

Aleksandra Rojek

Ocena zależności pomiędzy stężeniem galektyny-3 oraz peptydu N-acetylo-Ser-Asp-Lys-Pro (ac-SDKP) a upośledzoną tolerancją wysiłku u chorych na niewydolność serca z prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory.

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Wojciech Kosmala

STRESZCZENIE

Wstęp: Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF) stanowi około połowę wszystkich przypadków niewydolności serca (HF), jednak ze względu na stopniowe starzenie się populacji oraz wzrost zachorowalności na typowe choroby będące podłożem HFpEF takie, jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość czy zespół metaboliczny, przewiduje się, że w najbliższej przyszłości będzie ona dominującym typem HF. Osiowym objawem podmiotowym HFpEF jest duszność wysiłkowa oraz upośledzenie tolerancji wysiłku, często związane ze znacznym pogorszeniem jakości życia. Kluczowym zjawiskiem patofizjologicznym u większości chorych z HFpEF są zaburzenia napełniania lewej komory (LV) z powodu nasilonej sztywności mięśnia sercowego związanej z nadmiernym włóknieniem miokardium. Ostatnie obserwacje wskazują na istotny udział galektyny-3 (gal-3) w patogenezie włóknienia i dysfunkcji mięśnia sercowego. Gal-3 jest unikatowym białkiem w grupie galektyn, którego chimeryczna budowa z obecnością domeny nielektynowej nadaje gal-3 zdolność do interakcji z różnymi ligandami macierzy pozakomórkowej, receptorami powierzchniowymi komórek oraz kolagenem. Wynikiem tych złożonych oddziaływań jest stymulacja procesów fibrotycznych w różnych narządach. Produkowana przez aktywowane makrofagi gal-3 indukując proliferację fibroblastów i syntezę kolagenu przyczynia się do niekorzystnego remodelingu serca. Udział gal-3 w rozwoju i progresji HF potwierdzono w badaniach eksperymentalnych, a ostatnie badania kliniczne również wskazują na jej wartość rokowniczą, głównie w skurczowej HF. Biorąc pod uwagę patofizjologiczną rolę gal-3 należy przypuszczać, że szczególna wartość diagnostyczna i prognostyczna gal-3 może dotyczyć grupy chorych z HFpEF. Potencjalny udział w antagonizowaniu efektów działania gal-3 przypisuje się naturalnemu peptydowi ac-SDKP (N-acetylo-Ser-Asp-Lys-Pro). W badaniach eksperymentalnych wykazano, że ac-SDKP hamuje namnażanie sercowych fibroblastów i syntezę kolagenu oraz zmniejsza włóknienie mięśnia sercowego i ekspresję gal-3. Protekcyjny wpływ ac-SDKP potwierdzono w modelu doświadczalnym, w którym doosierdziowa infuzja gal-3 indukowała włóknienie miokardium i rozwój dysfunkcji LV. Przydatność

ac-SDKP jako potencjalnego markera w niewydolności serca wymaga weryfikacji w badaniach klinicznych.

Cel pracy: Celem pracy była: 1) ocena stężenia gal-3 w surowicy oraz jej endogennego antagonisty ac-SDKP w moczu u chorych z HFpEF; 2) ocena zależności pomiędzy stężeniem gal-3 w surowicy i ac-SDKP w moczu a upośledzoną tolerancją wysiłku oraz zaburzeniami czynności rozkurczowej i skurczowej lewej komory serca u chorych z HFpEF; 3) ocena wartości diagnostycznej galektyny-3 i ac-SDKP w HFpEF

Materiał i metoda: Badaniem objęto 142 chorych (113 kobiet i 29 mężczyzn) w wieku 60.0 ± 8.2 lata z HFpEF oraz 45 zdrowych osób dobranych pod względem płci i wieku stanowiących grupę kontrolną. U wszystkich osób uczestniczących w badaniu oznaczano: stężenie gal-3 w surowicy, stężenie ac-SDKP w moczu, stężenie BNP w osoczu oraz propeptydów prokolagenowych (PINP i PIIINP) w surowicy. Celem oceny tolerancji wysiłku u wszystkich badanych wykonano limitowany objawami maksymalny test spiroergometryczny, na podstawie którego określono szczytowe zużycie tlenu w ml/kg/min (peak VO₂), próg beztlenowy (AT) i wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla (VE/VCO₂) oraz maksymalne obciążenie w równoważnikach metabolicznych (METs). Ponadto u wszystkich badanych dwukrotnie wykonano badanie echokardiograficzne: w spoczynku oraz na szczycie wysiłku. Spoczynkowe badanie echokardiograficzne poza pomiarami podstawowych parametrów morfologii i funkcji serca obejmowało analizę odkształcenia miokardium LV w 3 kierunkach: podłużnym (GLS), okrężnym (GCS) i radialnym (GRS); ocenę parametrów ruchu skrętnego i przeciwskrętnego lewej komory oraz odkształcenia lewego przedsionka całkowitego (PALS) i w fazie skurczu przedsionka (PACS) za pomocą echokardiograficznej metody śledzenia markerów akustycznych. Do szacowania ciśnienia napełniania lewej komory (LVFP) zarówno w spoczynku jak i na szczycie wysiłku stosowano wskaźnik E/e' maksymalnej prędkości napływu mitralnego wczesnorozkurczowego (E) do średniej wartości prędkości wczesnorozkurczowej części bocznej i przegrodowej pierścienia mitralnego (e'). Wartość E/e' >13 stanowiła marker podwyższonego LVFP. Badanie echokardiograficzne na szczycie wysiłku obejmowało również ocenę rezerwy skurczowej LV za pomocą klasycznych parametrów kurczliwości oraz GLS.

Wyniki: W oparciu o przeprowadzone analizy stwierdzono podwyższone stężenie gal-3 w surowicy w podgrupie chorych z wysiłkowym (ex) E/e' >13 w porównaniu do podgrupy z ex E/e' <13 (1.35 vs 0.81 ng/ml; p= 0.0001) oraz grupy kontrolnej (1.35 vs 0.70 ng/ml; p=0.0001). Grupa chorych z najwyższym stężeniem gal-3 t.j. w zakresie 3 tercyla (T3) charakteryzowała się większym nasileniem zaburzeń diastolicznych na szczycie wysiłku, wyrażonych najwyższą wartością ex E/e' (18.4 vs 14,5; p=0.002 oraz 18.4 vs 13.5; p=0.0002 odpowiednio w stosunku do T2 i T1) oraz największym wzrostem estymowanego LVFP w stosunku do parametrów spoczynkowych w porównaniu do T2 i T1 ($\Delta E/e'$ odpowiednio 4.4 vs 2.0; p=0.006 oraz 4.4 vs 1.7; p=0.002). Większemu stopniowi zaawansowania

dysfunkcji rozkurczowej LV w poszczególnych tercylach gal-3 towarzyszyła niższa wysiłkowa rezerwa skurczowa mięśnia sercowego, wyrażona za pomocą Δ GLS (1.1 vs 3.0; $p=0.01$ [T3 vs T1] oraz 0.9 vs 3.0; $p=0.008$ [T2 vs T1]) oraz bardziej nasiloną niewydolność aerobowa, wyrażona peak VO₂ (13.7 vs 17.5; $p=0.002$ [T3 vs T1] oraz 13.7 vs 16.3; $p=0.03$ [T3 vs T2]) oraz METs (4.8 vs 7.1; $p=0.001$ [T3 vs T1] oraz 4.8 vs 6.2; $p=0.04$ [T3 vs T2]). Poszczególne tercyle gal-3 różniły się również stężeniem BNP w osoczu oraz stężeniem PIIINP w surowicy- stężeniu gal-3 w zakresie T1 towarzyszył jednocześnie najniższy poziom BNP (25.6 vs 51.4 pg/ml; $p=0.02$ [T1 vs T2] oraz 25.6 vs 52.6 pg/ml; $p=0.01$ [T1 vs T3]) oraz najniższy poziom PIIINP (3.4 vs 4.2 μ g/l; $p=0.02$ [T1 vs T2] oraz 3.4 vs 4.5 μ g/l; $p=0.01$ [T1 vs T3]). Stężenie gal-3 w surowicy istotnie korelowało z parametrami funkcji rozkurczowej LV: z estymowanym spoczynkowym i ex LVFP [odpowiednio E/e' ($r=0.29$; $p=0.0001$); ex E/e' ($r=0.30$; $p=0.0001$) oraz Δ E/e' ($r=0.24$; $p=0.003$)] oraz prędkością propagacji fali wczesnego napływu mitralnego ($r=-0.26$; $p=0.001$) oraz wielkością i odkształceniem lewego przedsionka (wskaźnikiem objętości lewego przedsionka LAVI [$r=0.17$; $p=0.03$]; PALS [$r=-0.26$; $p=0.001$] oraz PACS [$r=-0.19$; $p=0.01$]). Gal-3 wykazywała również istotną ujemną korelację z parametrami wydolności fizycznej: peak VO₂ ($r=-0.37$; $p=0.0001$); METs ($r=-0.22$; $p=0.003$); AT ($r=-0.18$; $p=0.01$) a także z eGFR ($r=-0.36$; $p=0.0001$), natomiast dodatnią korelację z wiekiem ($r=0.37$; $p=0.0001$); BMI ($r=0.15$; $p=0.04$) i BNP ($r=0.23$; $p=0.014$). Na podstawie modeli regresji wielokrotnej krokowej postępującej wykazano, że gal-3 była niezależnym determinanem wystąpienia niewydolności wysiłkowej, wyrażonej za pomocą peak VO₂ (współczynnik regresji dla gal-3 $\beta=-0.16$, $p=0.006$) i METs (współczynnik regresji dla gal-3 $\beta=-0.15$, $p=0.05$) oraz patologicznej odpowiedzi LVFP w trakcie wysiłku (współczynnik regresji dla gal-3 $\beta=-0.17$, $p=0.024$). Analiza z wykorzystaniem krzywych ROC wykazała wyższą wartość diagnostyczną gal-3 niż BNP oraz PIIINP w identyfikacji chorych z ex E/e' >13 (AUC odpowiednio 0.77 vs 0.64; $p=0.03$ [gal-3 vs BNP] oraz 0.77 vs 0.57; $p=0.0006$ [gal-3 vs PIIINP]). Stężenie ac-SDKP w moczu wykazywało wyraźny związek ze stosowaniem ACEI ($r=0.53$; $p<0.001$). Terapii ACEI w obydwu podgrupach HFpEF towarzyszyły wyższe stężenia ac-SDKP w moczu (odpowiednio 28.2 vs 3.0 nmol/mmol; $p=0.0001$ [ex E/e' >13 ACEI+ vs ACEI-] oraz 16.1 vs 2.2 nmol/mmol; $p=0.03$ [ex E/e' <13 ACEI+ vs ACEI-]) oraz wyższy współczynnik ac-SDKP/gal-3 (odpowiednio 19.7 vs 2.4; $p=0.0001$ [ex E/e' >13 ACEI+ vs ACEI-] oraz 17.9 vs 2.7; $p=0.03$ [ex E/e' <13 ACEI+ vs ACEI-]) w porównaniu do osób niestosujących ACEI, przy braku istotnych różnic w zakresie innych parametrów kinicznych. Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu ac-SDKP (odpowiednio 3.0 vs 3.2 nmol/mmol; $p=0.99$ [ex E/e' >13 ACEI- vs grupa kontrolna (GK)] oraz 2.2 vs 3.2 nmol/mmmol; $p=0.99$ [ex E/e' <13 ACEI- vs GK]) oraz wartości ac-SDKP/gal-3 (odpowiednio 2.4 vs 3.6; $p=0.61$ [ex E/e' >13 ACEI- vs GK] oraz 2.7 vs 3.6; $p=0.99$ [ex E/e' <13 ACEI- vs GK]) u chorych z HFpEF nieleczonych ACEI w stosunku do zdrowej populacji.

Wnioski: W HFpEF: 1) stężenie galektyny-3 w surowicy jest podwyższone u chorych charakteryzujących się wzrostem ciśnienia napełniania LV w odpowiedzi na obciążenie wysiłkiem

fizycznym; 2) nie występuje niedobór naturalnego antagonisty galektyny-3 – tetrapeptydu ac-SDKP; wyższe stężenia SDKP towarzyszą terapii inhibitorami enzymu konwertującego, co należy przypisywać bezpośredniemu mechanizmowi działania tej grupy leków; 3) istnieje zależność pomiędzy stężeniem galektyny-3 w surowicy a stopniem upośledzenia tolerancji wysiłku fizycznego: wyższym stężeniom galektyny-3 odpowiada większy stopień ograniczenia wydolności wysiłkowej; 4) istnieje zależność pomiędzy stężeniem galektyny-3 w surowicy a zaburzeniami funkcji serca w spoczynku i w trakcie wysiłku, w szczególności indukowanym wysiłkiem wzrostem wskaźnika E/e' odzwierciedlającym podwyższenie ciśnienia napełniania i niższym wysiłkowym odkształceniem lewej komory w kierunku podłużnym; 5) obecność galektyny-3 wśród niezależnych czynników determinujących wystąpienie niewydolności aerobowej oraz podwyższonego ciśnienia napełniania lewej komory w trakcie wysiłku może wskazywać na istotną rolę włóknienia miokardium w patofizjologii schorzenia; 6) galektyna-3 cechuje się wyższą wartością predykcyjną w stosunku do BNP oraz PIIINP w identyfikacji chorych z patologiczną odpowiedzią ciśnienia napełniania LV na obciążenie wysiłkiem fizycznym.