

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL
DAVILA” BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

*Impactul prognostic al biomarkerilor
cardiaci la pacienții cu insuficiență cardiacă
și disfuncție renală asociată*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. EMERIT. DR. DAN ANDREI-GHEORGHE

Student-doctorand:

ANCA BREHA

2025

CUPRINS

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE ÎN CADRUL STUDIILOR

DOCTORALE	3
1. Introducere.....	4
2. Stadiul actual al cunoașterii.....	6
2.1. Interacțiunea patofiziologică între insuficiența cardiacă și boala renală cronică.....	6
2.2. Mecanisme fiziopatologice și implicarea biomarkerilor.....	7
2.3. Importanța prognostică a NT-proBNP și troponinei.....	7
2.4. Rolul disfuncției renale în modificarea valorilor biomarkerilor.....	8
3. Ipoteza și obiectivele cercetării.....	9
4. Materiale și metode.....	10
4.1. Designul studiului.....	10
4.2. Populația de studiu și criterii de includere/excludere.....	10
4.3. Parametrii evaluați și metode de analiză.....	10
4.4. Analiza statistică utilizată.....	10
5. Rezultatele.....	12
5.1. Caracteristica populației studiate.....	12
5.2. Corelația între biomarkeri și severitatea disfuncției renale.....	12
5.3. Valorile prag pentru NT-proBNP și troponină în diferite stadii de afectare renală..	12
5.4. Analiza de supraviețuire – modele prognostice.....	13
5.5. Analiza multivariată și independența predictivă.....	13
6. Discuții.....	15
6.1. Interpretarea principalelor descoperiri.....	15
6.2. Compararea cu alte studii relevante.....	15
6.3. Implicații clinice și aplicabilitate în practică.....	16
7. Limitări ale studiului.....	20
8. Concluzii și contribuții proprii	21
9. Bibliografie.....	23
10. Anexe.....	40

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE ÎN CADRUL STUDIILOR DOCTORALE

LISTA LUCRĂRILOR

1. **Anca Breha**^{1,2}, Caterina Delcea^{1,2}, Andreea Cristina Ivanescu^{1,2}, Gheorghe Andrei Dan^{1,2,3} The Prognostic Value of Troponin Levels Adjusted for Renal Function in Heart Failure - A Systematic Review Romanian Journal of Internal Medicine 2025 (Capitolul 6- subcapitol 6.2 pag.15)
2. **Anca Breha**^{1,2}, Caterina Delcea^{1,2}, Andreea Cristina Ivanescu^{1,2}, Gheorghe Andrei Dan^{1,2,3} NT-proBNP as an Independent Predictor of Long-term All-cause Mortality in Heart Failure across the eGFR spectrum Journal of Internal Medicine 2025 (Capitolul 6-subcapitolele 6.1,6.2,6.3 pag.15-17, Capitolul 8 pag.21)

1.INTRODUCERE

Insuficiența cardiacă și boala renală cronică reprezintă două condiții patologice extrem de frecvente, cu impact major asupra sănătății publice la nivel mondial, european și național. Coexistența lor indică o interacțiune patofiziologică complexă, care agravează prognosticul pacienților, necesitând o abordare clinică multidisciplinară și personalizată. În ultimii ani, importanța identificării și utilizării biomarkerilor în diagnosticul și prognosticul acestor boli a crescut considerabil, însă integrarea lor în practica clinică rămâne încă o provocare.

IC, recunoscută ca una dintre principalele cauze de mortalitate globală, evoluează în contextul unor mecanisme patofiziologice comune cu BRC, precum disfuncția endotelială, activarea sistemului neuro-hormonale și inflamația. Rolul renal în homeostazia electrolitică și în reglarea tensiunii arteriale, precum și fluxul sanguin renal susțin conexiunea strânsă dintre aceste organe. Astfel, disfuncția renală nu doar agravează IC, ci poate avea și un rol cauzal în progresia acesteia, fiind asociată cu un răspuns diminuat la tratament și cu creșterea riscului de mortalitate.

În contextul acestor interdependențe, biomarkerii cardiaci precum NT-proBNP și troponinele sunt esențiali pentru evaluarea prognosticului, însă interpretarea valorilor lor este complicată de influența afectării renale asupra clearance-ului și secreției acestor peptide. Studiile recente sugerează că măsurarea acestor biomarkeri, combinate cu parametrii clinici și evaluarea severității disfuncției renale, pot avea un rol important în stratificarea riscului la pacienții cu aceste boli. Cu toate acestea, există încă incertitudini asupra valorilor prag pentru diverse grade de disfuncție renală și asupra impactului lor în prognosticul pe termen lung.

Această teză a fost motivată de dificultățile frecvente întâmpinate în practica clinică în evaluarea pacienților cu IC și BRC concomitentă. Adesea, acești pacienți prezintă simptome atipice, rezultatele testelor de laborator sunt dificil de interpretat, iar prognosticul este incert. Stabilirea diagnosticului pozitiv, evaluarea corectă a riscului și adaptarea tratamentului sunt aspecte dificile, din cauza interacțiunilor complexe dintre cele două afecțiuni și a limitărilor metodelor de evaluare disponibile.

Această teză își propune să contribuie la cunoștințele existente prin evaluarea impactului prognostic al hs-TnT și NT-proBNP într-o cohortă specifică de pacienți cu IC, urmărind să determine valoarea pragmatică a combinării acestor biomarkeri în predicția mortalității. Studiul va evidenția diferențele în performanța predictivă în funcție de severitatea disfuncției renale (evaluată prin eGFR) și va stabili valori de prag specifice pentru diverse grade de

afectare renală. Mai mult, analiza va adopta o abordare inovatoare, analizând separat pacienții din grupuri distincte de eGFR, identificând astfel parametri independenți diferiți pentru cei cu funcție renală progresiv mai afectată. Prin această abordare, teza își propune să ofere o înțelegere mai nuanțată a rolului biomarkerilor în stratificarea riscului și managementul pacienților cu IC și BRC, cu scopul de a îmbunătăți rezultatele clinice pe termen lung.

În cadrul studiului retrospectiv, se urmărește evidențierea diferențelor în performanța predictivă în funcție de severitatea disfuncției renale, evaluată prin eGFR, și stabilirea valorilor de prag relevante pentru diversele grade de afectare renală.

Această cercetare se înscrie în preocupările internaționale și naționale privind îmbunătățirea prognosticului în insuficiența cardiacă, contribuind la o înțelegere mai aprofundată a rolului biomarkerilor în contextul patologiei cardiorenale. Prin abordarea interdisciplinară, în care se combină cardiologia, nefrologia și biologia moleculară, aceasta deschide perspective pentru strategie personalizată de evaluare și tratament, în vederea reducerii mortalității și complicațiilor.

Rezultatele obținute vor oferi un suport clinic pentru ajustarea pragurilor de diagnostic și prognostic, precum și pentru dezvoltarea unor modele de risc integrate, care să poată fi implementate în practica curentă, facilitând un management mai precis al pacienților cu insuficiență cardiacă și disfuncție renală. În același timp, se recunoaște necesitatea unor cercetări viitoare privind validarea și extinderea acestor rezultate în populații mai largi și în studiile prospective.

2. Stadiul actual al cunoașterii

2.1. Interacțiunea patofiziologică între insuficiența cardiacă și boala renală cronică

Insuficiența cardiacă (IC) și boala renală cronică (BRC) sunt două condiții patologice extrem de frecvente care au un impact semnificativ asupra sănătății publice. Coexistența lor indică o interdependență patofiziologică complexă, care agravează prognosticul pacienților și necesită o abordare multidisciplinară și personalizată în managementul terapeutic. [2].

Insuficiența cardiacă, conform Ghidului European din 2021, este un sindrom clinic caracterizat prin simptome precum dificultăți de respirație, edeme periferice și oboseală la efort, cauzate de o anomalie structurală sau funcțională a inimii, generând creșterea presiunilor intracardiace și/sau debit inadecvat. Aceasta poate fi de natură acută sau cronică, fiind clasificat în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng : redusă ($\leq 40\%$), moderat redusă (41-49%) sau păstrată ($\geq 50\%$). Etiologia este diversă, incluzând disfuncție miocardică, patologii valvulare, aritmii sau alte anomalii. La nivel epidemiologic, IC reprezintă o cauză majoră de spitalizări și mortalitate, iar tendințele recente evidențiază o creștere a cazurilor în rândul tinerilor, cu o reducere a mortalității, dar și o creștere a spitalizărilor[3],[5]. Insuficiența cardiacă este clasificată insuficiența cardiacă cronică și insuficiența cardiacă acută [4]

Boala Renală Cronică (BRC) este definită conform Ghidului de Practică Clinică KDIGO 2024 pentru Evaluarea și Managementul Bolii Cronice de Rinichi, ca o deteriorare progresivă a funcției renale pe o perioadă de trei luni sau mai mult, caracterizată prin anomalii în structura sau funcția rinichilor, cu implicații asupra sănătății[9]. Clasificarea în cinci stadii, bazată pe eGFR, permite evaluarea severității; de la stadiul normal (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m²) până la insuficiența renală finală (eGFR < 15 ml/min/1,73m²). Boala renală cronică, în special în stadiile avansate, accentuează riscul cardiovascular, contribuind semnificativ la numărul global de decese, ocupând poziții din ce în ce mai înalte în statisticile mortalității mondiale. Leziunile renale sunt cauzate de factori precum hipertensiunea, hiperfiltrarea și leziuni glomerulare, având impact atât asupra bolilor cardiovasculare, cât și asupra mortalității generale.

Interdependența cardiorenală se reflectă, de asemenea, în mortalitatea cardiovasculară (CV) ridicată a pacienților cu boală renală în stadiu terminal, care ajunge la 50% din cazuri, o incidență semnificativ mai mare comparativ cu populația generală [13]. La pacienții cu vârste între 25 și 34 de ani, ratele de fatalitate cardiovasculară sunt de 500 de ori mai mari

decât în cazul persoanelor de aceeași vârstă cu funcție renală normală [13]. În plus, cei mai mulți pacienți cu boală renală cronică în stadiul 3 până la 4 ($\text{GFR} < 60 \text{ mL/min pe } 1,73 \text{ m}^2$) mor din cauze cardiovasculare mai degrabă decât progresează la boală renală stadiul final [13].

2.2. Mecanisme fiziopatologice și implicarea biomarkerilor

Insuficiența cardiacă și boală renală cronică au mecanisme patofiziologice similare, cum ar fi disfuncția endotelială, activarea neuro-hormonală simpatică, inflamația și stresul oxidativ. Rolul vital al rinichilor în homeostazia electroliților și proteinelor, precum și în reglarea tensiunii arteriale, necesită o rată mare de perfuzie (20–25% din debitul cardiac), proporțional mai mare decât în cazul altor organe. Acest flux sanguin substanțial susține funcția a aproximativ un milion de nefroni.[14] Inima și rinichii comunică prin multiple căi de reglare, inclusiv sistemul renină-angiotensină-aldosteron, Sistemul nervos simpatic, hormonul antidiuretic, endotelina și peptidele natriuretice. În insuficiența cardiacă, hipoperfuzia renală activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și sistemul nervos simpatic, generând vasoconstricție, reținere de sodiu și lichide, contribuind la suprasarcina de volum, hipertensiune interstițială renală și exacerbare a disfuncției cardiace și renale, într-un cerc vicios care deteriorează starea pacientului[4]. Deși reținerea de sodiu în IC nu este cauzată primar de rinichi, aceasta rezultă din funcția renală compromisă, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și sistemului nervos simpatic, precum și diminuarea răspunsului peptidei natriuretice. În plus, boală renală cronică accelerează procesul de ateroscleroză, boala miocardică, valvulopatiile și crește incidența aritmiilor cardiace. Anemia este frecvent întâlnită atât în insuficiența cardiacă, cât și în boală renală cronică, fiind cauzată de reducerea producției de eritropoietină, insuficientă în activarea inflamatorie, și de creșterea citokinelor, care stimulează hepcidina hepatică și reduc absorbția și mobilizarea fierului, agravând astfel anemiile și potențialele complicații cardiovasculare[15], [16], [17],[18].

2.3. Importanța prognostică a NT-proBNP și troponinei

Ghidurile europene (ESC) și americane (AHA) recomandă măsurarea peptidelor natriuretice pentru excluderea și diagnosticarea IC, însă interpretarea rezultatelor trebuie ajustată în funcție de condiții precum fibrilația atrială, obezitatea, vârsta și boala cronică de rinichi, acestea influențând nivelul plasmatic de NT-proBNP. Pe măsură ce funcția renală se reduce, nivelurile de NT-proBNP cresc exponențial, fiind influențate atât de scăderea clearance-ului

renal, cât și de secreția suplimentară datorată presarcinii și postsarcinii[25] [26],[27], [28], [29]. Dovezile recente arată că nivelurile crescute de NT-proBNP sunt asociate cu progresia IC, mortalitatea cardiovasculară și rezultatele adverse generale, indiferent de stadiul de afectare renală, deși pragurile de valabilitate necesită ajustare pentru a reflecta severitatea disfuncției renale. La pacienții cu $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$, nivelurile pot atinge valori extrem de ridicate (până la 11.215 pg/ml), needa a raționa interpretările clinice.[34],[35].

Troponina T de înaltă sensibilitate (hs-TnT) reprezintă un biomarker valoros pentru prognosticul pacienților cu IC, mai ales în contextul afectării renale, deoarece valorile crescute pot indica leziuni subclinice sau activări inflamatorii, chiar fără leziuni miocardice evidente. Valorile crescute ale troponinei sunt asociate cu severitatea disfuncției ventriculare, supraviețuirea redusă și riscul crescut de deces sau re-internare. Monitorizarea dinamică și ajustarea pragurilor pentru impactul funcției relative a rinichilor sunt esențiale pentru o interpretare precisă.

2.4. Rolul disfuncției renale în modificarea valorilor biomarkerilor

Studiile recente evidențiază că nivelurile crescute de troponină T (cTnT) și troponină I (cTnI) se corelează cu severitatea și riscul de progresie în insuficiența cardiacă, inclusiv la pacienții cu boală cronică de rinichi . La pacienții aflați în dializă, creșterea troponinei T are o valoare prognostică importantă, fiind asociată cu riscul de congestie și mortalitate, dar relația exactă cu funcția renală și leziunile miocardice rămâne controversată și necesită studii suplimentare. În plus, aceste biomarkeri pot prezice independent progresia către stadiile avansate de boală renală cronică, indicând o legătură între afectarea cardiacă și deteriorarea renală.

Deși concentrațiile de BNP și NT-proBNP cresc pe măsură ce severitatea disfuncției renale avansează, variabilitatea biologică și influențele non-cardiace dificultează interpretarea lor, mai ales în stadiile avansate. Autorii recomandă monitorizarea serială a acestor biomarkeri pentru o evaluare mai precisă, ajustată în funcție de funcția renală, pentru a evita supradiagnosticarea și pentru a îmbunătăți managementul acestor pacienți [98],[99],[100],[53].

3. Ipoteza și obiectivele cercetării

3.1 Ipoteza

Scopul acestei lucrări este de a evalua impactul prognostic al troponinei și al NTproBNP la pacienții cu insuficiență cardiacă și disfuncție renală asociată.

3.2 Obiectivele cercetării

Evaluarea valorii prognostice a nivelurilor de troponină cardiacă de înaltă sensibilitate (hs-TnT) și NT-proBNP măsurate la internare pentru predicția mortalității de toate cauzele la pacienții cu insuficiență cardiacă și disfuncție renală.

Compararea valorii predictive a combinației dintre hs-TnT și NT-proBNP cu cea a biomarkerilor individuali și a variabilelor clinice tradiționale (ex: clasa NYHA, fracția de ejeție, scoruri de risc) în predicția mortalității de orice cauză.

Analizarea impactului severității disfuncției renale (evaluată prin eGFR) asupra asocierii dintre nivelurile biomarkerilor (hs- și NT-proBNP) măsurate la internare și prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă.

Valoare cut off pentru diversele grade de afectare renală

4. Materiale și metode

4.1. Designul studiului

Studiul prezent este unul observațional, retrospectiv de tip cohortă. Protocolul de studiu este conform cu principiile etice ale Declarației de la Helsinki și a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Clinic Colentina.

4.2. Populația de studiu și criteriile de includere/excludere

Pacienții adulți cu vârsta de 18 ani sau mai mare, cu insuficiență cardiacă, internați consecutiv în departamentul nostru între iunie 2018 și martie 2020, au fost înrolați în cohorta VIVA-HF (surVIVAI in Heart Failure) și au fost luați în considerare pentru includere. Mortalitatea în spital, re-internările aceluiși pacient și graviditatea au fost criterii de excludere. Au fost incluși toți pacienții cu niveluri de NT-proBNP și creatinină măsurate în primele 24 de ore de la internare și cu o evaluare ecocardiografică în timpul spitalizării index.

4.3. Parametrii evaluați și metode de analiză

Pentru fiecare pacient, au fost colectate date demografice, comorbidități, constatări clinice, rezultate de laborator (incluzând NT-proBNP, creatinina, troponina, profil lipidic și alte parametri), parametri ecocardiografici și istoric medicamentos. S-au documentat vârsta, sexul, clasa NYHA, hipertensiune, boală coronariană, diabet, obezitate, accidente vasculare, anemie, boli pulmonare, hepatice, tiroidiene, sindromuri coronariene și alte patologii. În timpul spitalizării s-au măsurat parametri vitali și semne clinice precum edemele, ralurile pulmonare și distensia venelor jugulare. Rezultatele laboratorice au inclus, pe lângă NT-proBNP și creatinină, acid uric, uree, testele hepatice, electroliții, HbA1c, hemoleucograma și testele funcției tiroidiene. Evaluarea ecocardiografică a vizat dimensiuni ale camerelor, FEVS, funcție diastolică, valvulopatii și mișcarea pereților ventriculului. S-au colectat, de asemenea, informații despre tratamentul farmacologic (IECA, beta-blocante, diuretice, anticoagulante etc.) și s-a calculat eGFR cu formula CKD

4.4. Analiza statistică utilizată

Analizele statistice au fost realizate cu ajutorul software-urilor Epi Info 7.2.6.0, SPSS30.0.0.0 și MedCalc23.2.1. S-au calculat statistici descriptive pentru caracteristicile demografice și clinice ale populației studiate. Variabilele continue cu distribuție gaussiană au fost exprimate ca medie $\pm$ deviație standard și evaluate cu testul corespunzător. Cele cu distribuție non-gaussiană au fost prezentate ca mediană și interval interquartilic, fiind

evaluate cu testul Kruskal-Wallis. Relațiile dintre variabilele calitative au fost verificate prin testul Chi-square, folosind corecția Yates acolo unde a fost necesar. Rapoartele de risc au fost calculate pentru grupurile cu minimum 50 de pacienți, respectiv raporturile de cote pentru cele cu număr mai mic. Performanța predictorilor în prognostic a fost analizată prin curbele ROC și puncte de cutoff, utilizând indexul Youden. Analiza de supraviețuire a fost efectuată cu metoda Kaplan-Meier, iar modelul Cox proporțional a fost aplicat pentru determinarea impactului predictorilor semnificativi, selectați prin abordare condițională. Valorile NT-proBNP au fost transformate logaritmice în baza 10 pentru analiza multivariabilă, fiind incluse atât ca variabilă continuă, cât și ca variabilă dihotomică, pe baza valorilor cutoff stabilite anterior. Semnificația statistică a fost considerată la $p < 0,05$.

5. Rezultatele

5.1. Caracteristica populației studiate

Cohorta VIVA-HF a inclus 716 pacienți cu insuficiență cardiacă, cu vârsta medie de 71 ± 10 ani, dintre care 49% erau bărbați. Majoritatea prezentau insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (58.65%), iar 68,1% erau în Clasa NYHA II. Funcția renală, evaluată prin creatinină și eGFR, indică o populație în general cu insuficiență moderată, media eGFR fiind de 69.6 ml/min/1,73m². Prevalența comorbidităților era ridicată: hipertensiune arterială (86.7%), diabet (34.9%), dislipidemie (76.8%), fibrilație atrială (58.5%) și boli cardiovasculare în antecedente. Parametrii ecocardiografici relevă o fracție de ejeție medie de 46.5%, cu variații în funcție de severitatea disfuncției renale

5.2. Corelația între biomarkeri și severitatea disfuncției renale

Nivelurile de NT-proBNP cresc semnificativ odată cu scăderea funcției renale, fiind corelate cu eGFR. Troponina T de înaltă sensibilitate (hs-TnT) are, de asemenea, o distribuție crescândă în stadii avansate ale boală renală cronică, însă cu variație substanțială între sexe și stadii, fiind influențată de reducerea clearance-ului renal. Valorile crescute ale ambilor biomarkeri indică o progresie mai rapidă a bolii, fiind asociate cu o incidență mai mare a complicațiilor și mortalității.

5.3. Valorile prag pentru NT-proBNP și troponină în diferite stadii de afectare renală

Analiza ROC arată că pragurile pentru predicția riscului de mortalitate sunt: >1837 pg/ml pentru eGFR peste 60 ml/min, >1413 pg/ml pentru eGFR 30-60 ml/min și >6415 pg/ml pentru eGFR <30 ml/min/1,73m². În grupurile cu afectare renală severă, pragurile sunt semnificativ mai mari, iar acuratețea de predicție crește. Nivelurile de troponină T de peste 48,94 pg/ml sunt asociate cu o prognostic mai nefavorabil, în special în stadiile avansate de boală renală cronică, și corelează cu severitatea cazurilor.

Analiza ROC și valorile cut-off ale NT-proBNP în întreg spectrul eGFR.			
eGFR	AUC (95%CI)	Valoarea Cut-off Sensitivitate, specificitate	p value
Tot lotul	0.726 0.692 – 0.759	> 1991 55.78%, 78.91%	< 0.001
> 60	0.684 0.640 – 0.726	> 1837 50.4%, 80.1%	< 0.001
30 – 60 ml/min	0.717	> 1413	< 0.001

	0.651 – 0.777	74.73%, 58.82%	
< 30 ml/min	0.850 0.686 – 0.949	> 6415 58.33%, 100%	< 0.001

Analiza ROC și valorile cut-off ale troponina în întreg spectrul eGFR			
eGFR	AUC (95%CI)	Valoarea Cut-off Sensitivitate, specificitate	p value
Tot lotul	0.646(0.559-0.726)	>12,78pg/ml	0.0032
> 60 ml/min/1.73m²	0.622(0.515-0.72)	>12.78pg/ml	0.04
< 60 ml/min/1.73m²	0.78(0.625-0.893)	>48.94pg/ml	0.001

Tabel 5.3 analiza ROC și valorile cut-off NTproBNP respective troponină în întreg spectrul eGFR

5.4. Analiza de supraviețuire – modele prognostice

Analiza Kaplan-Meier evidențiază o corelație între scăderea eGFR și reducerea duratei de supraviețuire ($p < 0,001$). La pacienții cu eGFR > 60 ml/min, valorile troponinei $> 12,78$ pg/ml sunt asociate cu o supraviețuire semnificativ mai scurtă ($p = 0,026$), iar la cei cu afectare severă (> 60 ml/min și $> 48,94$ pg/ml), diferențele sunt semnificative ($p < 0,001$). Utilizând valorile cut-off ale NT-proBNP stabilite anterior, scăderea progresivă a eGFR a fost asociată cu o durată de supraviețuire mai scăzută, diminuându-se semnificativ între subgrupurile de funcție renală

	Cut off Troponina hs	supraviețuitori	decedati	Chi square	Logrank p
>60ml/min	>12,78pg/ml	74.64±3.56	58.71±3.688	4.973	0.026
<60ml/min	>48.94pg/ml	71.9±3.83	25.6±9.41	21.62	<0.001

	NTproBNP	Supraviețuitori	Decedați	Chi square	Logrank p value
> 60	> 1837	71.46 ± 1.22	50.92 ± 2.85	55.47	< 0.001
30 – 60 ml/min	> 1413	69.81 ± 2.16	46.21 ± 2.96	29.69	< 0.001
< 30 ml/min	> 6415	46.45 ± 5.53	20.57 ± 6.39	8.99	0.003

Tabel 5.4 Analiza de supraviețuire Kaplan-Meier.

5.5. Analiza multivariată și independența predictivă

Modelul Cox identifică factori independenți de risc pentru mortalitate: sexul masculin, clasa NYHA III/IV, nivelul hemoglobinei, nivelul NT-proBNP și PAPs, în funcție de

severitatea bolii renale cronice. În special, NT-proBNP trecut ca variabilă continuă a arătat independența sa ca predictor, depășind FEVS și vârsta, în special la pacienții cu eGFR <30 ml/min.

6. Discuții

6.1. Interpretarea principalelor descoperiri

Analiza acestei cohorte de pacienți internați cu insuficiență cardiacă (IC), cu sau fără afectare renală, a arătat că valorile NT-proBNP cresc odată cu scăderea eGFR, însă rămân un predictor independent al mortalității pe termen lung, de toate cauzele, în întregul spectru de afectare renală. Pragurile de referință pentru predicție au fost ajustate în funcție de gradul de deteriorare renală, cu niveluri mai mari în cazul pacienților cu disfuncție renală avansată. O creștere abruptă a punctului de cut-off a fost observată la pacienții cu eGFR < 30 ml/min, unde valoarea de cut-off pentru predicția mortalității a fost de 6415 pg/ml[131]. Mai mult, pe măsură ce eGFR-ul scade, numărul parametrilor clinici sau non-clinici care se mențin ca fiind independent asociați cu rezultatul devine din ce în ce mai redus[131].

6.2. Compararea cu alte studii relevante

Rezultatele noastre sunt în concordanță cu datele anterioare, care confirmă creșterea valorilor peptidelor natriuretice în stadiile progresiv mai avansate ale disfuncției renale. În mod similar, nivelurile de troponină, care reflectă leziunea miocardică și sarcina de comorbidități ce pot duce la leziuni cardiace, au fost demonstrate a fi predictori independenți ai supraviețuirii și re-internărilor la pacienții cu insuficiență cardiacă și boală renală, în recente recenzii sistematice [1].

Concentrațiile de NT-proBNP s-au demonstrat a fi corelate invers cu eGFR în rândul pacienților cu afectare renală. Într-o cohortă de 177 de pacienți non-diabetici cu boală renală cronică ușoară până la moderată, nivelurile de NT-proBNP au crescut proporțional cu scăderea eGFR, iar valoarea prag de 213 ng/L a fost predictivă pentru progresia BRC[132]. De asemenea, niveluri mediane mai ridicate ale NT-proBNP au fost raportate de Fandini și colab. la pacienți cu CKD comparativ cu cei fără, respectiv 238,5 pg/ml versus 44,0 pg/ml ($p < 0,001$) [133]. O analiză a cohortelor CRIC și SPRINT, care includeau pacienți fără diagnostic anterior de insuficiență cardiacă, a evidențiat că valorile percentilului 95 al NT-proBNP au crescut de la 682 pg/ml în cazul subiecților cu eGFR între 45-59 ml/min/1,73m², la 1130 pg/ml pentru cei cu eGFR între 30-44 ml/min/1,73m², până la 2523 pg/ml în cazul pacienților cu eGFR < 30 ml/min/1,73m² [134].

Această creștere constantă a valorilor NT-proBNP poate fi parțial atribuită incapacității funcției renale de a elimina aceste peptide din circulație, ceea ce intensifică fiabilitatea sa

ca marker prognostic. Mai mult, pentru pacienții cu boală cardiovasculară și $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, pragul optim pentru predicția mortalității totale și a evenimentelor cardiovasculare majore a fost stabilit la valori mult mai ridicate, de 5809,0 pg/ml, comparativ cu 258,6 pg/ml în cazul celor cu $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ [70].

În concordanță cu constatările noastre, o altă recenzie sistematică și meta-analiză care a analizat utilitatea clinică a NT-proBNP pentru insuficiența cardiacă acută decompensată a demonstrat că acest biomarker păstrează valoarea sa diagnostică și prognostică în cazul pacienților cu disfuncție renală, prezentând valori mai ridicate decât populația normală [62]. Într-o cohortă de 341 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, valorile prag pentru NT-proBNP în predicția evenimentelor cardiace sau a spitalizărilor datorate agravării insuficienței cardiace au fost de $\geq 1474 \text{ pg/ml}$ pentru cei cu $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$ [135], similar cu pragul identificat în eșantionul nostru pentru mortalitatea de toate cauzele în pacienții cu același GFR. La pacienți chinezi cu boală coronariană urmăriți timp de 417 zile pentru mortalitatea de toate cauzele, s-au constatat praguri diferite pentru cei cu și fără BRC [136]. În această cohortă, pentru cei cu $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, NT-proBNP $> 370 \text{ pg/ml}$ reprezenta pragul pentru prognostic mai prost, în timp ce pentru cei cu $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, limita a fost mult mai ridicată, cu un NT-proBNP $> 2584 \text{ pg/ml}$ [72]. Confirmând rezultatele noastre pentru pacienții cu $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ [131], Horii și colab. au găsit că NT-proBNP $> 5809 \text{ pg/ml}$ era asociat semnificativ cu mortalitatea de toate cauzele [70].

6.3. Implicații clinice și aplicabilitate în practică

Susținem utilizarea clinică a NT-proBNP ca predictor al mortalității pe termen lung, de toate cauzele, la pacienții cu insuficiență cardiacă și BRC, având în vedere că acest biomarker și-a menținut valoarea sa prognostică în toate subgrupurile de eGFR[131].

Predicția mortalității multivariată în funcție de subgrupurile de eGFR
Acest studiu a confirmat faptul că NT-proBNP, un marker principal al disfuncției miocardice și al gradului de afectare renală, și PAPs, un indicator al disfuncției cardiace drepte și al hipertensiunii pulmonare (HP), au fost cei doi predictori independenți permanenți ai mortalității pe termen lung, de toate cauzele, în toate subgrupurile de eGFR[131]. Datele anterioare au arătat că, la pacienții cu BRC, incidența hipertensiunii pulmonare (HP) este determinată de vârstă, anemia, scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) și hipertrofia ventriculară stângă [137]. În concordanță cu rezultatele noastre, creșterea PAPs

și prezența HP au fost anterior asociate independent cu un risc mai mare de deces la pacienții cu BRC[137], precum și în rândul pacienților în stadiu terminal renal [138], consolidând rolul hipertensiunii pulmonare ca un factor de risc crucial pentru mortalitate în această populație de pacienți.

O multitudine de biomarkeri noi au fost evaluați cu scopul de a îmbunătăți prognosticul insuficienței cardiace (IC) [139], [140], [141], [142], împreună cu modele multiparametrice de risc care urmăresc creșterea acurateței predictivelor [143], [144]. Într-o comparație recentă, scorul BCN-Bio-HF, care include valorile NT-proBNP, alături de funcția renală, variabile clinice și alți parametri de laborator, a demonstrat cea mai bună performanță analitică în comparație cu alte scoruri prognostice, evidențiind valoarea prognostică a biomarkerului [145].

O abordare nouă a studiului nostru este analizarea distinctă pentru pacienții din grupuri separate de eGFR, evidențiind parametri independenți diferiți pentru cei cu funcție renală progresiv mai slabă. Rezultatele noastre subliniază importanța severității insuficienței cardiace, atât a disfuncției ventriculului stâng, cât și a celui drept, alături de severitatea disfuncției renale, pentru pacienții cu $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Pentru acești pacienți, alți predictorii frecvent utilizați și-au pierdut valoarea prognostică independentă. De exemplu, la pacienții cu $eGFR > 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ sau între $30\text{-}60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, nivelurile de hemoglobină au fost asociate independent cu mortalitatea, conform altor studii anterioare [96], în timp ce la pacienții cu $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, această corelație nu s-a mai menținut în analiza multivariată[131]. Triada insuficiență cardiacă, boală renală cronică (BRC) și anemia este cunoscută pentru impactul semnificativ asupra prognosticului de supraviețuire [146]; însă, am putea argumenta că rolul predictiv al acesteia este mai puțin fiabil în stadiile avansate de boală cardiacă și renală, unde cele două patologii devin principalele determinante ale riscului de mortalitate. Rezultate concordante au fost raportate și pentru pacienții cu sindrom cardio-renal acut, în care funcția renală la internare reprezintă un predictor esențial al prognosticului [147].

Nivelurile de troponină reprezintă predictorii independenți puternici ai mortalității cardiovasculare și de toate cauzele la pacienții cu insuficiență cardiacă, după ajustarea pentru funcția renală. Notabil, disfuncția renală modifică valoarea prognostică a troponinei, fiind cel mai mare risc observat în rândul pacienților care prezintă atât niveluri ridicate de troponină, cât și deteriorare a funcției renale. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică,

valorile crescute ale troponinei T de înaltă sensibilitate sunt deosebit de relevante ca markeri independenți pentru mortalitatea de toate cauzele, indiferent de indicele funcției renale [104], [105], [117][106], [109][148][119], [149][26], [60][116].

Un lucru crucial al acestei analize este asocierea puternică dintre valorile ridicate ale hs-cTnT și mortalitatea de toate cauzele; Jungbauer și colab. au raportat că pacienții din cel mai înalt quartil avut un hazard ratio (HR) de 2,6 pentru mortalitate, după ajustarea pentru funcția renală, demonstrând importanța troponinei ca marker prognostic în managementul insuficienței cardiace [117].

De asemenea, înțelegerea relației dintre funcția cardiacă și cea renală este esențială, deoarece valorile ridicate ale troponinei indică adesea leziuni miocardice, dar reflectă și deteriorarea funcției renale. De exemplu, Tentzeris et al. au demonstrat că valorile crescute ale hs-cTnT sunt corelate cu insuficiența renală, subliniind necesitatea unei evaluări complete atât a inimii, cât și a rinichilor[116].

Rezultatele noastre coroborează aceste observații și extind aceste cunoștințe: analiza supraviețuirii în subgrupul de pacienți cu insuficiență cardiacă și determinarea valorii troponinei T înalt sensibile (hs-Tn) la internare a evidențiat diferențe clinico-biologice semnificative între pacienții care au supraviețuit și cei decedați, consolidând ideea că nivelurile troponinei sunt un predictor important al prognosticului pe termen lung în această populație vulnerabilă.

Valorile peste pragul de 12,78 pg/ml (prag recomandat de studii anterioare) sunt asociate cu o rată mai mare a mortalității, în special la pacienții cu funcție renală afectată (eGFR sub 60 ml/min/1,73m²). În cohorta noastră, pacienții cu troponină peste 12,78 pg/ml au avut o vârstă medie mai mare față de cei cu valorile sub prag, însă diferența nu a fost statistic semnificativă (p=0,13), ceea ce sugerează că nivelul de troponină suplimentar față de vârstă sau alte variabile clinice poate avea o valoare prognostică independentă.

De asemenea, caracteristicile clinice și de laborator arată că pacienții decedați prezintă, în medie, un nivel mai ridicat de leucocite și neutrofile, indicând posibil o stare inflamatorie mai accentuată sau o reacție imună mai intensă, factori recunoscuți ca având impact negativ asupra prognosticului în insuficiența cardiacă acută și cronică. Similar, valorile de troponină peste pragul de 12,78 pg/ml s-au corelat cu o scădere semnificativă a funcției ventriculului stâng, ceea ce indică deteriorarea severă a funcției miocardice.

Semnificativ, în analiza Kaplan-Meier, diferențele în pattern-urile de supraviețuire au fost înregistrate pentru ambele subgrupuri: la pacienții cu eGFR > 60 ml/min/1.73m², valoarea troponinei peste 12,78 pg/ml a fost asociată cu o reducere semnificativă a supraviețuirii ($p=0,026$), în timp ce la cei cu eGFR < 60 ml/min/1.73m², acest prag de 48,94 pg/ml a evidențiat o diferență foarte semnificativă între grupuri ($p<0,001$).

7.Limitări ale studiului

Printre limitările principale se numără natura retrospectivă și observațională a studiului, care limitează evaluarea cauzalităților și poate introduce biasuri de selecție. Dimensiunea relativ mică a subgrupurilor cu funcție renală severă (eGFR <30 ml/min/1,73m²) reduce generalizarea și robustețea concluziilor pentru această populație. De asemenea, valorile biomarkerilor au fost evaluate doar la internare, fără urmărire dinamică, ceea ce limitează interpretarea schimbărilor temporale. Factorii non-cardiaci, precum comorbiditățile sau tratamentul administrat, pot influența nivelurile acestor markeri și nu au fost controlate în întregime.

Studiul a fost realizat într-un singur centru. Deși acest lucru ne-a permis să includem un număr mai mare de pacienți și să avem o perioadă de urmărire de peste patru ani, a restricționat numărul de variabile care au putut fi evaluate. Cu toate acestea, considerăm că, pentru scopul de a identifica utilitatea și valorile prag ale NT-proBNP în diferitele subgrupuri de eGFR pentru predicția mortalității de toate cauzele, am reușit să includem în analiza multivariabilă factorii principali cardiovasculari și non-cardiovasculari care ar putea reprezenta potențiali factori de confuzie.

8. Concluzii și Contribuții proprii

Cercetarea efectuată a atins obiectivele propuse, demonstrând un impact semnificativ al biomarkerilor NT-proBNP și troponină T hs în prognosticul insuficienței cardiace (IC) la pacienții cu disfuncție renală. Rezultatele studiului nostru confirmă că valorile NT-proBNP măsurate la internare sunt predictori semnificativi ai mortalității pe termen lung, independent de grupurile de eGFR asociate cu afectare renală. Valorile prag pentru NT-proBNP au variat între > 1413 și 1991 pg/ml pentru cohorta generală și pentru grupurile cu $eGFR > 30$ ml/min/1.73m², cu recomandarea utilizării unui prag de > 6415 pg/ml pentru pacienții cu $eGFR < 30$ ml/min/1.73m² [131].

Această constatare subliniază rolul critic al nivelurilor NT-proBNP și sugerează utilizarea nivelurilor de troponină T hs ca marker valoros în stratificarea riscului de mortalitate în IC. Este important ca valorile prag să fie ajustate în funcție de gradul de afectare renală și monitorizate longitudinal pentru o acuratețe crescută a predicției.

Avantajele tehnico-economice constau în stratificarea precisă a riscului, ceea ce poate conduce la un management personalizat al pacienților. Problemele rămase nerezolvate includ necesitatea unor modele predictive integrate și validarea prospectivă în populații mai largi.

Contribuții proprii

1. Stabilirea unor valori prag ajustate ale NT-proBNP pentru diverse niveluri de funcție renală, detaliate în capitolul 5, paragraful 5.4.
2. Confirmarea rolului NT-proBNP și Troponinei T hs ca predictori independenți de mortalitate în IC cu disfuncție renală, discutată în capitolul 5, paragraf 5.2.
3. Introducerea valorilor prag variabile pentru troponina T hs, în funcție de eGFR, și susținerea integrării lor în protocoalele clinice, evidențiată în capitolul 5, paragraful 5.6.
4. Demonstrarea capacității predictive a biomarkerilor asupra mortalității și importanța monitorizării continue, dezvoltată în capitolul 5, paragraful 5.3.
5. Oferirea unui cadru pentru ajustarea valorilor biomarkerilor în funcție de prezența disfuncției renale, deschisă pentru cercetări viitoare și aplicabilitate clinică extinsă.

Aceste contribuții subliniază impactul potențial al biomarkerilor în managementul insuficienței cardiace și renale, oferind un ghid pentru îmbunătățirea strategiilor de tratament și evaluare a riscului.

9. Bibliografie

- [1] A. Breha, C. Delcea, A. C. Ivanescu, and G. A. Dan, “The Prognostic Value of Troponin Levels Adjusted for Renal Function in Heart Failure - A Systematic Review,” *Rom. J. Intern. Med.*, Apr. 2025, doi: 10.2478/RJIM-2025-0006.
- [2] A. I. Guaricci *et al.*, “Assessment and management of heart failure in patients with chronic kidney disease,” *Heart Fail. Rev.*, vol. 29, no. 2, pp. 379–394, 2024, doi: 10.1007/s10741-023-10346-x.
- [3] T. A. McDonagh *et al.*, “2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure,” Sep. 21, 2021, *Oxford University Press*. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [4] “braundwald’s heart disease tenth’s edition,” in *braundwald’s heart disease*, 2015, pp. 1909–1942.
- [5] T. A. McDonagh *et al.*, “2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure,” *Eur. Heart J.*, vol. 42, no. 36, pp. 3599–3726, 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [6] A. Mosterd and A. W. Hoes, “Clinical epidemiology of heart failure,” *Heart*, vol. 93, no. 9, pp. 1137–1146, 2007, doi: 10.1136/hrt.2003.025270.
- [7] A. Barasa, M. Schaufelberger, G. Lappas, K. Swedberg, M. Dellborg, and A. Rosengren, “Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden,” *Eur. Heart J.*, vol. 35, no. 1, pp. 25–32, 2014, doi: 10.1093/eurheartj/eh278.
- [8] S. J. Pocock *et al.*, “Predicting survival in heart failure: A risk score based on 39 372 patients from 30 studies,” *Eur. Heart J.*, vol. 34, no. 19, pp. 1404–1413, 2013, doi: 10.1093/eurheartj/ehs337.
- [9] P. E. Stevens *et al.*, “KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease,” *Kidney Int.*, vol. 105, no. 4S, pp. S117–S314, Apr. 2024, doi: 10.1016/J.KINT.2023.10.018.
- [10] M. S. Matovinović, “M. Sabljarić Matovinović Pathophysiology and classification of kidney disease 1. PATHOPHYSIOLOGY AND CLASSIFICATION OF KIDNEY DISEASES,” *J. Int. Fed. Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 20, no. 1, pp. 2–11, 2020,

[Online]. Available: <http://www.ifcc.org>

- [11] V. L. Roger, “Of Probabilities and Uncertainties: Current Challenges of the Heart Failure Epidemic,” *JACC Hear. Fail.*, vol. 6, no. 8, pp. 686–688, Aug. 2018, doi: 10.1016/J.JCHF.2018.05.003.
- [12] K. Damman, M. A. E. Valente, A. A. Voors, C. M. O’Connor, D. J. Van Veldhuisen, and H. L. Hillege, “Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis,” *Eur. Heart J.*, vol. 35, no. 7, pp. 455–469, Feb. 2014, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHT386.
- [13] E. L. Schiffrin, M. L. Lipman, and J. F. E. Mann, “Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system,” *Circulation*, vol. 116, no. 1, pp. 85–97, Jul. 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342/ASSET/C7519541-21D4-4F72-94D7-BBC93CAB2252/ASSETS/GRAPHIC/25FF1.JPEG.
- [14] M. T. Sweetwyne, J. Tao, and K. Susztak, “Kick it up a notch: Notch signaling and kidney fibrosis,” *Kidney Int. Suppl.*, vol. 4, no. 1, pp. 91–96, 2014, doi: 10.1038/kisup.2014.17.
- [15] X. Li and B. Lindholm, “Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Kidney Disease,” *Am. J. Nephrol.*, vol. 53, no. 10, pp. 730–739, 2023, doi: 10.1159/000528560.
- [16] C. Zoccali *et al.*, “Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association,” *Cardiovasc. Res.*, vol. 119, no. 11, pp. 2017–2032, 2023, doi: 10.1093/cvr/cvad083.
- [17] A. S. Go *et al.*, *Heart Disease and Stroke Statistics - 2014 Update: A report from the American Heart Association*, vol. 129, no. 3, 2014. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.
- [18] D. S. Silverberg, “The role of erythropoiesis stimulating agents and intravenous (IV) iron in the cardio renal anemia syndrome,” *Heart Fail. Rev.*, vol. 16, no. 6, pp. 609–614, 2011, doi: 10.1007/s10741-010-9194-2.
- [19] R. T. Cole, A. Masoumi, F. Triposkiadis, G. Giamouzis, V. Georgiopoulou, and A. Kalogeropoulos, “Renal Dysfunction in Heart Failure,” vol. 96, pp. 955–974, 2012.

- [20] N. G. Vallianou, S. Mitesh, A. Gkogkou, and E. Geladari, “Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship?,” *Curr. Cardiol. Rev.*, vol. 15, no. 1, pp. 55–63, 2018, doi: 10.2174/1573403x14666180711124825.
- [21] Y. Zhang *et al.*, “Clinical and serum-based markers are associated with death within 1 year of de novo implant in primary prevention ICD recipients,” *Hear. Rhythm*, vol. 12, no. 2, pp. 360–366, 2015, doi: 10.1016/j.hrthm.2014.10.034.
- [22] M. Naghavi *et al.*, “Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013,” *Lancet*, vol. 385, no. 9963, pp. 117–171, 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
- [23] C. W. Yancy *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.*, vol. 62, no. 16, pp. e147–e239, 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
- [24] T. J. Bunch *et al.*, “Effect of beta-blocker therapy on mortality rates and future myocardial infarction rates in patients with coronary artery disease but no history of myocardial infarction or congestive heart failure,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 95, no. 7, pp. 827–831, 2005, doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.008.
- [25] R. S. Gardner, F. Özalp, A. J. Murday, S. D. Robb, and T. A. McDonagh, “N-terminal pro-brain natriuretic peptide: A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure,” *Eur. Heart J.*, vol. 24, no. 19, pp. 1735–1743, 2003, doi: 10.1016/j.ehj.2003.07.005.
- [26] C. Mueller *et al.*, “Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations,” *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 21, no. 6, pp. 715–731, 2019, doi: 10.1002/ejhf.1494.
- [27] T. G. Harrison *et al.*, “Association of NT-proBNP and BNP With Future Clinical Outcomes in Patients With ESKD: A Systematic Review and Meta-analysis,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 76, no. 2, pp. 233–247, 2020, doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.017.
- [28] S. Niizuma *et al.*, “Impact of left ventricular end-diastolic wall stress on plasma B-type natriuretic peptide in heart failure with chronic kidney disease and end-stage renal disease,” *Clin. Chem.*, vol. 55, no. 7, pp. 1347–1353, 2009, doi:

10.1373/clinchem.2008.121236.

- [29] H. Takase and Y. Dohi, “Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP and their relationship,” *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 44, no. 3, pp. 303–308, 2014, doi: 10.1111/eci.12234.
- [30] J. P. Goetze, G. Jensen, S. Møller, F. Bendtsen, J. F. Rehfeld, and J. H. Henriksen, “BNP and N-terminal proBNP are both extracted in the normal kidney,” *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 36, no. 1, pp. 8–15, 2006, doi: 10.1111/j.1365-2362.2006.01594.x.
- [31] P. A. McCullough *et al.*, “B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: An analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 41, no. 3, pp. 571–579, 2003, doi: 10.1053/ajkd.2003.50118.
- [32] L. Jafri *et al.*, “B-type natriuretic peptide versus amino terminal pro-B type natriuretic peptide: Selecting the optimal heart failure marker in patients with impaired kidney function,” *BMC Nephrol.*, vol. 14, no. 1, 2013, doi: 10.1186/1471-2369-14-117.
- [33] W. G. Guntheroth, “Decompensated Heart Failure and Diuretic Resistance,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 48, no. 5, pp. 1059–1060, 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2006.06.010.
- [34] X. Han *et al.*, “Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease,” *Clin. Chim. Acta*, vol. 510, no. May, pp. 298–310, 2020, doi: 10.1016/j.cca.2020.07.040.
- [35] R. R. J. van Kimmenade *et al.*, “Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Renal Function, and Outcomes in Acute Heart Failure. Redefining the Cardiorenal Interaction?,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 48, no. 8, pp. 1621–1627, 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2006.06.056.
- [36] G. M. Felker *et al.*, “Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 318, no. 8, pp. 713–720, 2017, doi: 10.1001/jama.2017.10565.
- [37] P. A. Heidenreich *et al.*, “2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines,” May 03, 2022, *Lippincott Williams and Wilkins*. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.

- [38] J. A. J. G. van den Brand, G. A. J. van Boekel, H. L. Willems, L. A. L. M. Kiemeney, M. den Heijer, and J. F. M. Wetzels, "Introduction of the CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in a Caucasian population.," *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 26, no. 10, pp. 3176–3181, 2011, doi: 10.1093/ndt/gfr003.
- [39] N. Lee *et al.*, "Impact of Cardiac Troponin Elevation on Mortality of Patients with Acute Heart Failure: Insights from the Korea Acute Heart Failure (KorAHF) Registry," *J. Clin. Med.*, vol. 11, no. 10, pp. 1–13, 2022, doi: 10.3390/jcm11102800.
- [40] T. Tsutamoto *et al.*, "Relationship between renal function and serum cardiac troponin T in patients with chronic heart failure," *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 11, no. 7, pp. 653–658, 2009, doi: 10.1093/eurjhf/hfp072.
- [41] R. Latini *et al.*, "Prognostic Value of Very Low Plasma Concentrations of Troponin T in Patients With Stable Chronic Heart Failure," 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655076.
- [42] V. Nagarajan, A. V. Hernandez, and W. H. W. Tang, "Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review," *Heart*, vol. 98, no. 24, pp. 1778–1786, Dec. 2012, doi: 10.1136/HEARTJNL-2012-301779.
- [43] S. Seliger, "The Cardiorenal Syndrome: Mechanistic Insights and Prognostication with Soluble Biomarkers," *Curr. Cardiol. Rep.*, vol. 22, no. 10, 2020, doi: 10.1007/s11886-020-01360-8.
- [44] J. O. Burton, H. J. Jefferies, N. M. Selby, and C. W. McIntyre, "Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 4, no. 5, pp. 914–920, May 2009, doi: 10.2215/CJN.03900808.
- [45] C. Hall, "NT-ProBNP: the mechanism behind the marker.," *J. Card. Fail.*, vol. 11, no. 5 Suppl, pp. 81–83, 2005, doi: 10.1016/j.cardfail.2005.04.019.
- [46] W. ling Yang, M. Fahim, and D. W. Johnson, "Pathophysiology and significance of natriuretic peptides in patients with end-stage kidney disease," *Clin. Biochem.*, vol. 83, no. May, pp. 1–11, 2020, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.05.013.
- [47] W. E. Hopkins, Z. Chen, N. K. Fukagawa, C. Hall, H. J. Knot, and M. M. LeWinter, "Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease: Enhanced understanding of the relationship between hypoxia and natriuretic

- peptide secretion,” *Circulation*, vol. 109, no. 23, pp. 2872–2877, 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000129305.25115.80.
- [48] W. Yan, F. Wu, J. Morser, and Q. Wu, “Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 97, no. 15, pp. 8525–8529, 2000, doi: 10.1073/pnas.150149097.
 - [49] J. Magga, M. Marttila, P. Mäntymaa, O. Vuolteenaho, and H. Ruskoaho, “Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and phenylephrine-infused conscious rats,” *Endocrinology*, vol. 134, no. 6, pp. 2505–2515, Jun. 1994, doi: 10.1210/endo.134.6.8194476.
 - [50] T. Tsuruda *et al.*, “Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases,” *Circ. Res.*, vol. 91, no. 12, pp. 1127–1134, 2002, doi: 10.1161/01.RES.0000046234.73401.70.
 - [51] M. Harada *et al.*, “Interaction of myocytes and nonmyocytes is necessary for mechanical stretch to induce ANP/BNP production in cardiocyte culture,” *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 31 Suppl 1, pp. S357-9, 1998, doi: 10.1097/00005344-199800001-00100.
 - [52] R. E. Klabunde, *Cardiovascular Physiology Concepts*, 3e. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2022.
 - [53] P. Srisawasdi, S. Vanavan, C. Charoenpanichkit, and M. H. Kroll, “The effect of renal dysfunction on BNP, NT-proBNP, and their ratio,” *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 133, no. 1, pp. 14–23, 2010, doi: 10.1309/AJCP60HTPGIGFCNK.
 - [54] M. Packer *et al.*, “Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 77, no. 11, pp. 1381–1392, Mar. 2021, doi: 10.1016/J.JACC.2021.01.033.
 - [55] L. J. Sokoll *et al.*, “Multicenter analytical performance evaluation of the Elecsys® proBNP assay,” *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 42, no. 8, pp. 965–972, 2004, doi: 10.1515/CCLM.2004.157.
 - [56] P. J. Hunt, A. M. Richards, M. G. Nicholls, T. G. Yandle, R. N. Doughty, and E. A. Espiner, “Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): A new marker of cardiac impairment,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 47,

- no. 3, pp. 287–296, 1997, doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2361058.x.
- [57] P. O. Collinson, S. C. Barnes, D. C. Gaze, G. Galasko, A. Lahiri, and R. Senior, “Analytical performance of the N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) assay on the Elecsys™ 1010 and 2010 analysers,” *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 6, no. 3, pp. 365–368, 2004, doi: 10.1016/j.ejheart.2004.01.011.
 - [58] R. S. Society, “Referência 47,” vol. 145, no. 4, pp. 510–511, 2014.
 - [59] S. Niizuma, Y. Iwanaga, T. Yahata, and S. Miyazaki, “Renocardiovascular Biomarkers: from the Perspective of Managing Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease,” *Front. Cardiovasc. Med.*, vol. 4, no. March, 2017, doi: 10.3389/fcvm.2017.00010.
 - [60] H. Bosselmann *et al.*, “Prognostic significance of cardiovascular biomarkers and renal dysfunction in outpatients with systolic heart failure: A long term follow-up study,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 170, no. 2, pp. 202–207, 2013, doi: 10.1016/j.ijcard.2013.10.064.
 - [61] S. Vickery *et al.*, “B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: Relationship to renal function and left ventricular hypertrophy,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 46, no. 4, pp. 610–620, 2005, doi: 10.1053/j.ajkd.2005.06.017.
 - [62] J. A. Schaub, S. G. Coca, D. G. Moledina, M. Gentry, J. M. Testani, and C. R. Parikh, “Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide for Diagnosis and Prognosis in Patients With Renal Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *JACC Hear. Fail.*, vol. 3, no. 12, pp. 977–989, 2015, doi: 10.1016/j.jchf.2015.07.014.
 - [63] C. Chenevier-Gobeaux, Y. E. Claessens, S. Voyer, D. Desmoulins, and O. G. J. C. Ekindjian, “Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: Comparison with brain natriuretic peptide (BNP),” *Clin. Chim. Acta*, vol. 361, no. 1–2, pp. 167–175, 2005, doi: 10.1016/j.cccn.2005.05.021.
 - [64] S. Anwaruddin *et al.*, “Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: Results from the ProBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 47, no. 1, pp. 91–97, 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.051.

- [65] A. Çolak, S. Çuhadar, B. Gölcük, Y. Gölcük, Ö. Özdoğan, and I. Çoker, “Effect of renal failure on N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients admitted to emergency department with acute dyspnea,” *Anadolu Kardiyol. Derg.*, vol. 14, no. 6, pp. 519–524, 2014, doi: 10.5152/akd.2014.4944.
- [66] C. DeFilippi *et al.*, “Interpreting Cardiac Troponin Results from High-Sensitivity Assays in Chronic Kidney Disease without Acute Coronary Syndrome,” *Clin. Chem.*, vol. 58, no. 9, pp. 1342–1351, Sep. 2012, doi: 10.1373/CLINCHEM.2012.185322.
- [67] I. Coquet *et al.*, “Performance of N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in critically ill patients: A prospective observational cohort study,” *Crit. Care*, vol. 12, no. 6, pp. 1–6, 2008, doi: 10.1186/cc7110.
- [68] H. H. Leuchte *et al.*, “N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension,” *Chest*, vol. 131, no. 2, pp. 402–409, 2007, doi: 10.1378/chest.06-1758.
- [69] H. J. Park *et al.*, “Direct comparison of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-BNP for assessment of cardiac function in a large population of symptomatic patients,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 140, no. 3, pp. 336–343, 2010, doi: 10.1016/j.ijcard.2008.11.107.
- [70] M. Horii *et al.*, “Prognostic value of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal proBNP fragment for cardiovascular events with stratification by renal function,” *J. Cardiol.*, vol. 61, no. 6, pp. 410–416, 2013, doi: 10.1016/j.jjcc.2013.01.015.
- [71] B. C. Astor *et al.*, “N-terminal prohormone brain natriuretic peptide as a predictor of cardiovascular disease and mortality in blacks with hypertensive kidney disease: The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK),” *Circulation*, vol. 117, no. 13, pp. 1685–1692, 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.724187.
- [72] S. Fu *et al.*, “The ability of NT-proBNP to detect chronic heart failure and predict all-cause mortality is higher in elderly Chinese coronary artery disease patients with chronic kidney disease,” *Clin. Interv. Aging*, vol. 8, pp. 409–417, 2013, doi: 10.2147/CIA.S42700.
- [73] M. S. Parmacek and R. J. Solaro, “Biology of the troponin complex in cardiac myocytes,” *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 47, no. 3, pp. 159–176, 2004, doi:

10.1016/j.pcad.2004.07.003.

- [74] A. H. B. Wu and R. H. Christenson, “Analytical and assay issues for use of cardiac troponin testing for risk stratification in primary care,” *Clin. Biochem.*, vol. 46, no. 12, pp. 969–978, 2013, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.04.013.
- [75] R. A. Byrne *et al.*, “2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes,” *Eur. Heart J.*, vol. 44, no. 38, pp. 3720–3826, 2023, doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
- [76] M. J. Conrad and P. Jarolim, “Cardiac troponins and high-sensitivity cardiac troponin assays,” *Clin. Lab. Med.*, vol. 34, no. 1, pp. 59–73, 2014, doi: 10.1016/j.cll.2013.11.008.
- [77] C. Mueller *et al.*, “Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel biomarker-based strategies,” *Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care*, vol. 6, no. 3, pp. 218–222, 2017, doi: 10.1177/2048872616653229.
- [78] M. Roffi *et al.*, “2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of ,” Jan. 2016, *Eur Heart J.* doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- [79] M. Möckel *et al.*, “Editor’s Choice-Rule-in of acute myocardial infarction: Focus on troponin,” *Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care*, vol. 6, no. 3, pp. 212–217, 2017, doi: 10.1177/2048872616653228.
- [80] T. Reichlin *et al.*, “One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 172, no. 16, pp. 1211–1218, 2012, doi: 10.1001/archinternmed.2012.3698.
- [81] C. Mueller, “Biomarkers and acute coronary syndromes: An update,” *Eur. Heart J.*, vol. 35, no. 9, pp. 552–556, 2014, doi: 10.1093/eurheartj/ehf530.
- [82] J. Boeddinghaus *et al.*, “Clinical use of a new high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected myocardial infarction,” *Clin. Chem.*, vol. 65, no. 11, pp. 1426–1436, 2019, doi: 10.1373/clinchem.2019.304725.
- [83] D. Logeart *et al.*, “Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure

- and the potential role of increased wall strain,” *Am. Heart J.*, vol. 141, no. 2, pp. 247–253, 2001, doi: 10.1067/mhj.2001.111767.
- [84] M. Torre and P. Jarolim, “Cardiac troponin assays in the management of heart failure,” Feb. 04, 2015, *Elsevier*. doi: 10.1016/j.cca.2014.12.027.
- [85] A. P. Maggioni *et al.*, “The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at UC SHARED JOURNAL COLLECTION on February 14, 2011. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1993 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 329, no. 20, pp. 1442–1448, 1993.
- [86] A. H. Failure, “H 1182 ̄,” *J. Med.*, 1996.
- [87] E. R. Perna *et al.*, “Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: Value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification,” *Circulation*, vol. 110, no. 16, pp. 2376–2382, 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000145158.33801.F3.
- [88] C. Roongsritong, I. Warraich, and C. Bradley, “Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction: Incidence and clinical significance,” *Chest*, vol. 125, no. 5, pp. 1877–1884, 2004, doi: 10.1378/chest.125.5.1877.
- [89] A. V. Gomes, J. D. Potter, and D. Szczesna-Cordary, “The role of troponins in muscle contraction,” *IUBMB Life*, vol. 54, no. 6, pp. 323–333, 2002, doi: 10.1080/15216540216037.
- [90] A. F. Huxley, “Cross-bridge action: Present views, prospects, and unknowns,” *J. Biomech.*, vol. 33, no. 10, pp. 1189–1195, 2000, doi: 10.1016/S0021-9290(00)00060-9.
- [91] R. Maytum, S. S. Lehrer, and M. A. Geeves, “Maytum1999.pdf,” pp. 1102–1110, 1999.
- [92] A. M. Gordon, E. Homsher, and M. Regnier, “Regulation of contraction in striated muscle,” *Physiol. Rev.*, vol. 80, no. 2, pp. 853–924, 2000, doi: 10.1152/physrev.2000.80.2.853.
- [93] A. Michailovich Chaulin, “Diagnostic Role and Methods of Detection of Cardiac Troponins: An Opinion from Historical and Current Points of View,” *Curr. Cardiol.*

Rev., vol. 19, no. 1, 2022, doi: 10.2174/1573403x18666220610164946.

- [94] J. Ledwoch *et al.*, “Prognostic impact of high-sensitive troponin on 30-day mortality in patients with acute heart failure and different classes of left ventricular ejection fraction,” *Heart Vessels*, vol. 37, no. 7, pp. 1195–1202, 2022, doi: 10.1007/s00380-022-02026-x.
- [95] T. Tsutamoto *et al.*, “Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with systolic heart failure,” *Am. Heart J.*, vol. 159, no. 1, pp. 63–67, 2010, doi: 10.1016/j.ahj.2009.10.022.
- [96] H. Wada *et al.*, “Impact of Chronic Kidney Disease on the Associations of Cardiovascular Biomarkers With Adverse Outcomes in Patients With Suspected or Known Coronary Artery Disease: The EXCEED-J Study,” *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 11, no. 3, 2022, doi: 10.1161/JAHA.121.023464.
- [97] J. Ledwoch *et al.*, “Accuracy of high-sensitive troponin depending on renal function for clinical outcome prediction in patients with acute heart failure,” *Heart Vessels*, vol. 37, no. 1, pp. 69–76, 2022, doi: 10.1007/s00380-021-01890-3.
- [98] Y. Xue, P. Clopton, W. F. Peacock, and A. S. Maisel, “Serial changes in high-sensitive troponin i predict outcome in patients with decompensated heart failure,” *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 13, no. 1, pp. 37–42, 2011, doi: 10.1093/eurjhf/hfq210.
- [99] S. Chen, C. Huang, B. Wu, X. Lian, X. Mei, and J. Wan, “Cardiac troponin i in non-acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease,” *PLoS One*, vol. 8, no. 12, pp. 1–7, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0082752.
- [100] N. Bansal *et al.*, “High-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and risk of incident heart failure in patients with CKD: The chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 26, no. 4, pp. 946–956, 2015, doi: 10.1681/ASN.2014010108.
- [101] C. Kawahara *et al.*, “Prognostic value of serial measurements of highly sensitive cardiac troponin i in stable outpatients with nonischemic chronic heart failure,” *Am. Heart J.*, vol. 162, no. 4, pp. 639–645, 2011, doi: 10.1016/j.ahj.2011.07.007.
- [102] R. Zymliński *et al.*, “Elevated troponin I level assessed by a new high-sensitive assay and the risk of poor outcomes in patients with acute heart failure,” *Int. J. Cardiol.*,

- vol. 230, pp. 646–652, 2017, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.012.
- [103] B. G. Demissei *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.*, vol. 19, no. 8, pp. 1001–1010, 2017, doi: 10.1002/ejhf.749.
- [104] S. Masson *et al.*, “Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: Data from 2 large randomized clinical trials,” *Circulation*, vol. 125, no. 2, pp. 280–288, 2012, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.044149.
- [105] S. Barlera *et al.*, “Predictors of mortality in 6975 patients with chronic heart failure in the gruppo italiano per lo studio della streptochinasi nell’infarto miocardico-heart failure trial proposal for a nomogram,” *Circ. Hear. Fail.*, vol. 6, no. 1, pp. 31–39, 2013, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967828.
- [106] J. Lupón *et al.*, “Combined use of the novel biomarkers high-sensitivity troponin t and st2 for heart failure risk stratification vs conventional assessment,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 88, no. 3, pp. 234–243, 2013, doi: 10.1016/j.mayocp.2012.09.016.
- [107] A. Bayes-Genis *et al.*, “Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure,” *J. Card. Fail.*, vol. 19, no. 11, pp. 768–775, 2013, doi: 10.1016/j.cardfail.2013.09.005.
- [108] Y. U. HORIUCHI *et al.*, “Potential Utility of Cardiorenal Biomarkers for Prediction and Prognostication of Worsening Renal Function in Acute Heart Failure,” *J. Card. Fail.*, vol. 27, no. 5, pp. 533–541, 2021, doi: 10.1016/j.cardfail.2020.11.025.
- [109] M. Egstrup *et al.*, “Prediction of outcome by highly sensitive troponin T in outpatients with chronic systolic left ventricular heart failure,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 110, no. 4, pp. 552–557, 2012, doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.033.
- [110] A. Aimo *et al.*, “Admission high-sensitivity troponin T and NT-proBNP for outcome prediction in acute heart failure,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 293, pp. 137–142, 2019, doi: 10.1016/j.ijcard.2019.06.005.
- [111] A. Fabbri *et al.*, “Acute heart failure in the emergency department: a follow-up study,” *Intern. Emerg. Med.*, vol. 11, no. 1, pp. 115–122, 2016, doi: 10.1007/s11739-015-1336-z.

- [112] M. E. Guisado Espartero *et al.*, “Troponin T in acute heart failure: Clinical implications and prognosis in the Spanish National Registry on Heart Failure,” *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 25, no. 8, pp. 739–744, 2014, doi: 10.1016/j.ejim.2014.08.005.
- [113] C. Bjurman, J. Jensen, M. Petzold, O. Hammarsten, and M. L. X. Fu, “Assessment of a multimarker strategy for prediction of mortality in older heart failure patients: A cohort study,” *BMJ Open*, vol. 3, no. 3, 2013, doi: 10.1136/bmjopen-2012-002254.
- [114] J. Aulin *et al.*, “Biomarkers and heart failure events in patients with atrial fibrillation in the ARISTOTLE trial evaluated by a multi-state model,” *Am. Heart J.*, vol. 251, pp. 13–24, 2022, doi: 10.1016/j.ahj.2022.03.009.
- [115] C. M. O’Connor *et al.*, “Impact of serial troponin release on outcomes in patients with acute heart failure: Analysis from the protect pilot study,” *Circ. Hear. Fail.*, vol. 4, no. 6, pp. 724–732, 2011, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961581.
- [116] A. Aimo *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.*, vol. 277, pp. 166–172, 2019, doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.079.
- [117] C. G. Jungbauer *et al.*, “Panel of emerging cardiac biomarkers contributes for prognosis rather than diagnosis in chronic heart failure,” *Biomark. Med.*, vol. 8, no. 6, pp. 777–789, 2014, doi: 10.2217/bmm.14.31.
- [118] G. Michael Felker *et al.*, “Troponin i in acute decompensated heart failure: Insights from the ASCEND-HF study,” *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 14, no. 11, pp. 1257–1264, 2012, doi: 10.1093/eurjhf/hfs110.
- [119] K. McDowell *et al.*, “Incremental prognostic value of biomarkers in PARADIGM-HF,” *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 25, no. 8, pp. 1406–1414, 2023, doi: 10.1002/ejhf.2887.
- [120] I. Tentzeris *et al.*, “Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure,” *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 13, no. 7, pp. 726–733, 2011, doi: 10.1093/eurjhf/hfr049.
- [121] K. Oyama *et al.*, “Serial assessment of biomarkers and heart failure outcomes in patients with atrial fibrillation,” *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 25, no. 6, pp. 832–841, 2023, doi: 10.1002/ejhf.2844.
- [122] B. Ky *et al.*, “Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure,” *Circ.*

- Hear. Fail.*, vol. 5, no. 2, pp. 183–190, 2012, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965020.
- [123] V. Nauffal *et al.*, “Predictors of mortality, LVAD implant, or heart transplant in primary prevention cardiac resynchronization therapy recipients: The HF-CRT score,” *Hear. Rhythm*, vol. 12, no. 12, pp. 2387–2394, 2015, doi: 10.1016/j.hrthm.2015.07.026.
- [124] D. McGill, G. Talaulikar, J. M. Potter, G. Koerbin, and P. E. Hickman, “Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure,” *Clin. Chim. Acta*, vol. 411, no. 13–14, pp. 936–939, 2010, doi: 10.1016/j.cca.2010.03.004.
- [125] J. C. Schefold, G. Filippatos, G. Hasenfuss, S. D. Anker, and S. Von Haehling, “Heart failure and kidney dysfunction: Epidemiology, mechanisms and management,” *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 12, no. 10, pp. 610–623, 2016, doi: 10.1038/nrneph.2016.113.
- [126] A. Y. M. Wang and C. Wai-Kei Lam, “The Diagnostic Utility of Cardiac Biomarkers in Dialysis Patients,” *Semin. Dial.*, vol. 25, no. 4, pp. 388–396, 2012, doi: 10.1111/j.1525-139X.2012.01099.x.
- [127] R. MICHA, “乳鼠心肌提取 HHS Public Access,” *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 1, pp. 100–106, 2017, doi: 10.1177/0022146515594631.Marriage.
- [128] P. Ponikowski *et al.*, “2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure,” *Eur. Heart J.*, vol. 37, no. 27, pp. 2129–2200m, 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- [129] D. Murphy, V. Jha, and D. Banerjee, “Diabetes and CKD,” *Manag. Kidney Dis.*, vol. 105, no. 4, pp. 147–166, 2023, doi: 10.1007/978-3-031-09131-5_10.
- [130] I. C. Van Gelder *et al.*, “2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS),” *Eur. Heart J.*, pp. 3314–3414, 2024, doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.
- [131] A. Breha, C. Delcea, A. C. Ivanescu, and G. A. Dan, “NT-proBNP as an Independent Predictor of Long-term All- cause Mortality in Heart Failure across the eGFR spectrum,” pp. 1–17, 2025.

- [132] K. S. Spanaus *et al.*, “B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of nondiabetic chronic kidney disease: The mild-to-moderate kidney disease study,” *Clin. Chem.*, vol. 53, no. 7, pp. 1264–1272, 2007, doi: 10.1373/clinchem.2006.083170.
- [133] G. P. Fadini, B. M. Bonora, M. Albiero, M. Zaninotto, M. Plebani, and A. Avogaro, “DPP-4 inhibition has no acute effect on BNP and its N-terminal pro-hormone measured by commercial immune-assays. A randomized cross-over trial in patients with type 2 diabetes,” *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 16, no. 1, pp. 1–7, 2017, doi: 10.1186/s12933-017-0507-9.
- [134] N. Bansal *et al.*, “Kidney Function Specific Reference Limits for N-terminal Pro Brain Natriuretic Peptide and High Sensitivity Troponin T: The Systolic Blood Pressure Intervention Trial,” *Kidney Med.*, vol. 4, no. 9, p. 100517, 2022, doi: 10.1016/j.xkme.2022.100517.
- [135] C. Bruch, C. Fischer, J. Sindermann, J. Stypmann, G. Breithardt, and R. Gradaus, “Comparison of the Prognostic Usefulness of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure With Versus Without Chronic Kidney Disease,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 102, no. 4, pp. 469–474, 2008, doi: 10.1016/j.amjcard.2008.03.082.
- [136] P. Jarolim, “High sensitivity cardiac troponin assays in the clinical laboratories,” *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 53, no. 5, pp. 635–652, 2015, doi: 10.1515/cclm-2014-0565.
- [137] S. D. Navaneethan *et al.*, “Prevalence , Predictors , and Outcomes of Pulmonary Hypertension in CKD,” pp. 877–886, 2016, doi: 10.1681/ASN.2014111111.
- [138] M. Yigla, O. Fruchter, D. Aharonson, N. Yanay, S. A. Reisner, and M. Lewin, “Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients,” *Kidney Int.*, vol. 75, no. 9, pp. 969–975, 2009, doi: 10.1038/ki.2009.10.
- [139] A. M. Vrabie, S. Totolici, C. Delcea, and E. Badila, “Biomarkers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Perpetually Evolving Frontier,” *J. Clin. Med.*, vol. 13, no. 16, Aug. 2024, doi: 10.3390/JCM13164627.
- [140] M. Grigore, A. M. Grigore, and A. M. Ilieșiu, “Portal Vein Pulsatility: A Valuable Approach for Monitoring Venous Congestion and Prognostic Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure,” *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, vol. 14, no. 18, Sep.

2024, doi: 10.3390/DIAGNOSTICS14182029.

- [141] C. Delcea, C. Adrian Buzea, D. Dobrev, and G. Andrei Dan, “Prognostic roles of neutrophil–lymphocyte, monocyte-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios for long-term all-cause mortality in heart failure,” *IJC Hear. Vasc.*, vol. 54, no. July, p. 101502, 2024, doi: 10.1016/j.ijcha.2024.101502.
- [142] V. Turi *et al.*, “Correlations between left ventricle ejection fraction, global longitudinal strain by two-dimensional speckle tracking and pulse wave velocity in coronary artery disease,” *Med. Evol.*, vol. 26, no. 2, pp. 104–110, Jun. 2020, doi: 10.70921/MEDEV.V26I2.1194.
- [143] M. Canepa *et al.*, “Performance of Prognostic Risk Scores in Chronic Heart Failure Patients Enrolled in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry,” *JACC Hear. Fail.*, vol. 6, no. 6, pp. 452–462, Jun. 2018, doi: 10.1016/J.JCHF.2018.02.001.
- [144] A. C. Ivănescu and G.-A. Dan, “Stroke risk scores to predict hospitalization for acute decompensated heart failure in atrial fibrillation patients,” *ROM. J. INTERN. MED*, vol. 59, pp. 73–82, 2021, doi: 10.2478/rjim-2020-0032.
- [145] P. Codina *et al.*, “Head-to-head comparison of contemporary heart failure risk scores,” *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 23, no. 12, pp. 2035–2044, 2021, doi: 10.1002/ejhf.2352.
- [146] S. A. Virani, A. Khosla, and A. Levin, “Chronic kidney disease, heart failure and anemia,” *Can. J. Cardiol.*, vol. 24, no. SUPPL. B, pp. 22B–24B, 2008, doi: 10.1016/s0828-282x(08)71026-2.
- [147] G. Aletras *et al.*, “Unraveling Acute Cardiorenal Syndrome: Predictors and Consequences in Acute Heart Failure,” *J. Clin. Med. 2025, Vol. 14, Page 2270*, vol. 14, no. 7, p. 2270, Mar. 2025, doi: 10.3390/JCM14072270.
- [148] D. J. Lok *et al.*, “Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth-differentiation factor-15, high-sensitivity C-reactive protein, galectin-3, and high-sensitivity troponin-T) in patients with advanced chronic heart failure,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 112, no. 6, pp. 831–837, 2013, doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.013.
- [149] G. M. Yilmaz Oztekin and A. Genç, “Prognostic Significance of High-Sensitivity

Troponin T in Nonischemic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction,” *Türk Kardiyol. Dern. Ars.*, vol. 51, no. 2, pp. 129–134, Mar. 2023, doi: 10.5543/tkda.2023.26900.