

Biomarcatori per la diagnosi e la gestione dello scompenso cardiaco: nuove frontiere

Giuseppe Vergaro^{1,2}, Vincenzo Castiglione¹, Alberto Aimo^{1,2}, Concetta Prontera², Veronica Musetti¹, Silvia Masotti¹, Elena Giannelli², Maristella Maltinti², Claudio Passino^{1,2}, Michele Emdin^{1,2}

¹Istituto di Scienze della Vita, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

²Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa

Heart failure (HF) has a complex pathophysiology including neurohormonal activation, inflammation and oxidative stress that, together with comorbidities, promote progressive myocardial damage and cardiac remodeling. Over the years the study of these pathogenic mechanisms has led to the identification of several analytes potentially useful as biomarkers in HF. High-sensitivity troponins and soluble suppression of tumorigenesis-2 are the most promising biomarkers for risk stratification of HF, with independent value to natriuretic peptides. Other biomarkers currently being evaluated as predictors of adverse outcome in HF are galectin-3, growth differentiation factor 15, mid-regional pro-adrenomedullin as well as makers of renal dysfunction. The use of multi-marker scores as well as the application of genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics could further refine the management of HF.

Key words. Biomarkers; Cardiac remodeling; Heart failure; Inflammation; Myocardial damage; Omics; Oxidative stress.

G Ital Cardiol 2021;22(5):386-396

INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome clinica complessa ancora gravata da una prognosi infausta. Il riconoscimento in fase precoce e l'adozione di misure terapeutiche atte a contrastare specifici meccanismi di danno sono in grado di modificarne la storia naturale. Lo SC è tradizionalmente classificato sulla base della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) in SC con frazione di eiezione preservata (HFpEF; FEVS $\geq 50\%$), intermedia (HFmrEF; FEVS 40-49%) e ridotta (HFrEF; FEVS $< 40\%$)^{1,2}. HFrEF è la risultante di un insulto cardiaco diretto come un danno ischemico o esotossico, o l'evoluzione finale di una cardiopatia, ed è caratterizzato da un'alterazione nella funzione di pompa determinante l'attivazione di *pathway* neuro-ormonali atti a garantire il mantenimento della portata cardiaca. L'attivazione cronica di tali meccanismi, i cui principali attori sono il sistema nervoso simpatico (SNS) e il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), risulta alla lunga maladattativo, promuovendo processi di rimodellamento cardiaco, ovvero di alterazione della struttura cardiaca, ulteriormente sostenuto da processi infiammatori locali e stress ossidativo. L'asse dei peptidi natriuretici (PN) risulta anch'esso attivato nello SC ed esercita un effetto cardioprotettivo contrastando l'attivazione neuro-ormonale maladattativa¹⁻³. HFpEF è caratterizzato maggiormente dalla disfunzione diastolica ed è più frequente in pazienti con multiple comorbili-

tà o con forme di cardiopatia d'accumulo come l'amiloidosi. L'attivazione del SNS e del SRAA ha un'importanza minore nella fisiopatologia di HFpEF, nel quale prevalgono invece *pathway* legati ad infiammazione sistemica e stress ossidativo che si riverberano a livello cardiaco portando a processi di rimodellamento avverso^{3,4}.

A partire dallo studio dei vari *pathway* fisiopatologici implicati nello SC sono stati individuati numerosi biomarcatori di potenziale utilità come supporto al processo decisionale clinico nello screening e diagnosi di SC, nella stratificazione prognostica e nella guida al trattamento. I PN del tipo B – PN di tipo B (BNP) e frammento N-terminale del proBNP (NT-proBNP) – rappresentano il *gold standard* nella gestione dello SC, ma negli ultimi anni altre molecole hanno mostrato un valore indipendente da BNP e NT-proBNP in particolare nella valutazione prognostica dello SC e alcuni di essi iniziano ad essere adoperati nella pratica clinica in centri specializzati³.

La Figura 1 e Tabella 1 forniscono una panoramica dei biomarcatori studiati nello SC categorizzati sulla base del *pathway* fisiopatologico di pertinenza, riprendendo ed aggiornando quanto formulato da Braunwald⁵ in una storica rassegna su questo tema.

BIOMARCATORI DI ATTIVAZIONE NEURO-ORMONALE

Noradrenalina

In uno storico lavoro, Cohn et al.⁶ dimostrarono che la noradrenalina plasmatica costituiva un buon predittore di prognosi nello SC. Sebbene ciò sia stato confermato nei primi trial farmacologici sullo SC⁷, uno studio più recente ha evidenziato che la noradrenalina non incrementava la performance prognostica rispetto ad un modello composto dal Seattle Heart

© 2021 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 26.10.2020; accettato 19.11.2020.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Michele Emdin Scuola Superiore Sant'Anna e Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Via G. Moruzzi 1, 56124 Pisa
e-mail: emdin@ftgm.it; m.emdin@santannapisa.it

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. Nel corso degli ultimi anni sono stati individuati numerosi biomarcatori di potenziale utilità nello scompenso cardiaco (SC), ognuno espressione di specifici aspetti dei vari meccanismi fisiopatologici che concorrono a determinare il fenotipo clinico dello SC. Alcuni di essi, in particolare le troponine ad elevata sensibilità e il *soluble suppression of tumorigenesis-2*, sono stati validati come biomarcatori prognostici in ampie popolazioni di pazienti e hanno mostrato un valore indipendente e additivo ai peptidi natriuretici di tipo B.

Aspetti controversi. Nonostante il numero di biomarcatori valutati nello SC sia cresciuto esponenzialmente, solo per pochi di essi è stata dimostrata un'evidenza tale da giustificare l'impiego nella pratica clinica. Inoltre, la maggior parte degli studi ha testato i nuovi biomarcatori esclusivamente nella stratificazione prognostica dei pazienti con SC, mentre ci sono pochi dati in letteratura sul loro utilizzo come strumenti di screening, diagnosi e guida al trattamento. Quest'ultimo aspetto appare particolarmente rilevante data la mancanza di indici analitici affidabili che possano essere utilizzati come riferimento per la titolazione della terapia dello SC.

Prospettive. La combinazione di multipli biomarcatori appartenenti a pathway fisiopatologici differenti potrebbe rappresentare un modo per ottimizzare e personalizzare maggiormente la gestione clinica dello SC. L'integrazione di varie tecnologie -omiche, seppur ancora lontana da una possibile applicazione clinica routinaria, potrebbe in futuro aiutare a definire in maniera estremamente più precisa il fenotipo clinico del singolo paziente con SC.

Failure Model (uno score multivariato comprensivo di parametri clinici e laboratoristici) e dal BNP, due predittori prognostici già ampiamente validati⁸.

Oltre alle catecolamine, i granuli delle cellule neuroendocrine contengono anche altre molecole quali la cromogranina A e B, la cui produzione incrementa proporzionalmente alla severità dello SC^{9,10}. In un piccolo studio la cromogranina A è emersa come un buon predittore di mortalità in pazienti con SC cronico⁹.

Sistema renina-angiotensina-aldosterone

I vari componenti del SRAA sono stati valutati come biomarcatori prognostici nello SC e l'attività reninica plasmatica (PRA) ha fornito i risultati più rilevanti. In uno studio su 996 pazienti con SC cronico, PRA è risultata un predittore indipendente di morte cardiaca con valore additivo rispetto a NT-proBNP e alla FEVS¹¹. Nello studio Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT), bassi livelli basali di PRA sono emersi come predittori di mortalità e ospedalizzazione per SC. In questo studio la riduzione della concentrazione di PRA in

seguito alla somministrazione di aliskiren, un inibitore diretto della renina, non si è tradotta in una migliore prognosi¹².

Adrenomedullina

L'adrenomedullina (ADM) è un ormone sintetizzato da quasi tutti i tessuti, ma in prevalenza dalla midollare del surrene, cuore, polmoni e reni, in risposta a sovraccarico di volume o pressorio. L'ADM ha una potente azione vasodilatatoria e ha un effetto natriuretico ed inotropo positivo oltre che cardioprotettivo¹³. La concentrazione plasmatica di ADM aumenta nello SC ma il suo dosaggio routinario è limitato dalla breve emivita e dal legame con proteine di trasporto. Un frammento del suo precursore, la porzione medio-regionale della proADM (MR-proADM), è più facilmente dosabile ed è stato testato come marcatore prognostico dello SC¹³. Nello studio Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH), MR-proADM è risultato un migliore predittore di sopravvivenza a 90 giorni rispetto a BNP in pazienti con SC acuto (accuratezza 74% vs 62%, $p < 0.001$)¹⁴. Ciò è stato confermato in una sottoanalisi dello studio N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE), in cui MR-proADM si è dimostrato il migliore predittore di morte entro 1 anno dalla diagnosi di SC acuto, mentre la porzione medio-regionale del propeptide natriuretico atriale (MR-proANP) e NT-proBNP hanno mostrato una performance prognostica migliore dopo 1 anno¹⁵. In 297 pazienti con SC cronico inclusi nell'Australia-New Zealand Heart Failure Study, livelli di MR-proADM superiori alla mediana hanno predetto un aumento del rischio di mortalità (rischio relativo [RR] 3.92, intervallo di confidenza [IC] 95% 1.76–8.7) e ospedalizzazione per SC (RR 2.4, IC 95% 1.3–4.5) a 1.5 anni, indipendentemente da parametri clinici ed ecocardiografici¹⁶. In un altro studio su 501 pazienti con SC cronico MR-proADM risultava un buon predittore di sopravvivenza a 1 anno con un'area sotto la curva (AUC) simile a NT-proBNP ($p = 0.3$)¹⁷.

Copeptina

La vasopressina è un ormone con attività antidiuretica e vasoconstrictiva rilasciato dall'ipotalamo in risposta a stati di iperosmolarità o ipovolemia¹⁸. Nello SC si realizza una secrezione inappropriata di vasopressina soprattutto a causa di un'aumentata stimolazione barocettoriale legata alla riduzione della portata cardiaca che simula uno stato ipovolemico¹⁸. Il frammento C-terminale della pro-vasopressina, denominato copeptina, è più facilmente dosabile ed è stato valutato come biomarcatore nello SC¹⁹. Nello studio BACH, i pazienti con valori di copeptina elevati presentavano maggiore congestione polmonare e periferica e avevano una maggiore mortalità a 3 mesi (hazard ratio [HR] 3.85, IC 95% 1.83–8.09; $p < 0.001$), specialmente se affetti da iponatriemia¹⁹. In una successiva metanalisi su 4473 pazienti con SC acuto e cronico, la copeptina è risultata un buon predittore di morte per tutte le cause (RR 2.64, IC 95% 2.09–3.32), con una performance comparabile a NT-proBNP²⁰.

Endotelina

L'endotelina-1 (ET-1) è prodotta dall'endotelio vascolare in risposta allo *shear stress* (ovvero l'effetto dell'attrito del flusso lungo l'asse longitudinale del vaso sull'intima), alla stimolazione neuro-ormonale e all'infiammazione ed esercita azioni vasoconstrictive, pro-infiammatorie, pro-ossidative e promuove il rimodellamento cardiaco. L'endotelio rilascia un precursore, la *big* ET-1, che è poi convertita in circolo a ET-1 mediante il

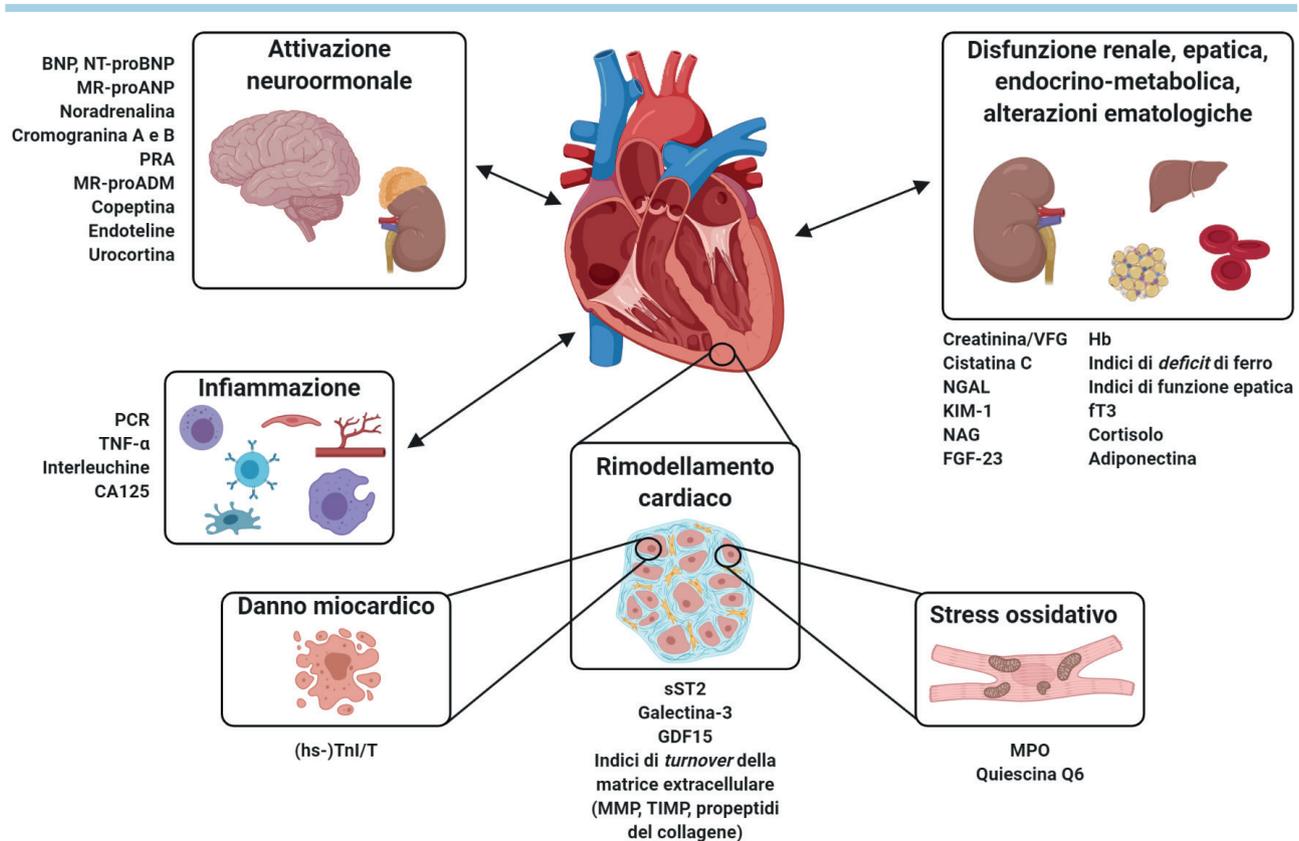


Figura 1. Principali *pathway* fisiopatologici coinvolti nello scompenso cardiaco e relativi biomarcatori maggiormente rappresentativi. BNP, peptide natriuretico di tipo B; CA125, antigene carboidrato 125; FGF-23, fattore di crescita dei fibroblasti 23; ft3, triiodotironina; GDF15, fattore di crescita e differenziazione 15; Hb, emoglobina; (hs-)TnI/T, troponina I/T ad elevata sensibilità; KIM-1, molecola 1 di danno renale; MMP, metalloproteinasi della matrice; MPO, mieloperossidasi; MR-proADM, porzione medio-regionale della pro-adrenomedullina; MR-proANP, porzione medio-regionale del propeptide natriuretico atriale; NAG, N-acetil-beta-(D)-glucosaminidasi; NGAL, lipocalina associata alla gelatinasi neutrofila; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PCR, proteina C-reattiva; PRA, attività reninica plasmatica; sST2, *soluble suppression of tumorigenesis-2*; TIMP, inibitore tissutale delle metalloproteinasi; TNF- α , fattore di necrosi tumorale alfa; VFG, velocità di filtrazione glomerulare.

distacco di un frammento C-terminale²¹. Elevati livelli circolanti di tutte e tre le molecole sono stati associati ad una prognosi peggiore nello SC²¹. In una sottoanalisi dello studio Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF), la concentrazione basale di ET-1 in pazienti ospedalizzati per SC acuto è risultata correlata con gli eventi avversi durante il ricovero e con la morte a 3 mesi, con un valore prognostico additivo a NT-proBNP²². Gaggini et al.²³ hanno dimostrato in uno studio su 115 pazienti con SC cronico che ET-1 migliorava la performance prognostica di un modello comprendente variabili cliniche e altri biomarcatori quali NT-proBNP, troponina I ad elevata sensibilità (hs-TnI) e *soluble suppression of tumorigenesis-2* (sST2). La percentuale di tempo trascorsa con valori di ET-1 ≤ 5.9 ng/l (concentrazione corrispondente al 75° percentile) è risultata predittiva di un più basso tasso di eventi cardiovascolari (odds ratio [OR] 0.75, IC 95% 0.62-0.91); questi ultimi erano inoltre meno frequenti nei pazienti che mostravano una riduzione dell'ET-1 nel tempo²³.

Urocortina

L'urocortina-1 è membro della famiglia del fattore di rilascio della corticotropina. È prodotta prevalentemente nel sistema nervoso centrale, ma anche in numerosi tessuti periferici in-

cluso il cuore. L'urocortina-1 possiede proprietà vasodilatanti, cardiostimolanti e cardioprotettive²⁴. I livelli circolanti di urocortina-1 aumentano nello SC, ma questo biomarcatore non sembra presentare un valore diagnostico o prognostico additivo rispetto a NT-proBNP²⁴.

BIOMARCATORI DI DANNO CARDIACO

Troponine cardiache

Nella maggioranza dei pazienti con SC acuto o cronico è possibile riscontrare un'elevazione delle troponine cardiache (troponina T [TnT] e I [TnI]), soprattutto da quando sono state introdotte le metodiche di dosaggio ad elevata sensibilità. Tale incremento dipende soprattutto dalla progressiva morte dei cardiomiociti, ma è stato dimostrato anche un rilascio cronico di vescicole citoplasmatiche contenenti materiale cellulare. Ciò dipende in parte da meccanismi di danno ischemico legati ad uno squilibrio fra richiesta e rifornimento di ossigeno, in particolare a livello degli strati subendocardici, dovuto alla riduzione della portata cardiaca ed al contestuale incremento delle pressioni di riempimento ventricolare che riducono la perfusione coronarica durante la diastole, in parte da un danno miocardico diretto dovuto all'attivazione neuro-ormonale, all'infiammazione e allo stress ossidativo³.

Tabella 1. Biomarcatori di scompenso cardiaco.

Attivazione neuro-ormonale	
Peptidi natriuretici (BNP, NT-proBNP, ANP, MR-proANP)	Vasopressina/copeptina
Noradrenalina	Endotelina (ET-1, big ET-1, CT-proET-1)
Cromogranina A e B	Urocortina
Renina/PRA	Neprilislina
Angiotensina II	Neuregulina
Aldosterone	CD146
Adrenomedullina/MR-proADM	
Danno miocardico	
(hs-)TnT/I	HSP-60
CK-MB	sFAS
Catena leggera della miosina 1	sTRAIL
hFABP	
Rimodellamento cardiaco	
sST2	Miostatina
Galectina-3	Sindecano-4
GDF-15	Osteopontina
MMP (2, 3, 4, 8, 9)	IGFBP7
TIMP (1, 4)	α 1-antitripsina
Propeptidi del collagene (PIIINP, ICTP)	
Infiammazione	
PCR	sTNFR-1 e -2
TNF- α	YKL-40
Interleuchine (1, 2, 6, 8, 10, 18)	IL-1RA
CA-125	LRG
Procalcitonina	Endoglina solubile
LP-PLA ₂	Serin proteasi PR3
TWEAK	Complesso S100A8/A9
Fas/APO-1	Pentrassina-3
Osteoprotegerina	Midkina
Stress ossidativo	
MPO	Isoprostani urinari e plasmatici
Quiescina Q6	8-OHdG urinaria
LDL ossidate	Malondialdeide plasmatica
Biopirrine urinarie	
Comorbidità	
Funzione renale e danno renale	Parametri ematologici
Creatinina/VFG	Emoglobina
Albuminemia, albuminuria,	Deficit di ferro (ferritina, saturazione della transferrina)
Rapporto albumina/creatinina urinario	RDW
Cistatina C	Alterazioni endocrino-metaboliche
NGAL	fT3, fT4, TSH
KIM-1	Cortisolo
NAG	Adiponectina
FGF-23	Oressina
Proteina β -trace	Leptina
β_2 -microglobulina	Resistina
Funzione epatica	IGF-1, GH
AST, ALT	
GGT	
Bilirubina	
miRNA	

ALT, alanina aminotransferasi; ANP, peptide natriuretico atriale; APO-1; apoptosis antigen 1; AST, aspartato aminotransferasi; BNP, peptide natriuretico di tipo B; CA-125, antigene carboidrato 125; CK-MB, creatinichinasi-MB; CT-proET-1, porzione C-terminale della pro-endotelina-1; ET-1, endotelina-1; FGF23, fattore di crescita dei fibroblasti 23; fT3, triiodotironina; fT4, tiroxina; GDF-15, fattore di crescita e differenziazione 15; GGT, gamma-glutamyl transferasi; GH, ormone della crescita; hFABP, *heart-type fatty acid binding protein*; HSP-60, *heat shock protein 60*; hs-TnT/I, troponina I/T ad elevata sensibilità; ICTP, C-telopeptide del collagene di tipo I; IGFBP7, proteina 7 legante il fattore di crescita insulino-simile; IGF-1, fattore di crescita insulino-simile 1; IL-1RA, antagonista dei recettori dell'interleuchina-1; KIM-1, molecola 1 di danno renale; LP-PLA₂, fosfolipasi A₂ associata alle lipoproteine; LRG, glicoproteina alfa-2 ricca in leucina; miRNA, microRNA; MMP, metalloproteinasi della matrice; MPO, mieloperossidasi; MR-proADM, porzione medio-regionale della pro-adrenomedullina; MR-proANP, porzione medio-regionale del propeptide natriuretico atriale; NAG, N-acetil-beta-(D)-glucosaminidasi; NGAL, lipocalina associata alla gelatinasi neutrofila; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; 8-OHdG, 8-idrossi-2'-deossiguanosina; PIIINP, peptide aminotermiale del procollagene di tipo III; PCR, proteina C-reattiva; PRA, attività reninica plasmatica; RDW, ampiezza di distribuzione eritrociaria; sFAS, *soluble apoptosis-stimulating fragment*; sST2, *soluble suppression of tumorigenesis-2*; sTRAIL, ligando che induce apoptosi correlata al fattore di necrosi tumorale; TIMP, inibitore tissutale delle metalloproteinasi; sTNFR, recettore solubile del fattore di necrosi tumorale-alfa; TNF- α , fattore di necrosi tumorale-alfa; TSH, ormone tireotropo; TWEAK, *tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis*; VFG, velocità di filtrazione glomerulare; YKL-40, *chitinase-3-like protein 1*.

I valori di troponina risultano molto efficaci nella stratificazione prognostica dello SC acuto. In uno studio su 144 pazienti con SC acuto, più del 99% dei pazienti presentava livelli di hs-TnI al di sopra del 99° percentile della popolazione normale di riferimento, inoltre un valore di hs-TnI >23 ng/l era associato ad un aumentato rischio di ospedalizzazione o morte, il quale risultava peraltro significativamente più elevato in coloro che mostravano un progressivo incremento dei valori di hs-TnI (picco hs-TnI > hs-TnI all'ingresso) durante il ricovero rispetto a coloro in cui hs-TnI rimaneva stabile o diminuiva nel tempo (picco hs-TnI ≤ hs-TnI all'ingresso)²⁵. In una coorte di 202 pazienti con SC acuto, Pascual-Figal et al.²⁶ hanno riscontrato livelli di troponina T ad elevata sensibilità (hs-TnT) al di sopra del 99° percentile nell'81% dei casi e un valore >20 ng/l identificava un sottogruppo di pazienti a maggior rischio di morte. In questo studio hs-TnT era misurabile nel 98% dei casi, mentre TnT solo nel 56%; hs-TnT risultava particolarmente utile nella stratificazione prognostica dei soggetti con livelli non dosabili di TnT. I valori di hs-TnT misurati all'ingresso si sono dimostrati predittivi di mortalità intraospedaliera e a 6, 12 and 24 mesi in 1499 soggetti ricoverati per SC acuto, sebbene con una performance inferiore rispetto a NT-proBNP²⁷.

Per quanto riguarda lo SC cronico, in 4053 soggetti inclusi nello studio Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), TnT risultava misurabile nel 10% dei casi con i dosaggi tradizionali e nel 92% con i metodi ad elevata sensibilità; i livelli di hs-TnT erano inoltre predittivi di morte per tutte le cause²⁸. Tali risultati sono stati confermati in numerosi studi successivi²⁹ ed in una metanalisi su dati individuali; quest'ultima ha dimostrato che, in una coorte di 9289 pazienti con SC cronico, hs-TnT rimane indipendentemente associata con la morte per tutte le cause (HR 1.48, IC 95% 1.41-1.55) la morte cardiovascolare (HR 1.40, IC 95% 1.33-1.48) e l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari (HR 1.42, IC 95% 1.36-1.49) indipendentemente da età, sesso, eziologia, FEVS, velocità di filtrazione glomerulare (VFG) e NT-proBNP²⁹.

Le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) sulla gestione dello SC raccomandano il dosaggio della hs-TnT/I all'ingresso nei pazienti ospedalizzati per SC acuto al fine di stratificarne la prognosi, e ne consigliano il dosaggio anche nello SC cronico (classe I, livello di evidenza [LOE] A)³⁰. Al contrario le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) ne raccomandano l'utilizzo solo all'ingresso in pazienti con sospetto di SC acuto nell'ambito di un pannello di analisi laboratoristiche comprensivo di emocromo, elettroliti, glicemia, funzione renale, epatica e tiroidea, con lo scopo principale di escludere una sindrome coronarica acuta (classe I, LOE C)³¹ (Tabella 2).

I metodi di dosaggio ad elevata sensibilità permettono di rilevare le troponine cardiache nel 50-80% dei soggetti nella popolazione generale, talora con valori anche >99° percentile, in particolare in soggetti a rischio di sviluppare SC come gli anziani, i pazienti con fattori di rischio o patologie cardiovascolari³. In uno studio su 2794 soggetti asintomatici di età >65 anni, valori di hs-TnT >12.94 ng/l erano predittivi di insorgenza di SC (6.4% [5.8-7.2%] per 100 persone-anno; HR 2.48, IC 95% 2.04-3.00) e morte per cause cardiovascolari (4.8% [4.3-5.4%] per 100 persone-anno; HR 2.91, IC 95% 2.37-3.58); inoltre, un incremento della hs-TnT >50% era predittivo di una prognosi peggiore³². Analogamente, una metanalisi su 67063 soggetti asintomatici ha mostrato che coloro che presentano valori più elevati di hs-TnI/T (terzile più alto vs terzile più basso) sono a maggior rischio di sviluppare SC (hs-TnT: HR 2.11, IC 95% 1.69-2.63; hs-TnI: HR 2.09, IC 95% 1.53-2.85)³³.

BIOMARCATORI DI RIMODELLAMENTO CARDIACO

sST2

Suppression of tumorigenesis-2 ligand (ST2L) è un membro della famiglia dei recettori *Toll-like* legante l'interleuchina (IL)-33³⁴. L'asse IL-33/ST2L è prevalentemente un meccanismo di segnalazione del sistema immunitario, ma esercita azioni pleiotropiche anche a livello cardiaco con effetti anti-apoptotici, anti-fibrotici ed anti-ipertrofici. sST2 agisce da falso recettore circolante per IL-33, determinando effetti opposti a quelli determinati dall'interazione con ST2L. sST2 è prodotto prevalentemente a livello extracardiaco in risposta a sovraccarico emodinamico, infiammazione e stimoli pro-fibrotici, tutte condizioni comuni nello SC³⁴.

In quanto marcatore non cardio-specifico, sST2 non è utilizzabile per la diagnosi di SC acuto, tuttavia il suo dosaggio è d'aiuto nella stratificazione prognostica. Una metanalisi del nostro gruppo su 4835 pazienti con SC acuto ha mostrato che i valori all'ingresso e alla dimissione di sST2 risultavano predittivi di morte per tutte le cause (HR 2.46, IC 95% 1.80-3.37 e HR 2.06, IC 95% 1.37-3.11, rispettivamente) e morte cardiovascolare (HR 2.29, IC 95% 1.41-3.73 e HR 2.20, IC 95% 1.48-3.25, rispettivamente), inoltre la concentrazione di sST2 alla dimissione prediceva la nuova ospedalizzazione per SC (HR 1.54, IC 95% 1.03-2.32)³⁵. Il dosaggio ripetuto di sST2 risulta particolarmente importante, come dimostrato da uno studio su 150 pazienti con SC acuto, dove la variazione percentuale di sST2 durante il ricovero era predittiva di morte a 3 mesi indipendentemente dai valori di BNP o NT-proBNP³⁶.

Tabella 2. Indicazioni per l'utilizzo dei marcatori di danno e rimodellamento miocardico nelle linee guida ACC/AHA 2017 ed ESC 2016 sulla gestione dello scompenso cardiaco.

Biomarcatore	Linee guida	Indicazione	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza
hs-TnI/T	ESC	Supporto alla diagnosi (SC acuto)	I	C
	ACC/AHA	Stratificazione prognostica all'ingresso (SC acuto e cronico)	I	A
sST2, galectina-3	ACC/AHA	Stratificazione prognostica (SC acuto e cronico)	IIb	B

ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; ESC, Società Europea di Cardiologia; hs-TnI/T, troponina I/T ad elevata sensibilità; SC, scompenso cardiaco; sST2, *soluble suppression of tumorigenesis-2*.

Analogamente, lo studio di coorte Translational Initiative on Unique and novel strategies for Management of Patients with Heart failure (TRIUMPH) su 496 pazienti con SC acuto a cui sono stati eseguiti 7 prelievi ripetuti nel corso di 1 anno di follow-up, ha dimostrato che i livelli basali di sST2 erano predittivi di morte per tutte le cause o ospedalizzazione per SC (HR per ogni incremento di 1 deviazione standard del valore di $\log_2(\text{sST2})$: 1.30, IC 95% 1.08-1.56), ma soprattutto che la misura ripetuta di sST2 risultava un predittore prognostico ancora più forte (HR per ogni incremento di 1 deviazione standard del valore di $\log_2(\text{sST2})$: 1.85, IC 95% 1.02-3.33), indipendentemente dai valori seriati di NT-proBNP³⁷.

Il ruolo di sST2 nella stratificazione prognostica dello SC cronico è ancora più rilevante, come dimostrato da numerosi studi e confermato da una recente metanalisi del nostro gruppo³⁸. Il valore prognostico di sST2 nello SC cronico è indipendente da NT-proBNP e hs-TnT³⁸ ed è meno influenzato dall'età rispetto a questi ultimi³⁹. La performance prognostica di sST2 è simile in HFrEF e HFpEF, ed è superiore a quella della galectina-3 nello SC cronico³⁴. Inoltre, sST2 è un predittore indipendente di rimodellamento inverso, tanto da essere stato incluso in uno specifico score, l'ST2-R2 score, che include un valore di sST2 <48 ng/ml (3 punti), eziologia non ischemica (5 punti), assenza di blocco branca sinistra (4 punti), storia di SC <1 anno (2 punti), FEVS <24% (1 punto) e trattamento con betabloccanti (2 punti)³⁴.

Le linee guida ACC/AHA consigliano il dosaggio di sST2 per la valutazione prognostica dei pazienti con SC cronico³⁰ (Tabella 2). Al contrario le linee guida ESC affermano che non ci sia sufficiente evidenza per raccomandarne l'utilizzo nella pratica clinica³¹. Tuttavia, la maggior parte degli studi principali sul ruolo di sST2 nello SC acuto e cronico sono stati pubblicati successivamente all'uscita delle suddette linee guida.

Non vi è ancora consenso unanime su quale sia il miglior cut-off prognostico di sST2 nello SC cronico: la metanalisi del nostro gruppo suggerisce un valore di 28 ng/ml, mentre altri studi hanno proposto una concentrazione pari a 35 ng/ml⁴⁰. Valori più elevati sono stati identificati per lo SC acuto⁴⁰.

Galectina-3

La galectina-3 è una lectina prodotta dai macrofagi implicata nei processi di rimodellamento tissutale e fibrosi⁴¹. Sebbene sia over-espressa nello SC, la galectina-3 non è utile nella diagnosi di SC acuto, ma rappresenta un buon predittore di riospedalizzazione per SC da 1 a 4 mesi, come dimostrato in una metanalisi su 902 pazienti con SC acuto⁴². Nello studio GALectin-3 in Acute heart failure (GALA) la galectina-3 ha mostrato una buona capacità predittiva per la mortalità a 30 giorni, ma non a 1 anno⁴³. Tuttavia, le sottoanalisi di recenti trial come il RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) e il ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) hanno evidenziato risultati negativi relativamente alla capacità della galectina-3 di predire la mortalità a 6 mesi⁴⁴.

Per quanto riguarda lo SC cronico, nonostante numerosi studi abbiano dimostrato un valore prognostico della galectina-3 sia in HFrEF che in HFpEF, la performance prognostica di questo biomarcatore si è spesso rivelata inferiore ad altre molecole quali NT-proBNP o sST2, nonché ampiamente influenzata dalla funzione renale⁴⁴. Nonostante ciò, analogamente a sST2 e hs-TnT/I, le linee guida ACC/AHA consigliano il dosaggio della galectina-3 per la stratificazione prognostica dei pazienti con SC cronico³⁰ (Tabella 2). Al contrario le linee

guida ESC non ne raccomandano l'utilizzo nella pratica clinica per assenza di un'evidenza forte a supporto³¹.

GDF-15

Il fattore di crescita e differenziazione 15 (GDF-15) viene espresso in condizioni di stress cellulare da numerosi tipi cellulari, fra cui cardiomiociti, cellule muscolari lisce ed endoteliali, ed esercita azioni antinfiammatorie e anti-apoptotiche. Pur non essendo un marcatore cardio-specifico, l'aumento della concentrazione plasmatica di GDF-15 sembra rivestire un ruolo prognostico nello SC³.

In una sottoanalisi dello studio RELAX-AHF, l'elevazione dei livelli di GDF-15 durante il ricovero per SC acuto, ma non il valore puntuale all'ingresso, è risultata predittiva di un endpoint combinato inclusivo di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per SC/insufficienza renale entro 60 giorni o morte cardiovascolare entro 180 giorni⁴⁵.

In uno studio su 455 pazienti con SC cronico (follow-up mediano 40 mesi), GDF-15 era >1200 ng/l (limite di normalità nei soggetti sani) nel 75% dei casi e risultava essere un predittore di mortalità (HR 2.26, IC 95% 1.52-3.37) indipendente da variabili cliniche e biomorali incluso NT-proBNP⁴⁶. Un'analisi *post-hoc* dello studio Val-HeFT ha confermato tali risultati, mostrando che la variazione di GDF-15 nel corso di 1 anno rimaneva un predittore indipendente di morte (HR 1.01, IC 95% 1.00-1.02), anche dopo aver incluso nel modello prognostico variabili cliniche, BNP, proteina C-reattiva (PCR), hs-TnT e la loro variazione nel tempo⁴⁷. Contrariamente a NT-proBNP, i valori di GDF-15 non sono influenzati dalla presenza di fibrillazione atriale, pertanto tale biomarcatore potrebbe risultare particolarmente utile in questo sottogruppo di pazienti⁴⁸.

Matrice extracellulare

Il normale turnover della matrice extracellulare dipende da un equilibrio fra deposizione e riassorbimento mediato soprattutto dalle metalloproteinasi della matrice (MMP) e dai loro inibitori tissutali (TIMP). Nello SC si realizza un'alterazione di tale equilibrio. Numerosi prodotti di degradazione della matrice extracellulare, così come le MMP e i TIMP, sono stati valutati come biomarcatori diagnostici o prognostici nello SC con risultati variabili nei singoli studi³. Uno studio di Zile et al.⁴⁹ ha dimostrato che la combinazione di un aumento di MMP-2, TIMP-4, peptide aminoterminale del procollagene di tipo III (PIIINP), e una diminuzione di MMP-8 era predittiva della presenza di HFpEF (AUC 0.79). La concentrazione di tali molecole riflette verosimilmente l'entità del rimodellamento tissutale cardiaco, con importanti implicazioni prognostiche. In una sottoanalisi del Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) valori basali di PIIINP >3.85 µg/l erano predittivi di outcome avversi ed una riduzione del PIIINP si osservava solo nel gruppo trattato con spironolattone, a conferma di un effetto anti-fibrotico di tale farmaco; inoltre, il beneficio prognostico dell'assunzione di spironolattone era significativo solo nei soggetti con elevati livelli basali di prodotti di degradazione del collagene⁵⁰. Analogamente, in una sottoanalisi dello studio Prospective Comparison of ARNI With ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction (PARAGON-HF) il trattamento con sacubitril/valsartan è risultato in una riduzione significativa dei livelli di alcuni prodotti di degradazione della matrice extracellulare fra cui TIMP-1 e PIIINP a 16 mesi di follow-up rispetto al solo valsartan⁵¹.

BIOMARCATORI DI INFIAMMAZIONE E STRESS OSSIDATIVO

Lo SC è caratterizzato da uno stato infiammatorio cronico subclinico autoalimentato dal progressivo danno cellulare e responsabile in parte del progressivo rimodellamento cardiaco. L'infiammazione nello SC può essere innescata da un danno diretto ai cardiomiociti (es. ischemia, sovraccarico pressorio) o piuttosto essere il riflesso di uno stato infiammatorio sistemico legato alle comorbidità; quest'ultimo meccanismo sembra cruciale per lo sviluppo e la progressione di HFpEF⁵². La prima dimostrazione di un'elevazione della PCR nello SC risale ad un lavoro del 1956⁵³. Da allora numerosi studi hanno indagato questa associazione, evidenziando un ruolo prognostico in particolare per la PCR, il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) e l'IL-6 nello SC cronico⁵². L'elevazione di questi tre biomarcatori è stata anche associata ad un incremento del rischio di sviluppare SC nei soggetti anziani^{54,55}. Tuttavia, la scarsa specificità di questi biomarcatori per le patologie cardiovascolari e l'attuale assenza di terapie antinfiammatorie per lo SC ne limita le possibili applicazioni.

Recentemente particolare attenzione è stata dedicata all'antigene carboidrato 125 (CA-125), una glicoproteina sintetizzata dalle cellule mesoteliali in risposta ad un aumento della pressione idrostatica e/o infiammazione, già ampiamente utilizzata come biomarcatore per lo screening e la stratificazione prognostica di molti tumori, in particolare il carcinoma ovarico⁵⁶. CA-125 correla con i sintomi e segni di congestione nello SC e un recente studio multicentrico su pazienti con SC ingravescente ne ha dimostrato un'associazione con la mortalità e il rischio di ospedalizzazione per SC a 1 anno⁵⁶.

La disfunzione mitocondriale è tipica dello SC ed è responsabile di un incremento dello *stress* ossidativo. Le specie reattive dell'ossigeno (ROS), a loro volta, danneggiano le strutture cellulari e favoriscono l'innescamento ed il perpetuarsi di processi infiammatori, generando un circolo vizioso⁵². L'instabilità intrinseca delle ROS ne rende difficile il dosaggio, tuttavia le molecole che interagiscono con le ROS, inclusi gli antiossidanti, costituiscono buoni indicatori dello stato ossidativo. Alcune di queste molecole sono state valutate come biomarcatori nello SC ed i risultati più interessanti in termini di stratificazione prognostica, seppur limitati a pochi studi, sono stati ottenuti con la mieloperossidasi (MPO) e, in misura minore, l'acido urico⁵². La MPO è un enzima rilasciato dai leucociti durante la risposta infiammatoria. La concentrazione plasmatica di MPO aumenta nello SC cronico ed in uno studio è stata dimostrata una correlazione significativa con la classe NYHA e i livelli di BNP⁵⁷. In un altro studio su 667 pazienti con dispnea acuta, la MPO risultava ugualmente elevata in soggetti con dispnea su base non cardiaca e cardiaca, tuttavia in questi ultimi era un predittore di mortalità ad 1 anno indipendente rispetto al BNP⁵⁸.

COMORBILITÀ

Funzione e danno renale

Le misure di funzione renale quali la creatinina, l'azotemia e la VFG sono comunemente utilizzate nella pratica clinica per monitorare gli effetti della terapia dello SC, in particolare dei diuretici. Tuttavia, tali parametri costituiscono anche degli utili marcatori prognostici; ad esempio in uno studio del nostro gruppo su 9289 pazienti con SC cronico è stato dimostrato

che la VFG, stimata sulla base dei livelli di creatinemia, possiede un valore prognostico indipendente ed additivo rispetto a NT-proBNP e hs-TnT⁵⁹. Alcuni studi hanno suggerito che la cistatina C, un inibitore delle cisteine proteasi con espressione ubiquitaria e una clearance interamente dipendente dalla filtrazione glomerulare, possa essere un predittore di prognosi nello SC acuto⁶⁰ e cronico⁶¹ indipendente dai PN e potenzialmente superiore alla creatinina⁶¹.

Sistema cardiovascolare e renale sono strettamente interconnessi ed una patologia dell'uno influenza inevitabilmente l'altro (sindrome cardio-renale). Tale aspetto costituisce il presupposto fisiopatologico per la valutazione di indici di danno renale come biomarcatori per lo SC. Fra le varie molecole studiate in quest'ambito, la più promettente è la lipocalina associata alla gelatinasi neutrofila (NGAL), una proteina siderofora rilasciata da neutrofili e cellule epiteliali in risposta a danno renale acuto e infiammazione. In uno studio su 121 pazienti con SC acuto livelli di NGAL >167.5 ng/ml (75° percentile) erano associati a un aumento di 2.7 volte del rischio di morte e di 2.9 volte del rischio di morte o ospedalizzazione⁶². Nello SC cronico i livelli di molecola 1 di danno renale (KIM-1) e N-acetil-beta-(D)-glucosaminidasi (NAG), due molecole espresse dalle cellule tubulari renali prossimali, sembrano correlare con la classe NYHA e una peggiore FEVS, e tali analiti sono stati proposti come ulteriori marcatori di sindrome cardio-renale e di prognosi nello SC⁶³. È interessante notare come in un'analisi su 2130 pazienti dello studio Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca (GISSI-HF) sia NGAL che KIM-1 e NAG risultassero indipendentemente associati con l'endpoint combinato di morte e ospedalizzazione per SC, anche in pazienti con funzione renale normale⁶⁴.

Il fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23) è un ormone fosforico espresso prevalentemente da osteociti ed osteoblasti avente come principali bersagli d'azione il rene e le paratiroidi. FGF23 è stato inizialmente implicato nella progressione della malattia renale cronica, ma recentemente è stato dimostrato anche un ruolo fisiopatologico nello sviluppo di ipertrofia cardiaca e SC⁶⁵. FGF23, infatti, può essere espresso dai cardiomiociti ed è in grado di potenziare l'attivazione del SRAA attraverso vari meccanismi. FGF23 costituirebbe dunque un ponte fra danno renale, alterato metabolismo minerale osseo e rimodellamento cardiovascolare, ed è stato pertanto studiato come possibile biomarcatore nello SC⁶⁵. Vi è una correlazione fra livelli di FGF23, classe NYHA e PN; inoltre, alcuni recenti studi hanno riportato un possibile ruolo prognostico di FGF23 in pazienti con HFrEF o HFpEF⁶⁶.

Funzione epatica

Nei pazienti con SC avanzato è comune riscontrare un'alterazione della funzione epatica. Ciò dipende soprattutto dalla congestione del sistema venoso epatico conseguente alla disfunzione ventricolare destra. Ne deriva che alcuni indici di disfunzione epatica quali l'elevazione delle transaminasi e della bilirubina e l'ipoalbuminemia (quest'ultima dipendente anche da una perdita entrante secondaria alla congestione intestinale) siano in grado di stratificare i pazienti con SC acuto o cronico a maggior rischio di eventi avversi^{67,68}.

Deficit di ferro

L'anemia, oltre a peggiorare la sintomatologia, è un noto predittore di prognosi avversa nei pazienti con SC acuto⁶⁹ o cronico⁷⁰. Il deficit di ferro (definito come un valore di ferritina

<100 µg/l o 100-300 µg/l con una saturazione della transferrina <20%) è molto comune in pazienti con SC cronico (40-70%), anche in assenza di anemia e, a differenza di quest'ultima, costituisce un predittore di peggiore prognosi (HR 1.42, IC 95% 1.14-1.77) indipendente da molti altri parametri inclusi classe NYHA, FEVS, funzione renale e NT-proBNP⁷¹. Il deficit di ferro può essere assoluto, cioè da deplezione delle riserve di ferro, o funzionale, da ridotta mobilizzazione dello stesso. Studi clinici randomizzati hanno mostrato che la correzione del deficit di ferro nei pazienti con HFrEF migliora la capacità di esercizio, la sintomatologia e la qualità della vita⁷².

Alterazioni endocrino-metaboliche

Le alterazioni endocrino-metaboliche in parte riflettono lo stato di cachessia che si realizza nei pazienti con SC e contribuiscono alla progressione dello stesso determinando un aumento dell'attivazione neuro-ormonale e dell'infiammazione.

La disfunzione tiroidea si può manifestare come ipotiroidismo subclinico o sindrome da bassa T3, è comune nei pazienti con SC cronico ed è associata ad una sintomatologia più severa ed una prognosi peggiore^{73,74}.

I livelli di cortisolo, sia sierico che salivare, sono frequentemente elevati nei pazienti con SC cronico e sono stati associati ad un'aumentata mortalità^{75,76}.

Le adipochine sono una classe di ormoni implicata nella regolazione del metabolismo glucidico e degli acidi grassi. Fra queste, l'adiponectina, una proteina secreta in maniera inversamente proporzionale alla percentuale di grasso corporeo, è stata la più studiata finora nello SC. I livelli di adiponectina aumentano nello SC cronico e sembrano predire una prognosi avversa^{77,78}.

STRATEGIA MULTIMARCATORE

Strategie multimarcatore che riflettano diversi *pathway* fisiopatologici implicati nello SC in teoria avrebbero la potenzialità di personalizzare e quindi migliorare la gestione clinica dello SC. Ad esempio, la dimostrazione di un aumento di uno specifico biomarcatore potrebbe suggerire l'introduzione o il potenziamento di un trattamento atto a contrastare il *pathway* fisiopatologico determinante tale elevazione in modo da realizzare una terapia su misura; un tale approccio tuttavia non è ancora stato testato in studi randomizzati controllati.

Numerosi studi hanno valutato score multimarcatore per la stratificazione prognostica dello SC acuto⁷⁹ e cronico⁵⁹ o la stima del rischio di sviluppare SC nella popolazione generale^{80,81}. Ad esempio, in un lavoro del nostro gruppo è stato proposto l'utilizzo combinato di hs-TnT e NT-proBNP con cut-off stratificati per categorie di VFG per la stratificazione dei pazienti con SC cronico⁵⁹. Comunque, la descrizione di tali studi va oltre gli scopi della presente revisione della letteratura e si rimanda il lettore alle seguenti voci bibliografiche per un ulteriore approfondimento^{3,82,83}. Nella maggior parte di questi studi la scelta dei biomarcatori da includere nei modelli è stata per lo più discrezionale; invece, in una recente sottoanalisi dello studio Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) è stato adottato in approccio di *machine-learning* per generare un pannello multimarcatore (a partire da 49 analiti disponibili) in grado di predire efficacemente un outcome clinico composito (morte per tutte le cause o ospedalizzazione per SC) in pazienti con HFpEF⁸⁴.

In generale, i biomarcatori per cui sia stato dimostrato un valore prognostico additivo ai PN e che siano stati validati in ampie coorti mediante analisi statistiche rigorose sono relativamente pochi ed includono *in primis* hs-TnT e sST2, e in misura minore galectina-3, GDF-15 e alcuni marcatori di disfunzione renale³. A tale proposito, le linee guida ACC/AHA sullo SC suggeriscono che una combinazione di biomarcatori (in particolare PN, sST2, galectina-3 e hs-TnT) può rivelarsi più informativa rispetto ai singoli biomarcatori nella stratificazione prognostica dello SC³⁰.

Infine, la possibilità di integrare in score multiparametrici diversi biomarcatori circolanti insieme a variabili cliniche e caratteristiche di imaging per la predizione di outcome di interesse clinico nello SC rappresenta una prospettiva interessante anche se ancora largamente inesplorata.

-OMICHE

Le -omiche sono discipline dedicate alla caratterizzazione delle molecole implicate in un determinato processo biologico a differenti livelli: genomica, studio dei geni e della loro funzione; epigenomica, analisi delle modifiche del codice genetico che ne influenzano l'espressione; trascrittomica, studio di tutti gli RNA trascritti a partire da un dato genoma; proteomica, valutazione dell'insieme delle proteine presenti in una cellula o tessuto; metabolomica, misurazione dei prodotti del metabolismo cellulare⁸⁵.

Finora l'applicazione principale dei test genetici nello SC è stata l'identificazione di cardiomiopatie a trasmissione monogenica; in tali casi l'identificazione di un gene *culprit* può in parte influenzare le scelte terapeutiche ed indirizzare verso uno screening dei familiari. Tuttavia, nella maggioranza di casi lo SC è la risultante di un'interazione fra numerosi geni di suscettibilità e l'ambiente⁸⁵. Alcuni studi di associazione *genome-wide* hanno tentato di svelare l'associazione tra specifici polimorfismi a singolo nucleotide e l'insorgenza/progressione di SC, al momento con risultati limitati⁸⁶. Un'interessante prospettiva derivante da tali studi sarebbe quella di sviluppare score poligenici che includano un gran numero di varianti geniche al fine di predire outcome di rilevanza clinica come il rischio di sviluppare SC in una determinata popolazione⁸⁵. Analogamente, recenti studi hanno cercato di identificare modifiche epigenetiche potenzialmente associate allo sviluppo di SC⁸⁷.

Studi di trascrittomica hanno evidenziato specifici pattern di espressione genica associati a diversi fenotipi di SC (ad esempio HFpEF rispetto a HFrEF)⁸⁸. La maggioranza degli studi in questo ambito si è concentrata nella valutazione dei microRNA (miRNA), corte sequenze di RNA non codificanti in grado di influenzare l'espressione di altri geni a livello post-trascrizionale, come biomarcatori nelle patologie cardiovascolari. Molti miRNA sono chimicamente stabili nel plasma e possono essere dosati facilmente. Sono stati identificati più di 30 miRNA le cui concentrazioni aumentano o diminuiscono significativamente in pazienti con SC ed alcuni di essi sono stati valutati come biomarcatori diagnostici, prognostici o come guida per la terapia dello SC, talora in combinazione con i PN. Pannelli costituiti da vari miRNA sembrano in grado di discriminare accuratamente HFpEF da HFrEF⁸⁹.

Gli studi di proteomica e metabolomica sono stati per lo più finalizzati all'identificazione di proteine o metaboliti che potessero risultare utili nella gestione clinica dello SC a vari

livelli (dallo screening alla guida al trattamento). Ad esempio, mediante un approccio proteomico è emerso che la quiescina Q6, una proteina coinvolta nella formazione di ponti disolfuro, era in grado di diagnosticare accuratamente i pazienti con SC acuto in una coorte di soggetti con dispnea di nuova insorgenza⁹⁰. Una possibile prospettiva futura è lo sviluppo di pannelli multimarcatori che riflettano in maniera precisa profili proteomici o stati metabolici connessi con determinati fenotipi di SC o fasi della storia clinica della malattia^{85,91}.

CONCLUSIONI

Negli ultimi anni il numero di biomarcatori valutati nello SC, legati a specifici meccanismi di attivazione neuro-ormonale, danno miocardico, rimodellamento cardiaco, infiammazione/stress ossidativo e comorbidità, è cresciuto esponenzialmente. La conoscenza delle loro caratteristiche e dei contesti clinici in cui sono stati studiati è essenziale per poterli applicare in maniera razionale nella pratica clinica con l'obiettivo di personalizzare la gestione dello SC coadiuvando l'attuale *gold standard* rappresentato dai PN. Le troponine ad elevata sensibilità e sST2 sono al momento i biomarcatori che appaiono più promettenti come strumento additivo a BNP e NT-proBNP nell'ambito della stratificazione prognostica dello SC. Strategie che integrino molteplici biomarcatori implicati in processi

fisiopatologici differenti così come un più ampio utilizzo di metodiche di profilazione delle caratteristiche genetiche, proteiche e metaboliche del tessuto cardiaco costituiscono possibili nuove frontiere.

RIASSUNTO

Lo scompenso cardiaco (SC) è caratterizzato da una fisiopatologia complessa che include attivazione neuroormonale, infiammazione e stress ossidativo che, insieme alle comorbidità, sostengono il progressivo danno miocardico e rimodellamento cardiaco. A partire dallo studio di tali meccanismi, negli anni sono stati individuati numerosi analiti con potenzialità di biomarcatori nello SC. Le troponine ad elevata sensibilità e il *soluble suppression of tumorigenesis-2* costituiscono i biomarcatori più promettenti nella stratificazione prognostica dello SC, con valore indipendente rispetto ai peptidi natriuretici. Altri biomarcatori attualmente in fase di valutazione come predittori prognostici nello SC sono galectina-3, fattore di crescita e differenziazione 15, porzione medio-regionale della pro-adrenomedullina e i marcatori di disfunzione renale. L'utilizzo di score multimarcatori e l'applicazione di indagini genomiche, trascrittomiche, proteomiche e metabolomiche potrebbero in futuro ulteriormente migliorare e personalizzare la gestione dello SC.

Parole chiave: Biomarcatori; Danno miocardico; Infiammazione; Omiche; Rimodellamento cardiaco; Scompenso cardiaco; Stress ossidativo.

BIBLIOGRAFIA

1. Emdin M, Vittorini S, Passino C, Clerico A. Old and new biomarkers of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:331-5.
2. Emdin M, Barison A, Passino C, Vergaro G. Update sui biomarcatori nello scompenso cardiaco. *G Ital Cardiol* 2013;14:809-16.
3. Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. **Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association.** *Circulation* 2017;135:e1054-91.
- Disamina dettagliata sull'utilizzo dei biomarcatori nella gestione clinica dello scompenso cardiaco.
4. Vergaro G, Aimo A, Prontera C, et al. Sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone system activation in heart failure with preserved, mid-range and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol* 2019;296:91-7.
5. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-59.
6. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23.
7. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:VI40-8.

8. Cabassi A, Champlain J De, Maggioro U, et al. Prealbumin improves death risk prediction of BNP-added Seattle Heart Failure Model: results from a pilot study in elderly chronic heart failure patients. *Int J Cardiol* 2013;168:3334-9.
9. Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, et al. Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality. *Eur Heart J* 2002;23:967-74.
10. Røsjø H, Husberg C, Dahl MB, et al. Chromogranin B in heart failure: a putative cardiac biomarker expressed in the failing myocardium. *Circ Heart Fail* 2010;3:503-11.
11. Vergaro G, Emdin M, Iervasi A, et al. Prognostic value of plasma renin activity in heart failure. *Am J Cardiol* 2011;108:246-51.
12. Vaduganathan M, Cheema B, Cleveland E, et al. Plasma renin activity, response to aliskiren, and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:677-86.
13. Voors AA, Kremer D, Geven C, et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *Eur J Heart Fail* 2019;21:163-71.
14. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea. Results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062-76.
15. Shah R V, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi JL.

Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *Eur Heart J* 2012;33:2197-205.

16. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1781-7.
17. von Haehling S, Filippatos GS, Pappasotiriou J, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:484-91.
18. Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. *Am J Cardiol* 2005;95:8-13.
19. Maisel A, Xue Y, Shah K, et al. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail* 2011;4:613-20.
20. Zhong Y, Wang R, Yan L, Lin M, Liu X, You T. Copeptin in heart failure: review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2017;475:36-43.
21. Zhang CL, Xie S, Qiao X, et al. Plasma endothelin-1-related peptides as the prognostic biomarkers for heart failure: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e9342.
22. Perez AL, Grodin JL, Wu Y, et al. In-

- creased mortality with elevated plasma endothelin-1 in acute heart failure: an ASCEND-HF biomarker substudy. *Eur J Heart Fail* 2016;18:290-7.
- 23.** Gaggin HK, Truong QA, Gandhi PU, et al. Systematic evaluation of endothelin 1 measurement relative to traditional and modern biomarkers for clinical assessment and prognosis in patients with chronic systolic heart failure: serial measurement and multimarker testing. *Am J Clin Pathol* 2017;147:461-72.
- 24.** Rademaker MT, Richards AM. Urocortins: actions in health and heart failure. *Clin Chim Acta* 2017;474:76-87.
- 25.** Xue Y, Clopton P, Peacock WF, Maisel AS. Serial changes in high-sensitive troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:37-42.
- 26.** Pascual-Figal DA, Casas T, Ordonez-Llanos J, et al. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. *Am Heart J* 2012;163:1002-10.
- 27.** Aimo A, Januzzi JL, Mueller C, et al. Admission high-sensitivity troponin T and NT-proBNP for outcome prediction in acute heart failure. *Int J Cardiol* 2019;293:137-42.
- 28.** Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1242-9.
- 29. Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, et al. Prognostic value of high-sensitivity troponin T in chronic heart failure: an individual patient data meta-analysis. *Circulation* 2018;137:286-97.**
- Metanalisi sul ruolo prognostico della troponina T ad elevata sensibilità in pazienti con scompenso cardiaco cronico.**
- 30.** Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136:e137-61.
- 31.** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
- 32.** DeFilippi CR, De Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 2010;304:2494-502.
- 33.** Evans JD, Dobbin SJ, Pettit SJ, Di Angelantonio E, Willeit P. High-sensitivity cardiac troponin and new-onset heart failure: a systematic review and meta-analysis of 67,063 patients with 4,165 incident heart failure events. *JACC Heart Fail* 2018;6:187-97.
- 34. Aimo A, Januzzi JL, Bayes-Genis A, et al. Clinical and prognostic significance of sST2 in heart failure: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2193-203.**
- Recente revisione della letteratura sulle caratteristiche e l'utilizzo clinico del soluble suppression of tumorigenesis-2 nello scompenso cardiaco.**
- 35.** Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, et al. Meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity-2 and prognosis in acute heart failure. *JACC Heart Fail* 2017;5:287-96.
- 36.** Boisot S, Beede J, Isakson S, et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J Card Fail* 2008;14:732-8.
- 37.** van Vark LC, Lesman-Leegte I, Baart SJ, et al. Prognostic value of serial ST2 measurements in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2378-88.
- 38.** Emdin M, Aimo A, Vergaro G, et al. sST2 predicts outcome in chronic heart failure beyond NT-proBNP and high-sensitivity troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2309-20.
- 39.** Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, et al. Circulating levels and prognostic value of soluble ST2 in heart failure are less influenced by age than N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2078-88.
- 40.** Aimo A, Maisel AS, Castiglione V, Emdin M. sST2 for outcome prediction in acute heart failure: which is the best cut-off? *J Am Coll Cardiol* 2019;74:478-9.
- 41.** Vergaro G, Prud'Homme M, Fazal L, et al. Inhibition of galectin-3 pathway prevents isoproterenol-induced left ventricular dysfunction and fibrosis in mice. *Hypertension* 2016;67:606-12.
- 42.** Meijers WC, Januzzi JL, Defilippi C, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J* 2014;167:853-860.e4.
- 43.** Miró Ò, González de la Presa B, Herrero-Puente P, et al. The GALA study: relationship between galectin-3 serum levels and short- and long-term outcomes of patients with acute heart failure. *Biomarkers* 2017;22:731-9.
- 44.** Gehlken C, Suthahar N, Meijers WC, de Boer RA. Galectin-3 in heart failure: an update of the last 3 years. *Heart Fail Clin* 2018;14:75-92.
- 45.** Cotter G, Voors AA, Prescott MF, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1133-43.
- 46.** Kempf T, von Haehling S, Peter T, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1054-60.
- 47.** Anand IS, Kempf T, Rector TS, et al. 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.
- 48.** Santema BT, Chan MM, Tromp J, et al. The influence of atrial fibrillation on the levels of NT-proBNP versus GDF-15 in patients with heart failure. *Clin Res Cardiol* 2020;109:331-8.
- 49.** Zile MR, DeSantis SM, Baicu CF, et al. Plasma biomarkers that reflect determinants of matrix composition identify the presence of left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4:246-56.
- 50.** Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000;102:2700-6.
- 51.** Cunningham JW, Claggett BL, O'Meara E, et al. Effect of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients With HFpEF. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:503-14.
- 52.** Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:494-510.
- 53.** Elster SK, Braunwald E, Wood HF. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1956;51:533-41.
- 54.** Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:1486-91.
- 55.** Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC Study. *Circulation* 2003;108:2317-22.
- 56.** Núñez J, Bayés-Genis A, Revuelta-López E, et al. Clinical role of CA125 in worsening heart failure: a BIOSAT-CHF study subanalysis. *JACC Heart Fail* 2020;8:386-97.
- 57.** Tang WH, Brennan ML, Philip K, et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98:796-9.
- 58.** Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratifi-

cation in acute heart failure. *Clin Chem* 2010;56:944-51.

59. Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, et al. High-sensitivity troponin T, NT-proBNP and glomerular filtration rate: a multimarker strategy for risk stratification in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2019;277:166-72.

60. Kim TH, Kim H, Kim IC. The potential of cystatin-C to evaluate the prognosis of acute heart failure: a comparative study. *Acute Card Care* 2015;17:72-6.

61. Dupont M, Wu Y, Hazen SL, Wilson Tang WH. Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events. *Circ Heart Fail* 2012;5:602-9.

62. Alvelos M, Lourenço P, Dias C, et al. Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute heart failure. *Int J Cardiol* 2013;165:51-5.

63. Jungbauer CG, Birner C, Jung B, et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1104-10.

64. Damman K, Masson S, Hillege HL, et al. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2011;32:2705-12.

65. Vergaro G, Aimo A, Passino C, Emdin M. Heart, kidney and FGF23: les liaisons dangereuses. *Int J Cardiol* 2018;253:120-1.

66. Fauconnier C, Roy T, Gillerot G, Roy C, Pouleur AC, Gruson D. FGF23: clinical usefulness and analytical evolution. *Clin Biochem* 2019;66:1-12.

67. Uthamalingam S, Kandala J, Daley M, et al. Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure. *Am Heart J* 2010;160:1149-55.

68. Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al.; CHARM Investigators. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2009;11:170-7.

69. Baggish AL, van Kimmenade R, Bayes-Genis A, et al. Hemoglobin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: independent and synergistic predictors of mortality in patients with acute heart failure. Results from the International Col-

laborative of NT-proBNP (ICON) Study. *Clin Chim Acta* 2007;381:145-50.

70. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004;110:149-54.

71. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013;165:575-582.e3.

72. McDonagh T, Damy T, Doehner W, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1664-72.

73. Kannan L, Shaw PA, Morley MP, et al. Thyroid dysfunction in heart failure and cardiovascular outcomes. *Circ Heart Fail* 2018;11:e005266.

74. Emdin M, Barison A, Aimo A. Thyroid, heart failure, and neuroendocrine activation. In: Iervasi G, Pingitore A, Gerdes M, Razzi S, eds. *Thyroid and Heart*. Springer International Publishing; 2020:301-9.

75. Güder G, Bauersachs J, Frantz S, et al. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. *Circulation* 2007;115:1754-61.

76. Hammer F, Deutschbein T, Marx A, et al. High evening salivary cortisol is an independent predictor of increased mortality risk in patients with systolic heart failure. *Int J Cardiol* 2016;203:69-73.

77. Tsutamoto T, Tanaka T, Sakai H, et al. Total and high molecular weight adiponectin, haemodynamics, and mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2007;28:1723-30.

78. Kistorp C, Faber J, Galatius S, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;112:1756-62.

79. Demissei BG, Cotter G, Prescott MF, et al. A multimarker multi-time point-based risk stratification strategy in acute heart failure: results from the RELAX-AHF trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1001-10.

80. Brouwers FP, Van Gilst WH, Damman K, et al. Clinical risk stratification optimizes value of biomarkers to predict new-onset heart failure in a community-based cohort. *Circ Heart Fail* 2014;7:723-31.

81. Velagaleti RS, Gona P, Larson MG, et al. Multimarker approach for the pre-

diction of heart failure incidence in the community. *Circulation* 2010;122:1700-6.

82. Ibrahim Nasrien E, Januzzi James L. Established and emerging roles of biomarkers in heart failure. *Circ Res* 2018;123:614-29.

83. Sarhene M, Wang Y, Wei J, et al. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart Fail Rev* 2019;24:867-903.

84. Chirinos JA, Orlenko A, Zhao L, et al. Multiple plasma biomarkers for risk stratification in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1281-95.

85. Bayes-Genis A, Liu PP, Lanfear DE, et al. Omics phenotyping in heart failure: the next frontier. *Eur Heart J* 2020;41:3477-84.

Recente revisione della letteratura sul ruolo delle omiche nella caratterizzazione dello scompenso cardiaco.

86. van der Ende MY, Said MA, van Veldhuisen DJ, Verweij N, van der Harst P. Genome-wide studies of heart failure and endophenotypes: lessons learned and future directions. *Cardiovasc Res* 2018;114:1209-25.

87. Meder B, Haas J, Sedaghat-Hamedani F, et al. Epigenome-wide association study identifies cardiac gene patterning and a novel class of biomarkers for heart failure. *Circulation* 2017;136:1528-44.

88. Toma M, Mak GJ, Chen V, et al. Differentiating heart failure phenotypes using sex-specific transcriptomic and proteomic biomarker panels. *ESC Heart Fail* 2017;4:301-11.

89. Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, et al. miRNAS in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacol Sin* 2018;39:1073-84.

90. Mebazaa A, Vanpoucke G, Thomas G, et al. Unbiased plasma proteomics for novel diagnostic biomarkers in cardiovascular disease: identification of quiescin Q6 as a candidate biomarker of acutely decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:2317-24.

91. Adamo L, Yu J, Rocha-Resende C, Javaheri A, Head RD, Mann DL. Proteomic signatures of heart failure in relation to left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1982-94.