Přehledový článek | Review article

Nové biomarkery a srdeční selhání

(New biomarkers and heart failure)

Dagmar Vondráková, Filip Málek, Petr Ošťádal, Andreas Krüger, Petr Neužil

Kardiologické oddělení, Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 19. 1. 2013

Přepřeván: 30. 3. 2013

Přijat: 4. 4. 2013

Dostupný online: 24. 4. 2013

Klíčová slova:

Galektin

Kopeptin

Mid-regionální fragment

pro-adrenomedulinu

Nový srdeční biomarker

Srdeční selhání

ST2

SOUHRN

Srdeční selhání představuje významný medicínský problém, jehož incidence a prevalence stoupá. U pacientů s diagnózou srdečního selhání, a to akutního a chronického, je vědecky ověřen význam stanovení koncentrací natriuretických peptidů, a to natriuretického peptidu typu B (BNP) a N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP). V klinické praxi hodnota natriuretických peptidů pomáhá jednak v stanovení diagnózy srdečního selhání, jednak v určení prognózy srdečního selhání. Při podrobném studiu patofyziologie srdečního selhání se objevilo několik nových potenciálních biomarkerů srdečního selhání. Jde o solubilní ST2, galektin, kopeptin a mid-regionální fragment pro-adrenomedulinu (MR-proADM). Tyto nové biomarkery by mohly usnadňovat diagnostiku a stanovení prognózy akutního i chronického srdečního selhání.

© 2013, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Keywords:

Copeptin

Galectin

Heart failure

Mid-regional fragment

of pro-adrenomedullin

Novel cardiac biomarker

ST2

Heart failure is a major health problem with an increasing incidence and prevalence of the disease. The role of both established natriuretic peptides: B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal prohormone pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute and chronic heart failure (HF) has been intensively studied. Its testing is routine in clinical practice for diagnosis and prognosis in HF. However, increased clarification and understanding of the interplay in the pathophysiology of HF revealed several new potential cardiac biomarkers. These novel biomarkers soluble ST2, galectin, copeptin and mid-regional fragment of pro-adrenomedullin (MR-proADM) may aid in the diagnostic and prognostic evaluation of acute and chronic heart failure.

Adresa: MUDr. Dagmar Vondráková, Kardiologické oddělení, Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5, e-mail:

dagmar.vondrakova@seznam.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.04.003

Úvod

Srdeční selhání (SS) je celosvětovým závažným problémem, jehož výskyt nadále stoupá, hlavně u starších pacientů. Jeho prevalence v obecné populaci činí 0,4 %–2,0 % a s věkem rapidně narůstá [1]. Ve věku 50 let je prevalence kolem 1 %, zatímco ve věku od 80 let a výše trpí srdečním selháním téměř jeden člověk z deseti [2]. Po stanovení diagnózy SS až 60 % mužů a 45 % žen zemře během pěti let [3].

Srdeční selhání je klinický syndrom, při kterém srdce nedokáže pumpovat krev tak, jak by odpovídalo metabolickým nárokům tkání, nebo tyto nároky plní jen za cenu zvýšeného plnicího tlaku. Srdeční selhání je často klinicky němý proces, přičemž až progresivní remodelace srdce vede k manifestaci příznaků už v pozdní fázi onemocnění.

U pacientů se SS má při určení diagnózy klíčový význam zhodnocení klinického stavu pacienta, což není vždy jednoduché a klinické symptomy nejsou vždy jednoznačné. Proto využíváme v klinické praxi doplňkové metody, díky nimž můžeme rychle stanovit přesnou diagnózu, odhadnout prognózu a lépe odhalovat nemocné s vysokým rizikem. Jednou z uvedených doplňkových metod je i stanovování hodnot biomarkerů. Biomarker můžeme objektivně měřit. Je indikátorem normálních biologických procesů, patologických procesů nebo farmakologických odpovědí na terapeutickou intervenci. Chceme-li, aby se biomarker uplatnil v klinické medicíně, měl by splňovat kritéria [4], která jsou uvedena v tabulce 1.

Současná guidelines pro léčbu srdečního selhání doporučují vyšetření hodnot BNP nebo jeho prekursoru NT-proBNP [5]. Ale měření BNP a NT-proBNP vykazují jisté nedostatky. Koncentraci natriuretických peptidů ovlivňuje řada klinických faktorů, jako jsou věk a pohlaví [6–8], renální funkce [9,10], body mass index (BMI) [11], funkce štítné žlázy [12] a anemie [10]. S ohledem na zmíněné nevýhody je zapotřebí dalšího výzkumu a studií s cílem nalézat nové vhodnější biomarkery. V tomto článku se budeme věnovat některým novým biomarkerům srdečního selhání a jejich klinickému uplatnění (tabulka 2).

Biomarkery zánětu

Srdeční selhání je provázáno zánětlivými procesy [13]. Jak ukázaly klinické studie, u SS jsou zvýšeny koncentrace mnoha zánětlivých cytokinů, jako jsou tumor necrosis factor alfa (TNF α) a dále nejméně tři interleukiny – 1, 6 a 18. Tyto cytokiny jsou v srdci produkovány jadernými buňkami [14]. Podle experimentálních studií má každý z těchto cytokinů různý vliv na srdeční funkce [15,16].

IL-6, TNF α a IL-18 u SS aktivují intracelulární signální dráhy a ovlivňují remodelaci, hypertrofii a apoptózu [16]. IL-6 se váže na receptory plazmatické membrány obsahující řetězec gp130. Komplex IL-6-gp130 aktivuje dvě významné signální dráhy, které hrají důležitou roli ve vývinu srdce, dále v ochraně a remodelaci v rámci odpovědi na fyziologické i patologické podněty. Bylo popsáno, že zvýšené sérové koncentrace IL-6 a proteinu gp130 představují silné prognostické markery morbidity a mortality nemocných se SS nebo po infarktu myokardu [17,18]. Matsumoto a spol. [16] zjistili, že sérové koncentrace IL-6 a hs-CRP (C-reaktivní protein stanovený vysoce senzitivní metodou, high-sensitivity C-reactive protein)

byly při akutní kardiální dekompenzaci elevovány u nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory (LK) více než u nemocných se zachovanou ejekční frakcí LK. Dále bylo popsáno, že koncentrace IL-6 jsou vyšší i u pacientů s asymptomatickou systolickou dysfunkcí LK než u pacientů s normální funkcí LK. IL-6 tedy negativně koreloval s ejekční frakcí LK a diagnostická hodnota IL-6 (v této studii) predikovala progresi srdečního selhání [19]. Vliv TNF α na kardiomyocyty je zprostředkován dvěma typy receptorů, konkrétně receptorem TNFR1 a TNFR2. Při aktivaci TNFR1 provázející SS vykazuje proapoptotické působení (facilituje remodelaci srdce a apoptózu kardiomyocytů), zatímco stimulace TNFR2 působí proti apoptóze [20]. Frag-

Tabulka 1 – Vlastnosti biomarkerů

1.	Přesné, reprodukovatelné, standardizované měření
2.	Nízká cena, krátký vyšetřovací čas
3.	Biomarker poskytuje informaci, která není dostupná z klinického vyšetření
4.	Výsledek změřené hodnoty ulehčuje klinické rozhodování
5.	Vysoká senzitivita a specifita

Tabulka 2 – Klasifikace biomarkerů

Biomarkery u srdečního selhání	
Záněť	
<ul style="list-style-type: none"> • C-reaktivní protein • Tumor necrosis factor • Interleukiny 1, 6 a 18 	
Oxidační stres	
<ul style="list-style-type: none"> • Oxidované lipoproteiny s nízkou denzitou • Myeloperoxidáza • Močové biopyriny • Močové a plazmatické isoprostany • Plazmatický malondialdehyd 	
Hormony	
<ul style="list-style-type: none"> • Noradrenalin • Renin • Angiotensin II • Aldosteron • Kopeptin • Endotelin 	
Poškození myocytů	
<ul style="list-style-type: none"> • Troponiny T a I • MB-frakce kreatinkinázy • Protein vázající se na mastné kyseliny srdečního typu (heart-type fatty-acid binding protein) • MLCK (myosin light-chain kinase I) 	
Přetížení myocytů	
<ul style="list-style-type: none"> • Natriuretický peptid typu B • N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B • MR-proADM (mid-regionální fragment pro-adrenomedulinu) 	
Remodelace matrix	
<ul style="list-style-type: none"> • ST2 • Galektin 	

menty extracelulární části obou receptorů lze detekovat v krvi v solubilní formě jako sTNFR-1 a sTNFR-2, přičemž jejich krevní koncentrace jsou u pacientů s těžkým SS zvýšené [21]. Tyto solubilní cytokinové receptory modulují aktivitu TNF α , respektive neutralizují jeho účinky. Rivera a spol. [22] stanovili u pacientů se SS koncentrace sTNFR-1 a sTNFR-2 v plazmě i v moči. Z uvedených studií vyplynulo, že plazmatické a močové koncentrace solubilních receptorů pro TNF byly zvýšeny u pacientů s vyšší třídou NYHA. V klinických studiích zaměřených na těžkou systolickou dysfunkci byly zvýšené koncentrace TNF α a IL-6 spojeny s vyšší mortalitou [23].

Dunlay a spol. [24] zkoumali koncentrace TNF α u nemocných se zachovanou i sníženou ejekční frakcí (EF). Zjistili, že elevace TNF α je u pacientů trpících srdečním selháním spojena s vyšším rizikem úmrtí, a to nezávisle na EF. Tento biomarker je vhodný pro predikci rizika ve všech kategoriích SS.

Srdeční selhání je spojeno se zánětlivou odpovědí a CRP je markerem zánětu, který moduluje chorobný proces. CRP je syntetizován játry jako odpověď na různé podněty, např. na cytokin IL-6. CRP zajišťuje omezení tvorby oxidu dusnatého v endoteliálních buňkách, zvyšuje produkci endotelinu-1 a expresi endoteliálních adhezních molekul [14,25]. Uvedené výsledky dokládají, že CRP má přímý negativní vliv na cévní endotel. Zvýšená koncentrace hs-CRP je u pacientů s akutním nebo chronickým SS nezávislým prediktorem nepříznivé prognózy [26].

Oxidační stres

Oxidační stres je charakterizován nerovnováhou mezi tvorbou reaktivních forem kyslíku (reactive oxygen species – ROS) a protektivními endogenními antioxidačními mechanismy. Za fyziologických okolností vykazují nízké koncentrace ROS (mezi něž patří superoxidový aniont, peroxid vodíku a hydroxylový radikál) příznivé účinky. ROS pozitivně ovlivňují buněčné odpovědi na různá infekční agens, podílejí se na buněčné signalizaci a mohou stimulovat mitotickou odpověď [27,28]. Nadprodukce ROS může mít patologické následky v podobě poškození buněčných struktur, jako jsou lipidy, DNA a proteiny.

Oxidační stres hraje roli v etiologii kardiovaskulárních onemocnění typu aterosklerózy, ischemické choroby srdeční, hypertenze a SS [27]. Mechanismus, kterým oxidační stres poškozuje srdeční funkce, je charakterizován oxidačním poškozením buněčných proteinů a membrán. Tím je způsobena jejich dysfunkce nebo smrt buněk v podobě apoptózy a nekrózy. V srdci mohou ROS navíc ovlivňovat remodelaci extracelulární matrix skrze aktivaci matrixových metaloproteáz (MMP) [29]. MMP je označení pro rodinu proteáz schopných degradovat všechny složky matrix v srdci. ROS modulují proliferaci fibroblastů a syntézu kolagenu, aktivují MMP a rovněž zvyšují expresi MMP [29].

Superoxidové anionty přispívají k dysfunkci cévního endotelu. Jsou také účinnými inaktivátory oxidu dusnatého (nitric oxide – NO), což vede ke snížené biologické dostupnosti NO. Navíc platí, že reakce mezi NO a superoxidem vede ke vzniku peroxynitritu, který sám o sobě představuje účinnou a velmi reaktivní ROS [30].

Zdroji ROS jsou zánětlivé buňky, mitochondrie, xantin-oxidáza a rodina komplexních enzymů označovaných

jako NADPH-oxidázy. Některé faktory zapojené do patofyziologie SS jako angiotensin II, α -adrenergní agonisté, endotelin-1 a tumor necrosis factor alpha mohou stimulovat tvorbu ROS NADPH-oxidázami [31]. *In vitro* studie odhalily klíčovou roli NADPH-oxidáz v rozvoji hypertrofie srdce navozené angiotensinem II a intersticiální fibrózy, a to díky geneticky modifikovaným myším s defektní NADPH-oxidázovou aktivitou [32]. Je ovšem třeba zdůraznit, že tvorba ROS podmíněná vyšší aktivitou určitého enzymatického zdroje může modulovat či spouštět aktivitu dalších zdrojů ROS (např. NADPH-oxidáza může stimulovat tvorbu ROS NO-syntázou).

Přímé markery oxidačního stresu nebyly dosud přesně definovány a jejich měření je velmi obtížné. V klinické praxi můžeme u SS posuzovat nepřímé markery oxidačního stresu, jako jsou plazmatické koncentrace myeloperoxidázy [33] a isoprostanu – zejména 8-izo-PGF 2α v perikardiální tekutině [34]. Koncentrace obou markerů korelují se závažností SS. Jednoduchým, ale nespecifickým indikátorem zvýšeného oxidačního stresu je kyselina močová. Zvýšené koncentrace kyseliny močové detekujeme u pacientů se srdečním selháním a její zvýšená koncentrace koreluje s narušenou hemodynamikou [35]. U pacientů se středně těžkým až těžkým SS nezávisle predikuje nepříznivou prognózu [36]. Elevace kyseliny močové je totiž spojena se zvýšenou aktivitou xantinoxidázy, která představuje zdroj ROS. ROS ovlivňují patofyziologii SS mnoha způsoby a jejich objasnění by mělo přispět ke zkvalitnění léčebného přístupu. Například statiny působí „kardioprotektivně“ nejen díky tomu, že snižují koncentraci cholesterolu, ale také tím, že prostřednictvím potlačení tvorby superoxidového aniontového radikálu v endoteliálních buňkách zvyšují dostupnost NO, který má vasodilatační efekt [37]. S ohledem na právě zmíněnou informaci lze říci, že podávání statinů vede ke zpomalení patologických procesů spouštěných přítomností ROS.

Hormony, kopeptin

Kopeptin je syntetizován spolu s vasopresinem (AVP), který je nazýván i antidiuretický hormon. Kopeptin je glykopeptid tvořený 39 aminokyselinami. Jde o C-terminální fragment pro-AVP, syntetizovaného spolu s AVP v hypothalamu a uvolňovaného z neurohypofýzy vlivem hemodynamických či osmotických podnětů [38]. Fyziologické funkce AVP jsou zprostředkovány různými subtypy receptorů V1, V2, V3, oxytocinovým receptorem (OTR) a P2-purinergním receptorem (P2R). V1 receptory (V1R) se nacházejí v hladké svalovině cév a v kardiomyocytech, přičemž jejich stimulace vyvolává vasokonstrikci a má pozitivní inotropní efekt. Antidiuretické působení vasopresinu je dáno aktivací V2R a aktivace V3R vede k sekreci adrenokortikotropního hormonu (ACTH) buňkami v přední části hypofýzy.

Oxytocinové receptory (OTR) jsou neselektivní vasopresinové receptory. OTR vykazují shodnou afinitu k vasopresinu i k oxytocinu, zatímco V1R mají 30krát vyšší afinitu k vasopresinu než k oxytocinu [39]. OTR byly nalezeny v mnoha reprodukčních i nereprodukčních tkáních [40]. Důležitá je skutečnost, že OTR jsou hojně zastoupeny v cévním endotelu a že zodpovídají za vasodilataci

zprostředkovanou uvolněním oxidu dusnatého. To, zda vasopresin způsobí vazokonstrikci, nebo vazodilataci, závisí na hustotě výskytu jednotlivých receptorů v určitých tkáních (V1 versus OTR) [41]. OTR nacházíme také v srdci, přičemž jejich aktivace spouští uvolňování natriuretického peptidu zapojeného do natriurezy, regulace krevního tlaku a růstu buněk [42].

Bylo prokázáno, že vasopresin ovlivňuje srdeční tkáň také prostřednictvím aktivace P2R exprimovaných v endotelu. V citované *in vitro* studii prováděné na zvířatech byl doložen negativní inotropní efekt a vazokonstrikce koronárních cév [43,39]. Aktivace V1R v srdci má však pozitivní inotropní efekt [44], takže studie zaměřené na inotropní působení vasopresinu a na jeho vliv na koronární tepny jsou předmětem sporů. V klinických studiích s podáváním nízkých dávek vasopresinu nebyly prokázány nežádoucí účinky tohoto hormonu na srdce [45]. Byl vysloven předpoklad, že vazokonstrikční působení vasopresinu na koronární tepny i jeho vliv na myokard pravděpodobně závisí na množství kyslíku v krvi – a tento nežádoucí efekt se projeví během hypoxie [46].

Jak ukázaly recentně publikované studie, koncentrace kopeptinu predikují klinický stav pacientů, a to u několika onemocnění, jako jsou akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci [47] nebo ischemická cévní mozková příhoda [48], a mohou dokonce predikovat neurologický stav a mortalitu u osob přeživších srdeční zástavu [49]. Koncentrace vasopresinu jsou u nemocných se SS zvýšeny [50]. Vasopresin je zapojen do nežádoucí remodelace srdce zprostředkované aktivací V1R. Stimulace uvedeného receptoru má za následek zvýšenou syntézu kontraktilních proteinů v myocytech a rozvoj myokardiální hypertrofie [51]; následně jsou stimulovány srdeční fibroblasty, což vede k myokardiální fibróze [52].

Stimulace V1R v hladké cévní svalovině způsobuje nárůst systémové cévní rezistence, zvyšuje odpor k vyprazdňování komory („afterload“), a proto má negativní dopad na funkci komory. Setrvale zvýšený „afterload“ má rovněž vliv na remodelaci myokardu. Aktivace V2R zvyšuje retenci vody. Zvýšení exprese těchto receptorů má za následek zvýšený pohyb vody směrem z ledvin do plazmy, a tedy zvýšenou retenci vody. Pokud tento efekt přetrvává, může přispívat k volumexpanzi zhoršující diastolické napětí ve stěně myokardu, remodelaci a dysfunkci komor. Reabsorpce vody zprostředkovaná receptory V2R se může podílet na rozvoji hyponatremie, a to v závislosti na rovnováze mezi regulovaným přísunem vody a sodíku a jejích exkrecí [53].

U AVP lze jen obtížně stanovit plazmatickou koncentraci. Více než 90 % vasopresinu v cirkulaci je vázáno na trombocyty a množství AVP lze snadno podcenit, protože AVP je z oběhu rychle odstraňován (má poločas 24 min). AVP je v izolované plazmě nestabilní, i když jej skladujeme při teplotě –20 °C.

Kopeptin má méně nedostatků, a proto představuje ideální obraz odrážející uvolňování AVP [54,55]. V několika studiích byl kopeptin popsán jako užitečný biomarker, a to nejen u nemocných s chronickým SS, ale i u nemocných po akutním infarktu myokardu (IM).

Stoiser a spol. [56] jako první ukázali, že kopeptin je skvělým prediktorem klinického stavu pacientů s pokročilým SS. Jeho hodnota dokáže lépe než hodnota BNP

predikovat úmrtí a výskyt kombinovaného výsledného ukazatele (úmrtí a rehospitalizace pro SS), ačkoli pomocí BNP bylo stále možno lépe predikovat rehospitalizaci pro chronické SS (CHSS).

Neuhold a spol. [57] popsali, že koncentrace kopeptinu stoupají paralelně se třídami NYHA. U pacientů ve třídách NYHA II a III byla zjištěna skutečnost, že kopeptin je nejlepším samostatným prediktorem mortality, a také, že kopeptin byl superiorní k BNP a NT-proBNP. U nemocných ve třídě NYHA IV měl kopeptin menší výpovědní hodnotu než koncentrace sodíku a zejména glomerulární filtrace.

U pacientů po akutním IM kopeptin představoval významný nezávislý prediktor úmrtí nebo SS. Koncentrace kopeptinu byly vyšší u pacientů po STEMI než u nemocných po non-STEMI a také u pacientů v Killipově třídě > 1. Plazmatická koncentrace kopeptinu korelovala s koncentrací NT-proBNP. V rámci této studie byla vyšetřena koncentrace kopeptinu u 706 zdravých dobrovolníků. Účastníci, kteří měli anamnézu kardiovaskulárního onemocnění, byli ze studie vyloučeni. Koncentrace kopeptinu byly významně vyšší u dobrovolníků než u dobrovolnic. U mužů koncentrace kopeptinu korelovala s eGFR (vypočtená glomerulární filtrace – estimated glomerular filtration rate). U žen byla korelace mezi koncentracemi kopeptinu a eGFR slabá [58].

Kelly a spol. [59] ve své studii zahrnující osoby po infarktu myokardu potvrdili spojitost mezi koncentrací kopeptinu na jedné straně a ejekční frakcí, objemy a remodelací LK a klinickými projevy SS po IM na straně druhé.

Masson a spol. [60] měřili u pacientů s CHSS plazmatické koncentrace čtyř stabilních prekursorových fragmentů. Do studie bylo zařazeno 1 237 pacientů s chronickým a stabilizovaným SS. Při randomizaci a následně po třech měsících byly měřeny koncentrace následujících čtyř prekursorových fragmentů: MR-proANP (mid-regional pro-atrial natriuretic peptide), MR-proADM (mid-regional pro-adrenomedullin), CT-proET-1 (C-terminal pro-endothelin-1) a CT-proAVP (C-terminal pro-vasopressin či kopeptin). Autoři zkoumali prognostický význam uvedených biomarkerů, přičemž je porovnávali s natriuretickými peptidy typu B (BNP a NT-proBNP). Měření stabilních prekursorových fragmentů vasoaktivních peptidů poskytovala prognostické informace nezávislé na natriuretických peptidech, které aktuálně představují nejlepší biomarkery pro stratifikaci rizika.

Lze shrnout, že elevace plazmatických koncentrací AVP byly uvedeny do souvislosti s nepříznivou prognózou nemocných s chronickým SS a že měření těchto koncentrací zlepšuje odhad prognózy pro daný typ pacientů.

Přetížení myocytů, adrenomedulin

Adrenomedulin (AM) je účinný vasoaktivní peptid, původně izolovaný z buněk lidského feochromocytomu [61]. Následně byl AM nalezen v mnoha tkáních, jako jsou dřeň nadledvin, mozek, plíce, ledviny, gastrointestinální orgány, srdce (kardiomyocyt) a fibroblasty; jeho mRNA je výrazně exprimována endoteliálními buňkami [62,63].

AM je členem superrodiny CGRP (calcitonin gene-related peptide), která zahrnuje calcitonin, CGRP α , CGRP β (calcitonin-gene related peptides α a β), amylin a intermedin, označovaný jako adrenomedulin 2. Tato skupina

peptidových hormonů má klíčový význam pro hemostázu v různých tkáních [64]. Gen pro adrenomedulin je lokalizován na lidském chromosomu 11, přičemž kóduje pre-pro-hormon o 185 aminokyselinách, pre-pro-adrenomedulin. Po odštěpení 21 reziduí v podobě N-terminálního signálního peptidu vzniká peptid pro-AM o 164 aminokyselinách. Další štěpení pak dává vzniknout dvěma biologicky aktivním peptidům: AM a PAMP (proAM N-terminal 20 peptide) [65]. PAMP vyvolává hypotenzi, neboť inhibuje aktivitu periferního sympatiku a snižuje jeho tonus [66].

Zralou molekulu AM tvoří peptid o 52 aminokyselinách. AM má mnoho důležitých fyziologických vlastností a jeho účinek je zprostředkován vazbou na komplexní receptor, který je tvořen receptorem podobným receptoru pro kalcitonin (calcitonin receptor like-receptor – CRLR) a je spojen s proteiny modifikujícími aktivitu receptoru: RAMP-2 a RAMP-3. Isoformy RAMP určují pak selektivitu vůči ligandům [67].

AM vykazuje pleiotropní účinky: vasodilatační, pozitivně inotropní, antiapoptotické, dále tlumí aktivitu systému renin-angiotensin-aldosteron, v ledvinách navozuje diurézu a natriurézu a chrání před oxidačním stresem, jak popsali Ishimitsu a spol. [68]. Existuje značné množství důkazů pro již dříve popsané pozitivní inotropní působení AM, zprostředkované nárůstem intracelulární koncentrace cAMP [69]. Infuze AM zvyšuje srdeční výdej a snižuje tlak v zaklínění plicnice, přičemž jen nevýrazně ovlivňuje srdeční frekvenci a krevní tlak, což vede k nárůstu objemu moči a k natriuréze [70]. Tyto pozitivní dopady mohou být zprostředkovány tím, že v důsledku periferní vasodilatace klesne „afterload“, a pozitivním inotropním efektem.

Zvýšené koncentrace adrenomedulinu byly popsány u pacientů s esenciální hypertenzí, selháním ledvin, hypertrofií srdce [71], SS [72], akutním infarktem myokardu [73,74], sepsí [75] a s komunitní pneumonií [76]. Popsané patologické stavy jsou spojeny se zvýšenou produkcí AM, přičemž měření jeho koncentrace by mohlo být v klinické praxi užitečné.

Bylo doloženo, že tvorbu AM stimuluje jak zvýšený nitrosrdeční tlak, tak i přetížení srdce.

Pousset a spol. [72] hodnotili plazmatické koncentrace adrenomedulinu u ambulantních pacientů ($n = 117$) s CHSS a zjistili, že plazmatické koncentrace AM stoupají souběžně se třídou NYHA. Plazmatické koncentrace imunoreaktivního AM byly u mužů a u žen podobné, nekorelovaly s věkem a nebyly ovlivněny etiologií SS (ischemické versus idiopatické SS). Nebyla zjištěna korelace mezi ejekční frakcí a plazmatickými koncentracemi AM. AM byl u převážně mírného až středně těžkého chronického SS nezávislým prediktorem prognózy.

Spolehlivá kvantifikace AM je komplikována skutečností, že zralý AM vykazuje krátký plazmatický poločas – pouze ~22 min [77], tvoří komplex s komplementovým faktorem H a je rychle odstraňován z krevního oběhu.

V klinické praxi stanovujeme stabilnější MR-proADM, jehož koncentrace jsou přímým odrazem koncentrací rychle degradovaného aktivního peptidu AM [78].

Klip a spol. [79] posuzovali prognostickou hodnotu MR-proADM u podskupiny 214 pacientů se SS po akutním IM, kteří byli účastníky studie OPTIMAAL, a porovnávali ji

s hodnotou BNP a NT-proBNP. MR-proADM byl vyhodnocen jako slibný biomarker se silnou prognostickou hodnotou z hlediska mortality a morbidit nemocných se SS po akutním IM. V dané studii dosáhl MR-proADM silnější prediktivní hodnoty než BNP a NT-proBNP. Khan a spol. [74] hodnotili prognostický význam MR-proADM po akutním IM a porovnávali jej s významem NT-proBNP. Po IM dochází k aktivaci systému AM, přičemž tento systém je silným prediktorem úmrtí a výskytu SS a zejména v kombinaci s elevací NT-proBNP přináší doplňkové prognostické informace.

U pacientů s CHSS je MR-proADM nezávislým prediktorem mortality, takže doplňuje prognostické informace odvozené z koncentrací NT-proBNP. V dané studii MR-proADM koreloval s věkem, koncentrací kreatininu a se třídou NYHA, ne však s EFLK. Mezi koncentrací NT-proBNP a EFLK byla naopak pozorována silná korelace [80].

Prognostická hodnota MR-proADM z hlediska predikce 90denní mortality pacientů s akutním srdečním selháním (ASS) byla potvrzena v prospektivní studii BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) [81]. Shah a spol. [82] rovněž potvrdili prognostickou hodnotu MR-proADM u nemocných s ASS.

Lze shrnout, že měření koncentrací MR-proADM nabízí spolehlivý prediktor výskytu kardiovaskulárních úmrtí a SS.

Remodelace matrix, ST2

Protein ST2 má pluripotentní význam, podílí se jednak na imunologických procesech, jednak na rozvoji fibrózy myokardu jako odpovědi na poškození srdce. ST2 patří do rodiny receptorů pro interleukin 1 (IL-1) [83]. Gen pro ST2 je lokalizován na lidském chromosomu 2 a tvoří součást genového lokusu pro IL-1. Gen pro ST2 kóduje dvě isoformy proteinu ST2: transmembránový (ST2L) a solubilní, cirkulující (sST2) [84]. Tyto dvě odlišné isoformy vznikají alternativními modifikacemi transkripce genu pro ST2 [84].

V kardiomyocytech a fibroblastech je syntéza proteinů sST2 i ST2L indukována biomechanickým stresem [83]. sST2 je pokládán za nový biomarker přetížení srdce.

ST2L je tvořen třemi imunoglobulinovými (IgG) extracelulárními doménami, transmembránovým segmentem a intracelulární doménou, která zprostředkuje intracelulární signalizaci [84,85]. ST2L zodpovídá za pozitivní zpětnou vazbu u imunologických procesů, a to prostřednictvím aktivovaných Th2-buněk (T-helper cell type 2) a žírných buněk. ST2L je exprimován Th2-buňkami, ne však Th1-buňkami [86].

Solubilní isoforma ST2 postrádá transmembránovou a cytoplazmatickou doménu a lze ji detekovat v séru [85]. Protein interleukin 33 (IL-33) je funkčním ligandem ST2 [87]. Odhalení skutečnosti, že IL-33 je ligandem ST2, objasnilo roli IL-33/ST2 signalizace v myokardu. Produkce IL-33 je navozována mechanickým přetížením převážně v srdečních fibroblastech. IL-33 silně blokuje hypertrofii kardiomyocytů navozenou angiotensinem II nebo fenylefrinem [85]. Protein sST2 ruší antihypertrofické působení IL-33, neboť funguje jako solubilní falešný receptor vázající IL-33, přičemž tímto způsobem blokuje preventivní ST2L signalizaci. Blokáda receptoru ST2L anti-ST2L monoklonálními protilátkami vedla k zablokování antihypertrofického působení IL-33. Cílená delece genu pro

ST2 u myši (ST2^{-/-}) navíc prohloubila srdeční hypertrofii a fibrózu po mechanickém přetížení a zhoršila kontraktilitu i přežití, zatímco podání rekombinantního IL-33 vedlo k ústupu patologických změn a ke zlepšení přežití myši normálního fenotypu, ne však myši ST2^{-/-}. Tyto údaje dokládají, že IL-33/ST2 signalizace chrání myokard při mechanickém přetížení. IL-33/ST2 signalizace představuje kardioprotektivní fibroblasto-kardiomyocytární parakrinní systém a solubilní ST2 blokuje antihypertrofické působení IL-33 [85].

Seki a spol. [88] v experimentu s potkaními myocyty odhalili, že IL-33 omezuje aktivaci kaspázy-3, která představuje důležitý stupeň apoptotické kaskády, a že zvyšuje expresi antiapoptotického genu Bcl-2. Tyto antiapoptotické účinky částečně potlačoval sST2.

V klinické praxi by stanovení sST2 u osob se SS mělo přinést užitečný náhled do biologického procesu, jenž vede k nepříznivým výsledným stavům. Koncentrace sST2 u osob bez SS vykazují pozitivní spojitost s pohlavím, věkem, systolickým krevním tlakem (výrazněji u mužů) a s výskytem diabetu [89].

Januzzi a spol. [90] zkoumali skupinu 593 pacientů přijatých cestou urgentního příjmu s akutní dušností a se SS či bez něj, přičemž šlo o účastníky studie PRIDE (Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department). Nemocní byli sledováni po dobu jednoho roku. Podle analýzy byly sérové koncentrace sST2 u pacientů s akutním dekompenzovaným SS vyšší než u nemocných, u nichž příčina dušnosti nebyla kardiální. Vyšší koncentrace sST2 byly spojeny s vyšší pravděpodobností stanovení diagnózy SS. Je třeba zdůraznit značný celkový prognostický význam sST2: koncentrace tohoto markeru byly u pacientů, kteří během následného ročního sledování zemřeli, vyšší než u následně přeživších [90]. Byl popsán vztah mezi konkrétní hodnotou koncentrace sST2 a rizikem úmrtí během jednoho roku. Koncentrace sST2 > 0,20 ng/ml silně predikovala jednorocní úmrtnost u pacientů se SS i u nemocných bez něj.

Prognostické informace vyplývající z koncentrací sST2 a NT-proBNP se navíc vzájemně doplňovaly v tom smyslu, že pacienti se zvýšenými hodnotami NT-proBNP i sST2 vykazovali nejvyšší jednorocní úmrtnost. Osoby s nízkými hodnotami obou markerů měly nejlepší krátkodobou prognózu. Tato významná spojitost mezi sST2 a NT-proBNP na jedné straně a prognózou na straně druhé zůstává nezměněna nejméně po dobu čtyř let od první klinické manifestace.

Rehman a spol. [91] ve své studii zahrnující 346 pacientů s ASS ze studie PRIDE zkoumali souvislost mezi koncentracemi sST2, klinickými charakteristikami a prognózou. Koncentrace sST2 korelovala se závažností SS podle NYHA, EFLK, clearance kreatininu, koncentrací BNP, NT-proBNP a C-reaktivního proteinu. Koncentrace ST2 naopak nevykazovala souvislost s předchozím výskytem SS, věkem, indexem tělesné hmotnosti, fibrilací síní ani s etiologií kardiomyopatie (ischemická oproti neischemické).

Shah a spol. [92] popsali vztah mezi koncentracemi sST2, strukturálními a funkčními parametry srdce hodnocenými echokardiograficky, a to z hlediska dlouhodobé mortality 139 pacientů s akutní dušností. Tito nemocní podstoupili echokardiografické vyšetření při přijetí (medián: 45 hodin od přijetí) a byli sledováni po dobu čtyř let.

Koncentrace sST2 korelovaly s větším rozměrem a větším objemem LK na konci systoly, ne však s rozměry či objemem levé síně. Koncentrace sST2 byly nepřímo úměrné EFLK a změně frakční plochy (FAC) pravé komory (PK); sST2 byl také spojen s vyšším systolickým tlakem v PK, s významnější trikuspidální regurgitací a s vyšší četností výskytu hypokineze PK. sST2 rovněž vykazoval negativní korelaci s vrcholovou rychlostí vlny E měřenou tkáňovým dopplerovským vyšetřením, ne však s dalšími tradičními markery diastolické dysfunkce. Hodnota sST2 byla vyšší u osob, které během čtyř let sledování zemřely, než u přeživších. Koncentrace sST2 též predikovala úmrtí během čtyř let nezávisle na dalších tradičních klinických, biochemických a echokardiografických ukazatelích rizika. Tato malá studie potvrdila spojitost mezi sST2 na jedné straně a remodelací komor a dlouhodobou mortalitou na straně druhé, a to nezávisle na dalších markerech rizika.

Lze shrnout, že produkty genu ST2 s ligandem IL-33 modulují remodelaci srdce prostřednictvím ovlivnění apoptózy, zánětu a fibrózy. sST2 se zdá být biomarkerem remodelace. Koncentrace cirkulujícího sST2 u pacientů trpících akutním či chronickým SS korelovala s krátkodobou a dlouhodobou mortalitou.

Remodelace matrix, galektin 3

Galektin 3 (Gal-3) je členem rodiny lektinů. Lektiny jsou proteiny, které vstupují do specifických interakcí se sacharidy. Interakce mezi lektiny a jejich cílovými sacharidy jsou zprostředkovány doménou pro rozpoznávání sacharidů (carbohydrate recognition domain – CRD), která tvoří součást lektinu. Galektiny představují podrodinu lektinů, jejichž CRD se váže specificky na molekuly β -galaktosidů. CRD zpravidla obsahuje 130 aminokyselin. Aktuálně je známo 15 členů podrodiny galektinů, přičemž je můžeme rozdělit do tří podtříd – v první podtřídě jsou galektiny s jednou CRD (galektiny 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14 a 15), ve druhé galektiny se dvěma CRD (galektiny 4, 6, 8, 9 a 12) a třetí podtřídou tvoří galektin-3. Galektin-3 má v rámci rodiny lektinů jedinečnou chemickou strukturu: s CRD je v ní spojena non-lektinová N-terminální oblast (o přibližně 120 aminokyselinách) [93]. Jejich přítomnost je nezbytná pro plnou biologickou aktivitu Gal-3, který se tak může vázat na proteiny extracelulární matrix a na receptory buněčného povrchu [94].

Galektiny se mohou vázat na receptory buněčného povrchu, na antigeny a na glykany extracelulární matrix [93]. Zdá se, že galektiny nemají specifické individuální receptory [95], nýbrž že se mohou vázat na různé glykoproteiny buněčného povrchu nebo extracelulární matrix, pokud tyto glykoproteiny obsahují vhodné oligosacharidy. Jak bylo prokázáno a shrnuto v publikovaných přehledech, galektiny hrají důležité role v řadě fyziologických a patologických procesů, jako jsou rozvoj a progres onemocnění, imunitní a zánětlivé odpovědi [97], neurodegenerace, ateroskleróza, diabetes a hojení ran [93].

Členové podrodiny galektinů neobsahují klasické signální sekvence, ale i přesto mohou být secernovány, a proto patří do skupiny proteinů, které navzdory absenci signální sekvence mohou fungovat mimo buňky [98]. Sekrece do extracelulárního prostoru umožňuje molekule Gal-3, aby vstupovala do interakcí s receptory buněčného povrchu a s antigeny, a tím spouštěla transmembránové

signalizační kaskády pro různé buněčné funkce. Expres Gal-3 byla doložena v cytoplazmě a v jádru makrofágů, eosinofilů, neutrofilů a žírných buněk [99].

Pokud jde o jednotlivé tkáně, Gal-3 je hojně zastoupen ve slezině, plicích, žaludku, tračníku, nadledvinách, děloze i v ovariích. Je exprimován také v srdci, ledvinách, pankreatu a v játrech, ovšem v menší míře [100]. Nízká míra exprese Gal-3 se však může za různých patofyziologických podmínek změnit ve vysokou. Pokud dojde k progresi onemocnění, exprese Gal-3 významně naroste. Remodelace srdce je klíčovým rysem SS a je spojena s jeho progresí. Nedávno byla vyslovena hypotéza, že Gal-3 se může podílet na remodelaci srdce a na patofyziologii SS. Rozvoj fibrózy je základním rysem maladaptivní srdeční odpovědi. Za spuštění a progresi tkáňové fibrózy odpovídají fibroblasty a makrofágy [101,102].

Nárůst exprese Gal-3 byl popsán u různých lidských patologických stavů, mezi něž patří cirhóza jater [103], idiopatická plicní fibróza [104], chronická pankreatitida [105] a srdeční fibróza [106].

Aktivace fibroblastů je definována zvýšenou expresí cytoskeletálního proteinu α -SMA (α smooth muscle actin, marker intracelulární fibrózy) a COL1A1 (extracellular type 1 collagen α -1 chain, marker extracelulární fibrózy). Expres α -SMA i COL1A1 je ve fibrotické tkáni zvýšena, a to díky aktivaci zprostředkované molekulami Gal-3. Gal-3 na jedné straně ovlivňuje syntézu nové matrix, ale současně ovlivňuje degradaci složek extracelulární matrix prostřednictvím tkáňových inhibitorů metaloproteináz [107].

Expres Gal-3 pozitivně koreluje s věkem a indexem tělesné hmotnosti, negativně pak s eGFR; koncentrace Gal-3 jsou u žen (14,3 ng/ml) vyšší než u mužů (13,1 ng/ml) [108].

Sharma a spol. [106] posuzovali expresi Gal-3 u potkanů a u lidí. Tito autoři zkoumali homozygotní Ren-2 potkany vykazující nadměrnou expresi myšího genu pro renin Ren-2d, která má za následek těžkou hypertenzi s poškozením cílových orgánů. Biopsie myokardu odebrané v časném stadiu hypertrofie ještě před rozvojem zjevného SS prokázaly, že expres Gal-3 byla zvýšena specificky u potkanů, u nichž se později SS rychle rozvinulo. Gal-3 kolokalizoval s aktivovanými myokardiálními makrofágy. Uvedení autoři našli vazebná místa pro Gal-3 na potkaních srdečních fibroblastech a v extracelulární matrix. Sharma a spol. navíc doložili, že infuze s Gal-3 aplikovaná do perikardu normálních, zdravých potkanů vedla k rozvoji remodelace srdce s jeho dysfunkcí a s elevací exprese kolagenů.

Pokud jde o lidské pacienty, biopsie získané od osob podstupujících implantaci náhrady aortální chlopně kvůli aortální stenóze při zachované, respektive snížené ejekční frakci ukázaly, že u pacientů trpících aortální stenózou se snížením ejekční frakce byla myokardiální expres Gal-3 zvýšena [106].

Lok a spol. [109] ve studii DEAL – Heart failure sledovali 232 pacientů s CHSS (ve třídě III podle NYHA). Gal-3 byl významným prediktorem rizika úmrtí po korekci na věk, pohlaví, závažnost SS a renální dysfunkci, přičemž závažnost SS byla posuzována podle NT-proBNP a dysfunkce ledvin podle vypočtené eGFR. Ve studii nebyla zjištěna významná korelace mezi koncentracemi Gal-3 a EFLK, respektive etiologií SS.

V jiné studii [110] zahrnující 599 pacientů s akutní dušností byla zkoumána užitečnost hodnocení sérových biomarkerů – byly stanoveny samy o sobě nebo v kombinaci s natriuretickým peptidem, přičemž šlo o diagnostiku a odhad krátkodobé prognózy u osob s ASS. NT-proBNP byl lepší než apelin i Gal-3 z hlediska diagnostiky ASS, přestože koncentrace Gal-3 byly významně vyšší u osob se SS než u osob bez SS. Zvýšená koncentrace Gal-3 byla nejlepším nezávislým prediktorem 60denní mortality nebo výskytu úmrtí/rekurence SS během 60 dnů. Jak ukázaly Kaplanovy-Meierovy analýzy, kombinace zvýšených koncentrací Gal-3 a NT-proBNP představovala lepší prediktor mortality než kterýkoli z těchto dvou markerů sám o sobě.

Milting a spol. měřili plazmatické koncentrace Gal-3 před implantací mechanické oběhové podpory (mechanical circulatory support – MCSP) a 30 dnů poté u 55 nemocných v terminálním stadiu SS. Plazmatické koncentrace BNP při uplatnění MCSP klesaly. Pacienti, kteří posléze zemřeli, měli navíc významně vyšší plazmatické koncentrace Gal-3 než pacienti, kteří se díky MCSP úspěšně dožili transplantace. Milting a spol. [111] tak potvrdili význam koncentrace Gal-3 z hlediska progresu onemocnění. Gal-3 je nezávislý marker prognózy klinického stavu u SS a jako zvlášť užitečný se jeví u pacientů se SS a zachovanou EFLK [112].

V předchozích studiích byla zkoumána prognostická hodnota Gal-3 u osob s již existujícím SS. Nedávno byla publikována studie [108], v níž byla popsána korelace mezi koncentracemi Gal-3 a rizikem rozvoje SS *de novo* u dosud zjevně zdravých osob. Vyšší koncentrace cirkulujícího Gal-3 jsou tedy v populaci spojeny s vysokým rizikem rozvoje SS a úmrtí z libovolné příčiny.

Můžeme dále shrnout, že Gal-3 je mediátorem rozvoje srdeční fibrózy a že jeho expres je zvýšena u akutního i chronického srdečního selhání. Měření Gal-3 u nemocných se SS se může stát novým klinickým nástrojem, neboť odráží remodelaci srdce a spolu se stanovením BNP či NT-proBNP by mohlo zkvalitnit identifikaci pacientů s vysokým rizikem rehospitalizace či úmrtí. V budoucnu bychom mohli navíc možná používat stanovení Gal-3 u asymptomatických osob, abychom dokázali rozpoznat pacienty s časnými známkami srdeční fibrózy a mohli jim poskytnout cílenou terapii oddalující rozvoj SS.

Závěr

V tomto článku jsme diskutovali o potenciálních nových biomarkerech srdečního selhání. Je zřejmé, že počet těchto biomarkerů v posledních letech dramaticky vzrostl. Jejich využití se rozšířilo nejenom na diagnostiku, ale i na exaktnější odhad prognózy a správnou stratifikaci rizika nemocného se srdečním selháním.

Literatura

- [1] P.A. McKee, W.P. Castelli, P.M. McNamara, et al., The natural history of congestive heart failure: the Framingham study, The New England Journal of Medicine 285 (1971) 1441–1446.

- [2] H. Eriksson, Heart failure: a growing public health problem, *Journal of Internal Medicine* 237 (1995) 135–141.
- [3] D. Lloyd-Jones, R.J. Adams, T.M. Brown, et al., Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association, *Circulation* 121 (2010) e46–e215.
- [4] R. S. Vasan, Basic science for clinicians biomarkers of cardiovascular disease molecular basis and practical considerations, *Circulation* 113 (2006) 2335–2362.
- [5] J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker, et al., ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012, *European Heart Journal* 33 (2012) 1787–1847.
- [6] M. Emdin, C. Passino, S. Del Ry, et al., Influence of gender on circulating natriuretic hormones in patients with heart failure, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 41 (2003) 686–692.
- [7] A. Clerico, S. Del Ry, S. Maffei, et al., The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 40 (2002) 371–377.
- [8] I. Loke, B. Squire, J.E. Davies, et al., Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate, *European Journal of Heart Failure* 5 (2003) 599–606.
- [9] S. Anwaruddin, D.M. Lloyd-Jones, A. Baggish, et al., Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study, *Journal of the American College of Cardiology* 47 (2006) 91–97.
- [10] J. Hogenhuis, A.A. Voors, T. Jaarsma, et al., Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure, *European Journal of Heart Failure* 9 (2007) 787–794.
- [11] T.J. Wang, M.G. Larson, D. Levy, et al., Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels, *Circulation* 109 (2004) 594–600.
- [12] M. Schultz, J. Faber, C. Kistorp, et al., N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states, *Clinical Endocrinology* 60 (2004) 54–59.
- [13] G. Torre-Amione, Immune activation in chronic heart failure, *American Journal of Cardiology* 95 (2005) 3–8.
- [14] E. Braunwald, Biomarkers in heart failure, *The New England Journal of Medicine* 358 (2008) 2148–2159.
- [15] P. Fischer, D. Hilfiker-Kleiner, Survival pathways in hypertrophy and heart failure: the gp130-STAT axis, *Basic Research in Cardiology* 102 (2007) 393–411.
- [16] M. Matsumoto, T. Tsujino, M. Lee-Kawabata, Serum interleukin-6 and C-reactive protein are markedly elevated in acute decompensated heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction, *Cytokine* 49 (2010) 264–268.
- [17] P. Fischer, D. Hilfiker-Kleiner, Role of gp130-mediated signalling pathways in the heart and its impact on potential therapeutic aspects, *British Journal of Pharmacology* 153 (2008) 414–427.
- [18] A.S. Gabriel, A. Martinsson, B. Wretling, et al., IL-6 levels in acute and post myocardial infarction: their relation to CRP levels, infarction size, left ventricular systolic function, and heart failure, *European Journal of Internal Medicine* 15 (2004) 523–528.
- [19] B. Hudzik, J. Szkodinski, W. Romanowski, et al., Serum interleukin-6 concentration reflects the extent of asymptomatic left ventricular dysfunction and predicts progression to heart failure in patients with stable coronary artery disease, *Cytokine* 54 (2011) 266–271.
- [20] T. Hamid, Y. Gu, R.V. Ortines, et al., Divergent tumor necrosis factor receptor-related remodelling responses in heart failure: role of nuclear factor-kappaB and inflammatory activation, *Circulation* 119 (2009) 1386–1397.
- [21] M. Petretta, G.L. Condorelli, L. Spinelli, et al., Circulating levels of cytokines and their site of production in patients with mild to severe chronic heart failure, *American Heart Journal* 140 (2000) E28.
- [22] M. Rivera, R. Taléns-Visconti, R. Sirera, et al., Soluble TNF- α and interleukin-6 receptors in the urine of heart failure patients. Their clinical value and relationship with plasma levels, *European Journal of Heart Failure* 6 (2004) 877–882.
- [23] A. Deswal, N.J. Petersen, A.M. Feldman, et al., Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST), *Circulation* 103 (2001) 2055–2059.
- [24] S.M. Dunlay, S.A. Weston, M.M. Redfield, et al., Tumour Necrosis Factor Alpha (TNF α) and Mortality in Heart Failure: a community study, *Circulation* 118 (2008) 625–631.
- [25] S. Verma, C.H. Wang, S.H. Li, et al., A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis, *Circulation* 106 (2002) 913–919.
- [26] I.S. Anand, R. Latini, V.G. Florea, et al., C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan, *Circulation* 112 (2005) 1428–1434.
- [27] M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, et al., Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 39 (2007) 44–84.
- [28] B.J. Thannickal, B.L. Fanburg, Reactive oxygen species in cell signaling, *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology* 279 (2000) 1005–1028.
- [29] F.G. Spinale, Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart, *Circulation Research* 90 (2002) 520–530.
- [30] D.J. Grieve, A. M. Shah, Oxidative stress in heart failure: more than just damage, *European Heart Journal* 24 (2003) 2161–2163.
- [31] K.K. Griendling, D. Sorescu, M. Ushio-Fukai, NAD(P)H oxidase; role in cardiovascular biology and disease, *Circulation Research* 86 (2000) 494–501.
- [32] J.K. Bendall, A.C. Cave, C. Heymes, et al., Pivotal role of gp91^{phox}-containing NADPH oxidase in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy, *Circulation* 105 (2002) 293–296.
- [33] W.H. Tang, M.L. Brennan, K. Philip, et al., Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure, *American Journal of Cardiology* 98 (2006) 796–799.
- [34] K. Kameda, T. Matsunaga, N. Abe, et al., Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease. Possible role for left ventricular remodelling, *European Heart Journal* 24 (2003) 2180–2185.
- [35] M.M. Kittleson, M.E. St John, V. Bead, et al., Increased levels of uric acid predict haemodynamic compromise in patients with heart failure independently of B-type natriuretic peptide levels, *Heart* 93 (2007) 365–367.
- [36] S.D. Anker, W. Doehner, M. Rauchhaus, et al., Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic paging, *Circulation* 107 (2003) 1991–1997.
- [37] A.H. Wagner, T. Kohler, U. Ruckschloss, et al., Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 20 (2000) 61–69.
- [38] N.G. Morgenthaler, J. Struck, S. Jochberger, et al., Copeptin: clinical use of a new biomarker, *Trends in Endocrinology and Metabolism* 19 (2008) 43–49.
- [39] C.L. Holmes, D.W. Landry, J.T. Granton, Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1–receptor physiology, *Critical Care* 7 (2003) 427–434.
- [40] G. Gimpl, F. Fahrenholz, The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation, *Physiological Reviews* 81 (2001) 629–683.
- [41] A.L. García-Villalón, J.L. García, N. Fernández, et al., Regional differences in the arterial response to vasopressin: role of endothelial nitric oxide, *British Journal of Pharmacology* 118 (1996) 1848–1854.
- [42] J. Gutkowska, M. Jankowski, C. Lambert, Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94 (1997) 11704–11709.

- [43] T. Zenteno-Savin, I. Sada-Ovalle, G. Ceballos, et al., Effects of arginine vasopressin in the heart are mediated by specific intravascular endothelial receptors, *European Journal of Pharmacology* 410 (2000) 15–23.
- [44] Y. Xu, L. Sandirasegarane, V. Gopalakrishnan, Protein kinase C inhibitors enhance endothelin-1 and attenuate vasopressin and angiotensin II evoked $[Ca^{2+}]_i$ elevation in the rat cardiomyocyte, *British Journal of Pharmacology* 108 (1993) 6–8.
- [45] C.L. Holmes, D.W. Landry, J.T. Granton, Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2—clinical physiology, *Critical Care* 8 (2004) 15–23.
- [46] W.A. Boyle 3rd, L.D. Segel, Attenuation of vasopressin-mediated coronary constriction and myocardial depression in the hypoxic heart, *Circulation Research* 66 (1990) 710–721.
- [47] D. Stolz, M. Christ-Crain, N.G. Morgenthaler, et al., Copeptin, C-reactive protein and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD, *Chest* 131 (2007) 1058–1067.
- [48] M. Katan, F. Fluri, N.G. Morgenthaler, et al., Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke, *Annals of Neurology* 66 (2009) 799–808.
- [49] P. Ostadal, A. Kruger, V. Zdrahalova, et al., Blood levels of copeptin on admission predict outcomes in out-of-hospital cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia, *Critical Care* 16 (2012) R187.
- [50] K. Chatterjee, Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin, *The American Journal of Cardiology* 95 (2005) 8B–13B.
- [51] J. Fukuzawa, T. Haneda, K. Kikuchi, Arginine vasopressin increases the rate of protein synthesis in isolated perfused adult rat heart via the V1 receptor, *Molecular and Cellular Biochemistry* 195 (1999) 93–98.
- [52] Y.H. Fan, L.Y. Zhao, Q.S. Zheng, et al., Arginine vasopressin increases iNOS-NO system activity in cardiac fibroblasts through NF-kappaB activation and its relation with myocardial fibrosis, *Life Sciences* 81 (2007) 327–335.
- [53] S.R. Goldsmith, The role of vasopressin in congestive heart failure, *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 73 (2006) 19–23.
- [54] J.J. Preibisz, J.E. Sealey, J.H. Laragh, Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure, *Hypertension* 5 (1983) 1129–1138.
- [55] G. Baumann, J.F. Dingman, Distribution, blood transport, and degradation of antidiuretic hormone in man, *The Journal of Clinical Investigation* 57 (1976) 1109–1116.
- [56] B. Stoiser, D. Mörtl, M. Hülsmann, et al., Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure, *European Journal of Clinical Investigation* 36 (2006) 771–778.
- [57] S. Neuhold, M. Hülsmann, G. Strunk, et al., Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease, *Journal of the American College of Cardiology* 52 (2008) 266–272.
- [58] S.Q. Khan, O.S. Dhillon, R.J. O'Brien, C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study, *Circulation* 115 (2007) 2103–2110.
- [59] D. Kelly, I.B. Squire, S.Q. Khan, et al., C-terminal provasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodelling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction, *Journal of Cardiac Failure* 14 (2008) 739–745.
- [60] S. Masson, R. Latini, E. Carbonieri, et al., The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSI-HF) trial, *European Journal of Heart Failure* 12 (2010) 338–347.
- [61] K. Kitamura, K. Kangawa, M. Kawamoto, et al., Adrenomedullin: novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 192 (1993) 553–560.
- [62] Y. Ichiki, K. Kitamura, K. Kangawa, et al., Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma, *FEBS Letters* 338 (1994) 6–10.
- [63] S. Sugo, N. Minamino, K. Kangawa, et al., Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 201 (1994) 1160–1166.
- [64] J. Roh, C.L. Chang, A. Bhalla, et al., Intermedin is a calcitonin/calcitonin gene-related peptide family peptide acting through the calcitonin receptor-like receptor/receptor activity-modifying protein receptor complexes, *The Journal of Biological Chemistry* 279 (2004) 7264–7274.
- [65] K. Kitamura, K. Kangawa, T. Eto, Adrenomedullin and PAMP: discovery, structures, and cardiovascular functions, *Microscopy Research and Technique* 57 (2002) 3–13.
- [66] T. Shimosawa, T. Fujita, Adrenomedullin and its related peptide, *Endocrine Journal* 52 (2005) 1–10.
- [67] L.M. McLatchie, N.J. Fraser, M.J. Main, et al., RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor, *Nature* 393 (1998) 333–339.
- [68] T. Ishimitsu, H. Ono, J. Minami, et al., Pathophysiologic and therapeutic implications of adrenomedullin in cardiovascular disorders, *Pharmacology and Therapeutics* 111 (2006) 909–927.
- [69] I. Szokodi, P. Kinnunen, P. Tavi, et al., Evidence for cAMP-independent mechanisms mediating the effects of adrenomedullin, a new inotropic peptide, *Circulation* 97 (1998) 1062–1070.
- [70] N. Nagaya, T. Satoh, T. Nishikimi, et al., Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure, *Circulation* 101 (2000) 498–503.
- [71] T. Ishimitsu, T. Nishikimi, Y. Saito, et al., Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure, *The Journal of Clinical Investigation* 94 (1994) 2158–2161.
- [72] F. Pousset, F. Masson, O. Chavirovskaja, et al., Plasma adrenomedullin, a new independent predictor of prognosis in patients with chronic heart failure, *European Heart Journal* 21 (2000) 1009–1014.
- [73] N. Nagaya, T. Nishikimi, M. Uematsu, et al., Plasma adrenomedullin as an indicator of prognosis after acute myocardial infarction, *Heart* 81 (1999) 483–487.
- [74] S.Q. Khan, R.J. O'Brien, J. Struck, et al., Prognostic value of midregional pro-adrenomedullin in patients with acute myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) study, *Journal of the American College of Cardiology* 49 (2007) 1525–1532.
- [75] M. Christ-Crain, N.G. Morgenthaler, J. Struck, et al., Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study, *Critical Care* 9 (2005) 816–824.
- [76] M. Christ-Crain, N.G. Morgenthaler, D. Stolz, et al., Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia, *Critical Care* 10 (2006) R96.
- [77] K. Meeran, D. O'Shea, P.D. Upton, Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82 (1997) 95–100.
- [78] J. Struck, C. Tao, N.G. Morgenthaler, A. Bergmann, Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients, *Peptides* 25 (2004) 1369–1372.
- [79] I.T. Klip, A.A. Voors, S.D. Anker, et al., Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction, *Heart* 97 (2011) 892–898.
- [80] S. von Haehling, G.S. Filippatos, J. Papassotiropoulos, et al., Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure, *European Journal of Heart Failure* 12 (2010) 484–491.
- [81] A. Maisel, C. Mueller, R. Nowak, et al., Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial, *Journal of the American College of Cardiology* 55 (2010) 2062–2076.
- [82] R.V. Shah, Q.A. Truong, H.K. Gaggin, et al., Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing

- for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea, *European Heart Journal* 33 (17) (2012) 2197–2205.
- [83] E.O. Weinberg, M. Shimp, G.W. De Keulenaer, et al., Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction, *Circulation* 106 (2002) 2961–2966.
- [84] H. Iwahana, K. Yanagisawa, A. Ito-Kosaka, et al., Different promoter usage and multiple transcription initiation sites of the interleukin-1 receptor-related human ST2 gene in UT-7 and TM12 cells, *European Journal of Biochemistry* 264 (1999) 397–406.
- [85] S. Sanada, D. Hakuno, L. Higgins, et al., IL-33 and ST2 comprise critical biomechanically induced and cardioprotective signalling system, *The Journal of Clinical Investigation* 117 (2007) 1538–1549.
- [86] D. Xu, W.L. Chan, B.P. Leung, et al., Selective expression of a stable cell surface molecule on type 2 but not type 1 helper T cells, *The Journal of Experimental Medicine* 187 (1998) 787–794.
- [87] J. Schmitz, A. Owyang, E. Oldham, et al., IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type-2 associated cytokines, *Immunity* 23 (2005) 479–490.
- [88] S. Seki, S. Sanada, A. Y. Kudinova, et al., Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling, *Circulation. Heart Failure* 2 (2009) 684–691.
- [89] E.E. Coglianese, M.G. Larson, R. S. Vasan, et al., Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study, *Clinical Chemistry* 58 (2012) 1673–1681.
- [90] J.P. Januzzi, W.F. Peacock, A.S. Maisel, et al., Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE, *Journal of the American College of Cardiology* 50 (2007) 607–613.
- [91] S.U. Rehman, T. Mueller, J.L. Januzzi Jr., Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 52 (2008) 1458–1465.
- [92] R.V. Shah, A.A. Chen-Tournoux, M.H. Picard, et al., Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea, *Circulation. Heart Failure* 2 (2009) 311–319.
- [93] R.Y. Yang, G.A. Rabinovich, F.T. Liu, Galectins: structure, function and therapeutic potential, *Expert Reviews in Molecular Medicine* 10 (2008) E17.
- [94] E.A. Barboni, S. Bawumia, K. Henrick, et al., Molecular modelling and mutagenesis studies of the N-terminal domains of galectin-3: evidence for participation with the C-terminal carbohydrate recognition domain in oligosaccharide binding, *Glycobiology* 10 (2000) 1201–1208.
- [95] R.A. de Boer, L. Yu, D. J. van Veldhuisen, Galectin-3 in cardiac remodelling and heart failure, *Current Heart Failure Reports* 7 (2010) 1–8.
- [96] F.T. Liu, G.A. Rabinovich, Galectins as modulators of tumour progression, *Nature Reviews. Cancer* 5 (2005) 29–41.
- [97] H. Sano, D.K. Hsu, J.R. Appgar, et al., Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages, *The Journal of Clinical Investigation* 112 (2003) 389–397.
- [98] M.T. Elola, C. Wolfenstein-Todel, M.F. Troncoso, et al., Galectins: matricellular glycan-binding proteins linking cell adhesion, migration, and survival, *Cellular and Molecular Life Sciences* 64 (2007) 1679–1700.
- [99] R.C. Hughes, Secretion of the galectin family of mammalian carbohydrate-binding family proteins, *Biochimica et Biophysica Acta* 1473 (1999) 172–185.
- [100] H. Kim, J. Lee, J.W. Hyun, et al., Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues, *Cell Biology International* 31 (2007) 655–662.
- [101] S.L. Friedman, Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury, *The Journal of Biological Chemistry* 275 (2000) 2247–2250.
- [102] R.D. Brown, S.K. Ambler, M.D. Mitchell, et al., The cardiac fibroblast: therapeutic target in myocardial remodelling and failure, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 45 (2005) 657–687.
- [103] N.C. Henderson, A.C. Mackinnon, S.L. Farnworth, et al., Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (2006) 5060–5065.
- [104] Y. Nishi, H. Sano, T. Kawashima, et al., Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis, *Allergology International* 56 (2007) 57–65.
- [105] L. Wang, H. Friess, Z. Zhu, et al., Galectin-1 and galectin-3 in chronic pancreatitis, *Laboratory Investigation* 80 (2000) 1233–1241.
- [106] U.C. Sharma, S. Pokharel, T.J. van Brakel, et al., Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction, *Circulation* 110 (2004) 3121–3128.
- [107] R.A. de Boer, A.A. Voors, P. Muntendam, et al., Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression, *European Journal of Heart Failure* 11 (2009) 811–817.
- [108] J. E. Ho, Ch. Liu, A. Lyass, et al., Marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community, *Journal of the American College of Cardiology* 60 (2012) 1249–1256.
- [109] D. Lok, P. van der Meer, P.B. de La Porte, et al., Galectin-3, a novel marker of macrophage activity, predicts outcome in patients with stable chronic heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 49 (2007) 98A.
- [110] R.R. van Kimmenade, J.L. Januzzi Jr, P.T. Ellinor, et al., Utility of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 48 (2006) 1217–1224.
- [111] H. Milting, P. Ellinghaus, M. Seewald, et al., Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodelling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support device, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 27 (2008) 589–596.
- [112] R.A. de Boer, D.J. Lok, T. Jaarsma, et al., Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction, *Annals of Medicine* 43 (2011) 60–68.

Z anglického originálu přeložila MUDr. Kateřina Seltenreichová.