

Galektin-3: kardiologická problematika

Jabor A.^{1,2}, Franeková J.^{1,2}

¹ Oddělení klinické biochemie, Pracoviště laboratorních metod, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

² Ústav imunologie a klinické biochemie, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

SOUHRN

Galektin-3 se v kardiologii používá především jako prognostický biomarker, jehož patofyziologické efekty souvisejí s rizikem fibrotizace a remodelace myokardu. Zvýšené koncentrace galektinu-3 v plazmě (obvykle nad rozhodovací mez 18 µg/L) znamenají riziko vyšší kardiovaskulární i celkové mortality především u pacientů se srdečním selháním, u pacientů po infarktu myokardu, po transplantaci srdce a u dalších kardiologických onemocnění. Výpovědní hodnota galektinu-3 se zvyšuje při kombinaci s natriuretickými peptidy. Galektin-3 v kardiologii představuje kandidátní molekulu pro odhad prognózy pacientů.

Klíčová slova: Galektin-3, srdeční selhání, infarkt myokardu, transplantace srdce.

SUMMARY

Jabor J., Franeková J.: Galectin-3 in cardiology

Galectin-3 is mainly used in cardiology as a prognostic marker. Its pathophysiological effects correlate with the risk of cardiac fibrosis and remodeling. Elevated concentrations of galectin-3 in plasma (above the decision limit of 18 µg/L) increase the risk of cardiovascular morbidity and overall mortality, especially in patients with heart failure, myocardial infarction, heart transplantation and other cardiac diseases. The predictive value of galectin-3 increases when combined with natriuretic peptides. In cardiology, galectin-3 is recognized as a candidate molecule for prognostication.

Keywords: Galectin-3, heart failure, myocardial infarction, heart transplantation.

Úvod

Klinická kardiologická literatura o galektinu-3 se soustřeďuje na dvě hlavní domény: patofyziologie fibrózy a remodelace a přidaná hodnota galektinu-3 k ostatním biomarkerům. Galektin-3 je v literatuře označován jako marker srdeční fibrózy a remodelace – na rozdíl od natriuretických peptidů, které mají vztah k funkci myokardu. Důležitý je především pro stratifikaci rizika a prognózu pacientů se srdečním selháním. Postupně se akcentovala funkce galektinu i v prognóze pacientů s různými typy kardiovaskulárního onemocnění a u všech příčin mortality (u akutních i chronických onemocnění včetně aneurysmatu abdominální aorty, akutního koronárního syndromu, venózního tromboembolismu, fibrilace síní, plicní hypertenze a aortální stenózy). Je to nezávislý rizikový a prognostický faktor u kardiologických onemocnění.

Srdeční selhání

První práce o galektinu-3 se zabývaly jeho rolí u rozvoje srdečního selhání. Galektin-3 byl využíván jako biomarker, který může identifikovat myokard (s dosud uspokojivou funkcí, především srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí, HFpEF) s rizikem fibrotizace a remodelace a rozvojem srdečního selhání. Galektin-3 byl považován především za prognostický marker s cut-off hodnotou v plazmě 17,8 µg/L pro nízké riziko a 25,9 µg/L pro vysoké riziko srdečního selhání, hospitalizace a úmrtí,

bez větší závislosti na klinických symptomech, klinických vyšetřeních a jiných laboratorních vyšetřeních. Jednou ze základních prací byla publikace van Kimmenadeho [1], která ukázala nejen potenciál galektinu-3 v kardiologické praxi, ale také jeho aditivní roli při použití s natriuretickými peptidy. Plejáda prací vznikla na pracovišti University of Groningen pod vedením Rudolfa A. de Boera; galektin-3 hodnotily z hlediska biochemie, patofyziologie, analytiky, principů interpretace a klinického využití [2-9]. Navržené algoritmické postupy použití galektinu-3 přinesly například práce van der Veldeho [7] nebo v kombinaci se solubilním ST2 (soluble suppression of tumorigenicity 2) v práci Aleksové [10].

Poměrně komplikovaná renální eliminace galektinu-3 je ovlivněna velikostí molekuly (kolem 27 000 g/mol), jejím prostorovým uspořádáním (umožňujícím lepší filtraci) a vazbami galektinu-3 na polysacharidové struktury, znesnadňující volné filtrování galektinu-3 ledvinami. Meijers [11] studoval koncentrace galektinu-3 v plazmě a moči spolu s výpočtem renální clearance a frakční exkrece galektinu-3 u skupiny pacientů se srdečním selháním, u dialyzovaných a zdravých kontrol. Prokázal, že u pacientů se srdečním selháním (HF, N=101) jsou proti kontrolním osobám (N=20) zvýšené plazmatické koncentrace galektinu-3 při snížené clearanci a snížené frakční exkreci galektinu-3. U pacientů se srdečním selháním existuje vztah mezi plazmatickou koncentrací galektinu-3, aldosteronem a použitím diuretik. Autoři přitom připouštějí obě možnosti interpretace – zvýšení

galektinu-3 může být jak důsledkem poruchy renálních funkcí, tak příčinou, kdy zvýšení galektinu-3 má kritické důsledky na funkci ledvin (způsobenými zánětem a fibrózou), ale také na funkci srdce (dysfunkce, fibróza), případně dalších orgánů (jaterní a plicní fibróza).

Galektin-3 v kontextu dalších biomarkerů u srdečního selhání

Skupina pro studium biomarkerů evropské kardiologické společnosti (Biomarker Study Group of the Heart Failure Association, HFA, European Society of Cardiology, ESC) v recentním přehledu [4] uvádí pro pacienty se srdečním selháním dominantní význam natriuretických peptidů. Jako nejslibnější biomarkery pro oblast srdečního selhání, které mohou přispět ke klinickému hodnocení, péči o pacienty, stratifikaci rizika, využití v klinických algoritmech a studiích se uvádějí [4] srdeční troponiny (měřené vysoce citlivými metodami); pro posouzení poškození kardiomyocytů, podle panelu expertů jsou nezpochybnitelným „zlatým standardem“ v kardiologické diagnostice

- prokalcitonin: pro hodnocení přítomnosti infekce nebo septických komplikací (význam je omezený pouze na diferenciální diagnostiku mezi akutním srdečním selháním a dušností při pneumonii); v současné době není panelem expertů doporučen pro rutinní použití u každého pacienta přijímaného s akutním srdečním selháním
- novější renální biomarkery: NGAL pro detekci akutního poškození ledvin (AKI), KIM-1 a IL-18 pro detekci tubulárních lézí; ani jeden z nich se v klinické praxi jednoznačně nezviditelnil, panel expertů nicméně upozorňuje na potřebu dostupných a klinicky efektivních markerů AKI a znalost jejich diskriminačních hodnot; autoři naznačují také potenciál stanovení specifických miRNA u AKI, například miRNA-494 nebo miRNA-210
- cystatin C: jak pro celkové hodnocení renálních funkcí, tak pro hodnocení kardiovaskulárního rizika; převažují data, která prokazují prognostickou roli cystatinu C u srdečního selhání a kardiovaskulárních chorob obecně – zde se role cystatinu C považuje za dostatečně podloženou důkazy; momentálně neprobíhají specifické studie zaměřené na význam cystatinu C u srdečního selhání
- sST2: patří mezi biomarkery srdečního selhání odrážející prozánětlivé a profibrotické prostředí, s prognostickým významem; pro sST2 existuje sice POCT technologie, ale všeobecné použití zatím nedoznalo většího rozšíření
- galektin-3: panel expertů akcentuje ve své zprávě jeho prognostický význam demonstrováný v řadě klinických studií, vztah k prozánětlivé odpovědi a profibrotickému prostředí; upozorňuje na jeho roli u pacientů s HFpEF, uvádí jeho prognostickou roli u dalších nekardiálních onemocnění a upozorňuje rovněž na probíhající studie s využitím terapie inhibitory galektinu-3
- growth differentiation factor-15 (GDF-15): panel expertů popisuje jeho nespécifickou odpověď

a prognostický význam prokázaný v řadě studií a u řady klinických situací (zánět, nádor, kardiovaskulární onemocnění, plicní nemoci včetně plicní embolizace, diabetes, nemoci ledvin); je možné jeho využití při titraci terapie srdečního selhání, data ze studií se v současné době získávají a analyzují

- solubilní CD146: biomarker původem z cév ovlivněných kongescí u srdečního selhání, což z něj činí zajímavý biomarker charakterizující cévní systém ovlivněný selhávajícím myokardem
- neprilysin: v rámci duální terapie srdečního selhání tzv. ARNI (angiotensin-receptor neprilysin inhibitor, Entresto) je jeho aktivita inhibována a prodlužuje se tak biologický poločas BNP; bohužel jeho stanovení validovanými soupravami není zatím dostupné
- adrenomedulin (ADM): zajímavá role adrenomedulinu, resp. bio-ADM, se může potvrdit díky POCT technologii jeho měření (Sphingotec, Henningsdorf, Germany); je možné, že další impulzy přinese fáze 2 klinického zkoušení protilátky proti ADM (adrecizumab)
- proteomická a genetická skóre: nepochybně jde o perspektivní postupy, i když v současné době implementace do bezprostřední (bedside) klinické péče není možná.

Zajímavé sdělení o časovém průběhu hodnot biomarkerů u akutního srdečního selhání (studie RELAX-A-HF) přineslo potvrzení známého faktu, že koncentrace galektinu-3 jsou natolik stabilní i u nemocných, že je možné odebírat pouze jednou. Naopak opakované odběry NT-proBNP, hs-cTnT, sST2, GDF-15, cystatinu C a CRP zlepšovaly prognostickou predikci v multimarkero- vém modelu (ale váha jednotlivých biomarkerů se měnila v čase). Nejvyšší prognostickou účinnost měla čtveřice biomarkerů: hs-cTnT, NT-proBNP, sST2 a GDF-15 [12].

Galektin-3 v guidelines pro srdeční selhání

Guidelines amerických kardiologických společností [13] uvedly v roce 2013 galektin-3 (a solubilní ST2) mezi biomarkery fibrózy myokardu, vhodné pro přídatnou stratifikaci rizika v akutní (IIb/A) i ambulantní péči (IIb/B). V roce 2017 jsou v update tohoto guideline [14] oba biomarkery fibrózy uvedeny opět s třídou doporučení IIb a úrovní důkazů B-NR (úroveň důkazů B-NR: střední kvalita důkazů z jedné nebo více dobře navržených a dobře provedených nerandomizovaných studií, observační studie, studie z dat registrů nebo metaanalýzy těchto studií). Aktualizovaná guidelines amerických kardiologických společností v roce 2022 galektin-3 ani sST2 jako biomarkery fibrózy výslovně nezmiňují, galektin-3 je pouze uveden mezi referencemi jako biomarker remodelace extracelulární matrix. Vysokou třídu doporučení a vysokou úroveň důkazů mají naopak natriuretické peptidy, méně jsou v těchto guidelines akcentovány troponiny [15].

Evropská doporučení pro chronické srdeční selhání [16, 17] galektin-3 nezmiňují ani v roce 2016, ani v aktualizované verzi z roku 2021. Důraz je v těchto guidelines z biomarkerů kladen pouze na natriuretické peptidy a troponiny.

Infarkt myokardu

Poměrně recentní a zajímavou práci přinesli autoři z Mayo Clinic u pacientů po infarktu myokardu [18]. Cílem studie bylo posoudit proces remodelace levé komory jako korelát srdečního selhání typu HFpEF, kde má galektin-3 dobrý prognostický potenciál. Autoři sledovali 1342 pacientů s akutním infarktem myokardu (AIM), věk 67,1±14,9 let, 61,3 % muži, 78,8 % infarkt myokardu bez ST elevací (NSTEMI), follow-up 5,4±3,5 roku, během follow-up zemřelo 484 pacientů (36,1 %) a 368 pacientů (27,4 %) mělo epizodu HF; odběr krve dva dny (interkvartilové rozpětí, IQR 1-3 dny) od AIM. Medián galektinu-3 byl 18,1 (IQR 13,3-25,5 µg/L, nad cut-off hodnotou 22,1 µg/L bylo 457 pacientů (34 %). Hranice tercilů 1342 pacientů byly 15,1 µg/L a 22,4 µg/L. Zvýšené koncentrace galektinu-3 (hodnoceno jako pravděpodobnost trendu pro tercily galektinu-3) byly u starších osob, žen, diabetiků, pacientů s hypertenzí a dyslipidemií, u pacientů s více komorbiditami: předchozí dg. HF, cerebrovaskulární choroby, malignity, chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), chronické onemocnění ledvin (CKD), vyšší Charlson comorbidity index, u NSTEMI, s vyšším výskytem Q-vln na EKG a s nižší ejekční frakcí levé komory (EFLK). Naopak se méně často ve 3. tercilu galektinu-3 vyskytovali pacienti s infarktem myokardu s ST elevacemi (STEMI), nekuřáci, osoby s rodinnou anamnézou onemocnění koronárních tepen a s nižší preskripcí beta-blokátorů při dimisi.

Tabulka 1 ukazuje, že v porovnání s 1. tercilem bylo riziko rozvoje srdečního selhání o 40 % vyšší ve druhém tercilu (HR 1,40, CI 1,00-1,96) a o 125 % vyšší ve 3. tercilu (HR 2,25, CI 1,61-3,15); plně adjustováno, viz komentář k Tabulce 1. Riziko úmrtí bylo signifikantně zvýšené u pacientů ve třetím tercilu (po adjustaci).

Autoři diskutovali pravděpodobnou kauzalitu mezi koncentracemi galektinu-3 a rozvojem HF nebo úmrtím (důvodem je aktivace makrofágů, proliferace fibroblastů, fibrotický proces se zánětlivou složkou, depozice kolagenu v myokardu a remodelace myokardu).

Nezjistili asociaci mezi TnT a galektinem-3, galektin-3 přidával prognostickou informaci i při použití sST2; nebyla vazba na typ HF (stejný vliv galektinu-3 na rozvoj HFpEF nebo srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí, HFrEF). Galektin-3 je hodnocen jako potenciální biomarker stratifikace rizika po AIM. Zvýšené koncentrace galektinu-3 v čase AIM jsou silným prediktorem dlouhodobé mortality a srdečního selhání, nezávisle na klinických prognostických indikátorech a ostatních biomarkerech, včetně troponinu a sST2. Další studie by měly lépe definovat přidanou hodnotu galektinu-3 v porovnání s ostatními biomarkery pro stratifikaci rizika mezi přežívajícími pacienty po infarktu myokardu.

Transplantace srdce

Prací o významu galektinu-3 u pacientů po transplantaci srdce (HTx) není mnoho, ale výsledky jsou do určité míry srovnatelné s ostatními publikacemi z kardiologické oblasti: galektin-3 je prognostický biomarker s potenciálem identifikovat pacienty se zhoršenou prognózou z kardiovaskulárních příčin i z dalších důvodů (funkce ledvin, plic). Grupper [19] se zabýval prediktivní rolí galektinu-3 u pacientů po transplantaci srdce z hlediska spotřeby kyslíku a renálních funkcí. Popsal vyšší hodnoty maximální spotřeby kyslíku (VO₂max) u pacientů po HTx, u kterých byly hodnoty koncentrace galektinu-3 pod 17,8 µg/L, a to v prvním, druhém i třetím roce po HTx. Důležitým faktem bylo zjištění, že i u pacientů po HTx zůstávají zvýšené koncentrace galektinu-3 v potransplantačním období. Autoři dále popsali pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR) u pacientů s chronicky zvýšenou koncentrací galektinu-3 po HTx, ale nepodařilo se potvrdit korelaci mezi plazmatickou koncentrací galektinu-3 a jeho obsahem v myokardiální tkáni.

Naše studie z roku 2016 se pokoušela odpovědět na otázku, zda má galektin-3 vztah k prognóze po HTx (hodnocené ve střednědobém sledování trvajícím necelé čtyři roky) a k EFLK (v prvním roce po HTx) v kontextu použití biomarkerů kardiorenálního syndro-

Table 1. Relationship between galectin-3 concentrations (tertiles of concentration) and mortality or risk of heart failure development [18]

Galectin-3 concentrations in respective tertiles (µg/L)	Mortality in % during follow-up (assessment of 5-year mortality)	Cumulative incidence of heart failure during 5 years of follow-up (number and %)	Risk of heart failure development in comparison to the 1 st tertile (adjusted*) HR (95% CI)	Risk of death in comparison to the 1 st tertile (adjusted**) HR (95% CI)
4.5-15.0	10.2 %	53 (11.6 %)	Ref.	Ref.
15.1-22.4	24.4 %	115 (22.9 %)	1.40 (1.00-1.96)	1.26 (0.93-1.70)
22.5-115.0	51.0 %	200 (43.8 %)	2.25 (1.61-3.15)	2.35 (1.76-3.15)

Comments to Table 1:

Adjusted *: age, sex, Charlson comorbidity index, maximum troponin T, heart failure before AIM

Adjusted **: age, sex, Charlson comorbidity index, maximum troponin T

HR: hazard ratio

CI: confidence interval

mu [20]. V souboru 121 pacientů jsme hodnotili koncentrace biomarkerů odebraných před a bezprostředně po HTx a v jednorozměrné Coxově analýze přežití byly jako významné biomarkery identifikovány cystatin C (HR 1,61, 95% CI 1,27-2,01), galektin-3 (HR 1,27, 95% CI 1,08-1,44) a hs-cTnT (HR 1,02, 95% CI 1,01-1,03). Překvapivě se v jednorozměrné analýze neuplatnil věk, EuroSCORE (skóre přežití před zavedením novějšího prognostického IMPACT skóre), pohlaví, diabetes, kouření, BMI, NT-proBNP, infekce nebo použití náhrady funkce ledvin v 1. týdnu a použití mechanické srdeční podpory (VAD) před HTx. Ve vícerozměrných modelech se prognosticky uplatnily peritransplantační koncentrace cystatinu C a hs-cTnT, nikoli galektinu-3. Pravděpodobným důvodem je vztah cystatinu C a troponinů k prognóze v časnější fázi po HTx (roční prognóza). V téže studii měl galektin-3 signifikantní vztah k EFLK (společně s cystatinem C a hs-cTnT), ale k EFLK neměla překvapivě vztah potransplantační koncentrace NT-proBNP.

Stejný soubor 121 pacientů jsme vyhodnotili po 10 letech od náboru prvního pacienta [21]. Zvýšené koncentrace galektinu-3 (odebrané před HTx) byly spojeny s horší prognózou u pacientů po HTx. Soubor jsme rozdělili buď podle mediánu hodnot (18 µg/L), nebo na tercily, kde hranice mezi druhým a třetím tercilem byla 22,2 µg/L. Medián přežití u pacientů ve třetím tercilu koncentrace galektinu-3 byl 2760 dnů, v prvním tercilu 3137 dnů. Nebyl podstatný rozdíl mezi 1. a 2. tercilem (medián přežití 3001 den). Nejvýznamnější vztah k přežití měly koncentrace galektinu-3 před HTx nad 22,2 µg/L (rozsah hodnot ve 3. tercilu byl 22,2-63,4 µg/L). Analogickou výpovědní hodnotu měl také medián galektinu-3 před HTx 18,0 µg/L. U pacientů se vstupními hodnotami nad touto mezí byly signifikantní známky myokardiálního poškození (zvýšený hs-cTnT za 12 měsíců po HTx), významně horší renální funkce (hodnocené pomocí cystatinu C a kreatininu) za 12, 24, 30 a 90 měsíců po HTx a kratší interval přežití. Vyšší koncentrace galektinu-3 před HTx měly odezvu v nižší EFLK, ale až v delším odstupu (60 a 90 měsíců po HTx), ještě mírně vyšší prediktivní hodnotu měl galektin-3 odebraný v 10. dnu po HTx.

Multimarkerová strategie

Z řady prací u pacientů po HTx vyplynulo, že kardiorenální „cross-talk“ má významnou prediktivní roli. Sami jsme ukázali, že u pacientů s předtransplantačními vyššími hodnotami galektinu-3 se zhoršuje prognóza a je určitá vazba mezi galektinem-3 před HTx a renálními funkcemi v delším časovém horizontu po HTx [21]. V našem souboru 121 pacientů po transplantaci srdce jsme hodnotili vztah galektinu-3 a kreatininu (odběr před HTx) k přežití. Hodnotili jsme příspěvek obou biomarkerů k prognóze ve čtyřech skupinách: oba biomarkery „normální“ (kreatinin hodnocen podle horní referenční meze pro příslušné pohlaví 104 µmol/L pro muže a 90 µmol/L pro ženy; galektin-3 podle rozhodovací meze 18,0 µg/L), zvýšený pouze galektin-3, zvýšený pouze kreatinin a oba biomarkery zvýšené (obr. 1).

Je vidět, že samostatná zvýšená koncentrace galektinu-3 před HTx má nejlepší prediktivní roli a přispívá nejvíce ke statistické významnosti odlišení čtyř skupin. Kombinace zvýšené koncentrace galektinu-3 a kreatininu přispívá pouze nevýznamně ke zlepšení hodnocení prognózy, zatímco samostatné zvýšení kreatininu má obdobný prognostický význam jako v případě obou biomarkerů v referenčních rozmezích.

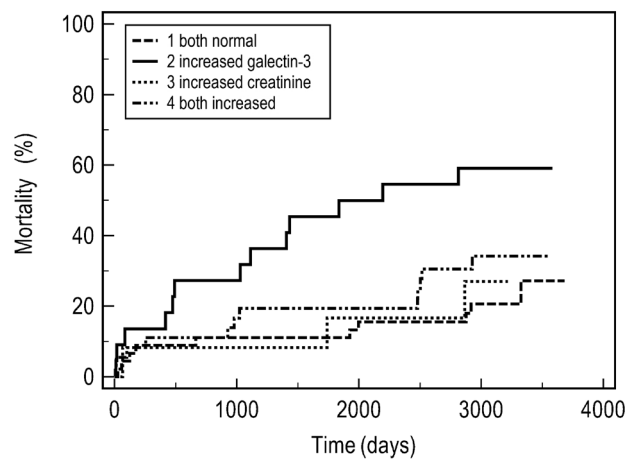


Fig. 1: Effect of increased galectin-3 and/or creatinine on survival of patients after heart transplantation. 121 patients after HTx in four respective groups (see text), $p=0.0087$

Podobně jsme analyzovali prediktivní roli kombinace galektinu-3 a cystatinu C (z odběru před HTx), opět v rozdělení na čtyři skupiny (oba „normální“, zvýšený pouze galektin-3, zvýšený pouze cystatin C, oba biomarkery zvýšené). Nejhorší prognóza ve smyslu sníženého přežívání byla ve skupině se samostatně zvýšeným galektinem-3, následovala skupina se zvýšením obou biomarkerů; celkově ale vztah mezi prognózou a jednotlivými skupinami podle koncentrací biomarkerů nebyl významný ($p=0,091$). Tato statistická nevýznamnost má určitou logiku – prognostická role galektinu-3 a cystatinu C v odběru před HTx je z hlediska dlouhodobého horizontu podobná: zvýšené předtransplantační hodnoty galektinu-3 ukazují riziko fibrotizace transplantovaného orgánu, zvýšené hodnoty cystatinu C před transplantací ukazují obecné kardiorenální riziko pacienta. Podstatné je, že oba biomarkery souvisejí s různými patofyziologickými procesy, a s přibývajícím časem od HTx se může více projevit potenciál cystatinu C, jak například vyplynulo ze studie pacientů s akutním srdečním selháním [12].

U pacientů po transplantaci srdce lze galektin-3 považovat za prognostický marker pro celkovou mortalitu pacientů po transplantaci srdce, jeho výpovědní hodnota nabývá vyšší statistickou významnost v dlouhodobém sledování, zdá se být užitečným markerem pro stratifikaci rizika.

Možnost využití galektinu-3 a natriuretických peptidů v diferenciální diagnostice dušnosti a u pacientů se srdečním selháním

Jak již bylo uvedeno, diagnostická a prognostická role galektinu-3 je optimální při kombinaci s natriuretickými peptidy (BNP nebo NT-proBNP). Jednoduché didaktické schéma, které si neklade nároky na úplnost a nemělo by být slepě aplikováno v praxi, je uvedeno na obrázku 2. Obrázek je vytvořen s přihlédnutím k existujícím algoritmům [7, 10]. Je znázorněno, že se zvyšujícím se rizikem je jednak nutné o pacienta pečovat během hospitalizace a jednak optimalizovat léčbu použitím kombinační terapie.

Diskusi lze vést o pořadí vyšetření v algoritmu; podle evropských guidelines pro srdeční selhání jsou natriuretické peptidy používány především pro rule-out diagnostiku, v amerických guidelines i pro rule-in diagnostiku. Z hlediska frekvence bude mnohem častější vyšetřování BNP nebo NT-proBNP než vyšetření galektinu-3. Námi navržený algoritmus také nehodnotí použití ST2 (pouze z důvodu neexistence vlastní zkušenosti) a záměrně neuvádí limity pro BNP a NT-proBNP. Tyto limity jsou sice k dispozici v ESC Guidelines [17], nicméně guidelines ukazují potřebu používat různé limity v různých situacích. Zatímco horní limity normálu u neakutních situacích jsou <35 ng/L u BNP a <125 ng/L u NT-proBNP (dosažení a překročení těchto limitů jsou současně hranicemi pozitivního výsledku v diagnostickém

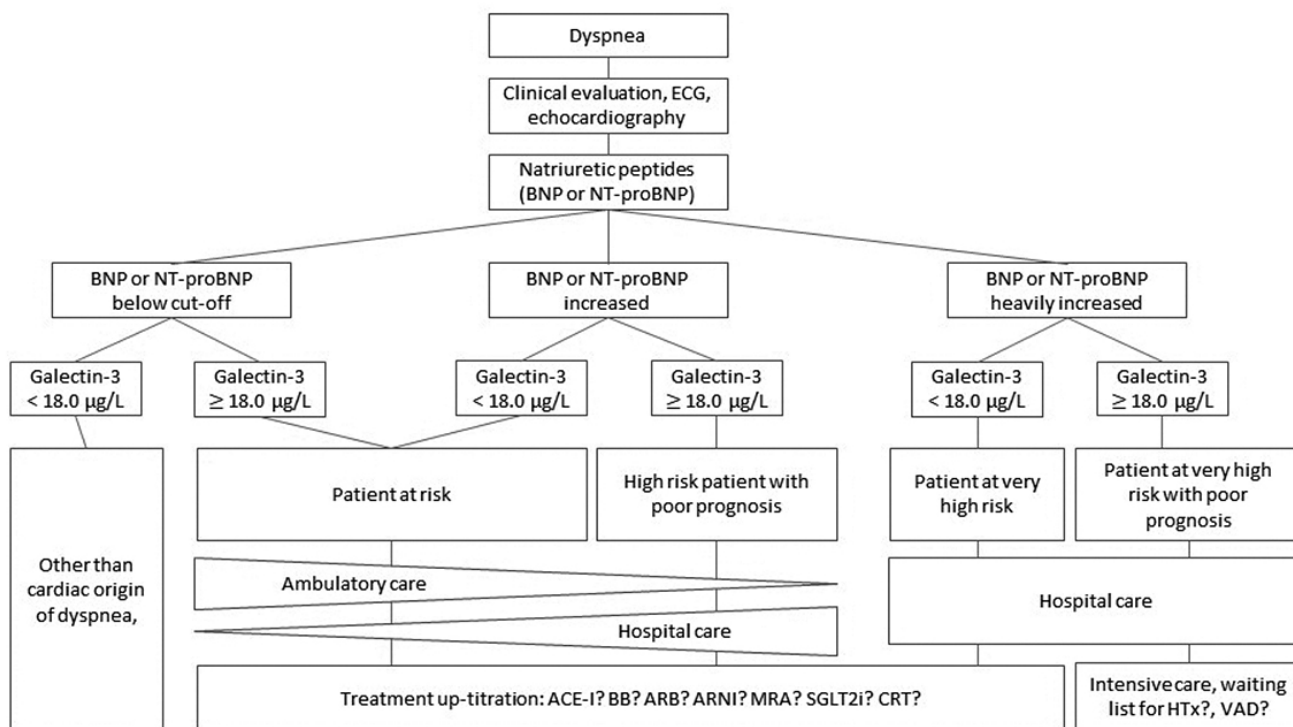


Fig. 2: The proposed algorithm of galectin-3 and natriuretic peptides used in the evaluation of patients with dyspnea and heart failure ACE-I: angiotensin-converting enzyme inhibitors; BB: beta-blockers; ARB: angiotensin II receptor blockers; ARNI: angiotensin receptor-neprilysin inhibitors; MRA: mineralocorticoid receptor antagonists; SGLT2i: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; CRT: cardiac resynchronization therapy; HTx: heart transplantation; VAD: ventricular assist device

algoritmu pro srdeční selhání), v akutních situacích se limity zvyšují na 100 ng/L u BNP a 300 ng/L u NT-proBNP. Guidelines dále upřesňují, že limitem NT-proBNP v akutních situacích je koncentrace 450 ng/L ve věku pod 55 let, 900 ng/L pro věk 55-75 let a >1800 ng/L pro věk nad 75 let. Další upřesnění limitů se týká přítomnosti fibrilace síní, kdy je limit BNP 105 ng/L a limit NT-proBNP 365 ng/L. Guidelines nezmiňují potřebu rozlišovat limity separátně pro muže a ženy (mají obecně nižší hodnoty) nebo s přihlédnutím k renálním funkcím a komorbiditám. Tyto (a další) důvody nás vedly pouze k použití formulace „zvýšené“ nebo „značně zvýšené“ koncentrace BNP nebo NT-proBNP.

Závěry

Lze považovat za prokázané, že existuje silná vazba mezi expresí galektinu-3 a kardiovaskulárními onemocněními. Vysoká koncentrace galektinu-3 v plazmě znamená riziko vyšší kardiovaskulární i celkové mortality především u pacientů se srdečním selháním, u pacientů po infarktu myokardu a po transplantaci srdce. Zdá se, že zvýšené koncentrace galektinu-3 predikují rizikový vývoj také u pacientů s fibrilací síní (zvýšené riziko rekurence po katetrové ablacii). Zařazení galektinu-3 do vyšetřovací palety je podloženo určitou vahou důkazů a použití tohoto biomarkeru v klinické praxi doplní zna-

lostní databázi a povede ke zpřesnění indikace a interpretace tohoto vyšetření.

Literatura

1. **van Kimmenade, R. R., Januzzi, J. L. Jr., Ellinor, P. T., et al.** Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 48(6), s. 1217-1224.
2. **Filipe, M. D., Meijers, W. C., Rogier van der Velde, A., de Boer, R. A.** Galectin-3 and heart failure: prognosis, prediction & clinical utility. *Clin. Chim. Acta*, 2015, 30, 443, s. 48-56.
3. **Suthahar, N., Meijers, W. C., Silljé, H. H. W., Ho, J. E., Liu, F. T., de Boer, R. A.** Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update. *Theranostics*, 2018, 8(3), s. 593-609.
4. **Meijers, W. C., Bayes-Genis, A., Mebazaa, A., et al.** Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). *Eur. J Heart. Fail.*, 2021, 23(10), s. 1610-1632.
5. **Grübler, M. R., Delgado, G., Kleber, M., et al.** Effect of Galectin 3 on Aldosterone-Associated Risk of Cardiovascular Mortality in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Am. J Cardiol.*, 2020, 127, s. 9-15.
6. **Pozder Geb Gehlken, C., Rogier van der Velde, A., Meijers, W. C., et al.** Pectins from various sources inhibit galectin-3-related cardiac fibrosis. *Curr. Res. Transl. Med.*, 2022, 70(1), s. 103321.
7. **van der Velde, A. R.** Galectin-3 in heart failure: From biomarker to target for therapy. (Thesis), Rijksuniversiteit Groningen, 2017, ISBN 978-94-6169-998-5.
8. **de Boer, R. A., van Veldhuisen, D. J., Gansevoort, R. T., et al.** The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern. Med.*, 2012, 272(1), s. 55-64.
9. **de Boer, R. A., Yu, L., van Veldhuisen, D. J.** Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr. Heart. Fail. Rep.*, 2010, 7(1), s. 1-8. *Erratum in: Curr. Heart. Fail. Rep.*, 2012, 9(3), s. 163.
10. **Aleksova, A., Sinagra, G., Beltrami, A. P., et al.** Biomarkers in the management of acute heart failure: state of the art and role in COVID-19 era. *ESC Heart Fail.*, 2021, 8(6), s. 4465-4483.
11. **Meijers, W. C., van der Velde, A. R., Ruifrok, W. P., et al.** Renal handling of galectin-3 in the general population, chronic heart failure, and hemodialysis. *J Am. Heart. Assoc.*, 2014, 3(5), e000962.
12. **Demissei, B. G., Cotter, G., Prescott, M. F., 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(8), s. 1001-1010.
13. **Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., et al.** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am. Coll. Cardiol.*, 2013, 62(16), e147-239.
14. **Yancy, C. W., 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. *J Am. Coll. Cardiol.*, 2017, 70(6), s. 776-803.
15. **Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., et al.** 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2022, 145(18), e876-e894.
16. **Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., 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(8), s. 891-975.
17. **McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., et al.** 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart. J.*, 2021, 42(36), s. 3599-3726.
18. **Asleh, R., Enriquez-Sarano, M., Jaffe, A. S., et al.** Galectin-3 Levels and Outcomes After Myocardial Infarction: A Population-Based Study. *J Am. Coll. Cardiol.*, 2019, 73(18), s. 2286-2295.
19. **Grupper, A., Nativi-Nicolau, J., Maleszewski, J. J., et al.** Circulating Galectin-3 Levels Are Persistently Elevated After Heart Transplantation and Are Associated With Renal Dysfunction. *JACC Heart. Fail.*, 2016, 4(11), s. 847-856.
20. **Franecková, J., Hošková, L., Sečník, P. Jr., et al.** The role of timely measurement of galectin-3, NT-proBNP, cystatin C and hsTnT in predicting prognosis and heart function after heart transplantation. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2016, 54(2), s. 339-344.
21. **Franecková, J., Hošková, L., Jabor, A.** Galectin-3 as an independent prognostic factor after heart transplantation. *Clin. Transplant.*, 2022, 36(5), e14592.

Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů.

Do redakce došlo 8. 6. 2022

Adresa pro korespondenci
doc. MUDr. Janka Franecková, Ph.D.
Oddělení klinické biochemie
Pracoviště laboratorních metod
Institut klinické a experimentální medicíny
Videňská 1958/9
140 21 Praha 4
jafa@ikem.cz