIT-UG scores at index admission are associated with a higher functional disease burden and increased biomarkers of myocardial injury and ventricular overload among patients with acutely decompensated heart failure".* 6th Cardiology Highlights – The European Society of Cardiology Update Meeting. 17 – 20. 10. 2019, Dubrovnik, Hrvatska. (Prvi autor i izlagač)

2. **Borovac JA** i sur. *"Catestatin and chronic heart failure patients with an acute decompensation event: clinical characteristics and 30-day all-cause mortality"*. European Society of Cardiology Congress 2019. 31. 08 - 04. 09. 2019, Pariz, Francuska. (Prvi autor i izlagač)

3. **Borovac JA** i sur. *"Catestatin serum levels are inversely associated with adverse structural and hemodynamic profile among patients with acutely decompensated heart failure: preliminary echocardiographic findings"*. Heart Failure 2019 including the World Congress on Heart Failure. 25 -28. 05. 2019, Atena, Grčka. (Prvi autor i izlagač)

4. **Borovac JA** i sur. *"S_2PLIT Score: a simple risk score predicting post-discharge 1-year mortality in patients with acutely decompensated heart failure".* Heart Failure 2018 including the World Congress on Heart Failure 26 – 29. 05. 2018, Beč, Austrija. (Prvi autor i izlagač)

5. Battistoni I i sur., …**Borovac** i sur. *"A simplified risk score inspired by cardshock score to predict short-term mortality in patients with cardiogenic shock"*. European Society of Cardiology Congress 2017. 26 – 30. 08. 2017, Barcelona, Španjolska. (Koautor)