



Ο ρόλος των βιοδεικτών στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης – Συστηματική ανασκόπηση

Κ. Νταλέκου^{1,2}
Χ. Χρυσόχου¹
Ν. Κατσιλάκης²
Ν. Πατσουράκος²

Δ. Τσιαχρής¹
Δ. Φαρμάκης³
Κ. Τσιούφης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) συνιστά ένα ετερογενές κλινικό σύνδρομο με πολύπλοκους και αλληλεπιδρούντες παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Η διάγνωση αλλά και η διαστρωμάτωση του κινδύνου σε ασθενείς με το σύνδρομο αυτό αποτελούν πρόκληση, καθώς η ποικιλομορφία των συμπτωμάτων, η ετερογένεια του πληθυσμού και των συννοσηροτήτων και η αδυναμία σε σημαντικό ποσοστό του NT-proBNP να κατευθύνει τη διάγνωση, αποτελούν περιορισμούς στην κλινική πράξη. Η χρήση νεότερων βιοδεικτών όπως των sST2 και Gal-3 που φαίνεται να συσχετίζονται με την παθολογική φυσιολογία και τη φυσική πορεία του συνδρόμου, αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Η συστηματική αυτή ανασκόπηση σκοπεύει να μελετήσει τον διαγνωστικό ή και προγνωστικό ρόλο των παραπάνω βιοδεικτών σε ασθενείς με HFpEF. Συμπερασματικά, πέρα από τον καθιερωμένο ρόλο των νατριουρητικών πεπτιδίων, με όποιους περιορισμούς έχουν, οι νεότεροι δείκτες sST2 και Gal-3 θα μπορούσαν να προάγουν μια πιο ολοκληρωμένη διαγνωστική και θεραπευτική στρατηγική σε ασθενείς με HFpEF.

 **Λέξεις-κλειδιά:** βιοδείκτες, καρδιακή ανεπάρκεια, διατηρημένο ΚΕ, πρόγνωση, διάγνωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) με διατηρημένο ΚΕ (HFpEF) αποτελεί ένα σημαντικό κλινικό σύνδρομο με αυξανόμενο επιπολασμό¹⁻³, που ορίζεται από σημεία και συμπτώματα, ΚΕ $\geq 50\%$ και παρουσία δομικής ή/και λειτουργικής παθολογίας συμβατή με διαστολική δυσλειτουργία ή αυξημένες πιέσεις πλήρωσης¹⁻³. Σύμφωνα και με τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής και Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας⁴⁻⁶, υπάρχουν συγκεκριμένοι διαγνωστικοί αλγόριθμοι για τη διάγνωση της HFpEF^{7,8}. Η διάγνωση και η προγνωστική εκτί-

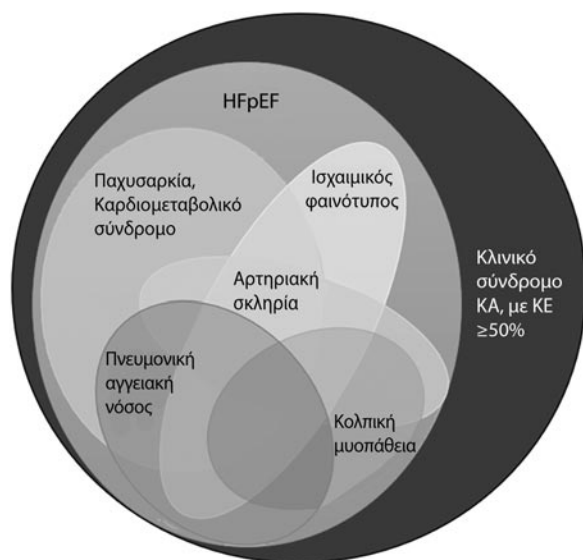
μηση του συνδρόμου αυτού είναι μία πρόκληση, λόγω της ετερογένειας, της σύνθετης παθολογικής φυσιολογίας και των συνυπαρχουσών συννοσηροτήτων. Οι ασθενείς ομαδοποιούνται ανάλογα με κλινικές, αιμοδυναμικές ή εργαστηριακές (βιοδείκτες) παραμέτρους, με αποτέλεσμα συχνά την αλληλοεπικάλυψη των φαινοτύπων (Εικόνα 1)⁹. Συνολικά, η HFpEF είναι πολυπαραγοντική νόσος, με κεντρικό ρόλο αυτόν της διαστολικής δυσλειτουργίας^{10,11}, της φλεγμονής^{2,3} και των μεταβολικών διαταραχών^{12,13}, ενώ συνυπάρχουν διαταραχές που αφορούν τόσο το μυοκαρδιακό κύτταρο^{10,14}, όσο και την εξωκυττάρια

¹ Μονάδα Υπέρτασης και Μονάδα Καρδιακής Ανεπάρκειας, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝ Ιπποκράτειο, Αθήνα

² Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο", Αθήνα

³ Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ Αττικών, Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Κωνσταντίνα Νταλέκου • Βασιλίσσης Σοφίας 108, Αθήνα • Τ.Κ. 11527 • Τηλ.: 2132088099 • E-mail: ntalekou95@gmail.com



Εικόνα 1. Φαινότυποι HFpEF κατά τον Borlaug³.

ουσία^{15,16}. Η κατηγοριοποίηση των ασθενών βάσει φαινοτύπων οδηγεί σε πιο εξατομικευμένη και αποτελεσματική αντιμετώπισή τους. Έτσι, εξετάζονται 6 βασικοί φαινότυποι ασθενών με HFpEF, αυτοί με (α) παχυσαρκία, (β) κολπική μυοπάθεια, (γ) πνευμονική υπέρταση (ΠΥ), (δ) αρτηριακή σκληρία, μειωμένη αορτική ενδοτικότητα και αγγειοδιαστολή κατά την άσκηση, (ε) ισχαιμία (είτε μακρο-αγγειακή είτε μικρο-αγγειακή) και τέλος, (στ) διαβητικό φαινότυπο⁹. Τα νατριουρητικά πεπτιδία (NPs), που αποτελούν κλασικούς δείκτες για την ΚΑ στη διαστρωμάτωση του κινδύνου και στην καθοδήγηση της θεραπείας^{17,18}, μπορεί να είναι λιγότερο χρήσιμα στην HFpEF σε σύγκριση με την HFrEF καθώς επηρεάζονται από βιολογικές παραμέτρους όπως η ηλικία, η παχυσαρκία και η κολπική μαρμαρυγή¹⁹. Πέρα από τα νατριουρητικά πεπτιδία, ο διαλυτός ST2 (sST2) και η γαλεκτίνη-3 (Gal-3) είναι από τους σημαντικότερους νεότερους βιοδείκτες, καθώς σχετίζονται με την ίνωση και τη φλεγμονή και, συνεπώς, ενδέχεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσική πορεία της ΚΑ^{13,26}. Οι συγκεντρώσεις του sST2 και του Gal-3 στο πλάσμα είναι προγνωστικοί παράγοντες στην ΚΑ, αλλά είναι υπό αμφισβήτηση η διαγνωστική τους αξία^{23,26}. Φαίνεται να σχετίζονται θετικά με τα επίπεδα των NPs, ωστόσο δεν εμφανίζουν τους ίδιους περιορισμούς²⁰. Ο στόχος της συστηματικής ανασκόπησης αυτής ήταν η αξιολόγηση της διαγνωστικής και προγνωστικής αξίας των sST2 και Gal-3, καθώς φαίνεται να έχουν λιγότερους περιορισμούς συγκριτικά με τα NPs σε ασθενείς με HFpEF.

Μέθοδοι

Η συστηματική ανασκόπηση διενεργήθηκε ώστε να ερευνηθεί η χρήση των βιοδεικτών sST2 και Gal-3 στη διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με HFpEF. Οι δείκτες αυτοί επιλέχθηκαν διότι φαίνεται να αναβαθμίζουν τη διαγνωστική και θεραπευτική στρατηγική συμβάλλοντας σε μια πιο ολοκληρωμένη κατανόηση της βαρύτητας και της φυσικής πορείας του συνδρόμου αυτού. Χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων Pubmed και ScienceDirect από 2018 έως τον Ιούλιο του 2024. Από τα 3.268 αποτελέσματα, επιλέχθηκαν με βάση τον τίτλο 105, από όπου αφαιρέθηκαν οι διπλές μελέτες και εντέλει απέμειναν 69 άρθρα. Αποκλείστηκαν μετα-ανάλυσεις, ανασκοπήσεις, άρθρα που δεν ήταν γραμμένα στην αγγλική γλώσσα, που δεν μελετούσαν ασθενείς με ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ, καθώς και άρθρα που δεν ήταν σχετικά με την αναζήτησή μας. Συμπεριλήφθηκαν 10 μελέτες, οι οποίες μελετούσαν ασθενείς με HFpEF ως βασικό πληθυσμό ή ως υποπληθυσμό. Στη βιβλιογραφία, στις περισσότερες μελέτες που ερευνούν τους δείκτες αυτούς, οι μετρήσεις γίνονται σε νοσηλεύσιμο πληθυσμό σε καρδιολογική κλινική (για ΚΑ ή όχι). Η διάγνωση της ΚΑ στην εκάστοτε μελέτη έγινε με κλινικά σημεία, συμπτώματα και υπερηχογράφημα με βάση τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Η συστηματική ανασκόπηση αυτή έδειξε ότι οι νεότεροι δείκτες είναι αξιόλογα προγνωστικά εργαλεία, ωστόσο λιγότερες μελέτες αφορούν στη διαγνωστική τους χρήση.

Σκοπός της μελέτης

Με τη συστηματική ανασκόπηση διερευνήσαμε κατά πόσο η μέτρηση των επιπέδων των δεικτών sST2 και Gal-3 σε πληθυσμό ασθενών με HFpEF μπορεί να συμβάλει διαγνωστικά ή/και προγνωστικά.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

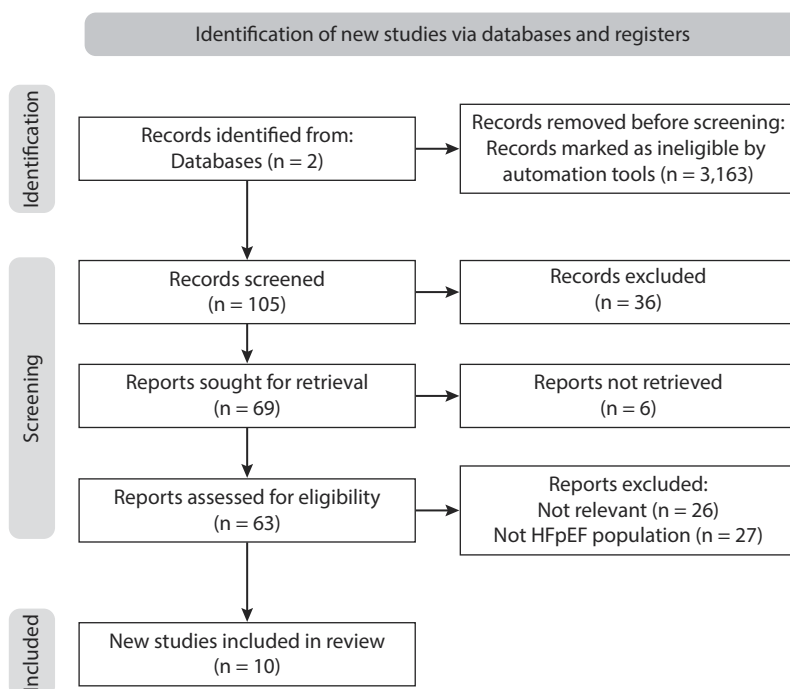
Χαρακτηριστικά

Για την ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκε το διάγραμμα ροής PRISMA 2020 (Εικόνα 2)²¹. Στον Πίνακα 1 αναγράφονται τα επιμέρους χαρακτηριστικά των μελετών που επιλέχθηκαν με βάση τα προαναφερθέντα κριτήρια. Πέντε μελέτες εξέτασαν την πρόγνωση, τέσσερις τη διάγνωση και μία μελέτη εξέτασε και τα δύο (πρόγνωση και διάγνωση). Οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν κατά την εισαγωγή τους για οξεία ΚΑ (πρωτοδιάγνωση) ή απορρύθμιση γνωστής χρόνιας ΚΑ ή από την εκτίμηση σε κάποιο καρδιολογικό

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά και ευρήματα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στα αποτελέσματα.

Συγγραφείς	Σχεδιασμός μελέτης	Χώρα – Μέγ. δείγματος*	Μέσος χρόνος παρακολούθησης	Χαρακτηριστικά πληθυσμού	Όριο βιολογική	HR και κατάληκτικό σημείο	Μοντέλο προσαρμογής για παρενέργειες	HR και κατάληκτικό σημείο	Μοντέλο προσαρμογής για παρενέργειες
Sugano et al. ²⁸	Προοπτική μελέτη χορηγής Πρόγνωση	Ιαπωνία 191 (100%)	1,2 έτη	Οξεία ΚΑ, από την ICAS-HF	logSST2	1,02 (1,01-1,03) p < 0,001 για θάνατο από οποιοδήποτε αίτιο	-	1,02 (1,00-1,03) p 0,01 για καρδιαγγειακό θάνατο	-
Huang et al. ²²	Προοπτική μελέτη χορηγής Πρόγνωση	Κίνα 164 (45,73%)	1 έτος	Νοσηλεύμενοι λόγω ΚΑ	sST2 > 117 ng/ml	-	-	-	-
Cui et al. ²³	Προοπτική μελέτη χορηγής Πρόγνωση και διάγνωση	Κίνα 247 (69,6%)	1 έτος	Οξεία ΚΑ	LogSST2	1,34 (1,14, 1,57) p 0,089 για καρδιαγγειακό θάνατο ή νοσηλεία για απορρόφηση ΚΑ	Μοντέλο A	1,29 (1,17-1,42) p 0,156 για καρδιαγγειακό θάνατο ή νοσηλεία για απορρόφηση ΚΑ	Μοντέλο A και NT-proBNP
Cui et al. ²³	-	-	-	-	LogGal-3	2,57 (2,18, 2,84) p 0,000 για καρδιαγγειακό θάνατο ή νοσηλεία για απορρόφηση ΚΑ	Μοντέλο A	2,33 (1,72-2,94) p 0,009 για καρδιαγγειακό θάνατο ή νοσηλεία για απορρόφηση ΚΑ	Μοντέλο A και NT-proBNP
Chen et al. ³¹	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης χορηγής Πρόγνωση	Κίνα 1.726	1,9 έτη	Οξεία ΚΑ	sST2 > 26 ng/ml ≠	1,3 (1,07-1,6) p 0,01 για κύριο κατάληκτικό σημείο ×	Ηλικία, φύλο, σαχαρώδης διαβήτης; BMI, AY, ισχαιμική καρδιακή νόσος, στάδιο κατά NYHA, eGFR, NT-proBNP, hscTnT	1,28 (1,02-1,61) p 0,033 για κύριο κατάληκτικό σημείο ×	***
Pan et al. ²⁴	Cross-sectional μελέτη Διάγνωση	Κίνα 113 (53,1%)	2,16 έτη	Νοσηλεύμενοι με ΚΑ	sST2 > 0,332 ng/ml	-	-	-	-
Song et al. ²⁵	Προοπτική μελέτη παρατήρησης χορηγής Πρόγνωση	Κίνα 405 (27,16%)	1 έτος	Νοσηλεύμενοι με ΚΑ	sST2 > 56,89 ng/ml†	6,48 (1,89-22,21) p 0,003 για θάνατο από οποιοδήποτε αίτιο/ νοσηλεία για ΚΑ	Ηλικία, φύλο, ΣΑΠ, στάδιο κατά NYHA, κάπνισμα, ΣΝ, ΣΑ	7,07 (2,30-21,72) p 0,001 για θάνατο από οποιοδήποτε αίτιο/ νοσηλεία για ΚΑ	-
Kanukurti et al. ³⁰	Cross-sectional μελέτη ασθενών-μαρτύρων Διάγνωση	Ινδία 83 (75,9%)	-	Από το καρδιολογικό τμήμα	Gal-3 > 10,1 ng/ml	-	-	-	-
Jirak et al. ²⁶	Αναδρομική μελέτη χορηγής Διάγνωση	Γερμανία 252 (7,14%)	-	Σταθεροί ασθενείς υπό θεραπεία	sST2 ≠	-	-	-	-
Emdin et al. ²⁹	Αναδρομική 6 χορηγών Πρόγνωση	4.268 (5%)	2,4 έτη	Χρόνια ΚΑ	log2sST2	1,97 (1,21-3,21) p 0,007 για θάνατο από οποιοδήποτε αίτιο	Ηλικία, φύλο, αιτιολογία ΚΑ **, KE, NYHA I-III έναντι III-IV, eGFR, λήψη ACEi/ARB, BB, MRA, log2NT-proBNP, hsc-cTnT (Μοντέλο B)	1,47 (1,02-2,14) p 0,004 για νοσηλεία για ΚΑ	Μοντέλο B
Jiang et al. ²⁷	Μελέτη παρατήρησης χορηγής Διάγνωση	Κίνα 192 (50%)	-	Νοσηλεύμενοι για HFpEF	Gal-3 > 15,974 ng/ml	-	-	-	-

* Μέγεθος δείγματος (% HFpEF), το 2017 συγκεκριόθηκαν στοιχεία από 6 κοορτές: Barcelona cohort, PROTECT, CORONA, Val-HeFT, TIME-CHF, VitD-CHF (64-69), ** αιτιολογία ΚΑ: ισχαιμική ή μη ισχαιμική, × κύριο κατάληκτικό σημείο: για θάνατο από καρδιαγγειακό αίτιο, ή από οποιοδήποτε αίτιο / ανάγνωση συνένυς υποβοήθησης αρωστής: καλίας / μετατόχιση χορδής, ≠ για οξεία ΚΑ μελετήθηκε το όριο 62ng/ml, † υπολόγισε ως το ανώτερο τεταμένο (<28,86 ng/ml καρτέρο, 28,86-56,89 ng/ml μεσίο), ≠ δεν αναγράφεται όριο, *** Ηλικία, BMI, KM, στάδιο κατά NYHA, ACEi, ARB/ARNI, BB, Hgb, αλβουμίνη, κάλιο, νάτριο ορού, eGFR, NT-proBNP, hscTnT, Μοντέλο A: Ηλικία, φύλο, KE, AII, στάδιο κατά NYHA, ΣΝ, υπέρταση, BB, MRA, LDL-C, eGFR ARB: Angiotensin 2 receptor blockers, ACEi: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARNI: Angiotensin Receptor/Natriuretic Inhibitor, BB: Beta-blockers, BMI: Body Mass Index, eGFR: estimated Glomerular filtration rate, Hgb: Hemoglobin, hsc-cTnT: high sensitive-cardiac Troponin T, MRA: Mineralocorticoid receptor antagonist, ΣΝ: Στεφανιαία νόσος.



Εικόνα 2. Διάγραμμα ροής PRISMA 2020²¹.

τιμήμα, όπου είχαν παραπεμφθεί. Σημαντικό για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων καθίσταται το γεγονός ότι σε αρκετές μελέτες αποκλείστηκαν, μεταξύ άλλων ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, καθώς και γενικότερα με καταστάσεις έντονης φλεγμονής²²⁻²⁶ και με κακοήθεια^{22-25,27}.

Μεθοδολογία μέτρησης βιοδεικτών

Οι μετρήσεις του sST2 έγιναν κυρίως με ELISA^{22-26,28,29}. Η Gal-3 μετρήθηκε με ELISA^{23,27,30}. Η δειγματοληψία έγινε έως 48 ώρες μετά την εισαγωγή σε έξι μελέτες^{22-25,27,31}. Συνολικά, τέσσερις μελέτες συμπεριέλαβαν δείγματα από σταθερούς ασθενείς^{26,28-30}. Η μέτρηση των δεικτών έγινε σε αποθηκευμένα δείγματα σε όλες τις μελέτες: σε θερμοκρασία -80°C σε έξι μελέτες^{22,23,25,26,29,31}, -70°C στη μελέτη του Pan και συνεργατών²⁴ και -40°C στη μελέτη του Kanukurti³⁰. Η κατηγοριοποίηση και η διάγνωση της ΚΑ (HFpEF) έγινε με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες και το ΚΕ εκτιμήθηκε είτε οπτικά είτε με τη μέθοδο Simpson's.

Έκβαση

Τα όρια για την ερμηνεία των βιοδεικτών ποικίλουν, αναλόγως με τη μέθοδο προσδιορισμού αλλά και τον εξεταζόμενο πληθυσμό. Στις περισσότερες μελέτες αναλύθηκε ο σχετικός κίνδυνος με ανάλυση

cox regression, καθώς οι τιμές δεν εμφάνιζαν κανονική κατανομή.

sST2: Βέλτιστο όριο τα 28 ng/ml για νοσηλείες λόγω απορρύθμισης ΚΑ σε μελέτη του Emdin²⁹, όπου η μέτρηση έγινε σε σταθερούς ασθενείς. Ωστόσο, κατά τον Huang²² το όριο βρέθηκε στα 117 pg/ml, ενδεχομένως λόγω διαφορετικής μεθόδου αλλά και διαφορετικής κατάστασης του εξεταζόμενου πληθυσμού, καθώς αφορούσε ενδοοικογενειακούς ασθενείς. Διαγνωστικά, στη μελέτη του Pan²⁴ το ιδανικό όριο είναι 0,332 ng/ml. Υψηλότερες τιμές συναντάμε σε HFrEF^{22,24} ενώ δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ HFmrEF και HFpEF²². Αντιθέτως, στη μελέτη του Song²⁵ δεν διαφέρουν οι τιμές του δείκτη ανάλογα με την κατηγορία ΚΑ (HFpEF, HFmrEF, HFrEF) με όποιους περιορισμούς και σφάλματα συνεπάγεται μια μελέτη σειράς.

Gal-3: Υψηλότερες τιμές Gal-3 συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την παρουσία HFpEF και με αυξημένο E/e'. Ο δείκτης αυτός διέκρινε καλύτερα συγκριτικά με τον sST2 την HFpEF με όριο το 9,55 ng/ml από τον πληθυσμό ελέγχου και με όριο το 12,8 ng/ml από πληθυσμό HFrEF, σε ασθενείς με πρωτοδιάγνωση ή απορρύθμιση HFpEF²³. Εντούτοις, σε άλλη μελέτη σταθερών ασθενών ιδανικό διαγνωστικό όριο ορίστηκε το 10,1 ng/ml³⁰, όπου μάλιστα η μέση τιμή του στην HFpEF ανήλθε στο ύψος του 26,59 ng/ml.

Πίνακας 2. Διαγνωστική ακρίβεια των βιοδεικτών Gal-3, sST2.

Συγγραφείς – Δείκτης	Ειδικότητα	Ευαισθησία	AUC	Όριο	p-value
Cui et al.²³ Gal-3, διαγνωστικός δείκτης	86%	65%	0,819 (0,75, 0,89)	9,55 ng/ml	0,000
Cui et al.²³ sST2, διαγνωστικός δείκτης	57%	48%	0,584 (0,49, 0,68)	68,6 pg/ml	0,17
Jiang et al.²⁷ Gal-3, διαγνωστικός δείκτης	71,9%	76%	0,763 (0,696-0,821)	15,974 ng/ml	<0,0001
Pan et al.²⁴ sST2, διαγνωστικός δείκτης	95%	51,7%	0,717 (0,628-0,796)	0,332 ng/ml	<i>P</i> < 0,01
Kanukurti et al.³⁰ Gal-3, διαγνωστικός δείκτης	95%	77,78%	0,927	10,1 ng/ml	<i>P</i> < 0,001
Jirak et al.²⁶ sST2, διαγνωστικός δείκτης	–	–	0,567 (0,294-0,572)	–	–*
Huang et al.⁵¹ sST2, προγνωστικός δείκτης για καρδιαγγειακό θάνατο ή νοσηλεία για απορρόυθιση ΚΑ	64,3%	83,3%	0,677 (0,492-0,862)	117 ng/ml	0,042

* στην έρευνα έγινε έλεγχος deLong όπου συνέκρινε τις AUC διάφορων δεικτών, όπως GDF-15, sST2 (με στατιστικά σημαντική διαφορά στην AUC, p-value 0,0273)

Ευρήματα

Οι ορισμοί των εκβάσεων ήταν ετερογενείς μεταξύ των μελετών. Τα μέτρα συσχέτισης (όπου παρέχονται) και οι τιμές p-value, καθώς και οι συγκρίσεις που εξετάζονται σε κάθε μελέτη, παρουσιάζονται στους Πίνακες 1 και 2. Από τις συνολικά 10 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, 5 διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ των επιπέδων sST2 και της πρόγνωσης, εκ των οποίων οι 4 είχαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (*p*-value < 0,05). Τρεις μελέτησαν τη σχέση των επιπέδων του παραπάνω βιοδείκτη με τη διάγνωση HFpEF, η μία εκ των οποίων παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ενώ μία δεν αναφέρει *p*-value. Αναλυτικότερα, πέντε μελέτες εξέτασαν τη σχέση μεταξύ των επιπέδων sST2 και της θνησιμότητας από κάθε αιτία ή της επανεισαγωγής στο νοσοκομείο, με κάποιες να εξετάζουν ακόμα και τον κίνδυνο για μεταμόσχευση ή χρήση συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας, προσαρμοσμένη για διάφορες κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους και βρήκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Για τον δείκτη Gal-3 βρέθηκαν τρεις που εξέταζαν τη διαγνωστική του αξία, εκ των οποίων μία εξετάζει και την πρόγνωση σε αυτούς τους ασθενείς, όλες με *p*-value < 0,05.

Από τη μελέτη του Sugano²⁸ παρατηρούμε τη σημασία του sST2 για μη καρδιαγγειακή θνητότητα

(κυρίως λόγω ή λοίμωξης ή σήψης). Αναλυτικότερα, τα επίπεδα του sST2 συσχετίστηκαν με τη θνητότητα οποιουδήποτε αιτίου και ομοίως με τον μη καρδιαγγειακό θάνατο, ανευρέθηκε δηλαδή σχετικός κίνδυνος 1,02 (1,01-1,03) *p*-value < 0,001 και 1,03 (1,01-1,05) *p*-value 0,002 αντίστοιχα (με παρόμοια αποτελέσματα όταν προσαρμόστηκε για ηλικία, φύλο). Στη μελέτη των Huang και συνεργατών²² φάνηκε ότι: σε πληθυσμό με HFpEF, παρά τις χαμηλότερες τιμές sST2, ο δείκτης είχε ισχυρή αρνητική προγνωστική αξία (83,3%) για καρδιαγγειακό θάνατο ή νοσηλεία λόγω ΚΑ κατά τον έναν χρόνο παρακολούθησης. Ο sST2 αποτελεί, δηλαδή, σημαντικό δείκτη πρόβλεψης καρδιαγγειακής θνητότητας ή νοσηλείων λόγω ΚΑ τόσο μεμονωμένα, όσο και σε συνδυασμό με το NT-proBNP. Οι Cui και συνεργάτες²³ μελέτησαν συγκριτικά το Gal-3 και το sST2, με τον δείκτη Gal-3 να είναι ανώτερος του sST2 για να διακρίνει την HFpEF από τον πληθυσμό ελέγχου, ωστόσο και οι δύο δείκτες συσχετίστηκαν σημαντικά με σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάματα. Από τη μελέτη των Chen και συνεργατών³², προκύπτει ότι οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με HFpEF και sST2 > 26 ng/ml έχουν περίπου 30% μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο και 1,78 φορές υψηλότερο ρυθμό εμφάνισης κύριων καταληκτικών σημείων (θάνατος ή καρδιακή μεταμόσχευση ή ανάγκη συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας) ανεξάρτητα από κλινικο-

εργαστηριακούς παράγοντες με μέση διάρκεια παρακολούθησης περίπου 2 έτη. Στην ίδια μελέτη εξετάστηκε και η διαχρονική αξία του sST2 για πρόγνωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου με αντίστοιχα όρια 25-27 ng/dl και ικανοποιητικές τιμές AUC. Βασικό περιορισμό στη συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί το σφάλμα επιλογής καθώς αποκλείονται οι ασθενείς που δεν είχαν μέτρηση sST2 στην εισαγωγή. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς με ΚΑ και sST2 > 0,332 ng/ml έχουν περίπου εξαπλάσιο ποσοστό θνησιμότητας κατά τον Pan²⁴, που μελέτησε μεμονωμένα τον πληθυσμό με HFpEF μόνο σχετικά με τη διάγνωση και απέδειξε ότι το NT-proBNP υπερέχει διαγνωστικά σε αυτές τις περιπτώσεις. Οι δείκτες sST2 και NT-proBNP φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια²⁴. Κατά τον Song²⁵ οι υψηλές τιμές sST2 σχετίζονται με σοβαρότερη εικόνα (NYHA III/IV) και με μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας σε ασθενείς με ΚΑ (ανεξαρτήτως ΚΕ). Η επίπτωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου ήταν υψηλότερη στο ανώτερο τριτημόριο, δηλαδή για > 56,89 ng/ml. Συνδυαστικά οι δείκτες sST2 και NT-proBNP έχουν μεγαλύτερη προγνωστική αξία από τη μεμονωμένη χρήση NT-proBNP. Στη μελέτη των Kanukurti και συνεργατών³⁰ ανεδείχθη ότι ο δείκτης Gal-3 αποτελεί αξιόλογο διαγνωστικό δείκτη για περιπτώσεις HFpEF και συνδυαστικά με το NT-proBNP βελτιώνει την ανίχνευση αυτών των περιπτώσεων με μεγαλύτερη ακρίβεια. Πιο συγκεκριμένα, εξετάστηκε ο δείκτης Gal-3 με όριο το 10,1 ng/ml και βρέθηκε υψηλή διαγνωστική αξία με στατιστικά σημαντική διαφορά (ειδικότητα 95% και θετική προγνωστική αξία 98%). Στη μελέτη των Jirak και συνεργατών²⁶, συγκρίθηκαν 4 βιοδείκτες (H-FABP, GDF-15, sST2, suPAR). Ο δείκτης GDF-15 φαίνεται να υπερέχει του sST2 διαγνωστικά για την HFpEF. Υπάρχουν, ωστόσο, διάφοροι περιορισμοί. Το δείγμα για την HFpEF ήταν μικρό (18 ασθενείς), ενώ το όριο για τη διαγνωστική τιμή του κάθε βιοδείκτη δεν αναφέρεται, καθώς ο στόχος της έρευνας ήταν να συγκρίνει τη διαγνωστική ικανότητα του κάθε βιοδείκτη. Στη μελέτη του Emdin και συνεργατών²⁹ μία μέτρηση sST2 παρείχε προγνωστική αξία για θνητότητα ή κίνδυνο νοσηλείας λόγω ΚΑ, ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, αιτιολογίας ΚΑ, ΚΕ, νεφρικής λειτουργίας, τιμών NT-proBNP, hs-TnT. Τέλος, θα αναφέρουμε τη μελέτη του Jiang²⁷ που έδειξε ότι ο δείκτης Gal-3 είναι σημαντικά αυξημένος σε HFpEF με μέτρια διαγνωστική αξία για το νόσημα αυτό, ωστόσο με καλύτερα αποτελέσματα

συγκριτικά με μεμονωμένους υπερηχογραφικούς δείκτες.

Συζήτηση

Ένας αποτελεσματικός βιοδείκτης πρέπει να πληροί μία σειρά κριτηρίων όπως αυτό του κόστους-οφέλους, της ευκολίας στη χρήση και ερμηνεία και να συμμετέχει σημαντικά στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της εκάστοτε ασθένειας¹⁷. Για την HFpEF υπάρχουν πολλοί περιορισμοί στη χρήση των NPs, κυρίως λόγω μικρότερης διατοιχωματικής τάσης^{33,34}. Επιπλέον, η ερμηνεία των τιμών των NPs εξαρτάται από τον καρδιακό ρυθμό, καθώς στην περίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής απαιτούνται υψηλότερες τιμές τόσο για τη διάγνωση όσο και για την εκτίμηση του σχετικού κινδύνου, συγκριτικά με τον φλεβοκομβικό ρυθμό^{35,36}. Αντιθέτως, ανευρίσκονται χαμηλότερα επίπεδα NPs σε περιπτώσεις με εκσεσημασμένο remodelling αριστερού κόλπου, όπου τελικά πιθανότατα διαλανθάνει η διάγνωση της ΚΑ και υποεκτιμάται η πρόγνωση^{12,37}. Στη βιβλιογραφία γίνεται ολοένα περισσότερο λόγος για περιπτώσεις όπου το BNP είναι ψευδώς αρνητικό, αναφέρεται ότι στο 20%-25% δεν ανευρίσκονται υψηλές τιμές NPs παρά τη διαπιστωμένα υψηλή πίεση ενσφίγωσης και ερευνώνται τα σενάρια στα οποία συμβαίνει αυτό³⁸. Η παχυσαρκία (από τους βασικότερους φαινότυπους της HFpEF) είναι η ισχυρότερη παράμετρος με την οποία συνδέεται αυτό το παράδοξο φαινόμενο³⁹, αν και ο σαφής παθοφυσιολογικός μηχανισμός παραμένει άγνωστος¹². Επιπροσθέτως, η θεωρία της ανεπαρκούς έκκρισης NPs μελετήθηκε από τον Bachmann και συνεργάτες³⁸, όπου διαπιστώθηκε ένας υπότυπος ασθενών με επιβεβαιωμένη καρδιακή δυσλειτουργία με απροσδόκητα χαμηλές τιμές NPs (πιθανή ανεπάρκεια NPs). Βρέθηκε ένα μικρό ποσοστό ατόμων που παρά το θεωρητικά ικανό ερέθισμα, παρουσίαζαν χαμηλές τιμές BNP χωρίς αυτό να μπορεί να αποδοθεί σε κάποιον παράγοντα (π.χ. παχυσαρκία) και θεωρείτο ότι πάσχουν από ενδογενή ενδοκρινή ανεπάρκεια³⁸. Ο βιοδείκτης αυτός επηρεάζεται επίσης από παράγοντες που συχνά συνυπάρχουν σε ασθενείς με HFpEF, όπως η ηλικία, η νεφρική ανεπάρκεια και η φλεγμονή⁴⁰. Επιπλέον, μειωμένες τιμές NPs παρατηρούνται σε μη Κανκασίους πληθυσμούς⁴⁰. Παρά τη σημαντικά χαμηλότερη προγνωστική αξία του NT-proBNP στην HFpEF σε σύγκριση με την HFpEF⁴¹, η παρακολούθηση ασθενών στην καθημερινή κλινική πράξη περιλαμβάνει κυρίως τα νατριουρητικά πεπτιδικά (όπως ανεδείχθη με τη μελέτη STRONG-HF⁴² και

PROTECT⁴³) σε συνδυασμό με τους υπερηχογραφικούς δείκτες, ωστόσο, φαίνεται να αναβαθμίζεται με την επιπρόσθετη χρήση νεότερων βιοδεικτών και ιδιαίτερος του sST2 και της Gal-3^{25,28,44}.

Ο sST2 παράγεται από κυψελιδικά (πνευμονοκύτταρα τύπου II) και ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες καθώς και μυοκαρδιακά κύτταρα. Ο διαλυτός αυτός υποδοχέας προσδένεται στην ιντερλευκίνη 33 (IL-33), αντιστρέφοντας την καρδιοπροστατευτική δράση του συστήματος IL-33/ST2, το οποίο αναστέλλει την ίνωση, την υπερτροφία και την απόπτωση των κυττάρων του μυοκαρδίου^{18,45-48}. Ο sST2 εκκρίνεται ως απάντηση σε μηχανικό στρες ή βλάβη του μυοκαρδιακού ιστού, συσχετίζεται άμεσα με την παρουσία πνευμονικής συμφόρησης και με αυξημένο μεταφόρτιο⁴⁹⁻⁵¹. Η πιο διαπιστευμένη μέθοδος μέτρησης είναι η ανοσοενζυμική δοκιμασία 'Presage ELISA'. Αμφιλεγόμενο είναι το βέλτιστο όριο sST2 για την πρόγνωση, όμως γενικά αναφέρεται η τιμή 32-35 ng/ml για διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με ΚΑ^{47,52}. Υψηλότερες τιμές sST2 σε ασθενείς με ΚΑ συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα NPs^{28,29,53}. Η συσχέτιση όμως μεταξύ BNP και sST2 στην καρδιακή ανεπάρκεια δεν είναι ισχυρή, αντικατοπτρίζοντας τις διαφορετικές βιολογικές οδούς αλλά και τις κλινικές τους επιπτώσεις^{50,54}. Σε αντίθεση με τα NPs, ο sST2 φαίνεται να υπερτερεί, καθώς δεν εξαρτάται από παράγοντες όπως η ηλικία, η παχυσαρκία, η νεφρική λειτουργία και η φυλή^{32,40}. Ο sST2 αποτελεί ανεξάρτητο και επιπρόσθετο προγνωστικό παράγοντα για ασθενείς με ΚΑ, προβλέπει δηλαδή τη θνησιμότητα, τον καρδιαγγειακό θάνατο και τις νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ιδίως σε ασθενείς με διατηρημένο ΚΕ. Σημαντική είναι η υπεροχή του δείκτη αυτού για τις περιπτώσεις όπου έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα NT-proBNP είναι μειωμένα^{46,50,51,55}.

Η Gal-3 είναι μια πρωτεΐνη της οικογένειας των λεκτινών που συνδέεται με τη β-γαλακτοσιδάση και εκφράζεται σε πολλά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των ενεργοποιημένων καρδιακών μακροφάγων συμμετέχοντας στον καταρράκτη της ίνωσης και της φλεγμονής^{56,57}. Η Gal-3 είναι μια πρωτεΐνη που έχει συνδεθεί με την παθολογία του καρδιαγγειακού συστήματος. Η πρωτεΐνη αυτή αναδύεται ως διαγνωστικός βιοδείκτης στην HFpEF⁵⁸ και μελετάται ο ρόλος της στην αναδιαμόρφωση, καθώς και η συσχέτισή της με τη βαρύτητα της διαστολικής δυσλειτουργίας^{59,60}. Αναφορικά με την ανταπόκριση στη θεραπεία της HFpEF υπάρχουν λίγα δεδομένα για τη χρήση των επιπέδων της Gal-3. Ομοίως

με τον sST-2 δεν επηρεάζεται από την παχυσαρκία και τη φυλή (ενώ αυξάνεται σε ηλικιωμένους και σε νεφρική ανεπάρκεια). Από τις μελέτες CORONA⁶¹ και PRIDE⁶² ο δείκτης Gal-3 φαίνεται να αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα σε σύγκριση με το NT-proBNP για την διαστρωμάτωση κινδύνου.

Επειδή οι αυξημένες συγκεντρώσεις sST2 και Gal-3 στο πλάσμα δεν είναι καρδιο-ειδικές, οι βιοδείκτες αυτοί έχουν μάλλον χαμηλή διαγνωστική αξία και, ως εκ τούτου, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει εστιασθεί στην προγνωστική πληροφορία που ενδεχομένως να παρέχουν σε ασθενείς με ΚΑ, ανεξάρτητα αλλά και επιπρόσθετα με τους καθιερωμένους δείκτες, όπως οι καρδιακές τροπονίνες ή τα NPs. Οι περισσότεροι ερευνητές αποδεικνύουν βελτίωση της προγνωστικής ικανότητας με συνδυασμό των NPs και των νεότερων βιοδεικτών, λαμβάνοντας βεβαίως υπόψη τα προβλήματα των προαναφερθεισών μελετών. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στα αποτελέσματα απέδειξαν την προγνωστική αξία του sST2 στην πρόγνωση της θνητότητας μεμονωμένα αλλά και κυρίως σε συνδυασμό με τα NPs. Λιγότερες μελέτες αφορούσαν την Gal-3, που έδειξαν ισχυρή προγνωστική αλλά μέτρια διαγνωστική αξία. Τα διαφορετικά προγνωστικά και διαγνωστικά όρια για τους βιοδείκτες αυτούς οφείλονται σε διαφορές αναφορικά με τη δειγματοληψία και τη μέθοδο μέτρησης. Σε έξι μελέτες^{22-25,27,31} η δειγματοληψία έγινε έως 48 ώρες μετά την εισαγωγή ενώ σε τέσσερις μελέτες τα δείγματα ελήφθησαν από σταθερούς ασθενείς^{26,28-30}. Η μέτρηση των βιοδεικτών έγινε κυρίως με ELISA, αλλά ο κατασκευαστής της δοκιμασίας και η θερμοκρασία αποθήκευσης διέφεραν. Παράλληλα, τα κριτήρια βάσει των οποίων ορίστηκε ο εξεταζόμενος πληθυσμός δεν ήταν ομοιογενή, ωστόσο βασίστηκαν κατά κύριο λόγο στις εκάστοτε ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες με εξαίρεση τη μελέτη του Sugano και συνεργατών²⁸ (διάγνωση ΚΑ με τα κριτήρια Framingham) και του Emdin²⁹, όπου στον πληθυσμό από την TIME-CHF βασίστηκε στην τιμή NPs (≥ 60 ετών NT-proBNP ≥ 400 ng/L ή ≥ 75 ετών ≥ 800 ng/L αντίστοιχα). Όσον αφορά στον ορισμό του δείγματος, το ΚΕ εκτιμήθηκε με τη μέθοδο Simpson's είτε οπτικά χωρίς να αποκλείεται μεταβλητότητα μεταξύ παρατηρητών. Ο ορισμός των καταληκτικών σημείων διέφερε: μελετήθηκε η θνητότητα, η νοσηλεία λόγω ΚΑ ενώ μία μελέτη συμπεριέλαβε στα καταληκτικά σημεία την ανάγκη συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας³¹. Περιορισμός των

μελετών αυτών αποτελεί το συστηματικό σφάλμα καθώς αφορούσαν μικρά δείγματα και συνυπήρχε σφάλμα επιλογής (απορρίφθηκε πληθυσμός στον οποίο δεν είχε γίνει δειγματοληψία σε αρκετές από τις μελέτες).

Σαφέστατα, απέχουμε αρκετά από την κλινική εφαρμογή αυτών των βιοδεικτών. Θα πρέπει να εδραιωθεί μία αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης των βιοδεικτών και ένα συγκεκριμένο όριο ώστε τα αποτελέσματα να είναι συγκρίσιμα και πιο αξιόπιστα. Σχεδόν σε όλες τις δημοσιευμένες μελέτες για ασθενείς με ΚΑ, οι συγκεντρώσεις του sST2 και του Gal-3 στο πλάσμα έχουν μετρηθεί με ανοσο-ενζυμικές μεθόδους (immunoassays) και ορισμένες από αυτές μπορούν να εκτελεστούν πλήρως αυτοματοποιημένα⁴⁰. Εντούτοις, τα αποτελέσματα από διαφορετικές μεθόδους δεν είναι πάντοτε άμεσα συγκρίσιμα. Ιδιαίτερα για τη μέτρηση του sST2 έχει παρατηρηθεί μεγάλη απόκλιση μεταξύ των μεθόδων και, σε μικρότερο βαθμό, το ίδιο ισχύει και για τους Gal-3. Επιπλέον, έχει εκτιμηθεί και η διακύμανση των δεικτών του ίδιου ατόμου στη διάρκεια παρακολούθησης, γεγονός που είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τη σωστή ερμηνεία πολλαπλών διαδοχικών μετρήσεων. Σε μία από τις μεγαλύτερες σχετικές έρευνες ο sST2 και ο Gal-3 είχαν χαμηλότερη διακύμανση⁶³. Παράγοντες που δυσχεραίνουν την κλινική εφαρμογή αυτών των νεότερων δεικτών είναι οι διακυμάνσεις αναλόγως τεχνικής ανίχνευσης και βιολογικών παραμέτρων όπως ηλικία, φύλο, αναλόγως των συνθηκών, για παράδειγμα αν αφορά οξεία ή χρόνια ΚΑ. Οι δείκτες sST2 και Gal-3 ήταν σταθεροί, ενδεχομένως αξιόπιστοι για την εφαρμογή σε κλινικό πλαίσιο^{40,63}.

Συμπεράσματα

Οι νεότεροι δείκτες sST2 και Gal-3 αποτελούν σημεία-κλειδιά στην παθολογική φυσιολογία της νόσου, καθώς η ίνωση και η φλεγμονή αποτελούν σήμα κατατεθέν της HFpEF. Νέες θεραπείες που μειώνουν την έκφραση αυτών των βιοδεικτών μπορεί να αντιπροσωπεύουν μια νέα κατεύθυνση στην αντιμετώπιση της HFpEF. Ίσως, εντέλει το βέλτιστο για αυτούς τους ασθενείς να είναι, αντί για την αναζήτηση ενός νέου gold-standard βιοδείκτη, η καθιέρωση μιας ομάδας βιοδεικτών ακόμα και σε συνδυασμό με ήδη καθιερωμένους δείκτες, τόσο για τη διάγνωση και τη διαστρωμάτωση του κινδύνου των ασθενών αυτών αλλά και ενδεχομένως για θεραπευτικές παρεμβάσεις σε αρχικά στάδια της νόσου.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Area Under the Curve: AUC
ElectroChemiLuminescence immunoAssay: ECLA
Galektin-3: Gal-3
Growth differentiation factor 15: GDF-15
Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction: HFmrEF
Heart Failure with preserved Ejection Fraction: HFpEF
Heart Failure with reduced Ejection Fraction: HFrEF
Heart-type fatty acid binding protein: H-FABP
Left Atrium Volume indexed: LAVi
New York Heart Association: NYHA
soluble Suppression of Tumorigenicity 2: sST2
Soluble urokinase plasminogen activator receptor: suPAR
Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion: TAPSE
Αρτηριακή Υπέρταση: ΑΥ
Αριστερή Κοιλία: ΑΚ
Δεξιά Κοιλία: ΔΚ
Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής: ΗΠΑ
Καρδιακή Ανεπάρκεια: ΚΑ
Κλάσμα Εξώθησης: ΚΕ
Κολπική Μαρμαρυγή: ΚΜ
Πνευμονική Υπέρταση: ΠΥ
Σακχαρώδης Διαβήτης: ΣΔ

SUMMARY

K. Ntalekou, C. Chrysohoou, N. Katsillis, N. Patsourakos, D. Tsiachris, D. Farmakis, K. Tsioufis

The Role of Biomarkers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – A Systematic Review
Arterial Hypertension 2025; 34: 93-103.

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a heterogenous clinical syndrome with complex pathophysiological mechanisms. The diagnosis and risk stratification in patients with this condition remain quite challenging, as the variety of symptoms, the heterogeneity of the population, the coexisting comorbidities, and the inability of NTproBNP to guide the diagnosis in a significant proportion of cases are limitations in clinical practice. Therefore, there is ongoing research on novel biomarkers such as sST2 and Gal-3, which are believed to correlate with the pathophysiology and natural course of the disease. This systematic review aims to explore the diagnostic and prognostic role of biomarkers in patients with HFpEF. In conclusion, novel biomarkers, including sST2 and Gal-3, alongside the established role of natriuretic peptides with their inherent limitations, could promote a more integrated diagnostic and therapeutic strategy for HFpEF.

Key-words: biomarkers, heart failure, preserved ejection fraction, prognosis, diagnosis

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail* 2018 Aug; 6(8): 701-9.
2. Nandini N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med* 2020 Dec; 21(4): 531.
3. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2023 May; 81(18): 1810-34.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021 Sep 21; 42(36): 3599-726.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023 Oct 1; 44(37): 3627-39.
6. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022 May 3; 145(18).
7. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020 Mar 5; 22(3): 391-412.
8. Suzuki S, Kaikita K, Yamamoto E, et al. H2 FPEF score for predicting future heart failure in stable outpatients with cardiovascular risk factors. *ESC Heart Fail* 2020 Feb; 7(1): 65-74.
9. Anker SD, Usman MS, Anker MS, et al. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *Eur J Heart Fail* 2023 Jul; 25(7): 936-55.
10. Τσιούφης Π. Κωνσταντίνος. *Κλινική Καρδιολογία*. Broken Hill Publishers Ltd, 2023; 601-4.
11. Hanna EB. Practical Cardiovascular Medicine. Wiley, 2022.
12. Chrysoshoou C, Konstantinou K, Tsioufis K. The Role of NT-proBNP Levels in the Diagnosis and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – It Is Not Always a Hide-and-Seek Game. *J Cardiovasc Dev Dis* 2024 Jul 16; 11(7): 225.
13. Sorimachi H, Omote K, Borlaug BA. Clinical Phenogroups in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin* 2021 Jul; 17(3): 483-98.
14. Campbell P, Rutten FH, Lee MM, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: everything the clinician needs to know. *The Lancet* 2024 Mar; 403(10431): 1083-92.
15. 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 Jul 23; 62(4): 263-71.
16. Omote K, Verbrugge FH, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms and Treatment Strategies. *Annu Rev Med* 2022 Jan; 73(1): 321-37.
17. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev* 2022 Mar; 27(2): 625-43.
18. Kayani M, Fatima N, Yarra PC, et al. Novel Biomarkers in Early Detection of Heart Failure: A Narrative Review. *Cureus* 2024 Feb; 16(2): e53445.
19. Carlsen CM, Bay M, Kirk V, et al. Prevalence and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction and elevated N-terminal pro brain natriuretic peptide: a 10-year analysis from the Copenhagen Hospital Heart Failure Study. *Eur J Heart Fail* 2012 Mar; 14(3): 240-7.
20. Yin QS, Shi B, Dong L, Bi L. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. *J Geriatr Cardiol* 2014 Mar; 11(1): 79-82.
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021 Mar 29; 71.
22. Huang A, Qi X, Hou W, et al. Prognostic value of sST2 and NT-proBNP at admission in heart failure with preserved, mid-ranged and reduced ejection fraction. *Acta Cardiol* 2018 Feb; 73(1): 41-8.
23. Cui Y, Qi X, Huang A, et al. Differential and Predictive Value of Galectin-3 and Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 (sST2) in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Med Sci Monit* 2018 Jul 24; 24: 5139-46.
24. Pan W, Yang D, Yu P, Yu H. Comparison of predictive value of NT-proBNP, sST2 and MMPs in heart failure patients with different ejection fractions. *BMC Cardiovasc Disord* 2020 Apr 30; 20(1): 208.
25. Song Y, Li F, Xu Y, et al. Prognostic value of sST2 in patients with heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2020 Apr 1; 304: 95-100.
26. Jirak P, Pistulli R, Lichtenauer M, et al. Expression of the Novel Cardiac Biomarkers sST2, GDF-15, suPAR, and H-FABP in HFpEF Patients Compared to ICM, DCM, and Controls. *J Clin Med* 2020 Apr 15; 9(4).
27. Jiang J, Yang B, Sun Y, Jin J, Zhao Z, Chen S. Diagnostic Value of Serum Concentration of Galectin-3 in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 829151.
28. Sugano A, Seo Y, Ishizu T, et al. Soluble ST2 and brain natriuretic peptide predict different mode of death in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Cardiol* 2019 Apr; 73(4): 326-32.
29. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2018 Nov 6; 72(19): 2309-20.
30. Kanukurti J, Mohammed N, Sreedevi NN, et al. Evaluation of Galectin-3 as a Novel Diagnostic Biomarker in

- Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Lab Physicians* 2020 Aug; 12(2): 126-32.
31. Chen Y, Guan J, Qi C, et al. Association of point-of-care testing for sST2 with clinical outcomes in patients hospitalized with heart failure. *ESC Heart Fail* 2024 Oct; 11(5): 2857-68.
 32. Plawecki M, Morena M, Kuster N, Chenine L, Leray-Moragues H, Jover B, et al. sST2 as a New Biomarker of Chronic Kidney Disease-Induced Cardiac Remodeling: Impact on Risk Prediction. *Mediators Inflamm* 2018 Oct 8; 2018: 1-9.
 33. Kang SH, Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, Oh IY, Kang SM, et al. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart* 2015 Dec; 101(23): 1881-8.
 34. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2020 Sep; 17(9): 559-73.
 35. Januzzi JL, Myhre PL. The Challenges of NT-proBNP Testing in HFpEF: Shooting Arrows in the Wind. *JACC Heart Fail* 2020 May; 8(5): 382-5.
 36. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021 Sep 21; 42(36): 3599-726.
 37. Sakane K, Kanzaki Y, Okuno T, et al. Left Atrial Remodeling Related to Disproportionately Low B-Type Natriuretic Peptide in Acute Heart Failure Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2023 Dec; 209: 128-37.
 38. Bachmann KN, Gupta DK, Xu M, et al. Unexpectedly Low Natriuretic Peptide Levels in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2021 Mar; 9(3): 192-200.
 39. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021 Mar 1; 23(3): 352-80.
 40. Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2021 Oct 10; 23(10): 1610-32.
 41. Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2015 Oct; 17(10): 1006-14.
 42. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022 Dec 3; 400 (10367): 1938-52.
 43. Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2011 Oct 25; 58(18): 1881-9.
 44. Pecherina T, Kutikhin A, Kashtalap V, et al. Serum and Echocardiographic Markers May Synergistically Predict Adverse Cardiac Remodeling after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients with Preserved Ejection Fraction. *Diagnostics (Basel)* 2020 May 14; 10(5).
 45. Najjar E, Faxén UL, Hage C, et al. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2019 Jan 2; 53(1): 21-7.
 46. Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, et al. sST2 and Heart Failure – Clinical Utility and Prognosis. *J Clin Med* 2023 Apr 26; 12(9): 3136.
 47. Lotierzo M, Dupuy AM, Kalmanovich E, Roubille F, Cristol JP. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. *Clin Chim Acta* 2020 Feb; 501: 120-30.
 48. Morfino P, Aimo A, Castiglione V, et al. Biomarkers of HFpEF: Natriuretic Peptides, High-Sensitivity Troponins and Beyond. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022 Aug 10; 9(8).
 49. Sinning C, Kempf T, Schwarzl M, et al. Biomarkers for characterization of heart failure – Distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol* 2017 Jan 15; 227: 272-7.
 50. Riccardi M, Myhre PL, Zelniker TA, et al. Soluble ST2 in Heart Failure: A Clinical Role beyond B-Type Natriuretic Peptide. *J Cardiovasc Dev Dis* 2023 Nov 17; 10(11).
 51. Aimo A, Januzzi JL, Bayes-Genis A, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2019 Oct; 74(17): 2193-203.
 52. Januzzi JL, Mebazaa A, Di Somma S. ST2 and Prognosis in Acutely Decompensated Heart Failure: The International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2015 Apr; 115(7): 26B-31B.
 53. 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 May; 7(3): 418-26.
 54. Ky B, French B, McCloskey K, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011 Mar; 4(2): 180-7.
 55. Pacho C, Domingo M, Núñez R, et al. Predictive biomarkers for death and rehospitalization in comorbid frail elderly heart failure patients. *BMC Geriatr* 2018 May 9; 18(1): 109.
 56. Echouffo-Tcheugui JB, Zhang S, Florido R, et al. Galectin-3, Metabolic Risk, and Incident Heart Failure: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc* 2024 Mar 19; 13(6): e031607.
 57. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med* 2012 Jul; 272(1): 55-64.
 58. Baccouche BM, Rhodenhiser E. Galectin-3 and HFpEF: Clarifying an Emerging Relationship. *Curr Cardiol Rev* 2023; 19(5): 19-26.
 59. Yao L, Tan Y, Chen F. Correlation between galectin-3, RDW, Hspc, HS and ferritin and prognosis of patients with acute onset of chronic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord* 2022 Nov 8; 22(1): 471.
 60. Rabkin SW, Tang JKK. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection

- fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail Rev* 2021 Jul 29; 26(4): 799-812.
61. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Eur Heart J* 2012 Sep; 33(18): 2290-6.
62. Rehman SU, Martinez-Rumayor A, Mueller T, Januzzi JL. Independent and incremental prognostic value of multi-marker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta* 2008 Jun; 392(1-2): 41-5.
63. Meijers WC, van der Velde AR, Muller Kobold AC, et al. Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls. *Eur J Heart Fail* 2017 Mar 21; 19(3): 357-65.
64. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2014 Feb; 2(1): 65-72.
65. De Marco C, Claggett BL, de Denus S, et al. Impact of diabetes on serum biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the TOPCAT trial. *ESC Heart Fail* 2021 Apr; 8(2): 1130-8.
66. Gravning J, Askevold ET, Nymo SH, et al. Prognostic effect of high-sensitive troponin T assessment in elderly patients with chronic heart failure: results from the CORONA trial. *Circ Heart Fail* 2014 Jan; 7(1): 96-103.
67. Masson S, Anand I, Favero C, et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from 2 large randomized clinical trials. *Circulation* 2012 Jan 17; 125(2): 280-8.
68. Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2015 Oct; 17(10): 1006-14.
69. Schrotten NF, Ruifrok WPT, Kleijn L, et al. Short-term vitamin D3 supplementation lowers plasma renin activity in patients with stable chronic heart failure: an open-label, blinded end point, randomized prospective trial (VitD-CHF trial). *Am Heart J* 2013 Aug; 166(2): 357-364.e2.
70. Huang X, Yu Y, Li X, et al. The China Patient-centred Evaluative Assessment of Cardiac Events (PEACE) prospective heart failure study design. *BMJ Open* 2019 Feb 19; 9(2): e025144.