UiT Norges arktiske universitet

Det Helsevitenskapelige fakultet

Kan FGF21 være en biomarkør for hjertesvikt?

En systematisk oversikt studie

Abdirahman Abdirizak Mire

Masteroppgave i profesjonsstudiet i medisin MED-3950 juni 2023

Veileder: Neoma Tove Boardman førsteamanuensis ved Institutt for medisinsk biologi (IMB)

Innholdsfortegnelse

Sammendrag 1

1.1 Bakgrunn og formål 1

1.2 Metode 1

1.3 Resultater 1

1.4 Konklusjon 1

2 Introduksjon 2

2.1 FGF21 2

2.1.1 Produksjon, transport og virkning 2

2.1.2 Fysiologiske effekter av FGF21 3

2.1.3 Lever 4

2.2 Hjertesvikt 4

2.2.1 Etiologi 5

2.2.2 Klassifikasjon 5

2.2.3 Epidemiologi 5

2.2.4 Patofysiologi og inndeling 6

2.2.5 Diagnostikk 7

2.2.6 Hjerte og FGF21 8

3 Material og metode 9

3.1 Problemstilling/PICO 9

3.2 Søkestrategi 9

3.3 Kriterier 9

3.4 Søkeord 10

3.5 Identifisering av artikler 11

3.6 Kvalitetsvurdering 12

4 Resultater 12

4.1 Artikkel 1 Tucker et al.. 2023 (37) 14

4.2 Artikkel 2 Gu et al.. 2023 (38) 14
4.3 Artikkel 3 Fan et al.. 2022 (39) 15
4.4 Artikkel 4 wu et al.. 2022 (40) 15
4.5 Artikkel 5 Fan et al.. 2022(41) 16
4.6 Artikkel 6 Shen et al.. 2018 (44) 17
4.7 Artikkel 7 Chou et al.. 2016 (43) 17
4.8 Oppsummering av AUC og prognostisk nytte av FGF21 18
5 Diskusjon 19
5.1 FGF21 og hjertesvikt 19
5.2 FGF21 som biomarkør for hjertesvikt 20
5.3 Styrker og svakheter ved studie 21
6 Konklusjon 21
7 Referanser 22
8 Vedlegg 1
8.1 GRADE for artikkel 1 Tucker W et al. 1
8.2 GRADE for artikkel 2 Gu L et al. 2
8.3 GRADE for artikkel 3 Fan et al. 3
8.4 GRADE for artikkel 4 Wu et al. 4
8.5 GRADE for artikkel 5 Fan et al. 5
8.6 GRADE for artikkel 6 Shen Y et al. 6
8.7 GRADE for artikkel 7 Chou et al. 7

Figurliste

Figur 1. Oversikt over funksjonene til FGF21 i ulike type organger. Hentet fra Geng et al (2). 3
Figur 2 *til venstre viser flytdiagram over litteraturidentifikasjon.* 11

Tabelliste

Tabell 1 Årsakene for hjertesvikt. Hentet fra Cowie et al 2023 (1) 4
Tabell 2 New York Heart Association (NYHA) 5
Tabell 3 Virkninger FGF21 har på hjerte og konsekvenser for hjerte ved mangel på FGF21 produksjon. Hentet fra Cheng et al 2016 (28) 8
Tabell 4 PICO for problemstillingen 9
Tabell 5: Kort oversikt over alle artiklene som er inkludert 13
Tabell 6 Oppsummering *av beregnet AUC og prognostisk nytte av FGF21 i de ulike studiene.* 18

Forord

Denne masteroppgaven er en del av medisinstudiet i UiT og utgjør arbeidskravet i delemnet Med-3950 i 5.studieår. Formålet med oppgaven er å skrive en litteraturstudie som tar for seg sammenhengen mellom hjertesvikt og FGF21.

Jeg vil herved rette en stor takk til førsteamanuensis ved Institutt for medisinsk biologi Tove Boardman Neoma for veiledning, råd, strukturering av oppgaven og ikke minst ideen til problemstillingen og tematikken. Jeg vil også takke førstebibliotekar Eirik Reierth ved natur- og helsefagbiblioteket UiT for hjelp til å litteratursøket samt familie og venner for støtte og korrekturlesing.

Abdirahman Mire
31/05/2023

Forkortelser:

AUC: areal under ROC (receiver operating characteristic) kurve

CO: Hjerteminuttvolum

eGFR: estimert glomerulære filtrasjonsrate

EKG: elektrokardiogram

Ekko: ekkokardiografi

ERK: ekstracellulær signalregulert kinase

FGF21: Fibroblastvekstfaktor 21

HFmrEF: hjertesvikt med lett redusert ejeksjonsfraksjon

HFpEF: hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon

HFrEF: hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon

HR: Hjertefrekvens

NYHA: New York Heart Association

proBNP: pro-brain natriuretic peptide

SV: Slagvolum

1 Sammendrag

1.1 Bakgrunn og formål

Hjertemuskelcellene produserer FGF21 som respons på ulike stress stimuli, for eksempel hjerteinfarkt eller hjertemuskelhypertrofi. Flere studier har understreket at FGF21 har en viktig hjertebeskyttende effekt. Flere studier har også prøvd å undersøke om FGF21 kan brukes som en biomarkør for hjertesvikt. Formålet med denne oppgaven er å skrive en litteraturstudie som tar for seg sammenhengen mellom hjertesvikt og FGF21 serum verdier i humane studier.

1.2 Metode

Det ble utført et systematisk datasøk på databasene Ovid EMBASE og Ovid MEDLINE basert på forhåndsdefinerte nøkkelord. Indentifiserte artikler fra søket ble gjennomgått og screenet basert på inklusjons- og eksklusjonskriterier via først abstrakt og senere full tekst. Kvaliteten på studiene ble evaluert basert på GRADE kriteriene.

1.3 Resultater

Søket i begge databasene indentifiserte totalt 739 artikler som ble screenet etter inklusjons- og eksklusjonskriterier. Totalt ble 732 artikler ekskludert og 7 artikler tatt videre. Resultatet fra alle inkluderte studier viste at serum FGF21 var signifikant økt hos pasienter med hjertesvikt. Videre fant 5 av 7 studier at høye FGF21-verdier er forbundet med høyere mortalitetsrate. Samtlige studier var enige om at FGF21 kan brukes som biomarkør for hjertesvikt.

1.4 Konklusjon

Alle inkluderte studier bekrefter at FGF21 er en lovende biomarkør for diagnostisering av hjertedysfunksjon og spesielt hjertesvikt. Mange studier konkluderte med at FGF21 har stor prognostisk nytte for hjertesvikt samt at økte sirkulerende verdier er forbundet med høy mortalitetsrate. Forskningen innenfor FGF21 er ganske nytt, og man trenger flere omfattende studier med høy kvalitet som kan bekrefte resultatene fra de inkluderte studiene i denne oppgaven.

2 Introduksjon

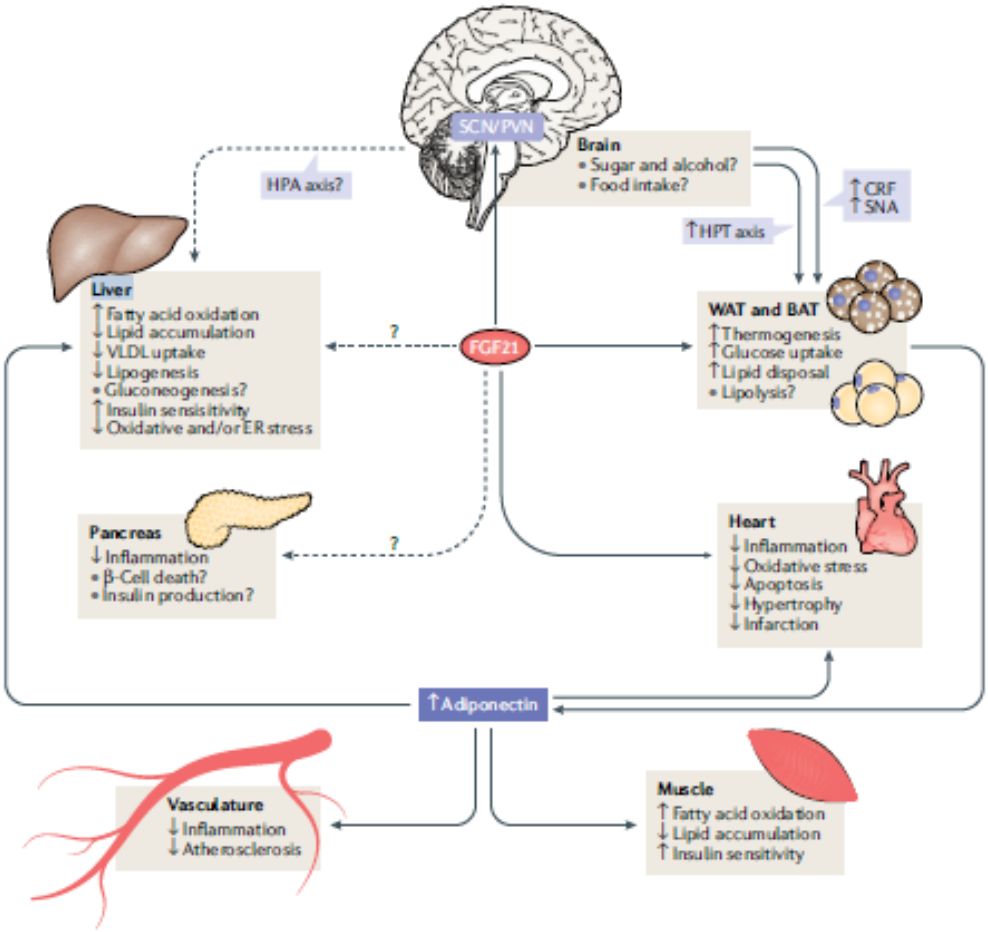
2.1 FGF21

Fibroblastvekstfaktorer (FGF) er en familie vekstfaktorer som har mange ulike funksjoner og signaleringsveier. FGF består av peptider som inneholder mellom 120 til 130 aminosyrer (3), og deles inn i subfamilier basert på deres funksjon og genetisk likhet. FGF utøver funksjon sin ekstracellulær ved å binde tyrosinkinase reseptor, og er en viktig regulator for mange biologiske prosesser, blant annet cellevekst, celledifferensiering og embryonisk utvikling (3, 4, 5).

FGF21 sammen med FGF19 og FGF23 danner en egen subfamilie (5). Disse faktorene binder med svak affinitet til tyrosinkinase reseptor og trenger dermed en co-reseptor for en effektiv signaloverføring (5, 6). Siden denne subfamilien ikke kan binde direkte til tyrosinreseptor uten en co-reseptor, vil disse faktorene derfor bli skilt ut i blodbanen og fungere som hormoner (2). Når disse faktorene binder seg til tyrosinkinase reseptor sammen med en co-reseptor vil de aktivere en rekke intracellulær signaleringskaskader, som vil da regulere transkripsjon av bestemte type gener (6).

2.1.1 Produksjon, transport og virkning

FGF21 produseres primært i hepatocytter i leveren, men kan også produseres i flere andre typer vev som for eksempel hjertemuskelceller, skjelettmuskelceller, fettceller og pankreas (4, 5, 7). FGF21 virker enten på selve cellen den er produsert i (autokrint), på nærliggende celler (parakrint) eller ved å bli skilt ut i blodbanen og dermed virke systemisk på mange forskjellig celler (endokrint).



Figur 1. Oversikt over funksjonene til FGF21 i ulike type organger. *Hentet fra Geng et al (2).*

2.1.2 Fysiologiske effekter av FGF21

Funksjonen til FGF21 var ikke helt forstått før etter 2005 da man fant at FGF21 fungerer som en metabolsk regulator, ved å bidra til økt glukoseopptaket i adipocyttene, redusere glukosenivået i blodbanen, samt øke insulinsensitiviteten hos overvektige forsøksdyr (4, 8). Studier har siden vist at FGF21 bidrar til vektreduksjon og til å redusere hjerte- og karsykdommer (9).

Flere forskningsgrupper har forsøkt å se nærmere på den metabolske funksjonen til FGF21 tilknyttet vektreduksjon. Vektreduksjon oppnås enten ved å redusere matinntaket eller øke energiforbruket. FGF21 hjelper med å redusere matinntaket ved å oppnå metthetsfølelse med mindre matporsjoner. Likevel fører den også til økt energiforbruk under spesifikke type stimuli (4).

Andre studier har vist at FGF21 normaliserer glukosenivået i blodet i diabetiske forsøksdyr og setter i gang blant annet ketonlegemedannelse, glukoneogenese, lipolyse og beta-oksidasjon (8, 10).

2.1.3 Lever

Leveren er et viktig organ når det gjelder produksjon av FGF21 og bidrar med størst andel av sirkulerende FGF21. Økt produksjon av FGF21 fra lever skjer som følge av en rekke patologiske tilstander som for eksempel ischemisk hjerte sykdom, diabetes type 2, overvekt, arteriosklerose, fettlever og metabolsk syndrom (11, 12).

Mange av de viktige metabolske reaksjonene som kontrollerer energihomeostasen skjer hovedsakelig i leveren. Fasting øker FGF21 som igjen øker transkripsjon av mange viktige enzymer som er involvert i fettsyre-oksidasjon. Detter skjer for å kompensere energitapet i kroppen (4, 13).

Farmakologisk administrasjon av FGF21 har vist seg å øke insulinsensitivitet, øke fettsyre oksidasjon, hemme lipogenese og ikke minst redusere omsetning av VLDL-kolesterolet i lever ved å nedregulere VLDL-reseptorer i lever (2). Dette fører til at lever vil være mindre utsatt for ikke-alkoholisk fettlever. Studier har også vist at FGF21-mangel kan forverre fettlever og levercirrhose.

Table 18.3 Causes of heart failure: general classification

Coronary artery disease
Intrinsic myocardial disease
Dilated cardiomyopathy
Hypertrophic cardiomyopathy
Restrictive cardiomyopathy
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy
Valvular heart disease
Congenital
Age-related/calcific
Infective endocarditis
Immunological (e.g., rheumatic fever)
Collagen disease (e.g., Marfan's syndrome)
Neoplastic (metastases, carcinoid syndrome)
Congenital heart disease
Hypertension
Systemic and pulmonary
Arrhythmias and cardiac conduction disturbances
Tachyarrhythmias
Bradyarrhythmias
Intraventricular conduction disturbance
High-output cardiac failure
Anemia
Thyrotoxicosis
Pregnancy
Arteriovenous fistula
Liver cirrhosis
Paget's disease
Renal cell carcinoma
Pericardial disease
Constrictive pericarditis
Pericardial effusion with tamponade

Tabell 1 *Årsakene for hjertesvikt. Hentet fra Cowie et al 2023* (1)

2.2 Hjertesvikt

Hjertesvikt er et klinisk progressivt syndrom der hjertet ikke klarer å pumpe blodet effektivt gjennom kroppen. Det skjer som følge av at hjerteventrikkel ikke klarer å fylles nok og/eller at hjerte ikke klarer å

pumpe blodet ut. Dette kan føre til en rekke symptomer blant annet kortpustethet, tretthet, hevelser i ben og ankler og redusert evne til å utføre fysisk aktivitet (14).

2.2.1 Etiologi

Hjertesvikt skjer som følge av kritisk skade på hjertemuskelcellene. De mest vanlige årsakene for hjertesvikt er iskemisk hjertesykdom, hjerteinfarkt, hypertensjon og diabetes (15) (Tabell 1).

Sammen utgjør hypertensjon og koronararteriesykdom en bakenforliggende risikofaktor hos 75-80% av alle pasienter med hjertesvikt (16). Tre av fire med hjertesvikt har en bakenforliggende hypertensjon, og denne risikofaktoren dobler sannsynligheten for å utvikle hjertesvikt. Andre risikofaktorer er blant annet infeksjoner i hjertet, toksiner som alkohol og rusmidler, hjerteklaffsykdommer og ubehandlede arytmier (17).

2.2.2 Klassifikasjon

Det er flere ulike måter å klassifisere hjertesvikt på, men den mest vanlig er klassifikasjonen til New York Heart Association (NYHA). Klassifikasjonen består av fire stadier basert på pasientens symptomer ved fysiskaktivitet (Tabell 2).

Klasse I:	Ingen symptomer ved vanlig fysiskaktivitet.
Klasse II:	Litt begrensning av fysiskaktivitet.
Klasse III	Uttalt begrensing av fysiskaktivitet (fatigue, palpitasjoner, dyspné eller angina).
Klasse IV	Symptomer på hjertesvikt ved hvile (hviledyspné, angina osv.)

Tabell 2 *New York Heart Association (NYHA)*

2.2.3 Epidemiologi

Hjertesvikt er en av de vanligste årsakene til sykehusinnleggelse og dødsfall i verden, og det er en alvorlig tilstand som krever nøye oppfølging og behandling. 5 års-overlevelsesraten er på 45%, og man anslår at direkte og indirekte helsekostnader for hele verden knyttet til hjertesvikt i 2012 var 108 milliarder dollar (18).

Tilstanden er vanlig i Norge og andre land. I følge tall fra Hjerte- og karregisteret i Folkehelseinstituttet, var det totalt 34 336 pasienter registrert på sykehus med hjertesvikt som hoved- eller bidiagnose i 2021 (19).

Prevalensen og insidensen av hjertesvikt øker med økende alder. En studie basert på datainnsamling fra Tromsø-undersøkelsen viser at aldersstandardisert prevalens for hjertesvikt blant pasienter over 40 år var 6,1% for menn og 6,8% for kvinner (20).

I en annen studie, ble det hentet inn data fra norsk reseptregisteret for å se på hvor mange pasienter over 18 år som har hentet minst en foreskrivning av hjertesviktsmedisiner i perioden 2013-2016. Basert på innhentede data har studien konstatert at prevalensen var økende fra 2% i 2013 til 2,4% i 2016. Studien har også vist at prevelansen for hjertesvikt i aldersgruppen 75-79 år var 19,4% i 2016, sammenlignet med 19,4% for pasienter over 90 år i 2016 (21).

2.2.4 Patofysiologi og inndeling

For å kunne forstå patofysiologien bak hjertesvikt er det viktig å forstå den normale hjertefysiologien. Mengde blod som hjerte slår ut per minutt kalles hjertets minuttvolum (CO). Minuttvolumet er et produkt av hjertefrekvens (HR) som er antall ganger hjerte slår per minutt og slagvolum (SV) som er mengde blod som pumpes ut av hjerte per hjerteslag. Dette betyr at hvis HR, SV eller begge øker så øker CO, og motsatt hvis en av dem eller begge minker (22).

$$CO = HR \times SV$$

SV påvirkes hovedsakelig av 3 hovedfaktorer. 1) Preload, lik endediastolisk trykk etter at hjerteventerikkelene har fylt seg, 2) afterload, motstanden ventriklene må klare å over komme for å pumpe ut blodet og 3) kontraktilitet, den inotrope statusen til hjertet uavhengig av preload eller afterload (17, 22, 23).

HR påvirkes av hovedsakelig sympatisk og parasympatisk innervering. En del sympatiske og parasympatiske postganglionære nervefibere ender i sinusknuten. Aktiviteten til disse nervefibrene øker eller reduserer HR avhengig av om det er sympatikus eller parasympatikus som er aktivert (konotrop effekt) (22, 23).

Hjertesvikt kan kategoriseres i hovedsak i to former: diastolisk hjertesvikt og systolisk hjertesvikt. Diastolisk hjertesvikt, som også kalles for hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (HFpEF), er når hjertets avslapnings- og fyllingsevne svekkes. Dette resulterer i en stivhet i hjertet som begrenser hjertets evne til å kunne fylle seg med blod. Selv om hjertet har normal eller bevart ejeksjonsfraksjon, vil hjerte ikke klarer å pumpe ut tilstrekkelig blodvolum på hver sammentrekning.

Systolisk hjertesvikt, ofte betegnet som hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF), er når kontraksjonsevnen til hjerte svekkes og dermed ikke klarer å få blodet ut fra hjertet (24, 25).

Begge typene som er nevnt over fører til fall av CO som igjen fører til nedsatt organperfusjon. Baroreseptorene vil sanse dette og sette i gang kompenserende mekanismer for å opprettholde normal CO ved å øke HR og blodtrykket, noe som på langsikt ikke er gunstig for hjerte (26, 27).

Det er viktig å bemerke at selv om inndelingen i HFpEF og HFrEF er nyttige for å forstå hjertesvikt, kan det være en viss grad av overlapp og variasjon i presentasjonen av symptomer og funn hos ulike pasienter. Noen pasienter kan også ha begge former for hjertesvikt samtidig. En korrekt diagnose og tilpasset behandling av hjertesvikt er avgjørende for å forbedre pasientens livskvalitet og prognose(16).

Hjertesvikt skyldes en rekke patofysiologiske mekanismer, inkludert nedsatt hjertekontraktilitet, økt belastning på hjertet og redusert hjertefunksjon på grunn av metabolske forstyrrelser. Redusert hjertekontraktilitet kan skyldes en rekke faktorer, inkludert hjerteinfarkt og langvarig høyt blodtrykk. Økt belastning på hjertet kan skyldes overbelastning av væske, hjertesykdommer eller andre faktorer som øker belastning på hjertet. Metabolske forstyrrelser kan også bidra til hjertesvikt, spesielt metabolsk syndrom og diabetes (26, 28, 29).

2.2.5 Diagnostikk

Diagnostisering av hjertesvikt kan være en utfordring, ettersom symptomene kan være uspesifikke og pasientene kan ha andre underliggende tilstander som forårsaker lignende symptomer (30). Vanlige symptomer på hjertesvikt er som nevnt tidligere kortpustethet, tretthet, hevelser i bena og redusert fysisk ytelse. Hjertebank og brystsmerter kan også forekomme.

Alle nevnte symptomer forekommer ikke kun ved hjertesvikt, noe som selvsagt gjør diagnostikk vanskelig basert på anamnese, symptomer og tegn. Derfor er det viktig å benytte andre diagnostiske metoder som bildediagnostikk, laboratorieundersøkelser og/eller invasive prosedyrer (31).

Bildediagnostikk omfatter blant annet elektrokardiogram (EKG), røntgen og ekkokardiografi (ekko). EKG kan avsløre ulike type hjerterytmeforstyrrelser, hypertrofi og koronarsykdom (tegn til fersk og eller gammelt infarkt). Ekko kan gi verdifull informasjon om hjertets struktur og funksjon som omfatter blant annet hypertrofi i myokard, dilatert kardiomyopati, informasjon om strukturen til klaffene, hjertemuskelmasse og ikke minst ejeksjonsfraksjon som brukes til å gradere alvorlighet på hjertesvikt. Røntgenstråler kan avsløre væskeansamling i lungene, og angiografi kan gi detaljert informasjon om hjertets funksjon og spesielt i en akutt sammenheng. Blodprøver kan brukes til å identifisere underliggende årsaker til hjertesvikt, inkludert anemi, skjoldbruskkjertelproblemer, nyresykdom eller grad av hjertefunksjon. (31).

2.2.6 Hjerte og FGF21

Hjertemuskelceller produserer også FGF21 som respons på ulike stress stimuli, for eksempel hjerteinfarkt eller hjertemuskelhypertrofi, og tilstander som kan øke metabolske endringer, inflammasjon, og oksidativ stress i kardiomyocyttene. I hjertemuskelceller virker FGF21 enten autokrint eller, i mindre grad, endokrint (11). Hjerte er også et viktig målorgan for sirkulerende FGF21. FGF21 har både direkte og indirekte virkning på hjertet og dermed har det vært økende interesse for rollen til FGF21 i hjertesykdom, spesielt hjertesvikt.

Studier har bekreftet at farmakologisk administrasjon av FGF21 beskytter hjerte ved å forhindre inflammasjon og apoptose samt redusere oksidativ stress (32). Flere studier har vist at FGF21-nivåer kan øke hos hjertesviktpasienter, og at disse økningene kan være forbundet med dårligere prognose og økt risiko for død. FGF21 har også blitt knyttet til metabolske forstyrrelser som ofte er til stede hos pasienter med hjertesvikt, som insulinresistens og dyslipidemi (33, 34).

Table 1: Summary of major pharmacological studies of FGF21 in heart disease.

Heart disease	Model	Methods	Outcomes
Atherosclerosis	Apolipoprotein $E^{(-/-)}$ mice	Recombinant murine FGF21 was given daily intraperitoneally for 16 weeks	Atherosclerotic lesion area collagen composition ↓ Total cholesterol ↓ Hypertriglyceridemia ↓ Circulating adiponectin ↑
Coronary heart disease		Mouse FGF21 full length protein was given for 24 or 48 hours	Cell apoptosis ↓ Oxidative stress ↓ NO production ↑ eNOS phosphorylation ↑
Myocardial ischemia	Coronary artery ligation (ischemia/reperfusion)	Recombinant mouse FGF21 was administered intravenously immediately after myocardial injury every 12 hrs for 3 days	Activity of caspase-3 ↓ Degree of myocardial infarction ↓ Left ventricular function ↑
Cardiac hypertrophy	Isoproterenol infusion-induced cardiac hypertrophy/LPS-induced cardiac hypertrophy	FGF21 was injected intraperitoneally for 7 days or given for 24 hours in neonatal cardiomyocytes	Cardiomyocyte size ↓ Δ heart weight/body weight ↓ Inflammation ↓ Cardiac oxidative stress ↓
Diabetic cardiomyopathy	Multiple low-dose STZ-induced type 1 diabetes	Knockout FGF21 in type 1 diabetic mouse model	Oxidative stress ↑ Lipid accumulation ↑ Cardiac dysfunction and remodeling ↑

Tabell 3 *Virkninger FGF21 har på hjerte og konsekvenser for hjerte ved mangel på FGF21 produksjon. Hentet fra Cheng et al. 2016* (28)

3 Material og metode

Oppgaven er en systematisk litteraturgjennomgang der formålet er å skrive en litteraturstudie ved å lese gjennom artiklene som tar for seg sammenhengen mellom hjertesvikt og FGF21, og deretter kunne prøve å si noe om FGF21 har en sammenheng med prognosen av hjertesvikt og/eller om man kan, ved hjelp av FGF21, kunne forutse utvikling av hjertesvikt og dermed hjelpe med diagnostikk av hjertesvikt. Problemsstilling ble formulert etter PICO.

3.1 Problemstilling/PICO

PICO er et verktøy som står for population, intervention, control og outcomes. Verktøyet brukes for å kunne formulere problemstilling for et litteratursøk. Jeg har brukt verktøyet for å formulere problemsstillingen samt for å ha klarhet i formålet med oppgaven. Tabell 4 viser PICO som er brukt for å definere problemstillingen for denne oppgaven.

Populasjon	Pasienter med hjertesvikt
Intervensjon	FGF21
Sammenligning	Observasjon, bildediagnostikk (ekko) eller andre biomarkører (proBNP)
Utfall	- Bruk i diagnostikk - Prognose - Forutsi hjertesvikt

Tabell 4 *PICO for problemstillingen*

Basert på PICO ble problemstillingen definert som følgende: Kan FGF21 være en biomarkør for hjertesvikt?

3.2 Søkestrategi

Ettersom at min oppgave er en litteraturstudie, har jeg brukt hovedsakelig databasene Ovid EMBASE og Ovid MEDLINE for å gjøre et systematisk søk og for å innhente aktuelle studier i dette fagfeltet. Det ble da utført et litteratursøk på begge databasene den 20/04/2023. Søket var basert på forhåndsdefinerte nøkkelord som baserer igjen på PICO. Identifiserte artikler ble deretter inkludert eller ekskludert basert på inklusjons- og eksklusjonskriterier.

3.3 Kriterier

Artiklene ble vurdert basert på definerte inklusjonskriterier. Inklusjonskriteriene som er brukt i denne oppgaven var da:

- Artiklene omhandler FGF21 og hjertefunksjon eller hjertesvikt.
- Observasjonsstudier eller RCT'er.
- Studiene sammenligner FGF21 med bildediagnostiske metoder eller andre biomarkører.
- Humane studier.
- Artiklene er skrevet på engelsk eller et skandinavisk språk.

Eksklusjonskriterier var følgende:

- Dyrestudier eller celleforsøk.
- Diabetes eller metabolsk syndrom.

Andre inklusjonskriterier vil komme i tilfellet overnevnte inklusjonskriterier gir et stort omfang av artikler. Fordi det er vanskelig å vite hvor omfattende litteraturen er når det gjelder dette fagfeltet, vil eksklusjonskriterier bli definert etter å ha utført søket.

3.4 Søkeord

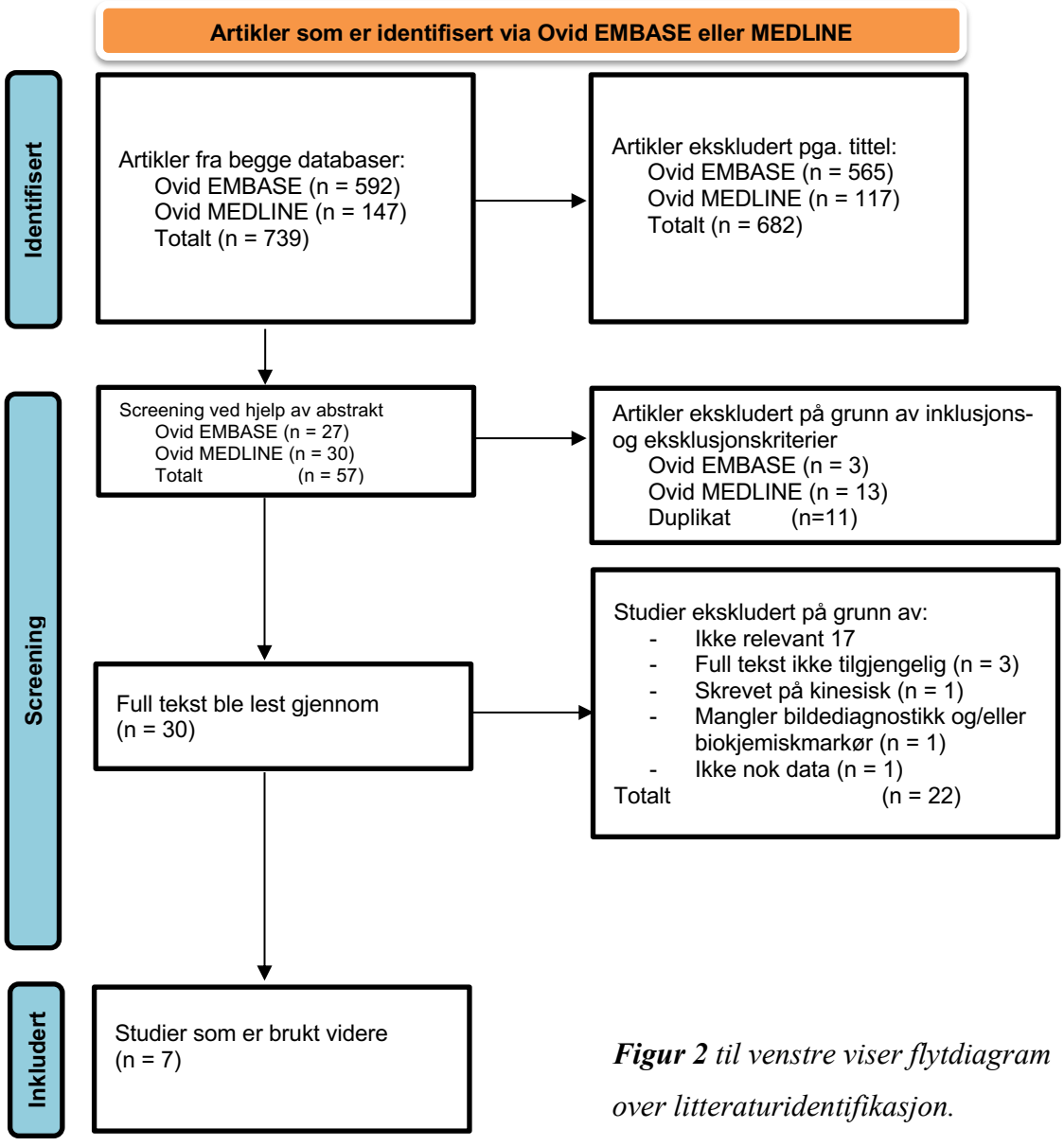
Databasene Ovid EMBASE og Ovid MEDLINE var brukt for å hente relevante artikler. For å kunne gjøre et effektivt litteratursøk har jeg fått hjelp fra universitetsbiblioteket. Det ble utført følgende søk på Ovid EMBASE Advance og Ovid MEDLINE Advance:

1. FGF21.ab,kw,ti.
2. Fibroblast Growth Factor 21.ti,ab,kw.
3. (Fibroblast adj3 "21").ti,ab,kw.
4. exp fibroblast growth factor 21/
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. exp heart function/
7. exp Heart/
8. exp Heart Diseases/
9. 6 or 7 or 8
10. 5 and 9

Søket startet i januar.2023 og siste søket ble utført den 20/04/2023.

3.5 Identifisering av artikler

Datasøket på Ovid EMBASE ga totalt 592 artikler hvorav 565 ble ekskludert manuelt på grunn av tittel (inklusjon- og eksklusjonskriterier), mens på Ovid MEDLINE ble det totalt identifisert 147 artikler hvorav 117 ble ekskludert manuelt på grunn av tittel. 27 artikler fra EMBASE og 30 artikler fra MEDLINE ble tatt videre for vurdering. 57 gjenstående artikler ble evaluert basert på deres abstrakt og 16 av disse ble ekskludert basert på inklusjon- og eksklusjonskriterier, mens 13 artikler var duplikater og ble ekskludert. 30 gjenstående artikler ble dermed evaluert, hvorav 23 ble ekskludert på grunn av ikke-skandinavisk eller engelsk språk, ikke relevant eller nok data eller fordi studien ikke har tatt med bildediagnostikk og/eller biomarkør til sammenligning. Til slutt ble totalt 7 artikler inkludert i litteraturstudie (Figur 1).



Figur 2 *til venstre viser flytdiagram over litteraturidentifikasjon.*

3.6 Kvalitetsvurdering

Artikler som blir tatt med videre ble kvalitetsvurdert basert på GRADE. GRADE står for Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system og er et verktøy som brukes for å evaluerer kvaliteten på studiene (35). Det er flere faktorer som kan gi styrke eller svakhet til de ulike studiene. Mangler på samsvar, direkthet, presisjon eller rapporteringsskjevheter er eksempelvis faktorer som kan trekke ned på studiekvaliteten. Dermed vil faktorer som sterksammenheng, dose-responseffekt og avklaringa av konfunderende faktorer trekker opp kvaliteten studiekvalitet (36). GRADE-skjema for hver artikkel er vedlagt.

4 Resultater

Totalt ble 7 studier inkludert. Tabell 5 nedenfor gir en kort oversikt over alle artiklene som er inkludert. I kommende underoverskrifter er det korte oppsummeringer av hver artikkel.

Studie	*Oppfølgingstid*	*Studiedesign*	*Populasjon*	*Sammenliknin gsgrunnlag*	*Funn*	*Grade*
1- The association of circulating fibroblast growth factor 21 levels with incident heart failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis(37)	Median oppfølgingstid var 16.7 år. Pasienter er rekruttert fra 2000-2002 og fulgt opp til slutten av 2018.	Longitudinel l studie/ Prospektiv kohort studie.	5408 deltakere, både menn og kvinner fra ulike etnisiteter som har utviklet hjertesvikt underveis.	Ekko, Biokjemiske blodprøver, (proBNP)	Signifikant sammenheng mellom økt serum FGF21 og pasienter med HFpEF. Ingen sammenheng mellom økt serum FGF21 og HFrEF.	Lav/mo derat
2- Elevated serum FGF21 levels predict heart failure during hospitalization of STEMI patients after emergency percutaneous coronary intervention(38).	Mens pasienten var innlagt Ingen oppfølgning i etterkant.	Prospektiv kohort studie.	348 STEMI pasienter.	Ekko, Biokjemiske blodprøver (proBNP og troponin)	131 STEMI pasienter utviklet hjertesvikt. Man fant en signifikat sammenheng mellom økt serum FGF21 hos pasienter som fikk STEMI etter akutt PCI og utviklet hjertesvikt.	Lav
3-High serum fibroblast growth factor 21 levels were related to the prognosis and ventricular remodeling of heart failure patients with mildly reduced and	1,5 år Fra juni 2018 til juni 2021.	Prospektiv kohort studie	203 pasienter med HFmrEF eller HFrEF (110 HFmrEF og 93 HFrEF) sammenlignet med 68 kontroll.	Ekko, Biokjemiske blodprøver (proBNP, kreatinin og urea nitrogen)	Serum FGF og proBNP har en klar sammenheng med ventrikkel-remodulering hos pasienter med HFmrEF eller HFrEF og har en prognostisk viktighet for MACE hos pasienter med HFmrEF eller HFrEF.	Lav

reduced ejection fraction(39).						
4- Fibroblast Growth Factor 21 Predicts Short-Term Prognosis in Patients With Acute Heart Failure: A Prospective Cohort Study(40)	Minimum 6 måneder. Median 193 dager.	Prospektiv kohort studie	402 pasienter med AHF med 19 friske kontroll. 58% er menn.	Ekko er brukt for å inkludere pasienter, men ikke for å følge pasienter underveis. Biokjemiske prøver (proBNP, urea nitrogen)	Totalt sett har pasienter med AHF signifikant høyere FGF21-verdier en kontroll-gruppen. Pasienter med høy FGF21 hadde høyere mortalitet enn pasienter med lave FGF21 nivåer. ROC-kurve har vist at FGF21 er bedre enn proBNP for prognose mortalitet etter 3 og 6 måneder.	Lav
5- Elevated Serum Fibroblast Growth Factor 21 Is Relevant to Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction(41).	Fra pasienten ble rekruttert til juni 2019 (pasienter er rekruttert fra januar 2017 til juni 2018) Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 13 måneder.	Prospektiv kohort studie	Totalt 199 deltakere. 128 pasienter med HFrEF og 71 kontroll.	Ekko, Biokjemiske blodprøver (proBNP, kreatinin og troponin)	FGF21 uavhengig av andre risikofaktorer er assosiert med økt risiko for mortalitet eller reinnleggelse hos pasienter med HFrEF og har derfor potensiale til å kunne være en biomarkør for prognosen av HFrEF.	Lav
6-Contribution of serum FGF21 level to the identification of left ventricular systolic dysfunction and cardiac death(42)	Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 5 år	Prospektiv kohort studie	218 pasienter	Ekko, Biokjemiske blodprøver (proBNP, kreatinin og troponin)	FGF har like god diagnostisk og prognostisk viktighet som proBNP for systolisk ventrikkel dysfunksjon eller hjertedød. Økt FGF21 har en signifikant korrelasjon med systolisk ventrikkel dysfunksjon.	Lav
7- Circulating Fibroblast Growth Factor 21 is Associated with Diastolic Dysfunction in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction(43).	Pasienter var fulgt opp til 1 år. Gjennomsnitt oppfølgingstid var 10 måneder.	Retrospektiv kohort studie	Totalt 238 hvorav 95 pasienter med diastolisk dysfunksjon og 143 er kontroll.	Ekko, Biokjemiske blodprøver (proBNP, kreatinin og troponin)	Økt serum FGF21 er assosiert med diastolisk dysfunksjon. Studien foreslår også at FGF kan være involvert i hjerte-remodelering og at den kan være em lovende terapeutisk mål for behandling av hjertesvikt.	Lav

Tabell 5: *Kort oversikt over alle artiklene som er inkludert*

4.1 Artikkel 1 Tucker et al.. 2023 (37)

Artikkel 1 skrevet av Trucker et al.. er basert på data fra Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) i USA, som inkluderte over 6 000 deltakere. Studien ser på sammenhengen mellom nivåene av FGF21 og risikoen for å utvikle hjertesvikt. Dette har de gjort ved å rekruttere pasienter fra 2000 til 2002 som ble fulgt opp til 31.12.2018.

Studien fant en signifikant assosiasjon mellom høyere nivåer av FGF21 (verdier over 239,0 pg/mL) og insidensen av hjertesvikt uavhengig av andre hjerte- og karrisikofaktorer som KMI, fysiskaktivitet, røyking, alkoholkonsum, kolesterolverdier, diabetes og hypertensjon. Det ble derimot ikke funnet en signifikant assosiasjon mellom verdier under 239,0 pg/mg for FGF21 og forekomsten av hjertesvikt. Studien har også påvist en signifikant assosiasjon mellom HFpEF og høyrere nivåer av FGF21 uavhengig av tradisjonelle risikofaktorer for hjerte- og karsykdom. Ingen signifikant assosiasjon mellom nivåer av FGF21 og HFrEF ble oppdaget.

Studien understreker FGF21 som en mulig biomarkør for identifisering av hjertesvikt spesielt hos pasienter med HFpEF. FGF21 sammen med pro-brain natriuretic peptide (proBNP) hadde høyrere c-statistikk/AUC enn hver og enkelt for seg (FGF21 = 0,81, proBNP = 0.824 og begge to til sammen = 0.83). Med andre ord er kompensasjonen ved bruk av begge biomarkørene bedre enn å bruke biomarkørene hver for seg for å tidlig oppdage pasienter med høy risiko for hjertesvikt. Dette vil indirekte bedre prognosen ved at behandlingen igangsettes tidligere. Ekko er brukt kun for å inkludere pasienter, men ikke under oppfølgning.

4.2 Artikkel 2 Gu et al.. 2023 (38)

Artikkel 2 tar for seg sammenhengen mellom FGF21 og utvikling av hjertesvikt hos pasienter med ST-elevasjon myokard infarkt (STEMI) og som får perkutan koronar intervensjon (PCI) på sykehuset. Totalt ble det inkludert 348 STEMI pasienter hvor av 131 av de utviklet hjertesvikt.

Resultatene viser at pasienter i gruppen som har utviklet hjertesvikt hadde signifikant økning i FGF21-nivåer, proBNP og reduksjon i EF på ekko. Studie fant også en signifikant positiv korrelasjon mellom proBNP og FGF21 (0.75) og en svak signifikant negativ korrelasjon mellom økt FGF21 og redusert EF (-0,13).

AUC ble kalkulert for å kunne si noe om hvor effektive de ulike biomarkørene er til å oppdage hjertesvikt hos pasienter som gjennomgår PCI. AUC var beregnet til 0,929 for

proBNP, mens det var 0,816 for FGF21. Dette understreker at FGF21 kan ha en lignende rolle som proBNP i å oppdage hjertesvikt hos denne pasientgruppen og at den kan brukes som en biomarkør for å støtte proBNP.

4.3 Artikkel 3 Fan et al.. 2022 (39)

Artikkel 3 skrevet av Fan et al.. utforsker sammenhengen mellom FGF21 og ventrikkelremodulering hos pasienter med hjertesvikt med lett redusert ejeksjonsfraksjon (HFmrEF) eller HFrEF og den prognostiske nytten av FGF21. 203 pasienter er delt i to grupper, 1) 110 med HFmrEF og 2) 93 med HFrEF. Gruppene ble sammenlignet med 68 kontroller. Under oppfølgning har man delt inn pasienter med HFmrEF eller HFrEF i to grupper. 1) Endpoint-gruppe der pasienten får alvorlig kardiovaskulær hendelse (MACE) som krever reinnleggelse eller mortalitet av kardiovaskulær årsak, 2) non-endpoint gruppe som utgjør resten av pasienter.

Resultatene fra studien viser at totalt sett så har pasienter med HFmrEF eller HFrEF signifikant økt FGF21- og proBNP-serumverdier sammenlignet med kontrollgruppen. Det var ingen signifikant forskjell i serumverdier av FGF21 mellom pasienter med HFmrEF og HFrEF. 144 pasienter havnet i endpoint-gruppen og fikk alvorlig kardiovaskulær hendelse (126 reinnleggelser og 18 død). FGF21 og proBNP var signifikant høyere hos pasienter med endpoint, uavhengig av hjertesvikttype.

Studie fant også en positiv signifikant korrelasjon mellom FGF21 og proBNP samt FGF21 og venstreventrikkelens endesystoliske og endediastoliske diameter (ventrikkel remodelerings parametere) målt med ekkokardiografi. Negativ signifikant korrelasjon ble funnet for FGF21 og ejeksjonsfraksjon. AUC for proBNP var beregnet til 0.757, mens for FGF21 var den 0.874. Forskjellen mellom begge AUC var statistisk signifikant. Ved hjelp av multivariabel cox-analyse har studien konstatert at økte verdier av FGF21 og proBNP, hver for seg, indikerer dårlig prognose for pasienter med hjertesvikt (HR: FGF21 = 3.551, proBNP = 2,013). Dette understreker at FGF21 kan være en nyttig biomarkør for å oppdage hjertesvikt samt vurdere prognosen.

4.4 Artikkel 4 wu et al.. 2022 (40)

Artikkel 4 utforsker om FGF21 kan forutse den kortsiktige prognosen av akutt hjertesvikt. Totalt ble det inkludert 402 pasienter og 19 kontroller. Oppfølgingstid var minimum 6

måneder. Pasientene ble delt i en gruppe med høy FGF21 (over 262 pg/ml) og en gruppe med lav FGF21 (under 262 pg/ml), hver med 201 pasienter.

Både FGF21 og proBNP økte signifikant med økende NYHA-klassifikasjon. Gruppen med høy FGF21 hadde også signifikant høy proBNP. FGF21 hadde også signifikant positiv korrelasjon med proBNP. Insidensen av alle årsaker for mortalitet var signifikant høyere i denne gruppen kontra gruppen med lav FGF21 (HR 3,28) uavhengig av andre risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer (inkludert alder, kjønn, NYHA-klassifikasjon, proBNP). Dette indikerer da at høy FGF21 verdier er forbundet med dårligere prognose for akutthjertesvikt.

AUC viser her også at FGF21 var bedre enn proBNP i å oppdage akutt hjertesvikt etter 3 og 6 måneders oppfølgingstid (AUC: FGF21 = 0.78 proBNP = 0.66). Pasienter med høyere FGF21-verdier hadde signifikant høyere mortalitet sammenlignet med pasienter med lavere FGF21 (over eller under 262 pg/mL). Dette understreker at FGF21 kan brukes som biomarkør for å forutse prognosen hos pasienter med akutthjertesvikt.

4.5 Artikkel 5 Fan et al.. 2022(41)

Artikkel 5 undersøker sammenhengen mellom FGF21 og HFrEF. Totalt ble det inkludert 199 pasienter hvorav 128 med HFrEF og 71 kontroller. Pasientene ble fulgt opp fra rekruttering (pasienter ble rekruttert mellom januar 2017 og juni 2018) til juni 2019. Her var pasientene også delt i to grupper, 1) Endpoint-gruppe som vil si all årsak for mortalitet eller reinnleggelse. 2) non-endpoint gruppe. Dette ble gjort for å vurdere prognosen.

For å vurdere den prognostiske nytten til FGF21 har man sammenlignet endpoint-gruppen med non-endpoint gruppen. FGF21, venstreventrikkel diameter, og proBNP var signifikant høyere, mens ejeksjonsfraksjon var signifikant lavere hos endpoint-gruppen sammenlignet med non-endpoint gruppen. FGF21 hadde en signifikant positiv korrelasjon med proBNP ($r = 0.921$) og signifikant negativ korrelasjon med venstreventrikkel ejeksjonsfraksjon ($r = -0.853$). AUC for FGF21 var beregnet til 0,964. Ingen AUC verdi var beregnet for proBNP. Sensitivitet og spesifisitet for denne pasientgruppen var beregnet til 90,2% og 91,0%.

Man har da konkludert at både FGF21 og proBNP har prognostisk nytte for identifisering av alvorlig kardiovaskulær hendelse hos pasienter med hjertesvikt og som har redusert ejeksjonsfraksjon.

4.6 Artikkel 6 Shen et al.. 2018 (44)

Artikkel 6 utforsker sammenhengen mellom FGF21 og venstre ventrikkel dysfunksjon og/eller hjertedød. Totalt 218 pasienter ble tatt med i studien og den gjennomsnittlige oppfølgingstid var 5 år. Man har også delt pasienter som døde på grunn av hjertesvikt i to grupper basert på FGF21 cutoff på 321.5 pg/ml (høy FGF21 gruppe og lav FGF21 gruppe).

Man har undersøkt AUC for FGF21, proBNP og begge to samlet i identifikasjon av venstreventrikkel dysfunksjon. Resultatene var studien viser at AUC for FGF21 var beregnet til 0.665, mens for proBNP var den 0,737 og for begge kombinert var den 0,772. Alle AUC verdier var signifikante.

Her har man også fant signifikant korrelasjon mellom økte FGF21-verdier eller økte proBNP-verdier og venstre ventrikkeldysfunksjon uavhengig av andre risikofaktorer. Etter å ha delt pasientene som har dødd i løpet av oppfølgingstiden i to grupper, har man oppdaget at pasienter med høy FGF21-verdier hadde signifikant høyere risiko for død enn pasienter med lav FGF21. Videre fant studien at FGF21 og proBNP er signifikante biomarkører som kan bidra med å oppdage hjertesvikt og prognosen for hjertedød.

4.7 Artikkel 7 Chou et al.. 2016 (43)

Artikkel 7 tar for seg rollen for sirkulerende FGF21 hos pasienter med diastolisk hjertesvikt samt hvor effektiv den er som biomarkør for å oppdage sykdommen samt evaluerer den prognostiske nytte av den som biomarkør. Totalt var det inkludert 238 hvorav 95 var pasienter med diastolisk hjertesvikt, resten var kontroller. Alle pasienter var fulgt opp i et år eller til hjertesvikt reinnleggelse og/eller død. Pasienten med hjertesvikt var delt inn i to grupper basert på FGF21-verdier.

Studien fant signifikant høyere nivåer av FGF21 og proBNP samt signifikant større venstreatriediameter og venstreatriemasse hos pasienter med diastolisk hjertesvikt sammenlignet med kontroller. FGF21 og proBNP verdier var signifikant assosiert med diastolisk dysfunksjon diagnostisert med ekko uavhengig av alder og kjønn. Videre fant studien at FGF21 hadde signifikant positiv korrelasjon med proBNP, økende NYHA-klassifikasjon og venstreatriediameter og venstreatriemasse på ekko.

AUC for å forutse diastolisk dysfunksjon var beregnet til 0.665 for FGF21 og 0.755 for proBNP. Pasienter med hjertesvikt og som er delt inn i høy FGF21-verdier hadde signifikant høyere mortalitet enn pasienter med lav FGF21-verdier. Resultatene fra studien understreker

at FGF21 verdier har en prognostisk nytte og at den kan brukes som biomarkør for å oppdage pasienter med diastoliskhjertesvikt.

4.8 Oppsummering av AUC og prognostisk nytte av FGF21

	AUC for FGF21 og proBNP	*Spesifisitet/sensitivitet*	*Prognostisk nytte av FGF21 nivåer*
Artikkel 1 Tucker et al. 2023 (FGF21 og insidens av hjertesvikt)	FGF21: 0,81 proBNP: 0,84	-	Høy FGF21 forbundet med høy forekomst av hjertesvikt. Ikke undersøkt sammenhengen mellom FGF21 nivåer og mortalitet
Artikkel 2 Gu et al. 2023 (FGF21 og hjertesvikt hos STEMI pasienter)	FGF21: 0.816 proBNP: 0.929	Sensitivitet: 87.8% Spesifisitet: 70% Cutoff: 234.55 pg/mL	Ikke undersøkt sammenhengen mellom FGF21 nivåer og mortalitet
Artikkel 3 Fan et al. 2022 (FGF21 og ventrikkelremoduleringen hos pas med HFmrEF og/eller HFrEF)	FGF21: 0.874 proBNP: 0.757	Sensitivitet: 80.4% Spesifisitet: 85.0% Cutoff: 210.11 pg/mL	Høy FGF21 forbundet med høy mortalitetsrate
Artikkel 4 wu et al. 2022 (FGF21 og akutthjertesvikt)	FGF21: 0.78 proBNP: 0.66	-	Høy FGF21 forbundet med høy mortalitetsrate
Artikkel 5 Fan et al. 2022 (FGF21 og HFrEF)	FGF21: 0,964 proBNP: -	Sensitivitet: 90.2% Spesifisitet: 91% Cutoff: 231.4 pg/mL	Høy FGF21 forbundet med høy mortalitetsrate
Artikkel 6 Shen et al. 2018 (FGF21 og venstreventrikkel dysfunksjon og/eller hjertedød)	FGF21: 0.665 proBNP: 0.737	Sensitivitet: 70.6% Spesifisitet: 59% Cutoff: 321.5 pg/mL	Høy FGF21 forbundet med høy mortalitetsrate
Artikkel 7 Chou et al. 2016 (FGF21 og HFpEF)	FGF21: 0,665 proBNP: 0.755	-	Høy FGF21 forbundet med høy mortalitetsrate

Tabell 6 Oppsummering *av beregnet AUC og prognostisk nytte av FGF21 i de ulike studiene.*

5 Diskusjon

5.1 FGF21 og hjertesvikt

Som nevnt i introduksjon, trenger FGF21 en co-reseptor (β-klotho) for å kunne virke på FGF reseptor. Planavila et al. fant signifikant mengde med β-klotho og FGF-reseptor i hjerte fra forsøksdyr, noe som understreker at hjerte er et målorgan for sirkulerende FGF21 (45). FGF21 er også uttrykt i human hjertet (46). Når FGF21 sammen med β-klotho binder til FGF21- reseptor aktiverer den en rekke cellulære prosesser som har gunstige effekter i hjerte, blant annet ekstracellulær signalregulert kinase (ERK) som reduserer inflammasjonsprosessen i hjerte og øker fettsyreoksidasjon og andre signalveier som hindrer apoptose(11). Disse signalveiene er viktige for å hindre utvikling av hjertesvikt og hjerteinfarkt (11, 45).

Mange studier har prøvd å finne årsaken til økt FGF21 hos pasienten med hjertedysfunksjon. Studiene har funnet at økt FGF21 var forbundet med en del hjerte- og karsykdommer, blant annet aterosklerose, koronarhjertesykdom, hjerteinfarkt, hjertesvikt og diabetisk kardiomyopati (45, 47). I en studie som har undersøkt FGF21-konsentrasjon og mRNA-uttrykk av pasienter som har hatt hjerteoperasjon, fant man at genuttrykk for FGF21 var signifikant høyere etter hjerteoperasjon (47).

En mulig forklaring for det er at sirkulerende FGF21 øker som følge av kompenserende mekanisme og at FGF21 har en beskyttende effekt på hjerte. Som nevnt tidligere har flere studier konstaterte at FGF21 virker som metabolsk regulator ved å øke insulinsensitivitet og glukose opptak samt nedregulere lipogense og lipidoksidasjon (33, 34). Dette vil nedregulere energibehovet for hjerte og samtidig øke energitilførsel til hjertet, noe som kan bedre hjertefunksjon og beskytte hjertet (45).

Dyrestudier har vist at mus som mangler FGF21 er mer utsatt for å utvikle hjertemuskel hypertrofi samt dilatert hjertesvikt. Studiene har også sett at eksogen administrering av FGF21 kan beskytte hjerte mot hypertrofi (45).

Andre studier har også diskutert at FGF21 er økt hos pasienter med kardiomyopati og spesielt hos hjertesviktpasienter på grunn av FGF21 resistens (37). Ved hjelp av forsøksdyr ble det administrert FGF21 hos overvektige mus som har allerede økt sirkulerende FGF21 og samtidig se på serum parametere som regulerer FGF21. Resultatet var at mus med økt endogent FGF21 responderte dårligere med administrert FGF21 eksogent ved å ha mindre reseptor- og genuttrykk for FGF21 (38, 48).

Lever spiller også en viktig rolle i å respondere for hjertesvikt ved å produsere FGF21. Liu et al. 2013 har ved hjelp av et dyrestudier undersøkt genuttrykk i ulike organer av FGF21 hos mus som fikk placebo operasjon og mus med hjerteinfarkt. Studiet oppdaget at genuttrykk for FGF21 i lever er 11 ganger høyere i lever hos mus med hjerteinfarkt sammenlignet med mus med placebo operasjon(49). Andre humane studier har også vist at leververdier er økt ved hjertesvikt noe som indikerer at lever spiller en viktig rolle for produksjon av FGF21 hos pasienter med hjertesvikt(50). Dette kan bety at økte FGF21-verdier i hjertesvikt vil også kunne indikere hemodynamiske endringer i leveren, og som kan ha betydning for videre prognose og behandling.

5.2 FGF21 som biomarkør for hjertesvikt

ProBNP produseres og skilles ut i blodbanen hovedsakelig fra hjerteventriklene. Hoved stress-stimulator for produksjon av proBNP er stress på hjertevegg, noe som fører til aktivering av ERK signalveien og produksjon av proBNP (51). ProBNP har gjennom mange år spilt en viktig rolle som biomarkør for diagnostisering av hjertesvikt(52). Inkluderte studier har sammenlignet proBNP med FGF21 som biomarkør for hjertesvikt. Tabell 6 viser en systematisk oversikt AUC verdiene i de ulike artiklene for FGF21 og proBNP.

Alle inkluderte studier har vist at FGF21 er signifikant økt ved hjertesvikt. AUC har blitt beregnet i alle studier for å kunne si noe om hvor nyttig FGF21 er som biomarkør for hjertesvikt. Alle inkluderte studier har vist at FGF21 har signifikant AUC verdier alt fra 0,665 og opptil 0,964 basert på de ulike hjertesviktstypene. Når man sammenligner FGF21 med proBNP har det ikke vært en stor forskjell i hvor nyttig FGF21 er som biomarkør men 2 studier kunne vise at FGF21 var en bedre markør enn proBNP. I artikkel 1 har de vist at FGF21 sammen med proBNP hadde høyere AUC enn hver biomarkør for seg.

Alle inkluderte studier viste signifikant positiv korrelasjon mellom FGF21 og proBNP. Ved bruk av ekkokardiografi viste artikkel 2, 3 og 5 signifikant negativ korrelasjon mellom FGF21 og redusert ejeksjonsfraksjon, mens artikkel 7 viste signifikant positiv korrelasjon mellom FGF21 og venstreventrikkeldiameter eller ventrikkelmasse. Samtlige inkluderte artikler har konkluderte med at FGF21 er en lovende biomarkør som hjelpe til med diagnostisering av hjertesvikt og funksjonelle endringer i hjertet.

FGF21 som en god biomarkør vil kunne hjelpe med å oppdage hjertedysfunksjon og samtidig bidra med tidlig diagnostisering av tilstand og ikke minst tidlig igangsetting av intervensjon, noe som vil totalt sett bedre prognosen for tilstanden.

De fleste av inkluderte studier har konkludert med at FGF21-nivåer har en betydning for prognosen av ulike typer hjertesvikt. 5 av 7 artikler konkludert med at økte FGF21 nivåer var forbundet med høyere mortalitetsrate sammenlignet med lavere FGF21 nivåer. Artikkel 1 har bekreftet at økte FGF21-nivåer er forbundet med høyere insidens av hjertesvikt, men ikke undersøkte mortalitetsrate.

5.3 Styrker og svakheter ved studie

Oppgaven har flere styrker og svakheter. Blant svakhetene er at alle inkluderte studier er observasjonsstudier og har i utgangspunktet lav kvalitet. Studiepopulasjon på de ulike studiene varierte fra 199-402 bortsett fra ett som hadde 5408. Samtidig varierte oppfølgingstiden fra 1 år til 5 år bortsett fra ett studie som hadde oppfølgingstid på 16,7 år. Av de studiene som hadde lav studiepopulasjon så var vanskelig å unngå seleksjonsbias ettersom pasienten er rekruttert fra samme sykehus eller at det var vanskelig å aldersgruppe ect.

Det som styrker oppgaven er at samtlige inkluderte studier var enige om at FGF21 fremstår som en lovende biomarkør for diagnostikken av hjertesvikt og har samtidig kommet frem til at FGF21 har lignende AUC som proBNP.

6 Konklusjon

Alle inkluderte studier bekrefter at FGF21 er en lovende biomarkør for diagnostisering av hjertedysfunksjon og spesielt hjertesvikt. Mange studier konkluderte med at FGF21 har stor prognostisk nytte for hjertesvikt samt at økte sirkulerende verdier er forbundet med høy mortalitetsrate. Dette kan hjelpe med tidlig identifisering av hjertesvikt noe som igjen vil føre til tidligere igangsetting med behandling og dermed bedring av prognose. Forskningen innenfor FGF21 er ganske nytt, og man trenger flere omfattende studier med høy kvalitet som kan bekrefte resultatene fra de inkluderte studiene i denne oppgaven og med fokus på hjerte-lever interaksjon i hjertesvikt. Det er også behov for videre forskning på hvordan man kan skille mellom FGF21 produsert i hjerte og lever, da man allerede vet at lever spiller en stor rolle for produksjon av FGF21.

7 Referanser

1. Poole-Wilso P, Cowie M. Pathophysiology of Heart Failure. United States: United States: Springer New York; 2013. p. 327-45.
2. Geng L, Lam KSL, Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic. Nature Reviews Endocrinology. 2020;16(11):654-67.
3. Oulion S, Bertrand S, Escriva H. Evolution of the FGF Gene Family. International Journal of Evolutionary Biology. 2012;2012:1-12.
4. Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the Physiology of FGF21. Annual Review of Physiology. 2016;78(1):223-41.
5. Tezze C, Romanello V, Sandri M. FGF21 as Modulator of Metabolism in Health and Disease. Frontiers in Physiology. 2019;10(419).
6. Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. A Dozen Years of Discovery: Insights into the Physiology and Pharmacology of FGF21. Cell Metabolism. 2019;29(2):246-53.
7. Jensen-Cody SO, Flippo KH, Claflin KE, Yavuz Y, Sapouckey SA, Walters GC, et al. FGF21 Signals to Glutamatergic Neurons in the Ventromedial Hypothalamus to Suppress Carbohydrate Intake. Cell Metab. 2020;32(2):273-86.e6.
8. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. Cell Metab. 2007;5(6):415-25.
9. Lin W, Zhang T, Zhou Y, Zheng J, Lin Z. Advances in Biological Functions and Clinical Studies of FGF21. Diabetes Metab Syndr Obes. 2021;14:3281-90.
10. Søberg S, Sandholt CH, Jespersen NZ, Toft U, Madsen AL, Von Holstein-Rathlou S, et al. FGF21 Is a Sugar-Induced Hormone Associated with Sweet Intake and Preference in Humans. Cell Metabolism. 2017;25(5):1045-53.e6.
11. Planavila A, Redondo-Angulo I, Villarroya F. FGF21 and Cardiac Physiopathology. Frontiers in Endocrinology. 2015;6(133).
12. Falamarzi K, Malekpour M, Tafti MF, Azarpira N, Behboodi M, Zarei M. The role of FGF21 and its analogs on liver associated diseases. Front Med (Lausanne). 2022;9:967375.
13. Gomarasca M, Banfi G, Lombardi G. Chapter Four - Myokines: The endocrine coupling of skeletal muscle and bone. In: Makowski GS, editor. Advances in Clinical Chemistry. 94: Elsevier; 2020. p. 155-218.
14. Inamdar AA, Inamdar AC. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. Journal of Clinical Medicine. 2016;5(7):62.

15. Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. Eur Heart J. 1999;20(6):421-8.
16. Aarønaes M, Atar D, Bonarjee V, Gundersen T, Løchen M-L, Mo R, et al. Congestive heart failure--etiology and diagnostic procedures. Tidsskr Nor Laegeforen. 2007;127(2):171-3.
17. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. Cardiovasc Pathol. 2012;21(5):365-71.
18. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2023;118(17):3272-87.
19. Kvåle R, Slungård GF, Forster RB, Nguyen TT, Eriksen SHW. Hjerte- og karregisteret • Rapport for 2012–2021. Folkehelseinstituttet, Område for Helsedata og digitalisering; 2022.
20. Melbye H, Stylidis M, Solis JCA, Averina M, Schirmer H. Prediction of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in a general population: the Tromsø study. [Oxford] :2020. p. 4139-50.
21. Ødegaard KM, Hallén J, Lirhus SS, Melberg HO, Halvorsen S. Incidence, prevalence, and mortality of heart failure: a nationwide registry study from 2013 to 2016. ESC Heart Failure. 2020;7(4):1917-26.
22. Widmaier EP, Strang KT, Raff H. Vander's human physiology : the mechanisms of body function. 15th ed. New York, N.Y: McGraw-Hill Education; 2018.
23. Hall JE, Guyton AC. Pocket companion to Guyton & Hall textbook of medical physiology. 11th John E. Hall. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
24. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. J Am Soc Echocardiogr. 2004;17(3):290-7.
25. Alter P, Koczulla AR, Nell C, Figiel JH, Vogelmeier CF, Rominger MB. Wall stress determines systolic and diastolic function — Characteristics of heart failure. Int J Cardiol. 2016;202:685-93.
26. McBeath K, Cowie MR. Heart failure: classification and pathophysiology. Medicine (Abingdon 1995, UK ed). 2022;50(8):471-8.
27. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. ABC of Heart Failure: Pathophysiology. BMJ. 2000;320(7228):167-70.

28. Cheng P, Zhang F, Yu L, Lin X, He L, Li X, et al. Physiological and Pharmacological Roles of FGF21 in Cardiovascular Diseases. J Diabetes Res. 2016;2016:1540267-8.
29. Tucker W, Tucker B, Rye K-A, Ong KL. Fibroblast growth factor 21 in heart failure. Heart Fail Rev. 2023;28(1):261-72.
30. King MMD, Kingery JDO, Casey BMDMPH. Diagnosis and Evaluation of Heart Failure. Am Fam Physician. 2012;85(12):1161-8.
31. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33(14):1787-847.
32. Wang S, Wang Y, Zhang Z, Liu Q, Gu J. Cardioprotective effects of fibroblast growth factor 21 against doxorubicin-induced toxicity via the SIRT1/LKB1/AMPK pathway. Cell Death Dis. 2017;8(8):e3018.
33. Kharitonenkov A, Shanafelt AB. FGF21: a novel prospect for the treatment of metabolic diseases. Curr Opin Investig Drugs. 2009;10(4):359-64.
34. Cheng P, Zhang F, Yu L, Lin X, He L, Li X, et al. Physiological and Pharmacological Roles of FGF21 in Cardiovascular Diseases. J Diabetes Res. 2016;2016:1540267-.
35. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. GRADE System: Classification of Quality of Evidence and Strength of Recommendation. Cirugia española (English ed). 2014;92(2):82-8.
36. Vist GE, Sæterdal I, Vandvik PO, Flottorp SA. Gradering av kvaliteten på dokumentasjonen. Norsk epidemiologi. 2013;23(2).
37. Tucker W, McClelland RL, Allison MA, Szklo M, Rye K-A, Ong KL. The association of circulating fibroblast growth factor 21 levels with incident heart failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Metabolism. 2023;143:155535-.
38. Gu L, Jiang W, Jiang W, Xu Z, Li W, Zhang H. Elevated serum FGF21 levels predict heart failure during hospitalization of STEMI patients after emergency percutaneous coronary intervention. PeerJ (San Francisco, CA). 2023;11:e14855.
39. Fan L, Gu L, Yao Y, Ma G. High serum fibroblast growth factor 21 levels were related to the prognosis and ventricular remodeling of heart failure patients with mildly reduced and reduced ejection fraction. Perfusion. 2022:26765912211374-2676591221137482.

40. Wu G, Wu S, Yan J, Gao S, Zhu J, Yue M, et al. Fibroblast Growth Factor 21 Predicts Short-Term Prognosis in Patients With Acute Heart Failure: A Prospective Cohort Study. Front Cardiovasc Med. 2022;9:834967-.
41. Fan L, Gu L, Yao Y, Ma G. Elevated Serum Fibroblast Growth Factor 21 Is Relevant to Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. Comput Math Methods Med. 2022;2022:7138776-6.
42. Shen Y, Zhang X, Pan X, Xu Y, Xiong Q, Lu Z, et al. Contribution of serum FGF21 level to the identification of left ventricular systolic dysfunction and cardiac death. Cardiovasc Diabetol. 2017;16(1):106.
43. Chou R-H, Huang P-H, Hsu C-Y, Chang C-C, Leu H-B, Huang C-C, et al. Circulating Fibroblast Growth Factor 21 is Associated with Diastolic Dysfunction in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction. Sci Rep. 2016;6(1):33953-.
44. Bao Y, Shen YUN, Zhang X, Pan X, Xu Y, Xiong QIN, et al. Contribution of Serum FGF-21 Level to the Identification of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Cardiac Death. Diabetes (New York, NY). 2018;67(Supplement_1).
45. Planavila A, Redondo I, Hondares E, Vinciguerra M, Munts C, Iglesias R, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice. Nature Communications. 2013;4(1):2019.
46. Planavila A, Redondo-Angulo I, Ribas F, Garrabou G, Casademont J, Giralt M, et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from oxidative stress. Cardiovasc Res. 2015;106(1):19-31.
47. Kotulák T, Drápalová J, Kopecký P, Lacinová Z, Kramár P, Ríha H, et al. Increased Circulating and Epicardial Adipose Tissue mRNA Expression of Fibroblast Growth Factor-21 After Cardiac Surgery:: Possible Role in Postoperative Inflammatory Response and Insulin Resistance. Physiological Research. 2011;60(5):757-67.
48. Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitonenkov A, Flier JS, et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. Diabetes. 2010;59(11):2781-9.
49. Liu SQ, Roberts D, Kharitonenkov A, Zhang B, Hanson SM, Li YC, et al. Endocrine Protection of Ischemic Myocardium by FGF21 from the Liver and Adipose Tissue. Scientific Reports. 2013;3(1):2767.
50. Sommakia S, Almaw NH, Lee SH, Ramadurai DKA, Taleb I, Kyriakopoulos CP, et al. FGF21 (Fibroblast Growth Factor 21) Defines a Potential Cardiohepatic Signaling Circuit in End-Stage Heart Failure. Circ Heart Fail. 2022;15(3):e008910-e.

51. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. Heart. 2006;92(6):843-9.
52. Panagopoulou V, Deftereos S, Kossyvakis C, Raisakis K, Giannopoulos G, Bouras G, et al. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases. Curr Top Med Chem. 2013;13(2):82-94.

8 Vedlegg

8.1 GRADE for artikkel 1 Tucker W et al.

Referanse: Artikkel 1 Tucker W et al. The association of circulating fibroblast growth factor 21 levels with incident heart failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Metabolism.			Studiedesign: Kohortestudie Grade - kvalitet: Lav/Modorat
Formål	Materiale og metode	**Resultater**	**Diskusjon/kommentarer/sjekkliste**
Formålet med studien er å se den prospektive sammenhengen mellom serum konsentrasjonen av FGF21 og insidens av hjertesvikt i den Multi- Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Man har også undersøkt på sammenhengen mellom serum konsentrasjonen av FGF21 hos pasienter med HFpEF eller pasienter med HFrEF **Konklusjon** ***Signifikant sammenheng mellom økt serum FGF-21 og pasienter med HFpEF. Ingen sammenheng mellom økt serum FGF-21 og HFrEF*** **Land** USA **År data innsamling** 2000–2002	**Populasjon/kohort:** 6841 men og kvinner i alder mellom 45-84 år som er 4 store etnisk opphav dog non-Hispanic Whites, African Americans, Hispanic Americans, and Chinese Americans. Deltakene er fulgt opp over 2 år for hjerte- og karsykdommer inkludert hjertesvikt. **Hovedutfall:** **Viktige konfunderende faktorer** - Leversykdom - Metabolsksyndrom/diabetes - Nyresykdom For å unngå konfunderende faktorer ble pasienter med lever- og nyresykdom ekskludert fra studien (357 pasienter). **Statistiske metoder** Sammenligning av kliniske variable for deltakere med og uten hjertesvikt ble gjort ved hjelp av: - Kji-kvadrattest for kategoriske variabler - T-test for kontinuerlige variabler Det ble da også justert for alder, kjønn og etniskopphav ved hjelp av cox regresjon analyse. ROC er brukt for å beregne sensitivitet og spesifisitet av FGF21 og proBNP	**Hovedfunn** Studien understreker FGF21 som en mulig biomarkør for identifisering av hjertesvikt spesielt hos pasienter med HFpEF. FGF21 sammen med proBNP hadde høyrere areal under ROC kurve (AUC) enn hver og enkelt for seg (FGF21 = 0,81, proBNP = 0.824 og begge to til sammen = 0.83), med andre ord er kompensasjonen ved bruk av begge biomarkørene bedre enn å bruke biomarkørene hver for seg for å oppdage tidlig pasienter med høy risiko for hjertesvikt. Dette vil indirekte bedre prognosen ved at behandlingen igangsettes tidligere. Ekko er brukt kun for å inkludere pasienter, men ikke under oppfølgning.	**Sjekkliste:** • Formålet klart formulert? Ja • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja • Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Studie har ikke nevnt det, Trolig ikke. Teknikere som har målt serum FGF21 er blindet for informasjon og identitet til deltakere. • Var studien prospektiv? Ja • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja • Er det utført frafallsanalyser? nei • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Ja • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja, det finnes annen litteratur som støtter funnene. • Har resultatene klinisk relevans i praksis? Ja, FGF21 kan brukes til å sombiomarkør for hjertesvikt. Høyere verdier av FGF21 er for bundet med høyere forekomst av hjertesvikt. **Hva diskuterer forfatterne som:** **Styrke** • Stor antall datamengde/deltakere MESA kohort • Bruker flere biomarkører til sammenligning **Svakhet** • Muligens seleksjonsbais på grunn av manglende data på noen kovariabler og hjertesvikt undergrupper.

8.2 GRADE for artikkel 2 Gu L et al.

Referanse: Artikkel 2 Gu L et al. Elevated serum FGF21 levels predict heart failure during hospitalization of STEMI patients after emergency percutaneous coronary intervention.			Studiedesign: Kohortestudie Grade - kvalitet: Lav
Formål	Materiale og metode	**Resultater**	**Diskusjon/kommentarer/sjekkliste**
Undersøke korrelasjonen mellom serum FGF21 verdier og hjertesvikt hos pasienter som er innlagt for perkutan koronar intervensjon etter ST elevasjon myokard infarkt. **Konklusjon** ***signifikatsammenheng mellom økt serum FGF-21 hos pasienter som fikk STEMI etter akutt PCI og utvikling av hjertesvikt.*** **Land** Kina **År data innsamling** Januar 2016 – desember 2018	**Populasjon:** 348 pasienter som er innlagt for perkutan koronar intervensjon etter ST elevasjon myokard infarkt. Ingen frafall. **Viktige konfunderende faktorer** - Leversykdom samt metabolsksyndrom/diabetes **Statistiske metoder** Det ble brukt SPSS for fremstilling av statistikken. Studie har brukt t-tset for sammenligning av begge gruppene. Studie brukte og logistisk regresjon for uni- og multivariable. ROC er brukt for å beregne sensitivitet og spesifisitet av FGF21 og proBNP	**Hovedfunn** Totalt ble det inkludert 348 STEMI pasienter hvor av 131 av de utviklet hjertesvikt. Resultatene viser at pasienten gruppen som har utviklet hjertesvikt hadde signifikant økt FGF21 nivåer, proBNP og redusert ejeksjonsfraksjon på ekko. Studie fant også sterk/signifikant positiv korrelasjon mellom proBNP og FGF21 (0.75) og svak negativ korrelasjon som signifikant mellom økt FGF21 og redusert EF (-0,13). AUC ble kalkulert for å kunne si noe om hvor effektiv de ulike biomarkørene er til å oppdage hjertesvikt hos pasienter som gjennomgår PCI. AUC var beregnet til 0,929 for proBNP, mens for FGF21 var det 0,816. Dette understreker at FGF21 kan ha en lignende rolle som proBNP i å oppdage hjertesvikt hos denne pasientgruppen og at den kan brukes som biomarkør for å støtte proBNP.	**Sjekkliste:** • Formålet klart formulert? Ja • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja • Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Trolig ikke, studie har ikke nevnt det. • Var studien prospektiv? Ja, korttid (mens pasienter er innlagt etter inngrepet) • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? 348 pasienter inkludert. Ingen oppfølgning etter innleggelse på sykehuset. • Er det utført frafallsanalyser? Ingen frafall eller død rapportert. • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Det var ingen oppfølgingstid etter påvisning av hjertesvikt. • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Nei • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Nei • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja, andre litteraturer støtter funn fra studien. • Hva betyr resultatene for endring av praksis? Pasienter med høy FGF21 er mer utsatt for utvikling av hjertesvikt etter perkutan koronar intervensjon. **Hva diskuterer forfatterne som:** **Styrke** • Støtter funn av tidligere studier **Svakhet** • Liten pasientgruppe • Pasientene er rekruttert fra samme sykehus (seleksjons bias) • Ingen oppfølgingstid etter påvisning av hjertesvikt • Ikke redegjort for konfunderende faktorer som leversykdom

8.3 GRADE for artikkel 3 Fan et al.

Referanse: Artikkel 3 Fan et al. High serum fibroblast growth factor 21 levels were related to the prognosis and ventricular remodeling of heart failure patients with mildly reduced and reduced ejection fraction.			Studiedesign: Kohortestudie Grade - kvalitet: Lav
Formål	Materiale og metode	**Resultater**	**Diskusjon/kommentarer/sjekkliste**
Undersøke korrelasjonen mellom Serum FGF21 og hjertesvikt med mild redusert ejeksjonsfraksjon eller redusert ejeksjonsfraksjon samt om FGF21 har noe å si for ventrikkel remodulering. **Konklusjon** ***Serum FGF og proBNP har en klar sammenheng med ventrikkel remodulering hos pasienter med HFmrEF eller HFrEF og har en prognostisk viktighet for MACE hos pasienter med HFmrEF eller HFrEF.*** **Land** Kina **År data innsamling** Juni 2018 til juni 2021	**Populasjon:** 203 pasienter med HFmrEF eller HFrEF (110 HFmrEF og 93 HFrEF) sammenlignet med 68 kontroll. 18 pasienter døde. Ingen frafall Kohorter: **Viktige konfunderende faktorer** - Leversykdom og metabolsksyndrom/diabetes **Statistiske metoder** Det ble brukt SPSS for fremstilling av statistikken. Studie brukte og cox regresjon for å beregne hazard ratio for uni- og multivariable statistikk. ROC er brukt for å beregne sensitivitet og spesifisitet av FGF21 og proBNP	**Hovedfunn** Resultatene fra studien viser at totalt sett så har pasienter med HFmrEF eller HFrEF signifikant økt serum verdier for FGF21 og proBNP sammenlignet med kontroll gruppen. Ingen signifikant forskjell i serum verdier av FGF21 mellom pasienter med HFmrEF og HFrEF. 144 pasienter havnet i endpoint gruppen og fikk alvorlig kardiovaskulær hendelse (126 reinnleggelser og 18 død). FGF21 og proBNP var signifikant høyere hos pasienter med endpoint uavhengig av hjertesvikttypene. Studie fant også en positiv signifikant korrelasjon mellom FGF21 og proBNP samt FGF21 og venstreventrikkel ende-systolisk og endediastolisk diameter (ventrikkel remodelerings parametere) målt med ekko. Negativ signifikant korrelasjon for FGF21 og ejeksjonsfraksjon. AUC for proBNP var beregnet til 0.757, mens for FGF21 var den 0.874. Forskjellen mellom begge AUC var statistisk signifikant. Ved hjelp av multivariabel cox analyse har studien konstatert at økte verdier av FGF21 og proBNP hver for seg indikerer dårlig prognose for pasienter med hjertesvikt (HR: FGF21 = 3.551, proBNP = 2,013). Dette understreker at FGF21 kan være en nyttig biomarkør for å oppdage hjertesvikt samt vurdere prognosen.	**Sjekkliste:** • Formålet klart formulert? Ja • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja • Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Studie har ikke nevnt det. Trolig ikke. • Var studien prospektiv? Ja • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? 203 pasienter med HFmrEF eller HFrEF (110 HFmrEF og 93 HFrEF) sammenlignet med 68 kontroll. 18 pasienter døde. • Er det utført frafallsanalyser? Ingen frafall • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Ja. Pasienter med lever- og nyresykdom var ekskludert • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja flere studier støtter funnene • Hva betyr resultatene for endring av praksis? FGF21 kan brukes som biomarkør. Høy FGF21 kan forutse dårligere prognose for hjertesvikt. **Hva diskuterer forfatterne som:** **Styrke** • Forfattere har ikke nevnt styrker, men resultatet fra studien støttes av andre studier. • Ekskludert pasienter med lever og nyresykdom **Svakhet** • Liten data/deltakere • FGf21 målt kun en gang • En del av inkluderte pasienter hadde dilatert kardiomyopati (Mulighet for seleksjonsbais)

8.4 GRADE for artikkel 4 Wu et al.

Referanse: Artikkel 4 Wu et al. Fibroblast Growth Factor 21 Predicts Short-Term Prognosis in Patients With Acute Heart Failure:			Studiedesign: Kohortestudie Grade - kvalitet: Lav
Formål	Materiale og metode	**Resultater**	**Diskusjon/kommentarer/sjekkliste**
Formålet med studien er å oppdaget om FGF21 kan forutse prognose for akutt hjertesvikt ***Økte verdier av FGF21 er assosiert med dårlig prognose. Pasienter med høy FGF21 hadde høyere mortalitet enn pasienter med lav FGF21 nivåer. FGF21 kan være en potensiell biomarkør for akutt hjertesvikt.*** **Land** Kina **År data innsamling** April 2019- juli 2021	**Populasjon:** 402 pasienter med AHF med 19 friske kontroll. 72 pasienter døde ellers ingen utfall. **Viktige konfunderende faktorer** -lever og nyresykdom (studie har ikke redegjort for det) **Statistiske metoder** Det ble brukt SPSS for fremstilling av statistikken. Studie har brukt t-tset for sammenligning av begge gruppene. Studie brukte og cox regresjon for å beregne hazar ratio for uni- og multivariable statistikk. ROC er brukt for å beregne sensitivitet og spesifisitet av FGF21 og proBNP	**Hovedfunn** Både FGF21 og proBNP økte signifikant med økende NYHA klassifikasjon. Gruppen med høy FGF21 hadde også signifikant høy proBNP. FGF21 hadde også signifikant positiv korrelasjon med proBNP. Insidensen av all årsaker for mortalitet var signifikant høyere i denne gruppen kontra gruppen med lav FGF21 (HR 3,28) uavhengig av andre risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer (inkludert alder, kjønn, NYHA klassifikasjon, proBNP). Dette indikerer da at høy FGF21 verdier er forbundet med dårligere prognose for akutthjertesvikt. AUC viser her også at FGF21 var bedre enn proBNP i oppdaget akutthjertesvikt etter 3 og 6 måneder oppfølgingstid (AUC: FGF21 = 0.78 proBNP = 0.66). Pasienter med høyere FGF21 verdier hadde signifikant høyere mortalitet sammenlignet med pasienter med lavere FGF21 (over eller under 262pg/mL). Dette understreker at FGF21 kan brukes som biomarkør for å forutse prognosen hos pasienter med akutthjertesvikt.	**Sjekkliste:** • Formålet klart formulert? Ja • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja • Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Studie har ikke nevnt det. Trolig ikke. • Var studien prospektiv? Ja • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Kun 402 pas med akutt hjertesvikt og 19 kontroll • Er det utført frafallsanalyser? Ja • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Oppfølgingstid var minimum 6 måneder og median 193 dager • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Ikke nevnt. Trolig ikke • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja med støtte fra andre studier. • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja, flere • Hva betyr resultatene for endring av praksis? FGF-21 kan brukes som en biomarkør og samtidig si noe om prognose. **Hva diskuterer forfatterne som:** **Styrke** • Støtter funn av tidligere studier **Svakhet** • Liten pasientgruppe • Kort oppfølgingstid • Ikke redegjort for konfunderende faktorer som leversykdom

8.5 GRADE for artikkel 5 Fan et al.

<table>
<tr><td colspan="3">Referanse: Artikkel 5 Fan et al. Elevated Serum Fibroblast Growth Factor 21 Is Relevant to Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction</td><td>Studiedesign: Kohortestudie
Grade - kvalitet Lav</td></tr>
<tr><td>Formål</td><td>Materiale og metode</td><td>Resultater</td><td>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</td></tr>
<tr><td>Undersøke rollen til FGF21 hos hjertesvikt pasienter med redusert ejeksjonsfraksjon.

Konklusjon
FGF21 uavhengig av andre risikofaktorer er assosiert med økt risiko for mortalitet eller reinnleggelse hos pasienter med HFrEF og derfor har potensiale til å kunne være en biomarkør for prognosen av HFrEF
Land
Kina
År data innsamling
Januar 2017 og juni 2018</td><td>Populasjon:
199 deltakere. 128 pasienter med HFrEF og 71 kontroll. 8 pasienter døde. Ingen frafall.

Viktige konfunderende faktorer
- Leversykdom og metabolsksyndrom/diabetes

Statistiske metoder
Det ble brukt SPSS for fremstilling av statistikken. Studie har brukt t-test for sammenligning av begge gruppene. Studie brukte og cox regresjon for å beregne hazard ratio for uni- og multivariable statistikk. ROC er brukt for å beregne sensitivitet og spesifisitet av FGF21.</td><td>Hovedfunn
For å vurdere prognostisk nytten til FGF21 har man sammenlignet endpoint gruppen med non-endpoint gruppe. FGF21, venstreventrikkel diameter, og proBNP var signifikant høyere, mens ejeksjonsfraksjon var signifikant lavere hos endpoint-gruppe sammenlignet med non-endpoint gruppen. FGF21 hadde en signifikant positiv korrelasjon med proBNP (r = 0.921) og signifikant negativ korrelasjon med venstreventrikkel ejeksjonsfraksjon (r = -0.853). AUC for FGF21 var beregnet til 0,964. Ingen AUC verdi var beregnet for proBNP. Sensitivitet og spesifisitet for denne pasient gruppen var beregnet til 90,2% og 91,0%.

Man har da konkludert at både FGF21 og proBNP har prognostisk nytte for identifisering av alvorlig kardiovaskulærhendelse hos pasienter med hjertesvikt og som har redusert ejeksjonsfraksjon.</td><td>Sjekkliste:
• Formålet klart formulert? Ja
• Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja
• Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja
• Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja
• Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja
• Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Studie har ikke nevnt det. Trolig ikke.
• Var studien prospektiv? Ja
• Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (199 deltakere. 128 pasienter med HFrEF og 71 kontroll. 8 pasienter døde.
• Er det utført frafallsanalyser? Ingen frafall.
• Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Gjennomsnitt oppfølgingstid var 13 måneder
• Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Ja
• Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja
• Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja flere studier som støtter funnene fra studien.
• Hva betyr resultatene for endring av praksis? FGF21 kan brukes som en biomarkør for hjertesvikt og samtidig kan forutse prognosen.

Hva diskuterer forfatterne som:
Styrke
• Forfattere har ikke nevnt styrker, men resultatet fra studien støttes av andre studier.
• Ekskludert pasienter med lever og nyresykdom
Svakhet
• Liten datamengde/deltakere
• FGf21 målt kun ved et sykehus, og endring av FGF21 konsentrasjonen er ikke vist spesielt under utvikling av hjertesvikt.
• Ekkokardiografi var ikke tatt samtidig</td></tr>
</table>

8.6 GRADE for artikkel 6 Shen Y et al.

<table>
<tr><td colspan="3">Referanse: Artikkel 6 Shen Y et al. Contribution of serum FGF21 level to the identification of left ventricular systolic dysfunction and cardiac death.</td><td>Studiedesign: Kohortestudie
Grade - kvalitet Lav</td></tr>
<tr><td>Formål</td><td>Materiale og metode</td><td>Resultater</td><td>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</td></tr>
<tr><td>Undersøke sammenhengen mellom FGF21 og venstreventrikkel systolisk dysfunksjon

Konklusjon
FGF har like god diagnostisk og prognostisk viktighet som proBNP for systolisk ventrikkel dysfunksjon eller hjertedød. Økt FGF21 har en signifikant korrelasjon med systolisk ventrikkel dysfunksjon
Land
Kina
År data innsamling
Juli 2008 – januar 2010</td><td>Populasjon:
218 pasienter, 9 pasienter døde ellers ingen frafall

Viktige konfunderende faktorer
- Leversykdom og metabolsksyndrom
Statistiske metoder
Det ble brukt SPSS for fremstilling av statistikken. Studie brukte og cox regresjon for å beregne hazard ratio for uni- og multivariable statistikk. ROC er brukt for å beregne sensitivitet og spesifisitet av FGF21 og proBNP</td><td>Hovedfunn
Man har undersøkt AUC for FGF21, proBNP og begge to samlet i identifikasjon av venstreventrikkel dysfunksjon. Resultatene var studien viser at AUC for FGF21 var beregnet til 0.665, mens for proBNP var den 0,737 og for begge kombinert var den 0,772. All AUC verdier var signifikante.

Her har man også fant signifikant korrelasjon mellom økte FGF21 verdier eller økte proBNP verdier og venstreventrikkel dysfunksjon uavhengig av andre risikofaktorer. Etter å ha delt pasienten som har død i løpet av oppfølgingstiden i to grupper, har man oppdaget at pasienter med høy FGF21 verdier hadde signifikant høyere risiko for død enn pasienter med lav FGF21. Videre fant studien at FGF21 og proBNP er signifikante biomarkører som kan bidra med å oppdage hjertedød.</td><td>Sjekkliste:
• Formålet klart formulert? Ja
• Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja
• Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja
• Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja, men all var eldre pasienter
• Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja
• Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Studie har ikke nevnt det. Trolig ikke.
• Var studien prospektiv? Ja
• Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? 218 deltakere
• Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias)
• Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja. 9 pasienter døde, ingen frafall ellers.
• Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Nei
• Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja resultatet støttes av andre studier.
• Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja, flere studier som støtter funnene.
• Hva betyr resultatene for endring av praksis? FGF21 kan brukes som biomarkør for hjertesvikt. Dårligere prognose med høyere FGF21 verdier.

Hva diskuterer forfatterne som:
Styrke
• Forfattere har ikke nevnt styrker, men resultatet fra studien støttes av andre studier.
Svakhet
• Liten data/deltakere
• Deltakere var eldre og rekruttert fra kardiologisk avdeling. Mulighet for seleksjonsbais
• Ekskludert pasienter med atrieflimmer som har høyrisiko for diastolisk hjertesvikt.</td></tr>
</table>

8.7 GRADE for artikkel 7 Chou et al.

Referanse: Artikkel 7 Chou et al. Circulating Fibroblast Growth Factor 21 is Associated with Diastolic Dysfunction in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction			Studiedesign: retrospektiv kohortestudie Grade - kvalitet: Lav
Formål	Materiale og metode	**Resultater**	**Diskusjon/kommentarer/sjekkliste**
Undersøke sammenhengen mellom FGF21 hos pasienter med diastolisk hjertesvikt. **Konklusjon** ***Økt serum FGF21 er assosiert med diastolisk dysfunksjon. Studien foreslår også at FGF kan være involvert i hjerte remodelering og at den kan være em lovende terapeutisk mål for behandling av hjertesvikt*** **Land** Taiwan **År data innsamling** Februar 2010-Desember 2014	**Populasjon:** 95 pasienter med diastolisk dysfunksjon og 143 kontroll. 12 døde underveis, ellers ingen frafall. **Viktige konfunderende faktorer** -leversykdom -metabolsksyndrom/diabetes **Statistiske metoder** Det ble brukt SPSS for fremstilling av statistikken. Studie har brukt t-tset for sammenligning av begge gruppene. Studie brukte og cox regresjon for å beregne hazard ratio for uni- og multivariable statistikk. ROC er brukt for å beregne sensitivitet og spesifisitet av FGF21 og proBNP	**Hovedfunn** Studie fant signifikant høyere nivåer av FGF21 og proBNP samt signifikant større venstreatriediameter og venstreatriemasse hos pasienter med diastolisk hjertesvikt sammenlignet med kontroller. FGF21 og proBNP verdier var signifikant assosiert med diastolisk dysfunksjon diagnostisert med ekko uavhengig av alder og kjønn. Videre fant studien at FGF21 hadde signifikant positiv korrelasjon med proBNP, økende NYHA klassifikasjon samt venstreatriediameter og venstreatriemasse på ekko. AUC for å forutse diastolisk dysfunksjon var beregnet til 0.665 for FGF21 og 0.755 for proBNP. Pasienter med hjertesvikt og som er delt inn i høy FGF21 verdier hadde signifikant høyere mortalitet enn pasienter med lav FGF21 verdier. Resultatene fra studien understreker at FGF21 verdier har en prognostisk nytte og at den kan brukes som biomarkør for å oppdage pasienter med diastoliskhjertesvikt.	**Sjekkliste:** • Formålet klart formulert? Ja • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Nei det var forskjell i alder og komorbiditeter • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja, bortsett fra ekkokardiografi ble målt på forskjellig tidspunkter for gruppene. • Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Ikke nevnt, trolig ikke. • Var studien prospektiv? Nei retrosepktiv • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? 95 pasienter med diastolisk dysfunksjon og 143 kontroll. • Er det utført frafallsanalyser? Ingen frafall • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Opptil 1 år. Gjennomsnittlig 10 måneder • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Nei (leversykdom etc) • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja, funn i studien støttes av andre studier • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja • Hva betyr resultatene for endring av praksis? FGF21 kan være en biomarkør for hjertesvikt samt kunne forutse dårligere prognose ved høyere serum verdier. **Hva diskuterer forfatterne som:** **Styrke** • Forfattere har ikke nevnt styrker, men resultatet fra studien støttes av andre studier. **Svakhet** • Liten data/deltakere • Pasienter med hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon var eldre • Mulighet for seleksjonsbais • Ekskludert pasienter med atrieflimmer som har