

* Πρεσεψίνη: Ένας νέος βιοδείκτης στις καρδιο-μεταβολικές παθήσεις;

Δ. Κουρούπης

Ν. Μόσχα

Ε. Καρυίδου

Δ. Μολύβας

Χ. Μαδεμλής

Β. Ανανιάδου

Χ. Δασούλα

Κ. Σταυρόπουλος

Μ. Δούμας

Μ. Ζαρφειάδου

Μ. Τερζάκη

Ε. Πάιδα

Π. Αραμπατζή

Α. Κράχτης


Β. Νταμπουρλιάκου

Μ. Νούσια

Θ. Κουφάκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συστηματική φλεγμονή αλλά και η φλεγμονή επιμέρους ιστών διαδραματίζουν κομβικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια των καρδιομεταβολικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης και της Αρτηριακής Υπέρτασης (ΑΥ). Σε αυτό το πλαίσιο, μόρια τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν ως διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες σε λοιμώδη νοσήματα, εξετάζονται ως πιθανοί βιοδείκτες επαρκούς ρύθμισης και κινδύνου επιπλοκών σε καρδιομεταβολικές παθήσεις, όπως η ΑΥ και ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ). Η πρεσεψίνη αποτελεί πρόσφατα ανακαλυφθέντα δείκτη φλεγμονής οξείας φάσης και παράγεται από τα μονοκύτταρα ή τα μακροφάγα ως απάντηση σε βακτηριακή λοίμωξη. Είναι διαλυτό κλάσμα του υποδοχέα του λιποπολυσακχαρίτη ενδοτοξίνη η οποία μέσω διάσπασης του εντερικού φραγμού διεισδύει στη συστηματική κυκλοφορία και αποτελεί σημαντικό βακτηριακό διαμεσολαβητή στην παθογένεια της σήψης και της σηπτικής καταπληξίας. Αυξανόμενος όγκος δεδομένων καταδεικνύει πως η εντερική δυσβίωση συμμετέχει στην αιτιοπαθογένεια της ΑΥ και του ΣΔ, θέτοντας τη θεωρητική βάση για τη σύνδεση μεταξύ της πρεσεψίνης και των ανωτέρω νόσων. Πρόδρομες μελέτες υποστηρίζουν πως τα επίπεδα πρεσεψίνης είναι χαμηλά σε ασθενείς με καλή ρυθμιζόμενη ΑΥ. Ωστόσο, δεδομένα αναφορικά με τα επίπεδά της σε ασθενείς με μη επαρκώς ρυθμιζόμενη ΑΥ καθώς και με τη συσχέτισή τους με τον κίνδυνο επιπλοκών δεν είναι μέχρι στιγμής διαθέσιμα. Μελλοντικές μελέτες αξίζει να διερευνήσουν την κλινική χρησιμότητα της πρεσεψίνης στην παρακολούθηση ασθενών με καρδιομεταβολικές διαταραχές.

 **Λέξεις-κλειδιά:** πρεσεψίνη, συστηματική φλεγμονή, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, βιοδείκτης

ΕΝΔΟΓΕΝΕΣ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το ενδογενές (ή έμφυτο) ανοσοποιητικό σύστημα έχει το μοναδικό χαρακτηριστικό της παροχής άμεσης προστατευτικής απόκρισης σε διεισδυτικά παθογόνα. Το CD14 είναι ένας συν-υποδοχέας που

εδράζεται στην επιφάνεια του μονοκυττάρου/μακροφάγου. Είναι μέλος των υποδοχέων Toll-like (TLRs), με την ικανότητα να αναγνωρίζει ομάδες προσδεμάτων τόσο κατά Gram-θετικών όσο και κατά Gram-αρνητικών παθογόνων και είναι ένας από

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝ Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Δούμας Μιχαήλ, Καθηγητής Παθολογίας ΑΠΘ • Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, «Ιπποκράτειο» Θεσσαλονίκης
• Κωνσταντινουπόλεως 49, Θεσσαλονίκη • ΤΚ 54642 • E-mail: michalisdoumas@yahoo.co.uk

τους καλύτερα μελετημένους συνδέτες¹. Το CD14 έχει την ικανότητα να αναγνωρίζει διάφορες ομάδες προσδεμάτων όπως λιπίδια, πεπτιδογλυκάνη και άλλα επιφανειακά μοτίβα².

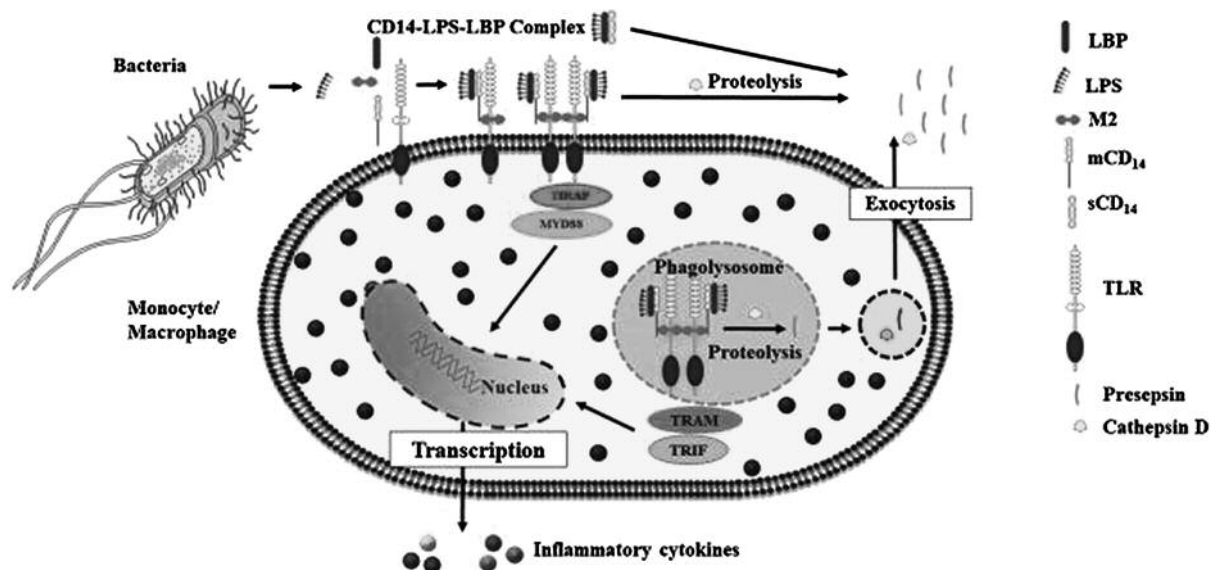
Ο καλύτερα μελετημένος προσδέτης είναι ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) των Gram-αρνητικών βακτηρίων, ένα συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος που διεγείρει έντονα την ενδογενή ανοσία, συμβάλλοντας έτσι στην παθογένεση της σήψης. Για να αναγνωρισθεί, το LPS χρειάζεται τη σύνδεση της πρωτεΐνης δέσμευσης λιποπρωτεϊνών (LBP) που παρουσιάζει το LPS στο CD14³. Το CD14 παρουσιάζει το LPS στους TLR, οδηγώντας σε ενδοκυττάρια σήματα που προάγουν την έκφραση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την ανοσολογική απόκριση⁴.

Το σύμπλεγμα CD14 και LPS-LBP ενεργοποιεί τον ειδικό για το TLR4 προφλεγμονώδη σηματοδοτικό καταρράκτη, παίζοντας ρόλο στην αναγνώριση αρκετών Gram-θετικών και Gram-αρνητικών βακτηριακών προσδεμάτων και οδηγεί στην απελευθέρωση κυτοκινών (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-8 και IL-6)⁵. Οι φιλιάσες (διαμεμβρανικές πρωτεΐνες μεταφοράς λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης) εξασθενούν τη σηματοδότηση TLR4 που προκαλεί-

ται από LPS, μεσολαβώντας στην ενδοκυτταρική ανάκτηση του υποδοχέα τύπου Toll 4.

ΠΡΕΣΕΨΙΝΗ

Οι διαλυτοί υπότυποι του CD14 απελευθερώνονται και είναι ανιχνεύσιμοι στη γενική κυκλοφορία. Το CD14 έχει δύο μορφές: συνδεδεμένο με μεμβράνη CD14 (mCD14) και διαλυτό CD14 (sCD14). Το sCD14 (64 αμινοξέων) βρίσκεται στο πλάσμα και παράγεται είτε με κυτταρική έκκριση είτε με πρωτεολυτική σχάση. Το sCD14 διασπάται από την καθεψίνη D και άλλες πρωτεάσες στο πλάσμα ή στο φαγολυσώσωμα και τα N-τερματικά θραύσματα των 13 kDa αποτελούν τον υπότυπο sCD14 (sCD14-ST) που έχει ονομαστεί πρεσεψίνη. Η πρεσεψίνη παράγεται με πρωτεόλυση και απελευθερώνεται στη γενική κυκλοφορία με εξωκύτωση (Εικ. 1). Επομένως, η ανίχνευση της πρεσεψίνης είναι δυνατή ακόμη και σε υγιή, μη μολυσματικά άτομα. Η ιδέα για την κλινική χρησιμότητα της πρεσεψίνης προτείνει ότι τα επίπεδά της πρέπει να είναι μετρήσιμα σε μη μολυσματικά άτομα, να αυξάνουν στα πρώιμα στάδια των βακτηριακών λοιμώξεων και τα επίπεδά της να εξαρτώνται από την ένταση της έμφυτης ανοσοεπαγωγής⁶.



Εικόνα 1. Ο μηχανισμός παραγωγής της πρεσεψίνης. LBP: Lipoprotein Binding Protein, LPS: λιποπολυσακχαρίτης, TLR: Toll-like υποδοχέας. Το CD14 υπάρχει σε δύο μορφές, το CD14 μεμβράνης (mCD14) και το διαλυτό CD14 (sCD14). Ο διαλυτός υπότυπος CD14 (sCD14-ST) ή πρεσεψίνη, παράγεται από την επίδραση των πρωτεασών του πλάσματος στην κυκλοφορία στο sCD14. Το μοριακό σύμπλεγμα CD14-LPS-LBP εσωτερικεύεται σε ένα φαγολυσώσωμα. Το CD14-LPS-LBP εκτίθεται σε μια ενζυματική επεξεργασία που χρειάζεται καθεψίνη D. Οι διεργασίες πρωτεόλυσης και εσωτερικεύσης του CD14 απελευθερώνουν ένα μικρό διαλυτό πεπτιδικό θραύσμα. Το προϊόν της διάσπασης του CD14 έχει ονομαστεί διαλυτός υποτύπος CD14 (sCD14-ST) ή πρεσεψίνη που απελευθερώνεται στη γενική κυκλοφορία με πρωτεόλυση και εξωκύτωση.

Από: Prepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin. Chim. Acta*, 450 (2015), pp. 97-103.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

Το sCD14-ST μελετήθηκε για πρώτη φορά το 2005 για να διαφοροποιήσει τους ασθενείς με σήψη από υγιείς μάρτυρες και ασθενείς σε SIRS. Τα επίπεδα του sCD14-ST σε άτομα με σήψη ήταν πολύ υψηλότερα από τα επίπεδα σε υγιείς μάρτυρες αλλά και άτομα με SIRS άλλης αιτιολογίας⁷. Σε απόκριση σε βακτηριακές λοιμώξεις, η συγκέντρωσή του αυξάνεται εντός 2 ωρών, ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου και τα όρια cut-off για σήψη έχουν αναφερθεί μεταξύ 400-600 pg/ml⁸.

Βάσει αυτών των δεδομένων, το μόριο χαρακτηρίστηκε ως νέος βιοδείκτης σήψης με εφαρμογή στη διαφοροποίηση μεταξύ βακτηριακών λοιμώξεων και μη μολυσματικών SIRS. Η πρεσεψίνη είναι φυσιολογικά παρούσα σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στον ορό υγιών ατόμων⁹. Πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης μεταξύ όλων των μεταβλητών που σχετίζονται με τη διάγνωση της σήψης έδειξε ότι τιμές πρεσεψίνης μεγαλύτερες των 350 pg/ml ήταν ένας ανεξάρτητος δείκτης σήψης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων – OR 4,47 (95% CI 2,11-9,49)¹⁰. Εφόσον η πρεσεψίνη είναι το διαλυτό αντίστοιχο του CD14 που σχετίζεται με την ενεργοποίηση του υποδοχέα τύπου TLR-4 από το LPS, μπορεί να υποτεθεί ότι δύναται να αποτελέσει έναν βιοδείκτη αποκλειστικά της αρνητικής κατά Gram σήψης. Ωστόσο, ευρήματα υποδηλώνουν αύξηση και σε περίπτωση μόλυνσης από Gram θετικά βακτήρια, μύκητες και ιούς¹¹.

Αρκετές πολυκεντρικές και προοπτικές δοκιμές έχουν δείξει καλή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων πρεσεψίνης και της παρουσίας βακτηριακής λοίμωξης. Η ευαισθησία κυμάνθηκε από 70% έως 87% και η ειδικότητα από 63% έως 81% όταν οι τιμές cut-off κυμαίνονταν από 600 έως 864 ng/L. Μια τιμή cut-off 600 ng/L απέτυχε να διαφοροποιήσει αποτελεσματικά ασθενείς με λοιμώξεις από Gram θετικά και Gram αρνητικά βακτήρια. Ωστόσο, επίπεδα πάνω από 946 ng/L συσχετίστηκαν καλά με αρνητικές κατά Gram βακτηριακές λοιμώξεις¹².

Μια μελέτη που αξιολόγησε την πρεσεψίνη συγκριτικά με CRP, IL-6 και προκαλσιτονίνη (PCT) ανέφερε ότι η πρεσεψίνη ήταν ο μόνος βιοδείκτης που παρέμεινε αυξημένος μετά την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα με την πιο σοβαρή αρχική εμφάνιση και διατήρησε συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης¹³. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση

από τους Yoon και συν., η πρεσεψίνη προσφέρει υψηλότερη ευαισθησία και διαγνωστική ακρίβεια, αλλά χαμηλότερη ειδικότητα, σε σύγκριση με την PCT ή τη CRP για την ανίχνευση σήψης¹⁴.

Η ΠΡΕΣΕΨΙΝΗ ΣΕ ΜΗ ΛΟΙΜΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Λόγω του σχετικά χαμηλού μοριακού της βάρους, η πρεσεψίνη φιλτράρεται από τα σπειράματα στα νεφρά, όπου στη συνέχεια επαναρροφάται και πρωτεολύεται στο εγγύς σωληνάριο. Σε υγιή άτομα, οι μικρές ποσότητες πρεσεψίνης που παράγονται απουσία μόλυνσης απομακρύνονται από την κυκλοφορία κυρίως με τη σπειραματική διήθηση στον νεφρό. Έτσι θα αναμενόταν ότι οι ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια (που χαρακτηρίζεται από μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης) θα είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις πρεσεψίνης. Αυτό μπορεί να είναι ιδιαίτερα έντονο σε άτομα που εξαρτώνται από την αιμοκάθαρση με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, καθώς η πρεσεψίνη δεν φιλτράρεται κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Σε σηπτικούς ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, η ραγδαία αύξηση των επιπέδων της πρεσεψίνης μπορεί να είναι ενδεικτική οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι μια σοβαρή αλλά δυστυχώς συχνή επιπλοκή της σήψης. Τα άτομα με νεφρική ανεπάρκεια βαθμού 3, 4 και 5 είχαν τιμές πρεσεψίνης σημαντικά υψηλότερες από την ομάδα μαρτύρων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία¹⁵.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) είναι χρόνιο νόσημα με μεγάλη επίπτωση και επιπολασμό παγκοσμίως και βαρύ φορτίο επιπλοκών για το άτομο, τις κοινωνίες και τα συστήματα υγείας. Πλήθος προηγούμενων μελετών έχει αναδείξει τον κομβικό ρόλο που διαδραματίζει η συστηματική φλεγμονή στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. Κλασικοί δείκτες φλεγμονής, όπως η CRP, η PCT, ο TNF-α και η IL-6, έχουν ανευρεθεί αυξημένοι σε άτομα με ΣΔτ2 συγκριτικά με νορμογλυκαιμικούς μάρτυρες αλλά και έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβητικών επιπλοκών. Επιπλέον, υψηλά επίπεδα γλυκόζης δημιουργούν ένα κατάλληλο περιβάλλον για λοιμώξεις¹⁶.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα της ενδοτοξίνης LPS σε ασθενείς με ΣΔτ2

(φαινόμενο γνωστό ως «μεταβολική ενδοτοξιναιμία») και έχουν συσχετίσει τα επίπεδά της με τον βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη και την πιθανότητα μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών¹⁷. Αν και οι υποκείμενοι μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς, εικάζεται ότι σχετίζονται με την εντερική δυσβίωση που χαρακτηρίζει τον ΣΔτ2 και τη διαφυγή βακτηριακών αντιγόνων από το έντερο προς τη συστηματική κυκλοφορία, συμβάλλοντας έτσι στην ανάπτυξη και συντήρηση της φλεγμονώδους κατάστασης¹⁸.

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει την πρεσεψίνη ως έναν αξιόπιστο και πρώιμο προβλεπτικό βιοδείκτη για την ανίχνευση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με ΣΔτ2 και διαβητικά έλκη άκρου ποδός¹⁹. Παλαιότερη μελέτη είχε δείξει πως τα επίπεδα PCT σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2 στον γενικό πληθυσμό και μάλιστα ανεξάρτητα από την παρουσία των κλασικών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου, όπως η σπλαγγχνική παχυσαρκία²⁰. Ωστόσο, σχετικά δεδομένα για την πρεσεψίνη δεν είναι διαθέσιμα, καθιστώντας τη συγκεκριμένη συσχέτιση ένα ενδιαφέρον πεδίο για μελλοντική έρευνα.

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Είναι καλά τεκμηριωμένο πως στην παθογένεση της Αρτηριακής Υπέρτασης (ΑΥ) συμμετέχουν εκτός από αγγειακοί και νευρο-ορμονικοί παράγοντες, ποικίλες φλεγμονώδεις διαδικασίες. Για τον λόγο αυτό και έχουν μελετηθεί αρκετοί δείκτες φλεγμονής σε ασθενείς με ΑΥ, όπως η CRP και διάφορες κυτταροκίνες. Μεγάλος αριθμός δεδομένων καταδεικνύει πως αρκετές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, ειδικά τα ACE-i, ARB, και CCB, μειώνουν την αγγειακή φλεγμονή και μάλιστα ανεξαρτήτως της μείωσης της αρτηριακής πίεσης²¹.

Σε μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη παρατήρησης²², συμπεριελήφθησαν ασθενείς με καλά ρυθμιζόμενη υπέρταση και μη υπερτασικοί μάρτυρες. Από αυτούς 23% ήταν άνδρες και 77% γυναίκες, ομοιόμορφα κατανομημένοι ως προς την καπνισματική συνήθεια, το λοιπό ατομικό αναμνηστικό και τη νεφρική λειτουργία. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ηλικία άνω των 70, η χρόνια νεφρική βλάβη σταδίου 3B και άνω, η δευτεροπαθής υπέρταση, οποιαδήποτε οξεία φλεγμονή ή χρόνια φλεγμονώδης νόσος καθώς και η υπέρταση σταδίου 3.

Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν αντιυπερτασική θεραπεία. Το 66,6% των ασθενών λάμβανε φαρμακευτική αγωγή με ACE-i/ARB, το 29,1% λάμβανε BB και το 20,8% λάμβανε CCB. Τα επίπεδα πρεσεψίνης βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς με καλά ρυθμισμένη ΑΥ συγκριτικά με τους μάρτυρες ($144,98 \pm 75,98$ vs $176,67 \pm 48,12$ pg/mL, $p = 0,011$). Επίσης, τα επίπεδα πρεσεψίνης εμφάνισαν θετική συσχέτιση με την υψηλής ευαισθησίας CRP τόσο στην ομάδα των ασθενών όσο και σε αυτή των μαρτύρων ($p = 0,015$ και $p = 0,009$, αντίστοιχα). Ωστόσο, τα επίπεδα της πρεσεψίνης δεν συσχετίστηκαν με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων σε καμία ομάδα ($p = 0,09$ και $p = 0,67$, αντίστοιχα).

Η συγκεκριμένη μελέτη είχε σημαντικούς περιορισμούς, καθώς επρόκειτο για μια μικρή, μονοκεντρική μελέτη παρατήρησης που συμπεριέλαβε αποκλειστικά ασθενείς με ΑΥ σταδίου 1 και 2 οι οποίοι στο σύνολό τους λάμβαναν αντιυπερτασική θεραπεία. Ωστόσο τα ευρήματά της ενισχύουν τα δεδομένα σχετικά με τις αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις των αντιυπερτασικών φαρμάκων και θέτουν το ερώτημα αν η πρεσεψίνη θα μπορούσε να αποτελέσει μελλοντικό βιοδείκτη επαρκούς ρύθμισης ή / και κινδύνου ανάπτυξης επιπλοκών σε ασθενείς με ΑΥ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συστηματική φλεγμονή αλλά και η φλεγμονή επιμέρους ιστών διαδραματίζουν κομβικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια των καρδιομεταβολικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης και της ΑΥ. Σε αυτό το πλαίσιο, μόρια τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν ως διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες σε λοιμώδη νοσήματα, εξετάζονται ως πιθανοί βιοδείκτες επαρκούς ρύθμισης και κινδύνου επιπλοκών σε καρδιομεταβολικές παθήσεις, όπως η ΑΥ και ο ΣΔτ2. Η πρεσεψίνη αποτελεί πρόσφατα ανακαλυφθέντα δείκτη φλεγμονής οξείας φάσης και παράγεται από τα μονοκύτταρα ή τα μακροφάγα ως απάντηση σε λοίμωξη. Είναι διαλυτό κλάσμα του υποδοχέα του λιποπολυσακχαρίτη ενδοτοξίνης η οποία μέσω διάσπασης του εντερικού φραγμού διεισδύει στη συστηματική κυκλοφορία και αποτελεί σημαντικό βακτηριακό διαμεσολαβητή στην παθογένεια της σήψης και της σηπτικής καταπληξίας. Αυξανόμενος όγκος δεδομένων καταδεικνύει πως η εντερική δυσβίωση συμμετέχει στην αιτιοπαθογένεια της ΑΥ και του ΣΔτ2, θέτο-

ντας τη θεωρητική βάση για τη σύνδεση μεταξύ της προσεψίνης και των ανωτέρω νόσων. Πρόδρομες μελέτες υποστηρίζουν πως τα επίπεδα προσεψίνης είναι χαμηλά σε ασθενείς με καλά ρυθμιζόμενη ΑΥ. Ωστόσο, δεδομένα αναφορικά με τα επίπεδα της σε ασθενείς με μη επαρκώς ρυθμιζόμενη ΑΥ καθώς και με τη συσχέτισή τους με τον κίνδυνο επιπλοκών δεν είναι μέχρι στιγμής διαθέσιμα. Μελλοντικές μελέτες αξίζει να διερευνήσουν την κλινική χρησιμότητα της προσεψίνης στην παρακολούθηση ασθενών με καρδιομεταβολικές διαταραχές.

SUMMARY

D. Kouroupis, M. Zarfiadou, N. Mosxa, M. Terzaki, E. Karipidou, E. Paida, D. Molyvas, P. Arampatzi, Ch. Mademlis, A. Krachtis, V. Ananiadou, V. Dampourliakou, Ch. Dasoula, M. Nousia, K. Stavropoulos, Th. Koufakis, M. Doulmas

Presepsin: A novel biomarker in cardiometabolic diseases

Arterial Hypertension 2024; 33: 207-212.

Systemic and tissue inflammation play a pivotal role in the etiology of cardiometabolic disorders, including arterial hypertension (HT). In this context, molecules that have been used in the past as diagnostic and prognostic markers in infectious diseases are examined as potential biomarkers of adequate control and risk of complications in cardiometabolic diseases, such as HT and diabetes mellitus (DM). Presepsin is a newly discovered marker of acute phase inflammation and is produced by monocytes or macrophages in response to bacterial infection. It is a soluble fraction of the lipopolysaccharide receptor, an endotoxin that through the breakdown of the intestinal barrier penetrates into the systemic circulation and is an important bacterial mediator in the pathogenesis of sepsis and septic shock. A growing body of evidence demonstrates that intestinal dysbiosis is involved in the pathogenesis of HT and DM, setting the theoretical background for the link between presepsin and the above diseases. Preliminary studies suggest that presepsin levels are low in patients with well-controlled HT. However, data on its levels in patients with poorly controlled HT, as well as their association with the risk of complications, are not available so far. The clinical utility of presepsin in the monitoring of patients with cardiometabolic disorders warrants further investigation by future studies.

Key-words: presepsin, systemic inflammation, arterial hypertension, diabetes mellitus, biomarker

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Zou Q, Wen W, Zhang XC. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med* 2014; 5: 16-9.
- Bas S, Gauthier BR, Spinato U, et al. CD14 is an acute-phase protein. *J Immunol* 2004; 172: 4470-9.
- Kenny EF, O'Neill LA. Signalling adaptors used by Toll-like receptors: an update. *Cytokine* 2008; 43:3 42-9.
- Hincu MA, Zonda GI, Stanciu GD, et al. Relevance of Biomarkers Currently in Use or Research for Practical Diagnosis Approach of Neonatal Early-Onset Sepsis. *Children (Basel)* 2020; 7: 309.
- Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N, et al. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin Chim Acta* 2015; 450: 97-103.
- Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother* 2005; 11: 234-8.
- Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2012; 18: 891-7.
- Adami ME, Giamarellos-Bourboulis EJ, Polyzogopoulou E. Towards improved point-of-care (POC) testing for patients with suspected sepsis: POC tests for host biomarkers and possible microbial pathogens. *Expert Rev Mol Diagn* 2024;1-11.
- Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Tavoulareas G, et al. Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker of severe bacterial infections and COVID-19. *Sci Rep* 2023; 13: 3814.
- Zhao J, Tan Y, Wang L, Shi Y. Discriminatory ability and prognostic evaluation of presepsin for sepsis-related acute respiratory distress syndrome. *Sci Rep* 2020; 10: 9114.
- Koizumi Y, Sakanashi D, Mohri T, et al. Can presepsin uniformly respond to various pathogens? – an in vitro assay of new sepsis marker. *BMC Immunol* 2020; 21: 33.
- Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, et al. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2014; 20: 30-4.
- Juneja D, Jain N, Singh O, et al. Comparison between presepsin, procalcitonin, and CRP as biomarkers to diagnose sepsis in critically ill patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2023; 39: 458-62.
- Yoon SH, Kim EH, Kim HY, et al. Presepsin as a diagnostic marker of sepsis in children and adolescents: a systemic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 760.
- Miyoshi M, Inoue Y, Nishioka M, et al. Clinical evaluation of presepsin considering renal function. *PLoS One* 2019; 14: e0215791.
- Giri B, Dey S, Das T, et al. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomed Pharmacother* 2018; 107: 306-28.
- Gomes JMG, Costa JA, Alfenas RCG. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism* 2017; 68: 133-44.
- Salguero MV, Al-Obaide MAI, Singh R, et al. Dysbiosis of Gram-negative gut microbiota and the associated

- serum lipopolysaccharide exacerbates inflammation in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Exp Ther Med* 2019; 18: 3461-9.
19. Ha EY, Park IR, Chung SM, et al. The Potential Role of Presepsin in Predicting Severe Infection in Patients with Diabetic Foot Ulcers. *J Clin Med* 2024; 13: 2311.
20. Abbasi A, Corpeleijn E, Postmus D, et al. Plasma procalcitonin and risk of type 2 diabetes in the general population. *Diabetologia* 2011; 54: 2463-5.
21. Silva IVG, de Figueiredo RC, Rios DRA. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 3458.
22. Biyik I, Caglar FNT, Isiksacan N, et al. Serum Presepsin Levels Are Not Elevated in Patients with Controlled Hypertension. *Int J Hypertens* 2018 Feb 8;2018:8954718.