Solubilni ST2 u bolesnika sa srčanim zatajivanjem

Visković, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:263349

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Tomislav Visković

SOLUBILNI ST2 U BOLESNIKA SA SRČANIM ZATAJIVANJEM

Diplomski rad

Akademska godina:

2019./2020.

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Joško Božić

Split, srpanj 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Tomislav Visković

SOLUBILNI ST2 U BOLESNIKA SA SRČANIM ZATAJIVANJEM

Diplomski rad

Akademska godina:

2019./2020.

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Joško Božić

Split, srpanj 2020.

SADRŽAJ

1. UVOD ... 1
1.1. Zatajivanje srca ... 2
1.1.1. Definicija ... 2
1.1.2. Epidemiologija ... 3
1.1.3. Etiologija ... 3
1.1.4. Patofiziologija ... 5
1.1.5. Klinička slika ... 7
1.1.6. Dijagnoza ... 8
1.1.7. Kliničko stupnjevanje ... 11
1.1.8. Liječenje ... 13
1.2. Solubilni ST2 ... 15
1.2.1 Uvod ... 15
1.2.2. Povijest ... 16
1.2.3. Biologija ... 17
1.2.4. Uloga u srčanom zatajivanju ... 17
2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE ... 19
3. ISPITANICI I METODE ... 21
3.1. Ispitanici ... 22
3.2. Anamneza i klinički pregled ... 22
3.3. Laboratorijske analize ... 23
3.4. Statistička analiza podataka ... 23
4. REZULTATI ... 25
5. RASPRAVA ... 37
6. ZAKLJUČCI ... 42
7. POPIS CITIRANE LITERATURE ... 44
8. SAŽETAK ... 55

9. SUMMARY 57
10. ŽIVOTOPIS 59

Zahvaljujem dragom mentoru izv. prof. dr. sc. Jošku Božiću na strpljivosti, stručnoj pomoći i zalaganju pri izradi ovog rada.

Hvala mojim roditeljima, bratu i nevjesti na podršci, razumijevanju i pomoći kroz cijelo školovanje.

Hvala mojoj Stelli na ljubavi i bezrezervnoj podršci u svim trenucima.

Hvala prijateljima i kolegama koji su mi uljepšali studentske dane.

1. UVOD

1.1. Zatajivanje srca

1.1.1. Definicija

Zatajivanje srca (ZS) klinički je sindrom uzrokovan strukturalnim i/ili funkcionalnim poremećajem miokarda zbog kojeg srce ne može zadovoljiti metaboličke potrebe tkiva i ciljnih organa (1). Obilježen je brojnim tipičnim simptomima poput nedostatka daha, otežanog disanja, umora i oticanja gležnjeva. Također često su prisutni i tipični znakovi kao što su distenzija jugularnih vena, treći i četvrti srčani ton te auskultacijski čujni šumovi na plućima (2).

Srčano se zatajivanje može podijeliti na više različitih osnova. Prije svega anatomski ga možemo podijeliti na ljevostrano, desnostrano te obostrano. Tekućina se većinom nakuplja neposredno prije zahvaćenog ventrikula. Tako će u slučaju ljevostranog zatajivanja srca doći do plućne kongestije (nakupljanja tekućine u plućima) koja će u bolesnika izazvati simptome poput otežanog disanja. S druge strana u slučaju desnostranog zatajivanja srca primarno će biti zahvaćene sistemske vene pa će do nakupljanja tekućine doći na okrajinama (edemi) i jetri (hepatomegalija) (3).

S obzirom na vrijeme nastanka dijeli se na akutno i kronično. Akutno zatajivanje srca je životno ugrožavajuće te zahtijeva hitnu reakciju medicinske skrbi, za razliku od kroničnog zatajivanja koje je dugotrajan proces koji nastaje i postupno se pogoršava kroz duži niz godina (4).

Također prema fazi srčanog ciklusa zatajivanje može biti sistoličko i dijastoličko. Sistoličko je obilježeno nemogućnošću adekvatne kontrakcije srčanog mišića dok se kod dijastoličkog srce ne može normalno relaksirati i napuniti krvlju. Najčešće bolesnici imaju kombiniranu sistoličku-dijastoličku leziju srca istovremeno (5).

Klinički zatajivanje srca može se podijeliti s obzirom na očuvanost ejekcijske frakcije. Ako je ejekcijska frakcija veća ili jednaka 50% (≥), to se smatra srčanim zatajivanjem s očuvanom ejekcijskom frakcijom (engl. *heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF*), a ukoliko je manja od 40% (<40%) smatra se srčanim zatajivanjem sa sniženom ejekcijskom frakcijom (engl. *heart failure with reduced ejection fractionm; HFrEF*) za koje je tipičan uvećani volumen lijevog ventrikula. U slučaju kada je ejekcijska frakcija između 40 i 49% takvo zatajivanje srca smatra se graničnim (engl. *heart failure with mid-range ejection fraction; HFmrEF*) (6).

1.1.2. Epidemiologija

Prevalencija zatajivanja srca na svijetu je približno 1-2% dok je incidencija između 5 i 10 na 1000 stanovnika godišnje. Većina procjena prevalencije odnosi se na zemlje razvijenog svijeta. Za razliku od takvih zemalja, u zemljama trećeg svijeta učestalost je manje poznata. Prevalencija uvelike ovisi o dobi pa je tako kod mlađih od 55 godina ova dijagnoza vrlo rijetka, a nakon te dobi ubrzano raste (7,8).

Prema istraživanju Redfield i sur. na 2042 nasumično odabrana ispitanika, prevalencija srčanog zatajivanja iznosila je 2,2% (CI 95% 1,6-2,8%). Ejekcijsku frakciju veću od 50% imalo je 44% bolesnika s dijagnozom. Rad je odlično pokazao ovisnost dijagnoze ove bolesti o broju godina bolesnika pa je tako prevalencija rasla s porastom godina. Učestalost kod mlađih od 54 godina iznosila je 0,7% dok je kod starijih od 75 bila 8,4%. Slični su rezultati nađeni i u Rotterdam studiji s učestalošću od 1% (55-64 godine), 3% (65-74 godine), 7% (75-84 godine) i preko 10% kod starijih od 85 godina (7,9).

Istraživanja su pokazala da je u svim dobnim grupama učestalost zatajivanja srca veća kod muškaraca, nego kod žena. Ipak, zbog dužeg životnog vijeka žena, broj je slučajeva u oba spola približno jednak. Specifično je da je kod žena s ovom dijagnozom učestalije očuvana sistolička funkcija srca što donosi bolju prognozu, a češće je prisutna dijastolička lezija relaksacije lijevog ventrikula (10).

1.1.3. Etiologija

Etiologija srčanog zatajivanja razlikuje se u pojedinim dijelovima svijeta. Više od dvije trećine svih slučajeva može se pripisati jednoj od 4 dijagnoze: ishemijska srčana bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, hipertenzivna srčana bolest i reumatska srčana bolest. U razvijenom zapadnom svijetu najčešći uzrok zatajivanja srca je ishemijska srčana bolest (kao posljedica akutnog infarkta miokarda) (11). Riječ je o poremećaju kontraktiliteta odnosno sistoličkom zatajivanju srca. Hipertenzija je drugi uzrok po učestalosti, a važnija je za dijastoličko zatajivanje srca. Za razliku od razvijenog svijeta, u nerazvijenim zemljama je značajno veća učestalost reumatske srčane bolesti i endokarditisa te miokarditisa (11, 12). Među učestalije uzroke se također ubrajaju dijastolička kardiomiopatija, srčane aritmije, bolesti srčanih zalistaka kao i idiopatske kardiomiopatije.

U sljedeće dvije tablice navedeni su tipični uzroci sistoličkog i dijastoličkog te lijevostranog i desnostranog zatajivanja srca (13).

Tablica 1. Uzroci sistoličkog i dijastoličkog zatajivanja srca (13)

Sistoličko	Dijastoličko
Koronarna srčana bolest	Koronarna srčana bolest
Šećerna bolest	Šećerna bolest
Arterijska hipertenzija	Arterijska hipertenzija
Bolest srčanih zalistaka	Bolest srčanih zalistaka
Aritmije	Hipertofična kardiomiopatija
Upalne bolesti	Restriktivna kardiomiopatija
Kongenitalne srčane bolesti	Konstriktivni perikarditis

Tablica 2. Uzroci lijevostranog i desnostranog zatajivanja srca (13)

Lijevostrano	Desnostrano
Koronarna srčana bolest	Koronarna srčana bolest (infarkt desnog ventrikula)
Arterijska hipertenzija	Kronična opstruktivna plućna bolest
Miokarditis	Plućna hipertenzija
Hipotireoidizam	Stenoza plućnog zaliska
Bolest srčanih zalistaka	Plućna embolija
	Neuromišićna bolest

U velikom kontroliranom istraživanju slučajeva Dunlay i sur. proučavana je važnost rizičnih čimbenika za razvoj srčanog zatajivanja. Među svim rizičnim čimbenicima najviše se ističu koronarna srčana bolest i šećerna bolest. Osim navedenog, potvrđen je i povećan rizik za razvoj ZS-a u bolesnika koji boluju od arterijske hipertenzije, pretilosti ili su pušači (14,15).

1.1.4. Patofiziologija

Unatoč brojnim mogućim uzrocima koji dovode do zatajivanja srca patofiziologija samog zbivanja je slična i u konačnici dovodi do smanjenog srčanog minutnog volumena (SMV). Svakako treba odvojeno gledati funkcioniranje lijevog i desnog ventrikula i tako proučavati razvoj srčanog zatajivanja (16).

Poremećaj funkcije lijevog ventrikula može se podijeliti na dvije različite komponente - sistoličku i dijastoličku. Kod sistoličkog poremećaja dolazi do smanjene funkcije kontrakcije ventrikula i smanjenja ejekcijske frakcije, dok kod dijastoličkog poremećaja dolazi do otežane relaksacije ventrikula i samim time do smanjenja punjena ventrikula uz konkomitantno povišene tlakove punjenja. U kliničkoj praksi kod zatajivanja lijevog ventrikula 70% bolesnika prezentira se s primarno sistoličkim zatajivanjem dok se 30% prezentira s primarno dijastoličkim (13). Ipak, u većine bolesnika ova se dva tipa preklapaju te je nomenklatura koja dijeli ZS na dijastoličko i sistoličko zatajivanje danas uglavnom napuštena.

S druge strane, poremećaj funkcije desnog ventrikula je najčešće uzrokovan poremećajem funkcije lijevog ventrikula. Nadalje, samim poremećajem dolazi do porasta tlaka u desnom atriju što dovodi do porasta tlaka u sistemskim venama.

Kod koronarne srčane bolesti plak ili depoziti dovode do smanjenje opskrbe miocita krvlju. Zbog te hipoksije dolazi do odumiranja miocita što potiče druge miocite na proliferaciju ne bi li nadoknadili funkciju odumrlih miocita. Taj postupak dovodi do hipertrofije srčanog mišića koji gubi svoju funkcionalnost te se ne može potrebno relaksirati kako bi se napunilo dovoljnom količinom krvi za opskrbu organizma. Rezultat čitavog postupka je srčano zatajivanje (17).

Također, hipertenzija zbog povišenog tlaka dovodi srčani mišić u stalno stanje povećanog rada. S vremenom srce više ne može odgovarati na povećane zahtjeve i dolazi do zatajivanja srca (18). Kod šećerne bolesti zbog visokih razina glukoze u krvi dolazi do oštećenja krvnih žila pa tako i onih koje opskrbljuju srčani mišić što također na kraju dovodi do nemogućnosti srca da zadovolji potrebe organizma (19).

U slijedu zbivanja kod zatajivanja srca ističu se: sekundarne miokardijalne promjene (prije svega remodeliranje ventrikula), neurohormonska aktivacija (povišena aktivnost simpatičkog živčanog sustava i RAAS sustava) te upalni odgovor endotela (endotelna disfunkcija primarno u vidu smanjene bioraspoloživosti dušičnog oksida – NO u

mikrovaskulaturi). Svi oni dolaze kao odgovor na započeti proces smanjene srčane funkcije (2,21,22).

Osim navedenih, bitan je i Frank-Starlingov mehanizam kao kompenzatorni odgovor na proces srčanog zatajivanja, osobito u početnim stadijima. Frank-Starlingov mehanizam mogućnost je srca da promijeni snagu kontrakcije i poveća minutni volumen u odgovoru na povećano predopterećenje, to jest na povećanje volumena krvi u ventrikulu na kraju dijastole. Glavni razlog je taj što povećanje volumena ventrikula dovodi do širenja miocita što rezultira dovođenjem sarkomera u povoljniji položaj i samim time do jače kontrakcije. Povećanje snage kontrakcije ovim mehanizmom jedna je od prvih reakcija u stanjima kada srce slabije opskrbljuje organizam (21).

Remodeliranje srca obuhvaća strukturalne i funkcijske promjene miokarda koje se događaju nakon srčane ozljede. Mijenja se veličina i oblik ventrikula. Brojni čimbenici, poput neurohormonskog sustava, krvnog tlaka i hemodinamskih promjena u srcu, imaju utjecaj na srčano remodeliranje (22). Glavna makrostrukturalna obilježja su hipertrofija i dilatacija ventrikula (zbog promjena u miocitima) te povećana napetost stijenke ventrikula i smanjenje perfuzije endokarda (zbog zadebljanja u miokardu). Ove promjene uvelike smanjuju funkcionalnost srčanog mišića (23).

Aktivacija neurohormonskog sustava još je jedan važan čimbenik u odgovoru na proces smanjenja srčane funkcije. Uključuje simpatički živčani sustav, renin-angiotenzin-aldosteron sustav (RAAS) i još neke vazoaktivne peptide. Odgovor simpatičkog živčanog sustava najbrži je odgovor organizma na zatajivanje srca. Smanjenje srednjeg arterijskog tlaka (koje se događa kod srčanog zatajivanja) očitavaju baroreceptori koji su smješteni u aorti i karotidnom sinusu (24). To smanjenje arterijskog tlaka nadalje dovodi do aktiviranja simpatičkog živčanog sustava i izlučivanja kateholamina (noradrenalina i adrenalina). Kateholamini djeluju na srce tako da povećavaju srčanu kontraktilnost i povisuju srčanu frekvenciju. Također, djeluje i na periferni krvotok gdje povisuje ukupni vaskularni otpor (TPR). S ova dva učinka simpatički živčani sustav povisuje ukupni vaskularni otpor i udarni volumen srca što u konačnosti povisuje srednji arterijski tlak (24,25).

Zbog smanjenog krvnog protoka kroz bubreg (i posljedično smanjenog rastezanja aferentne glomerularne arteriole) i djelovanja simpatičkog živčanog sustava (ponajprije zbog velikih količina noradrenalina) dolazi do smanjenog lučenja renina (2,16). Sam renin djeluje vazokonstrikcijski, ali uz to i potiče pretvaranje angiotenzinogena u angiotenzin I koji se nadalje

djelovanjem angiotenzin konvertirajućeg enzima pretvara u angiotenzin II. Angiotenzin II također potiče vazokonstrikciju i uz to potiče lučenje aldosterona koji je završni i najvažniji dio RAAS sustava. Aldosteron djeluje tako da potiče zadržavanje vode i natrija te gubitak kalija i magnezija. Navedene elektrolitske promjene povećavaju sklonost malignim aritmijama. Djelovanje neurohormonskog sustava u početnim stadijima zatajivanja srca je kompenzatorno i korisno te bi se nakon poboljšanja perfuzije ono trebalo smanjiti, no to se u slučaju srčanog zatajivanja ne događa. Samim time dolazi do začaranog kruga i sve jačeg djelovanja ovog sustava koji posljedično dovodi do pretjeranog zadržavanja tekućine, poremećene funkcije kemo- i baroreceptora te patološkog strukturnog remodeliranja srca (26,27).

U srčanom zatajivanju, zbog smanjenog arterijskog tlaka, dolazi i do povećanog lučenja vazopresina koji je najjači vazokonstriktor u ljudskom organizmu (28). Izlučuju se i mnogi drugi hormoni od kojih su među bitnijima natriuretski peptidi ANP (atrijski) te BNP (moždani) koje nalazimo u atrijima i ventrikulima. Također izlučuje se i CNP koji se nalazi u središnjem živčanom sustavu. Njihov zadatak je poništavanje vazokonstrikcije uzrokovane ranije navedenim hormonima. To ostvaruju vazodilatacijskim djelovanjem na krvne žile i poticanjem izlučivanja soli i vode (29).

Upalni odgovor endotela još je jedan bitan čimbenik u zatajivanju srca. Endotel u normalnim okolnostima izlučuje dušikov oksid (NO) koji potiče vazodilataciju i time ima važnu ulogu u očuvanju prohodnosti koronarnih arterija. U srčanom zatajivanju sinteza NO je smanjena (30). Povišena je razina endotelina-1 koji ima vazokonstrikcijski učinak. Povećana je aktivnost upalnih citokina, prije svega interleukina-1, interleukina-6 i čimbenika tumorske nekroze α (TNF- α) (31).

1.1.5. Klinička slika

Zatajivanje srca prezentira se s različitim simptomima od kojih su najčešći umor, zaduha i znakovi volumnog preopterećenja (periferni edemi i edem pluća). Ti simptomi su većinom nespecifični. Specifičniji su znakovi koji se pojavljuju za vrijeme srčanog zatajivanja poput distenzije jugularnih vratnih vena, ali njih je mnogo teže uočiti (32).

Zbog zatajivanja srca dolazi do poremećaja u radu svih organskih sustava. Promjene su na početku najuočljivije na dišnom sustavu pa dolazi do dispneje, paroksizmalne noćne dispneje i ortopneje. Može se pojaviti i Cheyne-Stokes disanje koje je obilježeno izmjenama brzog i sporog disanja uz povremene potpune prestanke disanja. Bolesnici osjećaju umor i poteškoće

pri odrađivanju svakodnevnih poslova, značajno im je skraćena hodna pruga, brzo se umaraju te im treba više vremena za oporavak (33). Mučnina i nedostatak apetita uz bolove u trbuhu najčešći su simptomi abdominalnog sustava, a vjerojatni im je uzrok prepunjenost portalnog venskog sustava i kongestija jetre. Može doći do poremećaja u funkciji jetre i pojave hepatomegalije te žutice (34). U uznapredovalim slučajevima srčanog zatajivanja, a posebno često u starijih bolesnika, može zbog smanjene perfuzije mozga doći do poremećaja u mentalnom statusu poput konfuzije, gubitka memorije ili anksioznosti (35). Zbog mišićne hipoperfuzije dolazi do slabosti. Auskultacijski srčani tonovi postaju tihi i mukli, a tipični znak pri uznapredovalom zatajivanju srca je protodijastolički galop, to jest treći srčani ton (S3) (2).

Perkusijom se na plućnim bazama može primijetiti muklina što ukazuje na pleuralni izljev. Auskultacijski mogu se čuti inspiracijski hropci, fine krepitacije na plućnim bazama te vlažni hropci preko čitavih pluća (2,36,37).

1.1.6. Dijagnoza

Zbog nespecifičnosti simptoma dijagnoza srčanog zatajivanja nije jednostavna. Simptomi poput umora, dispneje i oticanja prisutni su u brojnim drugim kliničkim stanjima. Tako je prema istraživanjima kod samo 30 posto bolesnika s dispnejom uzrok srčano zatajivanje (38,39). Umor se javlja kod anemije, hipotireoze, kroničnog zatajivanja bubrega, drugim kroničnim bolestima i u raznim infektivnim bolestima. Kod kroničnog zatajivanja bubrega dolazi i do edema što je također i simptom srčanog zatajivanja, a isto se događa i kod ciroze jetre. Zbog toga treba napraviti laboratorijske testove bubrežne i jetrene funkcije. Također se oticanje može pojaviti i kod venske insuficijencije. Dispneja je simptom brojnih bolesti dišnog sustava, prije svega kronične opstruktivne plućne bolesti. Pojavljuje se i u drugim stanjima poput anemije (40-42).

Dijagnosticiranje srčanog zatajivanja treba početi klasično detaljnom anamnezom i fizikalnim pregledom. Osobito je važna detaljna anamneza jer je srčano zatajivanje rijetko u osoba sa sasvim urednom osobnom anamnezom (43).

Nakon toga potrebno je nastaviti pregled s EKG-om (elektrokardiogramom), laboratorijskim pretragama te radiološkim pretragama (slikovno i invazivno). EKG nalaz potrebno je detaljno proučiti posebno zato što ova pretraga ima vrlo visoku osjetljivost (približno 89%) što znači da je kod negativnog nalaza mala vjerojatnost da je riječ o zatajivanju srca, ali ipak nije dovoljno specifičan. EKG može ukazivati na uzrok zatajivanja srca, može

pokazati brojna patološka stanja srca (aritmije, znakove ishemije, znakove hipertrofije srčanog mišića i smetnje provođenja) (32,44).

Smjernice za srčano zatajivanje Ponikowskog i sur. definirale su srčano zatajivanje prema razini ejekcijske frakcije lijevog ventrikula kako je prikazano u tablici 3 (1).

Tablica 3. Definicija srčanog zatajivanja prema Europskom kardiološkom društvu (1)

Tip zatajivanja srca	**HFrEF (srčano zatajivanje s reduciranom ejekcijskom frakcijom)**	**HFmrEF (srčano zatajivanje uz srednje reduciranu ejekcijsku frakciju)**	**HFpEF (srčano zatajivanje uz očuvanu ejekcijsku frakciju)**
DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI	1. Simptomi ± znakovi zatajivanja srca	1. Simptomi ± znakovi zatajivanja srca	1. Simptomi ± znakovi zatajivanja srca
	2. LVEF < 40%	2. LVEF 40 - 49%	2. LVEF ≥ 50%
	3. -	3. Povišene koncentracije natriuretskih peptida	3. Povišene koncentracije natriuretskih peptida
		4.	4.
		a) Patološke promjene strukture srca (poput hipertrofije lijeve klijetke ili uvećanog lijevog atrija)	a) Patološke promjene strukture srca (poput hipertrofije lijeve klijetke ili uvećanog lijevog atrija)
		i/ili	i/ili
		b) Dijastolička disfunkcija utvrđena TTE pregledom	b) Dijastolička disfunkcija utvrđena TTE pregledom

Vrlo je važno (ukoliko je moguće) napraviti i transtorakalni ultrazvuk srca na kojem se vrlo brzo mogu utvrditi brojni korisni podaci i dobiti dijagnostička informacija o stanju srca. Mogu se proučavati svi volumeni u srcu, sistolička i dijastolička funkcija srca, ejekcijska frakcija, debljina miokarda, patološka gibanja srca, funkcionalnost atrioventrikulskih zalistaka i zalistaka aorte i plućne arterije te brojni drugi parametri. Zbog tako široke funkcije ultrazvučni pregled srca je neizostavan u dijagnostici ZS-a (45).

Također, potrebno je bolesniku uzeti krv za analizu, a kao najvažniji parametar proučavati natriuretske peptide BNP i NT-proBNP. Osim toga, nužno je proučiti kompletnu krvnu sliku, razinu kalcija i magnezija, jetrenu i bubrežnu funkciju, elektrolite, troponin, kreatin kinazu i TSH (tiroid stimulirajući hormon) (46). BNP i NT-proBNP najvažniji su laboratorijski nalaz za dijagnosticiranje srčanog zatajivanja. Njihova je razina razmjerna veličini oštećenja funkcije miokarda, a uz adekvatnu terapiju dolazi do njihovog pada pa može poslužiti pri praćenju uspjeha liječenja. Specifičnost i osjetljivost im je vrlo visokih 90%. Razine oba su natriuretska peptida vrlo slične pa je svejedno koji proučavamo (osim što BNP ima kraće vrijeme eliminacije) (47).

Osim ultrazvuka srca u primjeni je i rendgenska slika te kompjutorska tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MRI). Rendgenska snimka pluća i srca može utvrditi uvećanje srčane sjene, plućnu kongestiju i hidrotoraks, a prednost joj je brzina dobivanja nalaza i niska cijena pretrage (48). Kompjutorska tomografija i posebno magnetska rezonanca imaju jako visoku kvalitetu u procjeni srčane morfologije i funkcije, ali zbog visoke cijene i vremena potrebnog za pretragu nisu u širokoj upotrebi (49). U uporabi su i razne invazivne metode. Najčešće je korištena koronarografija koja nam daje direktan uvid u stanje koronarnih krvnih žila da bi se isključio ili potvrdio ishemijski uzrok kardiomiopatije (50). Također se može raditi i intramiokardijalna biopsija srca, dijagnostička metoda koja se koristi kod upalnih i infiltrativnih bolesti miokarda te kateterizacija desnog srca. Ostale metode u upotrebi su radionuklidne metode, ergometrija, stresna ehokardiografija i stresna scintigrafija (51).

U širokoj su primjeni Framinghamski kriteriji za kliničku dijagnozu srčanog zatajivanja. Pokazuju veliku osjetljivost i kod sistoličkog (97%) i kod dijastoličkog (89%) zatajivanja. U tablici 4 prikazani su Framinghamski kriteriji koji su podijeljeni u velike i male kriterije. Za dijagnozu srčanog zatajivanja trebaju biti ispunjeni dva velika ili jedan veliki i dva mala kriterija (52,53).

Tablica 4. Framinghamski kriteriji za dijagnozu zatajivanja srca (53)

Veliki kriteriji	Mali kriteriji
Paroksizmalna noćna dispneja ili ortopneja	Obostrani edemi gležnjeva
Distenzija vratnih vena	Noćno kašljanje
Uvećano srce (kardiomegalija) na redgenskoj slici srca i pluća	Vitalni kapacitet pluća smanjen za 1/3 maksimalnog
Akutni plućni edem	Hepatomegalija
Centralni venski tlak ≥16 cm H_2O	Pleuralni izljev
Krepitacije auskultacijski na plućima	Dispneja kod uobičajenog napora
Pojava trećeg srčanog tona (srčani galop)	Tahikardija ≥ 120 otkucaja po minuti
Cirkulacijsko vrijeme ≥ 25 sekunda	
Hepatojugularni refleks	
Gubitak više od 4,5 kg u pet dana kao odgovor na primljenu terapiju	

1.1.7. Kliničko stupnjevanje

Zatajivanje srca stupnjuje se na više različitih principa, a najznačajnija su NYHA (engl. *New York Heart Association*), ACCF/AHA (engl. *American College of Cardiology Foundation /American Heart Association*) i Killip klasifikacija kada je zatajivanje srca manifestno u kontekstu akutnog infarkta miokarda (1,54).

NYHA klasifikacija temelji se na težini simptoma i bolesnici su podijeljeni u jedan od četiri moguća stupnja s obzirom na ograničenost u obavljanju fizičkih funkcija (55). U tablici 5 prikazani su stupnjevi srčanog zatajivanja prema NYHA klasifikaciji (2).

Tablica 5. Stupnjevi zatajivanja srca prema NYHA klasifikaciji (2)

I	Bolesnici imaju oštećenje miokarda, ali nemaju simptome pri uobičajenim tjelesnim aktivnostima.
II	Bolesnici imaju oštećenje miokarda i blaži poremećaj funkcionalne sposobnosti; uobičajeni tjelesni napori izazivaju simptome: zapuhivanje, umor, palpitacije i anginozne tegobe.
III	Bolesnici imaju oštećenje miokarda i teži poremećaj funkcionalne sposobnosti; već i manji tjelesni napor izaziva simptome: zapuhivanje, umor, palpitacije ili anginozne tegobe.
IV	Bolesnici imaju oštećenje miokarda i bilo kakav tjelesni napor izaziva zapuhivanje i/ili ostale prethodno navedene simptome. Simptomi zatajivanja srca ili anginozne tegobe mogu postojati i u mirovanju.

ACCF/AHA klasifikacija temelji se na progresiji srčanog zatajivanja. U tablici 6 prikazana su 4 stadija progresije srčanog zatajivanja prema ACCF/AHA klasifikaciji (56).

Tablica 6. Stadiji srčanog zatajivanja prema ACCF/AHA klasifikaciji (56)

A	Bolesnici s visokim rizikom srčanog zatajivanja, ali bez strukturnih promjena srca
B	Bolesnici sa strukturnim promjenama srca koji još nisu razvili simptome srčanog zatajivanja
C	Bolesnici s razvijenim kliničkim srčanim zatajivanjem
D	Bolesnici s refraktornim srčanim zatajivanjem koji zahtijevaju napredniju intervenciju na srcu

Killip klasifikacija služi za procjenu funkcije lijevog ventrikula bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda. Temelji se na hemodinamskom stanju bolesnika i auskultatornom nalazu pluća, a stupnjevi su prikazani u tablici 7 (57).

Tablica 7. Stupnjevi srčanog zatajivanja prema Killipu (57).

I	Bez kliničkih znakova zatajivanja srca
II	Krepitacije na plućima, treći srčani ton (S3) i uzdignute vratne vene
III	Akutni plućni edem
IV	Kardiogeni šok ili arterijska hipotenzija (sistolički tlak < 90mmHg) i znakovi periferne vazokonstrikcije (oligurija, cijanoza i dijaforeza)

U širokoj uporabi je je i klinički korisna podjela akutnog srčanog zatajivanja s obzirom na prisutnost kongestije i periferne hipoperfuzije bolesnika. U tom smislu bolesnik može palpatorno biti vlažan ili suh (engl. *wet vs. dry*) te hladan ili topao (engl. *cold vs. warm*) i na osnovu tog nalaza može se započeti liječenje bolesnika i isto tako dobiti i prognostička informacija (58,59). Npr. u kliničkoj praksi su najčešći bolesnici koji su dobro perfundirani i kongestirani (tzv. topli i vlažni tip) i oni će u pravilu dobro odgovoriti na terapiju intravenskim diuretikom i vazodilatatorom. S druge strane, bolesnik koji je vlažan i hladan (*wet and cold* tip) u trenutku prijema u hitnu službu ima najgoru prognozu te obično zahtijeva napredniju terapiju vazopresorom i/ili inotropnim agensom uz mogućnost uključivanja mehaničke cirkulatorne potpore (60).

1.1.8. Liječenje

Prije upotrebe lijekova i invazivnih postupaka potrebno je provoditi opće mjere, to jest promijeniti životne navike kako bi se smanjila mogućnost nastanka srčanog zatajivanja. Savjetuje se prije svega smanjenje tjelesne mase, smanjenje unosa soli, prestanak konzumacije alkohola i prestanak pušenja. Poželjna je i umjerena tjelesna aktivnost s obzirom na zdravstveno stanje osobe (61,62). Također, izuzetno je važno da bolesnici koji boluju od šećerne bolesti redovito kontroliraju razinu glukoze (i glikirani hemoglobin, HbA1c) te da bolesnici s povišenim krvnim tlakom redovito prate stanje svog krvnog tlaka i prate razinu kolesterola (63).

Lijekovi koji se koriste u srčanom zatajivanju su ACE (angiotenzin konverzirajući enzim) inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, inhibitiori neprilizina s istodobnom blokadom angiotenzinskih receptora (ARNI), β-blokatori, antagonisti aldosterona, diuretici, vazodilatatori, ivabradin, SGLT2 inhibitori i digoksin (22,64).

ACE inhibitori blokiraju angiotenzin konvertirajući enzim pa tako sprječavaju pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II. Tim mehanizmom smanjuju periferni vaskularni otpor što olakšava rad srcu. Prvi su izbor kod srčanog zatajiivanja i trebali bi ga dobiti svi simptomatski bolesnici, a u slučaju kongestije treba se davati zajedno s diuretikom (2). Apsolutno su kontraindicirani kod angioedema zbog prethodnog uzimanja lijeka, trudnoće i obostrane stenoze bubrežne arterije (65). U bolesnika koji ne toleriraju dobro ACE inhibitore (angioedem i kašalj) kao alternativa preporučuju se blokatori angiotenzinskog receptora (blokiraju AT-1 receptor na koji se veže angiotenzin II). Zbog blokiranja AT-1 receptora potiču vezanje angiotenzina II s AT-2 receptor čije djelovanje nije vazokonstrikcijsko, već je vazodilatacijsko i protuproliferacijsko (66,67). ARNI (engl. *Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*) je lijek koji se koristi kao alternativa ACE inhibitorima i inhibitorima angiotenzinskih receptora u bolesnika sa srčanim zatajivanjem HFrEF fenotipa. Svoj učinak ostvaruje pomoću dva puta djelovanja: blokiranjem AT-1 receptora i inhibiranjem enzima neprilizina koji smanjuje učinak vazodilatacijskih faktora. Tim učinkom ARNI inhibicijom neprilizina potiče vazodilataciju (68).

β-blokatori inhibiraju djelovanje adrenalina i noradrenalina (simpatičkog sustava) na β-receptore pa tako smanjuju frekvenciju otkucaja srca i krvni tlak te smanjuju potrošnju kisika u miokardu (69). Tim djelovanjem olakšavaju rad srčanom mišiću i smanjuju mogućnost nastanka aritmija. Kod hemodinamski stabilnih bolesnika koriste se u pretežito svim stupnjevima srčanog zatajivanja (NYHA II-IV), a najčešće se uvode u terapiju nakon ACE inhibitora (1,70).

Antagonisti aldosterona svoje djelovanje ostvaruje blokiranjem receptora za aldosteron. Preporučeni su u bolesnika s NYHA II-IV stupnjem srčanog zatajivanja, ejekcijskom frakcijom manjom od 35%, glomerularnom filtracijom iznad 30 ml/min/1,73m^2 i razinom kalija nižom od 5 mmol/l (71,72).

Diuretici se koriste u svim slučajevima srčanog zatajivanja uz retenciju tekućine, osim ako nisu kontraindicirani. Najčešće se rabe diuretici Henleove petlje i tijazidi (koriste se još vrlo rijetko i diuretici koji štede kalij), a prednost treba dati diureticima Henleove petlje zbog potentnijeg učinka (73).

Vazodilatatori svojim vazodilatacijskim učinkom smanjuju periferni otpor čime snižavaju krvni tlak i olakšavaju rad srca. Najčešće se koriste hidralazin i izosorbid dinitrat. I

jedan i drugi dokazano smanjuju mortalitet bolesnika, a koriste se u NYHA stadijima III i IV (72,74).

Ivabradin selektivno inhibira I_f (*funny*) kanale i tako smanjuje frekvenciju otkucaja srca. Koristi se u bolesnika kojima za smanjenje frekvencije nisu bili dovoljni β-blokatori. Kontraindiciran je kod sindroma bolesnog sinusnog čvora (engl. *sick sinus syndrome*) (75).

SGLT2 (engl. *Sodium-glucose co-transporter 2*) inhibitori tipično se koriste u bolesnika sa šećernom bolesti tip 2, a svoj učinak ostvaruju smanjenjem bubrežne reapsorpcije glukoze i samim time smanjivanjem razine glukoze u krvi. Pozitivan učinak u srčanom zatajivanju ostvaruju utjecajem na mitohondrijsku funkciju kardiomiocita, a također i podizanjem razine ketonskih tijela u krvi koja su učinkoviti izvor energije srčanom mišiću (76).

Digoksin ima pozitivno inotropno djelovanje (povećava srčanu kontraktilnost) i smanjuje aktivnost simpatičkog živčanog sustava. Iako ne utječe na sveukupnu smrtnost, digoksin se koristi kod sistoličke disfunkcije srca sa ili bez fibrilacije atrija (kod NYHA III i IV) (77,78). Glavna prednost digoksina je što značajno utječe na smanjenje hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja (79)

Invazivne metode u liječenju srčanog zatajivanja su perkutane koronarne revaskularizacije, kardiokirurške revaskularizacije, ugradnja elektrostimulatora, kardioverterskih defibrilatora i/ili uređaja za resinhronizaciju srčanog ritma – CRT (engl. *Cardiac resynchronization therapy*) (80). Za krajnji i uznapredovali stadij srčanog zatajivanja transplantacija srca je i dalje zlatni standard (81).

1.2. Solubilni ST2

ST2 (supresor tumorogenosti 2) je član obitelji receptora za IL-1 (interleukin-1) (82). Sastoji se od četiri izoforme od kojih su dvije transmembranski (ST2L) i solubilni (sST2) (83).

1.2.1 Uvod

Natriuretski peptidi trenutno predstavljaju zlatni standard u dijagnosticiranju zatajivanja srca. Identificirani su brojni strukturno slični izooblici natriuretskih peptida, a u atrijima i ventrikulima se primarno izlučuju atrijski natriuretski peptid (ANP) i moždani natriuretski peptid (BNP) (84,85). Oba se izlučuju u odgovoru na rastezanje miocita što se događa kod volumnog i tlačnog opterećenja što vidimo kod zatajivanja srca (86). Normalno je razina BNP

u krvi niska (ispod 10 pg/ml), ali u odgovoru na izduživanje miocita dolazi do izlučivanja proBNP-a koji se prekraja u biološki aktivni BNP i biološki neaktivni NT-proBNP, a sva tri parametra mogu se mjeriti u perifernoj cirkulaciji (87,88). Najčešće se mjere NT-proBNP i BNP, a NT-proBNP ima duži poluvijek eliminacije (86).

Prema istraživanjima BNP i NT-proBNP pokazala su se izvrsnim kako u dijagnozi sistoličkog zatajivanja srca tako i dijastoličkog, iako u dijagnozi dijastoličkog zatajivanja srca pokazuju malo manju osjetljivost (jer su razine natriuretskih peptida tada manje) (89). Doust i sur. su istraživali kolika je prognostička vrijednost natriuretskih peptida na 19 studija i došli do zaključka da svakim povećanjem BNP-a za 100 pg/ml dolazi do povećanja od 35% relativnog rizika za smrt (95% CI 22-49%, p=0,096) (90). I NT-proBNP i BNP pokazuju odličnu prediktivnu vrijednost za buduću hospitalizaciju (NT-proBNP pokazuje neznatno bolju prediktivnost) i smrt (kvalitetniji su rezultati ukoliko se prate i jedan i drugi peptid) te predviđanje budućih srčanih komplikacija ili događaja (91,92).

Nedostatci natriuretskih peptida su brojni drugi faktori koji utječu na njihovu razinu. Najpoznatiji od svih su godine starosti bolesnika. Porastom godina dolazi do povećanja razine natriuretskih peptida. Također kod žena je razina natriuretskog peptida veća nego kod muškaraca što se povezuje s korištenjem estrogena u hormonskoj nadomjesnoj terapiji (93). Najbitniji faktor koji može smanjiti razinu natriuretskog peptida je pretilost (zbog supresije izlučivanja BNP-a) (94), dok su faktori koji podižu razinu (osim naravno bolesti srca i ranije navedenih godina te ženskog spola) brojni: bubrežna disfunkcija, infektivne bolesti, sepsa, anemija, ciroza jetre, šokna stanja, hipertireoidizam te intrakranijalni procesi poput subarahnoidalnog krvarenja (95-97).

Ostali biomarkeri koji mogu biti korisni kod predviđanja srčanog zatajivanja ili njegova ishoda su: galektin-3, troponin T i I, mioglobin, glutation-transferaza P1, srčani tip proteina koji veže masne kiseline, adrenomedulin i njegove izoforme (MR proADM), katestatin te solubilni ST2 (84,96,98,99).

1.2.2. Povijest

Dvije neovisne studije protein ST2 otkrile su 1989. godine (100). U početku se uvidjela njegova važnost kod upalnih procesa u kojima sudjeluju mastociti i CD4+ T-limfociti. Odmah nakon toga je povezan s raznim upalnim bolestima poput astme, plućne fibroze, reumatoidnog artritisa i septičkog šoka (101). Tek 2002. godine u studiji koju je proveo Weinberg i sur.

utvrđena je važnost ST2 i njegovih dviju izoformi sST2 i ST2L kod stresnog djelovanja na kardiomiocite (102).

Sve do otkrića interleukina-33, koje se zbilo 2005. godine, nije se znalo koji se protein veže na transmembranski ST2 (103).

1.2.3. Biologija

ST2L je biološki receptor za interleukin-33 (IL-33) koji je član interleukin-1 (IL-1) obitelji citokina (104). Interleukin-33 izlučuju glatke mišićne stanice mnogih tkiva, epitelne stanice tkiva bronha, dojke i bubrega, mezangijske stanice, fibroblasti u srcu i miociti te brojne druge stanice. Djeluje putem kompleksa IL-33/ST2L, ali i kao unutarstanični nuklearni faktor gdje regulira transkripciju (105). IL-33/ST2L signalni put svojom aktivnosti dovodi do upalnog odgovora u Th2 limfocitima produkcijom upalnih citokina i kemokina (106). Povezuje se s mnogim upalnim i alergijskim bolestima: atopični dermatitis, reumatoidni artritis, astma, upalne bolesti crijeva, kardiovaskularne bolesti te brojne druge (107-110).

Cirkulirajući sST2 je u svojoj strukturi gotovo identičan vanjskom dijelu transmembranskog ST2 (111). Glavni izvor sST2 su miociti i srčani fibroblasti kao odgovor na stresni podražaj ili ozljedu, a također ga izlučuju i endotelne stanice izvan srca (104). S obzirom na gotovo identičnu strukturu kao vanjski dio transmembranskog ST2, solubilni ST2 također veže IL-33 pa tako smanjuje vezanje IL-33 za ST2L i snižava aktivnost IL-33/ST2L signalnog puta (83).

1.2.4. Uloga u srčanom zatajivanju

Solubilni ST2 mjeri se uz pomoć visoko osjetljivog ELISA (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) testa (112). Pri testiranjima vrijednosti sST2 povišene normalne razine imali su bolesnici koji boluju od šećerne bolesti i bolesnici koji imaju povišeni krvni tlak. Ipak, BMI (engl. *body mass index*) i bubrežne bolesti nisu imale značajniji utjecaj na razinu sST2 što je bitna prednost ovog parametra u odnosu na natriuretske peptide. Općenito na razinu sST2 mnogo manji utjecaj ima životna dob, spol, BMI i komorbiditeti (113,114). Vrijednost sST2 od 35 ng/mL ili više u kontekstu zatajivanja srca određena je kao prijelomna vrijednost iznad koje značajno raste rizik rehospitalizacija i smrti i takvi bolesnici se u praksi označavaju kao visoko rizični (115).

S obzirom da je sST2 biomarker fibroze i upale, dva procesa koja su tipična za kronično zatajivanje srca, njegova razina u kroničnom zatajivanju srca je očekivano povišena (116). Takav nalaz povišenog sST2 predviđa i veću vjerojatnost smrti bolesnika kako od cerebrovaskularnih tako i od bilo kojih drugih uzroka. Osim toga izvrstan je i u predviđanju potrebe bolesnika za transplantaciju srca, kao i u predviđanju buduće hospitalizacije bolesnika (117).

Solubilni ST2 također se pokazao odličnim i u prognozi smrtnog ishoda kardiovaskularnog ili bilo kojeg drugog uzroka u bolesnika s akutnim zatajivanjem srca. Također, povišena razina sST2 je izvrsna u prognozi ponovne hospitalizacije u bolesnika s akutnim srčanim zatajivanjem (118). Prema istraživanju predikcija je čak i bolja nego kod kroničnog zatajivanja srca. Razlog je taj što većinom do akutnog srčanog zatajivanja dolazi nakon pogoršanja kroničnog, a razinu sST2 podiže i ta kronična promjena na srcu kao i nova akutna ozljeda srca (119).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati vrijednost solubilnog ST2 u bolesnika s akutnim pogoršanjem kroničnog srčanog zatajivanja i ispitati razlike u kliničkim i laboratorijskim pokazateljima tih bolesnika s obzirom na vrijednost sST2.

Hipoteze:

- Bolesnici s višom serumskom razinom sST2 imat će i viši NYHA stupanj srčanog zatajivanja.
- Bolesnici s kliničkim fenotipom HFrEF imat će više vrijednosti sST2 u odnosu na one s HFmrEF i HFpEF.
- Bolesnici s višom serumskom razinom sST2 imat će i više serumske razine NT-proBNP.
- Bolesnici s višom serumskom razinom sST2 imat će i više serumske razine kreatinina.

3. ISPITANICI I METODE

Ovo istraživanje uključuje ukupno 60 ispitanika (bolesnika) sa znakovima akutnog pogoršanja kroničnog srčanog zatajenja, a koji su bili na bolničkom liječenju na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split u vremenskom periodu od listopada 2018. do veljače 2019. godine. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Split i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu, a potpisani informirani pristanak je uzet od svih uključenih bolesnika.

3.1. Ispitanici

Uključeni su ispitanici (bolesnici) oba spola, s potvrđenom dijagnozom kroničnog srčanog zatajenja te sa funkcionalnom težinom bolesti II. do IV. stupnja prema New York Heart Association (NYHA) klasifikaciji. Nisu uključeni bolesnici u NYHA I stupnju ZS-a. Nadalje, akutno pogoršanje bolesti se potvrdilo prema kriterijima Europskog udruženja kardiologa (engl. *European Society of Cardiology, ESC*) od strane specijalista kardiologa (1). U studiju nisu uključeni bolesnici koji su zadovoljili neki od isključnih kriterija: mlađi od 35 godina i stariji od 90 godina, novodijagnosticirani (de novo) slučajevi zatajenja srca, uznapredovala i hemodinamski značajna bolest srčanih zalistaka, koagulopatija, malignitet, imunosuprimiranost, zlouporaba alkohola i droga, šećerna bolest tipa I te srčani ili moždani inzult tijekom zadnja 3 mjeseca. Također, iz studije su isključeni oni bolesnici kojima su razine NT-proBNP-a kod prijema bile manje od 300 pg/mL.

3.2. Anamneza i klinički pregled

Svim bolesnicima je uzeta detaljna anamneza te su pregledani svi podatci iz povijesti medicinske dokumentacije. Detaljnim kliničkim pregledom se bolesnike podijelilo u NYHA stupnjeve bolesti, a prema dodatnoj etiološkoj podjeli, bolesnike se klasificiralo s obzirom na prethodni akutni infarkt miokarda (ishemijska etiologija) i sve ostale uzroke (neishemijska etiologija). Tjelesna visina i masa su mjerene kalibriranim visinomjerom i vagom (Seca, Hamburg, Njemačka), a potom je iz dobivenih podataka izračunat indeks tjelesne mase (ITM) kao masa podijeljena s kvadratom tjelesne visine (kg/m^2). Sistolički i dijastolički arterijski tlak su mjereni u sjedećem položaju najmanje tri puta, a konačna vrijednost tlaka je uzeta kao prosjek od posljednja dva mjerenja.

Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (engl. *left ventricular ejection fraction, LVEF*) je mjerena transtorakalnom ehokardiografijom putem Vivid 9 ultrazvučnog sustava (GE Medical

Systems, Milwaukee, SAD), prateći sve odgovarajuće smjernice relevantnih društava za ehokardiografiju - ASE (engl. *American Society of Echocardiography*) i EACVI (engl. *European Association of Cardiovascular Imaging*) (120). Nakon mjerenja LVEF, bolesnici su podijeljeni u kliničke fenotipove ovisno o rezultatu (HFrEF; HFmrEF; HFpEF). Razina kroničnog bubrežnog zatajenja bolesnika određena je uz pomoć CKD-EPI (engl. *Chronic kidney disease epidemiology collaboration*) formule (121).

3.3. Laboratorijske analize

Uzorci venske krvi su prikupljeni tijekom prva 24 sata od početka bolničkog liječenja, a potom su analizirani u istom biokemijskom laboratoriju. Visoko-osjetljivi srčani troponin I (hs-cTnI, Abbott Laboratories, Abbott Park, SAD) je određen na platformi istog proizvođača, a koncentracije više od 15,6 ng/L za žene i 34,2 ng/L za muškarce su definirane kao ozljeda miokarda. Metoda elektrokemiluminiscencije (ECLIA) je služila za određivanje koncentracija N-terminalnog prekursora moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP) (Eclesys Cobas NT-proBNP, Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka), imunoturbidimetrijska metodom se određivao C-reaktivni protein (CRP), dok je HPLC (engl. *high-performance liquid chromatography*) korišten za određivanje glikiranog hemoglobina A1c (HbA1c) (Human Diagnostics, Wiesbaden, Njemačka). Nadalje, ELISA metoda (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) se koristila za određivanje serumskih koncentracija sST2 (Phoenix Pharmaceuticals Inc., Burlingame, SAD) prema uputama proizvođača. Svi ostali laboratorijski parametri su određivani standardnim laboratorijsko-biokemijskim metodama.

3.4. Statistička analiza podataka

Računalni program MedCalc (19.1.2., MedCalc Software, Ostend, Belgija) se koristio za statističku analizu podataka. Kategorijske varijable su prikazane kao cijeli brojevi i postotci, a razlike među njima su procjenjivane hi-kvadrat testom ili Fisherovim egzaktnim testom. Kontinuirane varijable su prikazane kao srednja vrijednost i standardna devijacija, odnosno kao medijan i interkvartilni raspon, ovisno o rezultatu testa za procjenu normalnosti distribucije (Kolmogorov-Smirnov test). Sukladno tome, razlike u NYHA funkcionalnim skupinama su procjenjivane Mann-Whitney testom, dok se za procjenu razlika između ostalih kontinuiranih varijabli koristio t-test za nezavisne uzorke. Na kraju, jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) se koristila za procjenjivanje razlika u koncentracijama sST2 između podskupinama

bolesnika s različitim kliničkim fenotipovima zatajenja srca. Rezultati su se smatrali statistički značajnima ukoliko je P vrijednost bila < 0,05.

4. REZULTATI

U ovo je istraživanje uključeno ukupno 60 bolesnika s dijagnosticiranim akutnim pogoršanjem kroničnog zatajenja srca od kojih je 27 muškog spola (N=27; 45,0%). Svim uključenim bolesnicima određen je indeks tjelesne mase (29,9 ± 4,1 kg/m^2), sistolički tlak (136,6 ± 26,1 mmHg) i dijastolički tlak (80,5 ± 12,4 mmHg) te je izračunata duljina boravka u bolnici (13,8 ± 7,4 dana). Također, bolesnicima je promatrana razina sST2 (46,0 ± 38,3 ng/mL), procijenjena brzina glomerularne filtracije (55,8 ± 24,8 mL/min/1,73m^2) i ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (43,4 ± 15,9 %) (Tablica 8).

Tablica 8. Osnovne obilježja uključenih bolesnika

Parametar	Bolesnici (N=60)
Muški spol (N; %)	27 (45,0)
Dob (godine)	71,4 ± 8,02
ITM (kg/m^2)	29,9 ± 4,1
Sistolički tlak (mmHg)	136,6 ± 26,1
Dijastolički tlak (mmHg)	80,5 ± 12,4
Duljina boravka (dani)	13,8 ± 7,4
sST2 (ng/mL)	46,0 ± 38,3
LVEF (%)	43,4 ± 15,9
eGFR (mL/min/1,73m^2)	55,8 ± 24,8

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili cijeli broj (postotak). ITM – indeks tjelesne mase; sST2 – solubilni supresor tumorogenosti 2; LVEF – ejekcijska frakcija lijevog ventrikula; eGFR – procijenjena brzina glomerularne filtracije

Svakom je bolesniku određena razina kroničnog bubrežnog zatajenja, a najviše ih je imalo zatajenje trećeg (N=20; 33,3%) i drugog stupnja (N=19; 31,7%). Prvi (N=8; 13,3%) i četvrti stupanj (N=13; 21,7%) su manje zastupljeni (Tablica 9).

Tablica 9. Stupanj kroničnog zatajenja bubrega u bolesnika prema CKD-EPI formuli procijenjene glomerularne filtracije

Stupanj zatajenja bubrega (N; %)	Bolesnici (N=60)
1. stupanj	8 (13,3)
2. stupanj	19 (31,7)
3. stupanj	20 (33,3)
4. stupanj	13 (21,7)

Podatci su prikazani kao cijeli broj (postotak).

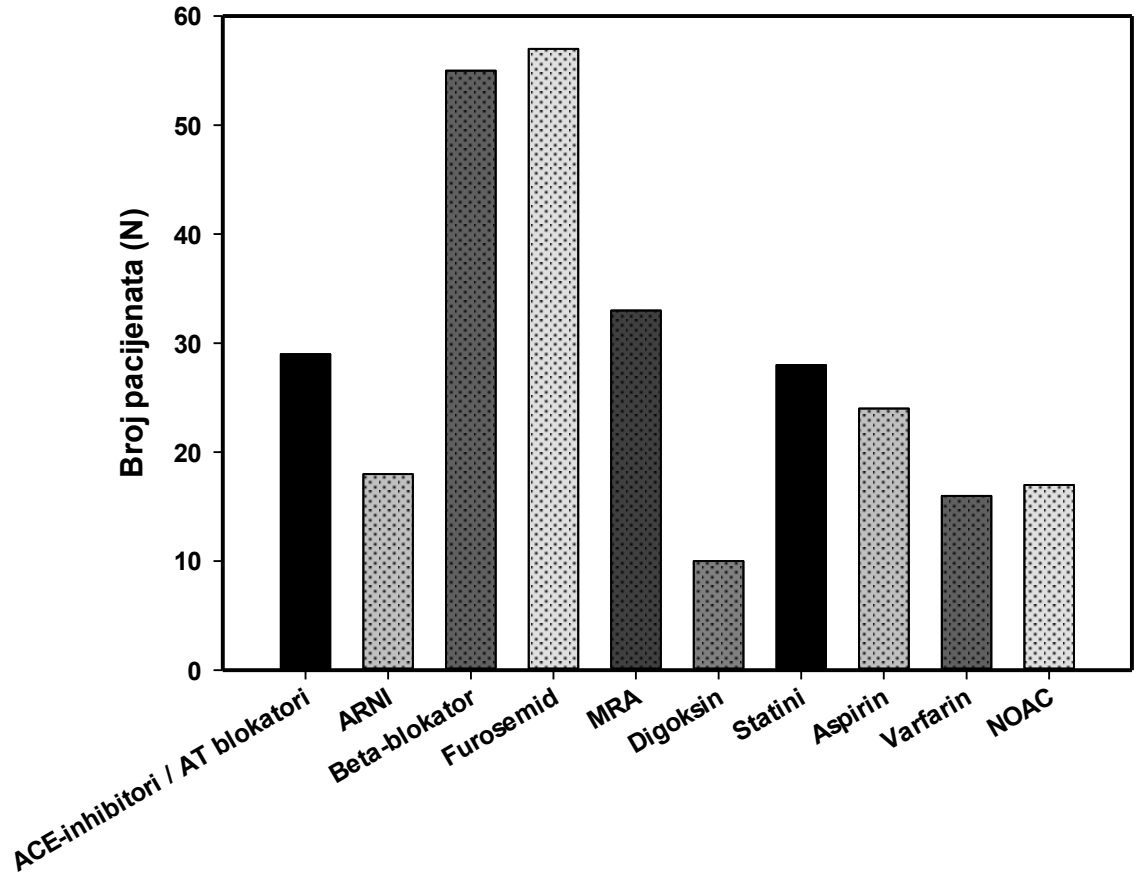
Zatajenje srca kod bolesnika promatrano je kroz tri različite podjele. Tako je prema fenotipu zatajenja (s obzirom na razinu ejekcijske frakcije lijevog ventrikula kod bolesnika), najveći udio imao srčano zatajenje s reduciranom ejekcijskom frakcijom (N=27; 45,0%). Manji je dio imao očuvanu (N=21; 35,0%) i srednje reduciranu ejekcijsku frakciju (N=12; 20,0%). S obzirom na prisustvo ishemijske bolesti srca u promatranoj populaciji, približno podjednako bolesnika je imalo ishemijski (N=32; 46,7%) i neishemijski tip (N=28; 53,3%) kardiomiopatije. Još se promatrao i NYHA stupanj srčanog zatajenja bolesnika gdje je većina imala NYHA III stupanj zatajenja (N=44; 73,3%), a manji udio II (N=7; 11,7%) i IV (N=9; 15,0%) stupanj funkcionalnog zatajenja srca. Po ustroju studije, u analizu nisu uključeni bolesnici koji su imali NYHA I stupanj ZS-a (Tablica 10).

Tablica 10. Zatajenje srca u bolesnika s obzirom na fenotip, ishemiju i NYHA stupanj

Parametri	Bolesnici (N=60)
Fenotip zatajenja (ESC 2016) (N; %)	
HFrEF	27 (45,0)
HFmrEF	12 (20,0)
HFpEF	21 (35,0)
Zatajenje prema vrsti kardiomiopatije (N; %)	
Neishemijski tip	28 (46,7)
Ishemijski tip	32 (53,3)
NYHA stupanj (N; %)	
1. stupanj	0 (0,0)
2. stupanj	7 (11,7)
3. stupanj	44 (73,3)
4. stupanj	9 (15,0)

Podatci su prikazani kao cijeli broj (postotak).
HFrEF – srčano zatajivanje s reduciranom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke; HFmrEF – srčano zatajivanje uz srednje reduciranu ejekcijsku frakciju lijeve klijetke; HFpEF – srčano zatajivanje uz očuvanu ejekcijsku frakciju lijeve klijetke; NYHA – engl. *New York Heart Association*.

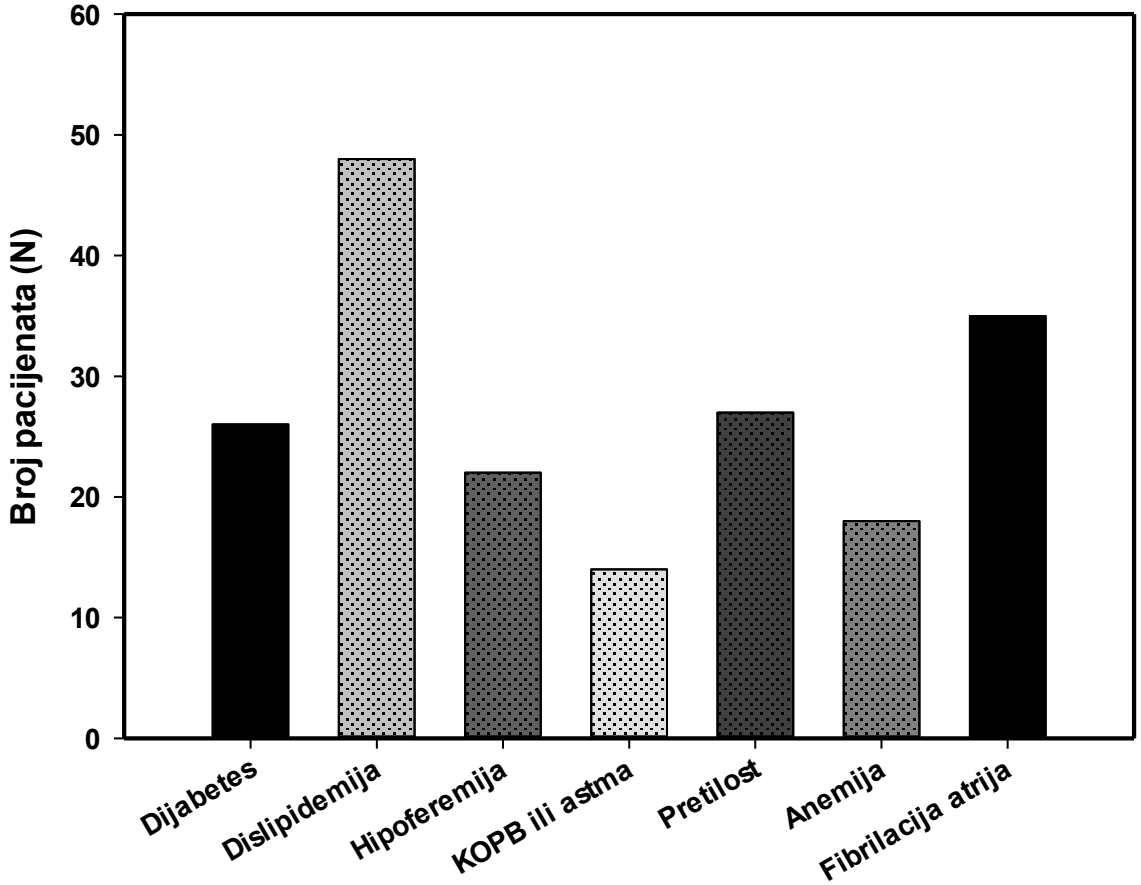
U ukupnoj populaciji bolesnika gotovo svi su koristili terapiju furosemidom (N=57; 95,0%) i beta-blokatorima (N=55; 91,7%). Također, bolesnici su često koristili terapiju antagonistima mineralokortikoidnih receptora (N=33; 55%), ACE-inhibitorima i AT-blokatorima (N=29; 48,3%) te statinima (N=28; 46,7%). Najrjeđe je korištena terapija digoksinom (N=10; 16,7%) (Slika 1). RAAS blokada posredstvom ACE-inhibitora, ARB-ova ili valsartanom kao aktivnim sastojkom ARNI-ja je postignuta u 78,3% bolesnika (N=47).



Slika 1. Korištena terapija u ukupnoj populaciji bolesnika

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim; AT – angiotenzinski receptor; ARNI – engl. *Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors*; MRA – antagonisti mineralokortikoidnih receptora; NOAC – novi oralni antikoagulantni lijekovi

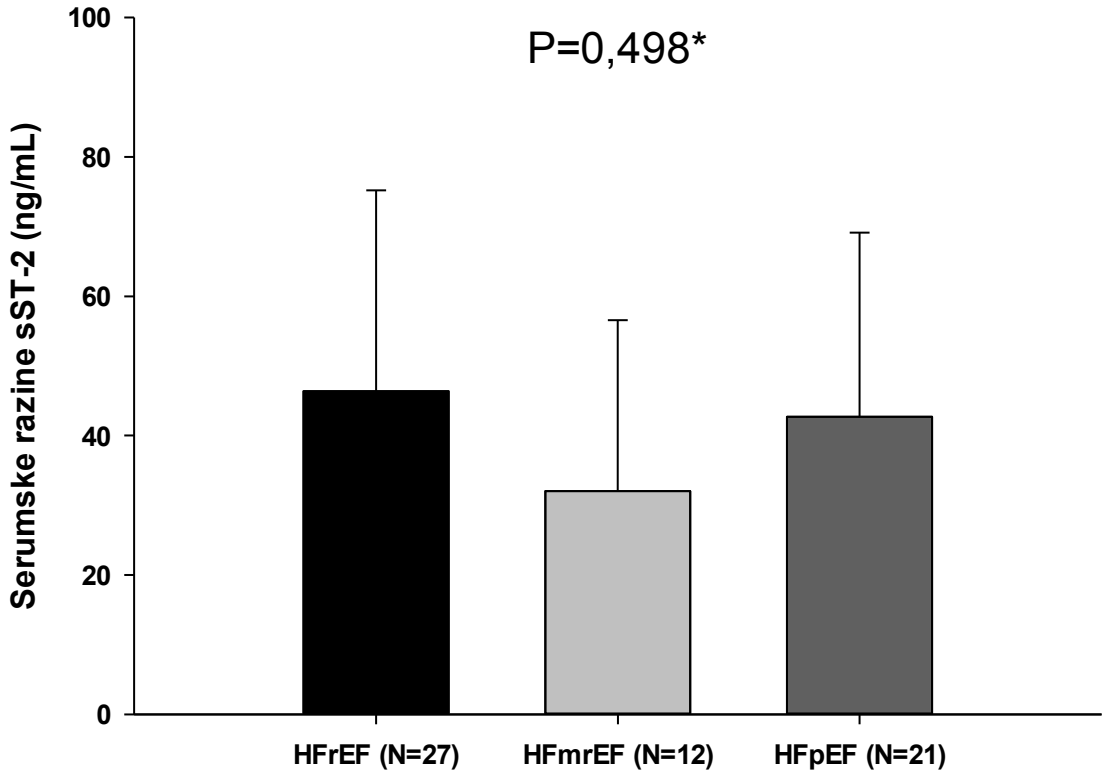
U ukupnoj ispitivanoj populaciji najčešći komorbiditeti bili su dislipidemija (N=48; 80,0%) i fibrilacija atrija (N=35; 58,3%). Također bolesnici su često bolovali od šećerne bolesti (N=26; 43,3%), pretilosti (N=27; 45,0%) i hipoferemije (N=22; 36,7%) (Slika 2).



Slika 2. Komorbiditeti u ukupnoj ispitivanoj populaciji

KOPB – kronično opstruktivna plućna bolest

Proučavana je razina serumske koncentracije solubilnog ST2 u bolesnika s obzirom na klinički fenotip zatajenja srca. Bolesnici s HFrEF fenotipom imali su najviše razine serumske koncentracije solubilnog ST2 (46,4 ± 28,8 ng/mL). Niže razine imali su bolesnici koji su imali HFpEF fenotip (42,68 ± 26,45 ng/mL), a najniže su razine imali bolesnici sa HFmrEF fenotipom (32,01 ± 24,58 ng/mL) (P=0,498) (Slika 3).



Slika 3. Razine serumske koncentracije solubilnog ST2 u podskupinama bolesnika s različitim kliničkim fenotipovima zatajenja srca

HFrEF – srčano zatajivanje s reduciranom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke; HFmrEF – srčano zatajivanje uz srednje reduciranu ejekcijsku frakciju lijeve klijetke; HFpEF – srčano zatajivanje uz očuvanu ejekcijsku frakciju lijeve klijetke

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

* jednosmjerna analiza varijance – ANOVA

Promatrana su osnovna obilježja uključenih bolesnika s obzirom na razinu serumske koncentracije solubilnog ST2. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, one koji su imali razinu sST2 iznad 35 ng/mL i one koji su imali razinu sST2 ispod 35 ng/mL. Statistički značajne razlike su imali bolesnici u procijenjenoj brzini glomerularne filtracije pa su bolesnici s višim razinama sST2 imali nižu procijenjenu brzinu (47,8 ± 27,1 mL/min/1,73m^2), a bolesnici s nižim razinama sST2 višu procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (61,8 ± 21,3 mL/min/1,73m^2;

P=0,030). U bolesnika s obzirom na razinu sST2 nije bilo razlike u dobi (71,3 ± 8,5 vs. 71,5 ± 7,6 godina; P=0,937). Bolesnici s višom razinom sST2 imali su statistički značajno viši NYHA stupanj srčanog zatajivanja od onih s nižom razinom sST2 (3,3 (2,7-3,9) vs. 2,7 (2,2-3,3); P<0,001) (Tablica 11).

Tablica 11. Osnovna obilježja uključenih bolesnika s obzirom na razinu sST2

Parametar	**sST2 > 35 ng/mL (N=30)**	**sST2 < 35 ng/mL (N=30)**	**P***
Muški spol (N; %)	15 (50,0)	12 (40,0)	0,436**
Dob (godine)	71,3 ± 8,5	71,5 ± 7,6	0,937
ITM (kg/m^2)	29,8 ± 4,2	30,1 ± 4,1	0,802
Sistolički tlak (mmHg)	134,5 ± 25,1	138,8 ± 27,7	0,522
Dijastolički tlak (mmHg)	81,2 ± 13,5	79,9 ±11,5	0,713
Duljina boravka (dani)	14,4 ± 7,3	13,2 ± 7,5	0,535
LVEF (%)	43,9 ± 17,8	43,0 ± 13,9	0,816
eGFR (mL/min/1,73m^2)	47,8 ± 27,1	61,8 ± 21,3	0,030
Ishemijsko zatajenje (N; %)	15 (50,0)	17 (56,7)	0,605
NYHA	3,3 (2,7-3,9)	2,7 (2,2-3,3)	<0,001†

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, medijan (IKR) ili cijeli broj (postotak)

* t-test za nezavisne uzorke

** hi-kvadrat test

† Mann-Whitney test

sST2 – solubilni supresor tumorogenosti 2; ITM – indeks tjelesne mase; LVEF – ejekcijska frakcija lijevog ventrikula; eGFR – procijenjena brzina glomerularne filtracije; NYHA – engl. *New York Heart Association*

Bolesnici s razinom serumske koncentracije sST2 iznad 35 ng/mL imali su statistički značajne niže serumske razine željeza u odnosu na bolesnike s nižom razinom sST2 (10,3 ± 5,14 vs. 13,7 ± 7,01 μmol/L; P=0,038). Osim toga, bolesnici s nižom razinom sST2 imali su statistički značajnu višu razinu ureje (12,8 ± 6,8 vs. 8,8 ± 3,4 mmol/L; P=0,006) i nižu razinu kreatinina (98,8 ± 32,4 vs. 138,9 ± 72,9 μmol/L; P=0,008). Statistički značajna razlika je bila i u razini NT-proBNP koja je bila povišena u bolesnika s višim razinama serumske koncentracije sST2 (8814,1 ± 10909,0 vs. 4368,5 ± 4998,8 pg/mL; P=0,047). U ostalim parametrima nije utvrđena statistički značajna razlika (Tablica 12).

Tablica 12. Laboratorijski nalazi uključenih bolesnika s obzirom na razinu sST2

Parametar	sST2 > 35ng/mL (N=30)	sST2 < 35ng/mL (N=30)	Ukupno (N=60)	P*
Hemoglobin (g/L)	129,2 ± 19,1	135,1 ± 20,8	132,1 ± 20,0	0,258
Trombociti (x 10^9/L)	202,3 ± 56,7	219,7 ± 60,8	211,1 ± 58,9	0,256
Feritin (ng/mL)	239,1 ± 221,5	161,3 ± 126,9	200,2 ± 183,2	0,102
Željezo (µmol/L)	10,3 ± 5,14	13,7 ± 7,01	12,03 ± 6,18	0,038
Urea (mmol/L)	8,8 ± 3,4	12,8 ± 6,8	10,8 ± 5,72	0,006
Kreatinin (µmol/L)	138,9 ± 72,9	98,8 ± 32,4	118,8 ± 59,5	0,008
Natrij (mmol/L)	139,4 ± 3,2	139,6 ± 3,1	139,5 ± 3,17	0,872
Kalij (mmol/L)	4,13 ± 0,44	4,09 ± 0,53	4,11 ± 0,48	0,754
Magnezij (mmol/L)	0,85 ± 0,11	0,83 ± 0,11	0,84 ± 0,11	0,382
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4,24 ± 1,21	4,75 ± 1,34	4,49 ± 1,29	0,124
LDL-kolesterol (mmol/L)	2,62 ± 0,98	2,92 ± 1,25	2,77 ± 1,13	0,319
Trigliceridi (mmol/L)	1,51 ± 0,69	1,76 ± 0,52	1,63 ± 0,62	0,118
Glukoza natašte (mmol/L)	8,32 ± 3,21	7,84 ± 3,31	8,08 ± 3,25	0,573
HbA1c (%)	6,84 ± 1,56	6,47 ± 1,19	6,66 ± 1,39	0,311
Albumini (g/L)	38,1 ± 3,6	38,6 ± 3,9	38,3 ± 3,77	0,605
NT-proBNP (pg/mL)	8814,1 ± 10909,0	4368,5 ± 4998,8	6591,3 ± 8706,4	0,047
CRP (mg/L)	17,9 ± 23,4	17,0 ± 26,7	17,4 ± 24,9	0,888
hs-cTroponin I (ng/L)	111,7 ± 220,6	50,2 ± 120,6	80,9 ± 178,9	0,186

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

* t-test za nezavisne uzorke

sST2 – solubilni supresor tumorogenosti 2; LDL – engl. *Low-Density Lipoprotein*; HbA1c – glicirani hemoglobin A1c; NT-proBNP – engl. *N-terminal proBrain Natriuretic Peptide*; CRP – C-reaktivni protein

Bolesnici su najčešće koristili beta-blokatore (93,3 vs. 90,0%; P=0,640) i furosemid (96,7 vs. 93,3%) bez obzira na razinu sST2, dok je kod bolesnika s nižom koncentracijom sST2 bila statistički značajno češće primjenjivana terapija novim oralnim antikoagulantnim lijekovima (N=12, 40,0% vs N=5, 16,7%; P=0,045). Svi podatci o korištenoj terapiji u bolesnika vidljivi su u tablici 13.

Tablica 13. Korištena terapija s obzirom na razinu sST2

Parametar	**sST2 > 35 ng/mL (N=30)**	**sST2 < 35 ng/mL (N=30)**	**P***
ACE-I / AT blokatori	16 (53,3)	13 (43,3)	0,438
ARNI	6 (20,0)	12 (40,0)	0,091
Beta-blokatori	28 (93,3)	27 (90,0)	0,640
Statini	12 (40,0)	16 (53,3)	0,301
MRA	16 (53,3)	17 (56,7)	0,795
Furosemid	29 (96,7)	28 (93,3)	0,554
Digoksin	4 (13,3)	6 (20,0)	0,488
Aspirin	11 (36,7)	13 (43,3)	0,598
Varfarin	10 (33,3)	6 (20,0)	0,243
NOAC	5 (16,7)	12 (40,0)	0,045

Podatci su prikazani kao cijeli broj (postotak)

*hi-kvadrat test ili Fischerov egzaktni test

sST2 – solubilni supresor tumorogenosti 2; ACE – angiotenzin konvertirajući enzim; AT – angiotenzinski receptor; ARNI – engl. *Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors*; MRA – antagonisti mineralokortikoidnih receptora; NOAC – novi oralni antikoagulantni lijekovi

Najčešći komorbiditet u bolesnika bila je hipertenzija i u slučaju više te niže razine sST2 (90,0 vs. 96,7%; P=0,301). Također, čest komorbiditet bolesnika bila je i dislipidemija bez statistički značajne razlike s obzirom na razinu sST2 (73,3 vs. 86,7%; P=0,197). Razlika je postojala u učestalosti anemije u ove dvije skupine bolesnika, ali ne i statistički značajna (40,0 vs. 20,0%; P=0,091) kao i hipoforemije, ali također nije bila statistički značajna (46,7 vs. 26,7%; P=0,108) (Tablica 14).

Tablica 14. Komorbiditeti s obzirom na razinu sST2

Parametar	**sST2 > 35 ng/mL (N=30)**	**sST2 < 35 ng/mL (N=30)**	**P***
Hipertenzija	27 (90,0)	29 (96,7)	0,301
Pušenje	10 (33,3)	12 (40,0)	0,592
Šećerna bolest	16 (53,3)	10 (33,3)	0,118
Dislipidemija	22 (73,3)	26 (86,7)	0,197
Hipoferemija	14 (46,7)	8 (26,7)	0,108
KOPB ili astma	9 (30,0)	5 (16,7)	0,222
Pretilost	13 (43,3)	14 (46,7)	0,795
Anemija	12 (40,0)	6 (20,0)	0,091

Podatci su prikazani kao cijeli broj (postotak)

*hi-kvadrat test

sST2 – solubilni supresor tumorogenosti 2; KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

5. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da najviše serumske razine solubilnog ST2 imaju bolesnici sa srčanim zatajivanjem s reduciranom ejekcijskom frakcijom, nakon njih oni sa srčanim zatajivanjem uz očuvanu ejekcijsku frakciju, dok najmanju serumsku razinu imaju bolesnici sa srčanim zatajivanjem uz srednje reduciranu ejekcijsku frakciju lijeve klijetke. Ipak, razlika između tri navedena fenotipa nije bila velika niti statistički značajna što i odgovara nalazima dosadašnjih studija. Tako su i u istraživanju Frioes i sur. serumske razine sST2 bile približno jednake u bolesnika sa srčanim zatajivanjem uz očuvanu ejekcijsku frakciju kao i onih s reduciranom ejekcijskom frakcijom (u tom se istraživanju nije odvojila posebna grupa sa srednje reduciranom ejekcijskom frakcijom) (122). Statistički značajna razlika nije postojala ni u razini ejekcijske frakcije lijevog ventrikula što odgovara dosadašnjim istraživanjima (123,124).

Bolesnici s povišenim serumskim razinama sST2 su imali i povišene razine NT-proBNP, natriuretskog peptida koji je široko korišten u dijagnosticiranju srčanog zatajivanja. Takva korelacija bila je statistički značajna što je u skladu s očekivanjima. U studiji Ky i sur. također su bolesnici s povećanim razinama sST2 (u tom istraživanju bolesnici su grupirani u tri podskupine s obzirom na serumsku razinu sST2) imali i statistički značajno veće razine NT-proBNP (125). NT-proBNP se izlučuje iz kardiomiocita pri volumnom ili tlačnom opterećenju miokarda. U takvim okolnostima naprezanja miokarda povećava se i izlučivanje solubilnog ST2 pa je tako porast oba parametra kod srčanog zatajivanja očekivan (123). Nadalje, razina visoko osjetljivog troponina I bila je viša (iako ne i statistički značajno) u onih bolesnika kod kojih je i serumska razina sST2 bila viša. S druge strane, u istraživanju Wojtczak-Soska i sur. su razine troponina bile približno jednake u bolesnika s obzirom na razinu sST2. Uzrok tome može biti što je u tom istraživanju određivana razina troponina T, a u našem istraživanju troponina I (126). Treba isto reći da je troponin I značajno specifičniji za srčani mišić dok troponin T nalazimo i u perifernom mišićju što može doprinijeti takvom rezultatu. Ipak, prema oba istraživanja statistički značajna razlika u razini troponina s obzirom na razinu sST2 ne postoji. Glavni uzrok povećanog izlučivanja troponina je ishemija srčanog mišića što nije nužni početak svih oblika zatajivanja srca te se zbog toga nužno ne podudara porast solubilnog ST2 i natriuretskih peptida s porastom troponina (127). Nadalje, potrebno je istaknuti da je troponin biljeg ozljede miokarda koji u zatajivanju srca najčešće i nije ishemijske etiologije (koronarna opstrukcija) već često bude povišen radi drugih podležećih uzroka (npr. fibrilacija atrija s brzim odgovorom klijetki, bubrežno zatajivanje, tip 2 infarkta miokarda itd.).

Velika većina bolesnika (86,7%) imala je zatajenje bubrega drugog stupnja ili više od tog. Naše je istraživanje pokazalo statistički značajne razlike u bubrežnim parametrima s obzirom na razine sST2. Tako je u onih bolesnika koji su imali više razine solubilnog ST2 bila viša razina kreatinina te niža procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR). Takav rezultat pokazuje da su ti bolesnici imali slabiju bubrežnu funkciju. Slični se rezultati pojavljuju i u istraživanju Alam i sur. u kojem su sudjelovali bolesnici s kroničnim bubrežnim bolestima. Takvim su bolesnicima s obzirom na razine sST2 i galektina-3 utvrđivane razlike u brojnim parametrima uključujući i procijenjenu brzinu glomerularne filtracije. Kao i u našoj studiji u bolesnika s višim razinama sST2 bile su niže procijenjene brzine glomerularne filtracije (128). Pri smanjenoj bubrežnoj funkciji dolazi do slabijeg izlučivanja brojnih tvari te je to mogući uzrok povišene razine solubilnog ST2. Također, akutno zatajenje bubrega i upala koja u bubregu nastaje može biti poticaj za dodatno otpuštanje sST2 iz upalnih stanica. Statistički značajna razlika u našem istraživanju pronađena je i razini ureje koja je bila viša u bolesnika s nižim razinama sST2.

U rezultatima našeg istraživanja prosječna dob bolesnika u obje grupe (s obzirom na razinu sST2) bila je gotovo identična što je u skladu s rezultatima istraživanja Wojtczak-Soska i sur. čiji je zaključak bio da je serumska razina solubilnog s-ST2 neovisna o dobi te u skladu s drugim istraživanjem koji su proveli Llibre i sur. (126,129). Nadalje, nije utvrđena razlika u obje već navedene grupe bolesnika ni u indeksu tjelesne mase kako u našem istraživanju tako i u istraživanju van Vark i sur., a važno je naglasiti da je indeks u oba istraživanja bio iznad normalne razine (124). Oba navedena parametra (dob i indeks tjelesne mase) su važna ograničenja u dosadašnjem zlatnom standardu pri dijagnosticiranju srčanog zatajivanja natriuretskom peptidu. U ovom istraživanju sudjelovali su bolesnici koji su prosječno prema indeksu tjelesne mase pretili pa je težina hemodinamskog opterećenja klijetki mjerena NT-proBNP-om vjerojatno podcijenjena radi efekta pretilosti.

Prema našem istraživanju najčešće korištena terapija kod bolesnika sa srčanim zatajivanjem bila je terapija beta-blokatorima i diureticima (furosemidom), a učestalost korištenja navedenih terapija nije se mijenjala s obzirom na razinu sST2. Takvi se rezultati slažu s ostalim istraživanjima pa je tako u istraživanju Llibre i sur. također najkorištenija terapija beta-blokatorima i diureticima petlje, a bila je identična i u bolesnika s višim i nižim razinama s-ST2 (129). Među bolesnicima u našoj studiji utvrđena je statistički značajna razlika u korištenju novih oralnih antikoagulantnih lijekova koji su značajno više korišteni među populacijom s nižom razinom solubilnog ST2, dok su s druge strane bolesnici s povišenim

razinama solubilnog ST2 češće koristili terapiju varfarinom, ali ta razlika nije bila statistički značajna.

NYHA stupanj srčanog zatajivanja prema našem istraživanju bio je statistički značajno viši kod bolesnika s višom razinom sST2. Takav rezultat se podudara s istraživanjem Ky i sur. u kojem sST2 također statistički značajno raste kod viših NYHA stupnjeva srčanog zatajivanja (125). Takva je korelacija očekivana (i pronađena u gotovo svim drugim istraživanjima) s obzirom jer razina sST2 kao pokazatelja zatajivanja srca raste s težim stupnjem oštećenja srčane funkcije (što pokazuje NYHA stupnjevanje).

Zastupljenost podtipova srčanog zatajivanja prema ejekcijskoj frakciji lijevog ventrikula bila je očekivana. Tako je najčešći fenotip zatajenja bilo srčano zatajivanje s reduciranom ejekcijskom frakcijom pa nakon njega srčano zatajivanje s očuvanom ejekcijskom frakcijom, a granični oblik bio je najrjeđi. Takva učestalost pronađena je i u istraživanju Shaha i sur. uz napomenu da je u tom istraživanju bila još veća razlika između najrjeđeg fenotipa (granični tip) i ostalih fenotipova zatajivanja srca (130). Potrebno je naglasiti da je razina ejekcijske frakcije lijevog ventrikula dinamička kategorija pa tako bolesnici kroz vrijeme s ili bez terapije mogu prelaziti iz jednog u drugi fenotip srčanog zatajivanja pa je zbog toga izuzetno važno longitudinalno praćenje bolesnika.

Šećerna bolest kao komorbiditet bila je češće prisutna u bolesnika koji su imali povišene serumske razine solubilnog ST2. Druga istraživanja koja su proučavala učestalost šećerne bolesti s obzirom na razinu sST2 došla su do sličnih zaključaka pa je tako u istraživanju Ky i sur. statistički značajno veća učestalost šećerne bolesti pri povišenom solubilnom ST2 (125). U istraživanju van Vark i sur. kao i Gaggina i sur. također je češće prisutna šećerna bolest pri povišenom solubilnom ST2, ali takav rezultat u ova dva istraživanju nije bio statistički značajan (123,124). Vjerojatni uzrok ove pojave je taj što u bolesnika oboljelih od šećerne bolesti dolazi do razaranja funkcije jetre te samim time do upalnog odgovora u jetrenom tkivu i porasta solubilnog ST2 zbog aktiviranja upalnih stanica.

Još jedan zanimljiv nalaz ovog istraživanja je bila smanjena serumska razina željeza kod bolesnika s višim razinama sST2. Ti bolesnici imali su statistički značajno niže razine željeza, a zbog toga im se kao komorbiditet češće pojavljivala hipoferemija. Nedostatak željeza jedan je od glavnih uzroka anemija pa su ti bolesnici učestalije kao komorbiditet imali i anemiju. Ipak ti komorbiditeti nisu imali statistički značajnu razliku između dvije grupe bolesnika. Nadalje,

hemoglobin je bio neznatno viši u bolesnika s nižim razinama sST2, ali ta razlika također nije bila statistički značajna.

Razina sistoličkog krvnog tlaka u našem istraživanju bila je relativno povišena što i odgovara težim oblicima srčanog zatajivanja (najčešći treći NYHA stupanj). U istraživanjima Gaggina i sur. kao i Ky i sur. sistolički krvni tlak je bio značajno niži, ali uzrok tome je vjerojatno taj što su bolesnici u tim istraživanjima imali blaže tipove srčanog zatajivanja (123,125).

Ograničenje ove studije je što je uzorak nedovoljno velik (N=60) pa ne dozvoljava donošenje zaključaka o cijeloj populaciji. Također, istraživanje je presječno što onemogućava utvrđivanje uzročno – posljedičnih veza. Nadalje, uzorak je uzet u bolesnika u jednom kliničkom centru. Buduće studije trebale bi uključivati veći broj bolesnika pa bi na taj način rezultati vjerodostojnije prikazivali stanje u čitavoj populaciji. Osim toga, bilo bi izvrsno kada bi uključivali bolesnike s više različitih dijelova svijeta te da se svi parametri prate kroz određeno duže razdoblje.

6. ZAKLJUČCI

1. Bolesnici s višom serumskom razinom sST2 imaju viši NYHA stupanj srčanog zatajivanja.
2. Bolesnici s višom serumskom razinom sST2 imaju i više serumske razine NT-proBNP.
3. Bolesnici s višom serumskom razinom sST2 imaju više serumske razine kreatinina i manju procijenjenu brzinu glomerularne filtracije.
4. Bolesnici s višom serumskom razinom sST2 češće kao komorbiditet imaju šećernu bolest i imaju nižu serumsku razinu željeza.
5. Nije pronađena razlika u vrijednostima sST2 s obzirom na tip zatajenja srca u odnosu na ejekcijsku frakciju.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, i sur. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200.
2. Miličić D. Zatajivanje srca. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 459-68.
3. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL i sur. Harrison's principles of internal medicine (20th ed.). New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2018.
4. Cotter G, Cotter OM, Kaluski E. Hemodynamic monitoring in acute heart failure. Crit Care Med. 2008;36:40-3.
5. McMurray JJ V. Clinical practice. Systolic heart failure. N Engl J Med 2010;3623:228-8.
6. Inamdar AA, Inamdar AC. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. J Clin Med. 2016;5:62.
7. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007;93: 1137–1146.
8. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman AJ, Rutten FH. Epidemiology of Heart Failure: The Prevalence of Heart Failure and Ventricular Dysfunction in Older Adults Over Time. A Systematic Review. Eur J Heart Fail. 2013;18:242-52.
9. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA. 2003;289:194-202.
10. Mehta PA, Cowie MR. Gender and heart failure: a population perspective. Heart. 2006; 92.
11. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2016;13:368-78.
12. Prisant LM. Hypertensive heart disease. J Clin Hypertens (Greenwich). 2005;7:231-8.
13. Lilly LS, the faculty of the Harvard Medical School. Pathophysiology of heart disease: a collaborative project of medical students and faculty. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

14. Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, Roger VL. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. Am J Med. 2009;122:1023-8.
15. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011;8:30-41.
16. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. Cardiovasc Pathol. 2012;21:365-71.
17. Rogers C, Bush N. Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis, Medical Treatment Guidelines, and Nursing Management. Nurs Clin North Am. 2015;50:787-99.
18. D'Souza A, Hussain M, Howarth FC, Woods NM, Bidasee K, Singh J. Pathogenesis and pathophysiology of accelerated atherosclerosis in the diabetic heart. Mol Cell Biochem. 2009;331:89-116.
19. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. Am J Cardiol. 2017;120:S37-S47.
20. D'Amario D, Migliaro S, Borovac JA, Restivo A, Vergallo R, Galli M, i sur. Microvascular Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Front Physiol. 2019;10:1347.
21. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. Compr Physiol. 2015;6:187-214.
22. Mazurek JA, Jessup M. Understanding Heart Failure. Heart Fail Clin. 2017;13:1-19.
23. Curry CW, Nelson GS, Wyman BT, Declerck J, Talbot M, Berger RD, i sur. Mechanical dyssynchrony in dilated cardiomyopathy with intraventricular conduction delay as depicted by 3D tagged magnetic resonance imaging. Circulation. 2000;101:E2.
24. Chaggar PS, Malkin CJ, Shaw SM, Williams SG, Channer KS. Neuroendocrine effects on the heart and targets for therapeutic manipulation in heart failure. Cardiovasc Ther. 2009;27:187-93.
25. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017;14:30-8.
26. Metra M, Cotter G, Gheorghiade M, Dei CL, Voors AA. The role of the kidney in heart failure. Eur Heart J. 2012;33:2135-42.
27. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. Heart Fail Clin. 2017;13:417-26.
28. Rea ME, Dunlap ME. Renal hemodynamics in heart failure: implications for treatment. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2008;17:87-92.
29. Kim HN, Januzzi AL. Natriuretic peptide testing in heart failure. Circulation. 2011;123:2015-9.

30. Boulanger CM. Secondary endothelial dysfunction: hypertension and heart failure. J Mol Cell Cardiol. 1999;31:39-49.
31. Alem MM. Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets. Int J Mol Sci. 2019;20:3198.
32. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, i sur. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. Health Technol Assess. 2009;13:1-207.
33. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, Van Velzen E, Wielders JP, i sur. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. Eur J Heart Fail. 2011;13:518-27.
34. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, Supe Domic D, Stanisic L, D'Amario D, i sur. Right Ventricular Free Wall Strain and Congestive Hepatopathy in Patients with Acute Worsening of Chronic Heart Failure: A CATSTAT-HF Echo Substudy. J Clin Med. 2020;9:E1317.
35. Havakuk O, King KS, Grazette L, Yoon AJ, Fong M, Bregman N, i sur. Heart Failure-Induced Brain Injury. J Am Coll Cardiol. 2017;69:1609-16.
36. Watson RD, Gibbs CR, Lip GY. ABC of heart failure. Clinical features and complications. BMJ. 2000;320:236-9.
37. Devroey D, Van Casteren V. Signs for early diagnosis of heart failure in primary health care. Vasc Health Risk Manag. 2011;7:591-6.
38. King M, Kingery J, Casey B. Diagnosis and evaluation of heart failure. Am Fam Physician. 2012;85:1161-8.
39. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Hulley SB, Grady D, i sur. Predictors of heart failure among women with coronary disease. Circulation. 2004;110:1424-30.
40. Güder G, Störk S. COPD and heart failure: differential diagnosis and comorbidity. COPD und Herzinsuffizienz: Differenzialdiagnose und Komorbidität. Herz. 2019;44:502-8.
41. Logue RB, Robinson PH. Differential diagnosis of congestive heart failure. Prog Cardiovasc Dis. 1970;13:55-70.
42. Borovac JA, Novak K, Bozic J, Glavas D. The midrange left ventricular ejection fraction (LVEF) is associated with higher all-cause mortality during the 1-year follow-up

compared to preserved LVEF among real-world patients with acute heart failure: a single-center propensity score-matched analysis. Heart Vessels. 2019;34:268-78.

43. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. Heart Fail Rev. 2006;11: 95-107.
44. Borovac JA, Glavas D, Bozic J, Novak K. Predicting the 1-Year All-Cause Mortality After Hospitalisation for an Acute Heart Failure Event: A Real-World Derivation Cohort for the Development of the S2PLiT-UG Score. Heart Lung Circ. 2020;29:687-95.
45. Price S, Platz E, Cullen L, Tavazzi G, Christ M, Cowie MR, i sur. Expert consensus document: Echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. Nat Rev Cardiol. 2017;14:427-40.
46. Farnsworth CW, Bailey AL, Jaffe AS, Scott MG. Diagnostic concordance between NT-proBNP and BNP for suspected heart failure. Clin Biochem. 2018;59:50-5.
47. Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J. 2001;22:1527-60.
48. Kennedy S, Simon B, Alter HJ, Cheung P. Ability of physicians to diagnose congestive heart failure based on chest X-ray. J Emerg Med. 2011;40:47-52.
49. Yoneyama K, Kitanaka Y, Tanaka O, Akashi YJ. Cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2018;16:237-48.
50. Petrie MC, Rocchiccioli P. Coronary angiography in heart failure: when and why? Uncertainty reigns. Heart. 2018;104:548-9.
51. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. JACC Heart Fail. 2016;4:607-16.
52. Maestre A, Gil V, Gallego J, Aznar J, Mora A, Martín- Hidalgo A. Diagnostic accuracy of clinical criteria for identifying systolic and diastolic heart failure: crosssectional study. J Eval Clin Pract. 2009;15:55-61.
53. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol. 1993;22:6A-13A.
54. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. J Am Coll Cardiol. 2009;54:1695-702.
55. Tjam EY, Heckman GA, Smith S, Arai B, Hirdes J, Poss J i sur. Predicting heart failure mortality in frail seniors: comparing the NYHA functional classification with the Resident Assessment Instrument (RAI) 2.0. Int J Cardiol. 2012;155:75-80.

56. Subzposh F, Gupta A, Hankins SR, Eisen HJ. Management of ACCF/AHA Stage A and B patients. Cardiol Clin. 2014;32:63-8.
57. Mello BH, Oliveira GB, Ramos RF, Lopes BB, Barros CB, Carvalho E, i sur. Validation of the Killip-Kimball classification and late mortality after acute myocardial infarction. Arq Bras Cardiol. 2014;103:107-17.
58. Ponikowski P, Jankowska EA. Pathogenesis and clinical presentation of acute heart failure. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2015;68:331-7.
59. Metra M, Felker GM, Zacà V, Bugatti S, Lombardi C, Bettari L, i sur. Acute heart failure: multiple clinical profiles and mechanisms require tailored therapy. Int J Cardiol. 2010;144:175-9.
60. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. Heart Fail Rev. 2007;12:87-90.
61. Nayor M, Vasan RS. Preventing heart failure: the role of physical activity. Curr Opin Cardiol. 2015;30:543-50.
62. Pfeffer MA. Heart Failure and Hypertension: Importance of Prevention. Med Clin North Am. 2017;101:19-28.
63. Slivnick J, Lampert BC. Hypertension and Heart Failure. Heart Fail Clin. 2019;15:531-41.
64. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, i sur. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tani ve Tedavisine Yönelik 2012 ESC Kilavuzu [ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2012;40:77-137.
65. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. Cardiol Clin. 2014;32:21-7.
66. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand I, Ge J, i sur. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. JACC Heart Fail. 2017;5:471-82.
67. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Am Coll Cardiol 2002;40:1414–21.
68. Jhund PS, McMurray JJ. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. Heart. 2016;102:1342-7.
69. Prijic S, Buchhorn R. Mechanisms of Beta-Blockers Action in Patients with Heart Failure. Rev Recent Clin Trials. 2014;9:58-60.

70. Sallach JA, Goldstein S. Use of beta-blockers in congestive heart failure. Ann Med. 2003;35:259-66.
71. Miller SE, Alvarez RJ. Aldosterone antagonists in heart failure. J Cardiovasc Nurs. 2013;28:E47-E54.
72. Shah A, Gandhi D, Srivastava S, Shah KJ, Mansukhani R. Heart Failure: A Class Review of Pharmacotherapy. P T. 2017;42:464-72.
73. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, i sur. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21:137-55.
74. Vizzardi E, Bonadei I, Rovetta R, D'Aloia A, Quinzani F, Curnis A, i sur. When should we use nitrates in congestive heart failure?. Cardiovasc Ther. 2013;31:27-31.
75. Bocchi EA, Salemi VMC. Ivabradine for treatment of heart failure. Expert Opin Drug Saf. 2019;18:393-402.
76. Lam CSP, Chandramouli C, Ahooja V, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. J Am Heart Assoc. 2019;8:e013389.
77. Spencer AP. Digoxin in heart failure. Crit Care Nurs Clin North Am. 2003;15:447-52.
78. Konstantinou DM, Karvounis H, Giannakoulas G. Digoxin in Heart Failure with a Reduced Ejection Fraction: A Risk Factor or a Risk Marker. Cardiology. 2016;134:311-19.
79. Aguirre Dávila L, Weber K, Bavendiek U, Bauersachs J, Wittes J, Yusuf S, i sur. Digoxin-mortality: randomized vs. observational comparison in the DIG trial. Eur Heart J. 2019;40:3336-41.
80. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, i sur. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med. 2002;346:1845-53.
81. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, i sur. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018;20:1505-35.
82. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: The international ST2 consensus panel. Am J Cardiol. 2015;115:3B-7B.
83. Pusceddu I, Dieplinger B, Mueller T. ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway-biochemistry and pathophysiology in animal models and humans. Clin Chim Acta. 2019;495:493-500.

84. Cea LB. Natriuretic peptide family: new aspects. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents. 2005;3:87-98.
85. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, i sur. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. J Clin Invest. 1991;87:1402-12.
86. Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. Biochim Biophys Acta. 2013;1832:2442-50.
87. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. Endocrinology. 1993;132:1961-70.
88. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). Cardiovasc J Afr. 2013;24:286-9.
89. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, i sur. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. Am J Med. 2001;111:274-9.
90. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. BMJ. 2005;330:625.
91. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, i sur. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. Clin Chem. 2006;52(8):1528-38.
92. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, i sur. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N Engl J Med. 2004;350:655-63.
93. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. J Am Coll Cardiol. 2002;40:976-82.
94. Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, van Kimmenade RR, Lainchbury JG, Richards AM, Ordoñez-Llanos J, i sur. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. Arch Intern Med. 2007;167:400-7.

95. Tsai SH, Lin YY, Chu SJ, Hsu CW, Cheng SM. Interpretation and use of natriuretic peptides in non-congestive heart failure settings. Yonsei Med J. 2010;51:151-63.
96. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, Supe Domic D, D'Amario D, Bozic J. Catestatin in Acutely Decompensated Heart Failure Patients: Insights from the CATSTAT-HF Study. J Clin Med. 2019;8:1132.
97. Tagore R, Ling LH, Yang H, Daw HY, Chan YH, Sethi SK. Natriuretic peptides in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:1644-51.
98. Mueller T, Jaffe AS. Soluble ST2--analytical considerations. Am J Cardiol. 2015;115:8B-21B.
99. Goetze JP, Balling L, Deis T, Struck J, Bergmann A, Gustafsson F. Bioactive adrenomedullin in plasma is associated to biventricular filling pressures in patients with advanced heart failure. Eur J Heart Fail. 2020;10:1002-7.
100. Iwahana H, Yanagisawa K, Ito-Kosaka A, Kuroiwa K, Tago K, Komatsu N, i sur. Different promoter usage and multiple transcription initiation sites of the interleukin-1 receptor-related human ST2 gene in ut-7 and tm12 cells. Eur J Biochem. 1999;264:397-406.
101. Trajkovic V, Sweet MJ, Xu D. T1/ST2–an IL-1 receptor-like modulator of immune responses. Cytokine Growth Factor Rev. 2004;15:87-95.
102. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, i sur. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. Circulation. 2002;106:2961-6.
103. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, i sur. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. Immunity. 2005;23:479-90.
104. Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. Arq Bras Cardiol. 2016;106:145-52.
105. Villarreal DO, Weiner DB. Interleukin 33: a switch-hitting cytokine. Curr Opin Immunol. 2014;28:102-6.
106. De la Fuente M, MacDonald TT, Hermoso MA. The IL-33/ST2 axis: Role in health and disease. Cytokine Growth Factor Rev. 2015;26:615-23.
107. Verri WA Jr, Souto FO, Vieira SM, Almeida SC, Fukada SY, Xu D, i sur. IL-33 induces neutrophil migration in rheumatoid arthritis and is a target of anti-TNF therapy. Ann. Rheum Dis. 2010;69:1697-703.

108. Shimizu M, Matsuda A, Yanagisawa K, Hirota T, Akahoshi M, Inomata N, i sur. Functional SNPs in the distal promoter of the ST2 gene are associated with atopic dermatitis. Hum Mol Genet. 2005;14:2919-27.
109. Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, Tominaga S. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. J Biol Chem. 2007;282:26369-80.
110. Nunes T, Bernardazzi C, de Souza HS. Interleukin-33 and inflammatory bowel diseases: lessons from human studies. Mediators Inflamm. 2014;2014:423957.
111. Dieplinger B, Egger M, Gegenhuber A, Haltmayer M, Mueller T. Analytical and clinical evaluation of a rapid quantitative lateral flow immunoassay for measurement of soluble ST2 in human plasma. Clin Chim Acta. 2015;451:310-5.
112. Coglianese EE, Larson MG, Vasan RS, Ho JE, Ghorbani A, McCabe EL, i sur. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study. Clin Chem. 2012;58:1673-81.
113. Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, i sur. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. Circulation. 2010;122:1387-95.
114. McCarthy CP, Januzzi JL Jr. Soluble ST2 in Heart Failure. Heart Fail Clin. 2018;14:41-8.
115. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. Nat Rev Drug Discov. 2008;7:827-40.
116. Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL, i sur. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. JACC Heart Fail. 2017;5:280-6.
117. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, Bayes-Genis A, Lupón J, Latini R, i sur. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. J Am Coll Cardiol. 2018;72:2309-20.
118. Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, Padoan L, Iacoviello M, Sinagra G, i sur. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meat on the Bone. J Clin Med. 2019;8:270.
119. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, Bayes-Genis A, Pascual Figal DA, de Boer RA, i sur. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. JACC Heart Fail. 2017;5:287-96.

120. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, i sur. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28:1-39.
121. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, i sur. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150:604-12.
122. Friões F, Lourenço P, Laszczynska O, Almeida PB, Guimarães JT, Januzzi JL, i sur. Prognostic value of sST2 added to BNP in acute heart failure with preserved or reduced ejection fraction. Clin Res Cardiol. 2015;104:491-9.
123. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S, i sur. 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;2:65-72.
124. van Vark LC, Lesman-Leegte I, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, Orsel JG, i sur. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients With Acute Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2017;70:2378-88.
125. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, i sur. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. Circ Heart Fail. 2011;4:180-7.
126. Wojtczak-Soska K, Pietrucha T, Sakowicz A, Lelonek M. Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors. Arch Med Sci. 2013;9:21-6.
127. Shah KS, Maisel AS, Fonarow GC. Troponin in Heart Failure. Heart Fail Clin. 2018;14:57-64.
128. Alam ML, Katz R, Bellovich KA, Bhat ZY, Brosius FC, de Boer IH, i sur. Soluble ST2 and Galectin-3 and Progression of CKD. Kidney Int Rep. 2018;4:103-11.
129. Llibre C, Zamora E, Caballero À, Lupón J, Ros A, Benito N, i sur. The real-life value of ST2 monitoring during heart failure decompensation: impact on long-term readmission and mortality. Biomarkers. 2016;21:225-32.
130. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, i sur. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. J Am Coll Cardiol. 2017;70:2476-86.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je ispitati vrijednost solubilnog ST2 u bolesnika s akutnim pogoršanjem kroničnog srčanog zatajivanja i ispitati razlike u kliničkim i laboratorijskim pokazateljima tih bolesnika s obzirom na vrijednost sST2.

Materijali i metode: Ovo istraživanje uključuje ukupno 60 bolesnika sa znakovima pogoršanja srčanog zatajenja, a koji su bili na bolničkom liječenju na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split u vremenskom periodu od listopada 2018. do veljače 2019. godine. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Split i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu, a potpisani informirani pristanak je uzet od svih uključenih bolesnika. Svim bolesnicima je uzeta detaljna anamneza, obavljen detaljan klinički pregled i široka laboratorijska analiza. ELISA metoda (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) se koristila za određivanje serumskih koncentracija sST2 (Phoenix Pharmaceuticals Inc., Burlingame, SAD) prema uputama proizvođača.

Rezultati: Najveći broj bolesnika imao je srčano zatajivanje s reduciranom ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula (N=27; 45,0%) i klasificiran je kao NYHA stupanj 3 (N=44; 73,3%). Najčešći komorbiditeti bolesnika su hipertenzija (N=56; 93,3%), dislipidemija (N=48; 80,0%) i fibrilacija atrija (N=35; 58,3%). Nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima sST2 s obzirom na klinički fenotip očuvanosti ejekcijske frakcije (P=0,498). Statistički značajne razlike su imali bolesnici u procijenjenoj brzini glomerularne filtracije pa su bolesnici s višim razinama sST2 imali nižu procijenjenu brzinu (47,8 ± 27,1 vs. 61,8 ± 21,3 mL/min/1,73m^2; P=0,030). U bolesnika s obzirom na razinu sST2 nije bilo razlike u dobi (71,3 ± 8,5 vs. 71,5 ± 7,6 godina; P=0,937). Bolesnici s višom razinom sST2 imali su statistički značajno viši NYHA stupanj srčanog zatajivanja od onih s nižom razinom sST2 (3,3 (2,7-3,9) vs. 2,7 (2,2-3,3); P<0,001). Bolesnici s razinom serumske koncentracije sST2 iznad 35 ng/mL imali su statistički značajne niže serumske razine željeza u odnosu na bolesnike s nižom razinom sST2 (10,3 ± 5,14 vs. 13,7 ± 7,01 μmol/L; P=0,038).

Zaključci: Bolesnici s višom serumskom razinom sST2 su imali više serumske razine NT-proBNP i kreatinina, češće kao komorbiditet su imali šećernu bolest te su imali nižu serumsku razinu željeza, niži NYHA stupanj zatajivanja srca i manju procijenjenu brzinu glomerularne filtracije. Nije pronađena razlika u vrijednostima sST2 s obzirom na tip zatajenja srca u odnosu na ejekcijsku frakciju. Potrebna su daljnja istraživanja na većem broju bolesnika kako bi se dodatno istražila uloga sST2 u bolesnika sa srčanim zatajivanjem.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Soluble ST2 in patients with heart failure

Aim: The aim of this research was to question the level of soluble ST2 in patients with acute worsening of chronic heart failure and to question differences in clinical and laboratory indicators of those patients considering the level of soluble ST2.

Materials and methods: This study includes a total of 60 patients with signs of worsening heart failure who were hospitalized at Department of Cardiology, University Hospital of Split in period from October 2018 until February 2019. The research was approved by Ethics committee of University Hospital of Split and Ethics committee of University of Split School of Medicine, and the signed informed consent was taken from all patients who were included. Detailed anamnesis, full clinical examination and extensive laboratory analysis were made on all patients. ELISA method (enzyme-linked immunosorbent assay) was used to determine serum level of sST2 (Phoenix Pharmaceuticals Inc., Burlingame, USA) according to manufacture instructions.

Results: The highest number of patients had heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (N=27; 45.0 %) classified as NYHA stage 3 (N=44: 73.3%). The most common comorbidities of the subjects were hypertension (N=56; 93.3%), dyslipidemia (N=48; 80.0%) and atrial fibrillation (N=35; 58.3%). No statistically significant difference in sST2 values was found according to clinical phenotype of ejection fraction preservation. Statistically significant differences were present in estimated glomerular filtration rate, so the patients with higher levels of sST2 had lower estimated rate (47.8 ± 27.1 vs. 61.8 ± 21.3 mL/min/1.73m^2; P=0.030). Considering the level of sST2, there was no age difference of included patients (71.3 ± 8.5 vs. 71.5 ± 7.6 years; P=0.937). Patients with higher level of sST2 had statistically higher NYHA stage of heart failure than those with lower level of sST2 (3.3 (2.7-3.9) vs. 2.7 (2.2-3.3); P<0.001). Patients with serum concentration sST2 level higher than 35 ng/ml had statistically lower serum iron level in contrast to patients with lower sST2 level (10.3 ± 5.14 vs. 13.7 ± 7.01 μmol/L; P=0.038).

Conclusion: Patients with higher sST2 serum level have higher serum level of NT-proBNP and creatinine, more often they had diabetes and lower serum iron level as comorbidity, lower NYHA stage of heart failure and lower estimated glomerular filtration rate. No difference was found in sST2 levels considering the heart failure type in regards to ejection fraction. Further research is needed on a larger number of subjects to additionally investigate the role of sST2 in patients with heart failure.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Tomislav Visković

Datum i mjesto rođenja: 31. listopada 1995., Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Markov put 111, Split, Hrvatska

E-adresa: tomislav.viskovic3@gmail.com

OBRAZOVANJE

2002.-2010. Osnovna škola „Kamen-Šine“, Split

2010.-2014. Prirodoslovno – matematička gimnazija, Split

2014.-2020. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, smjer doktor medicine

ZNANJE I VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim i talijanskim jezikom

Sudjelovanje na državnim natjecanjima iz matematike i fizike

Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina

Vozač B kategorije