

Laboratorinė medicina.
2020, t. 22, Nr. 2(86), p. 110–118.

Augimo diferenciacijos faktorius 15 – naujas kardiologinis biožymuo: literatūros apžvalga ir taikymo klinikinėje diagnostikoje perspektyvos

Eglė Tamulevičiūtė-Prascienė

Santrauka

Augimo diferenciacijos faktorius 15 (GDF-15) identifikuojamas kaip biožymuo širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) prognozei ir atsakui į gydymą vertinti. Padidėjusi GDF-15 koncentracija atspindi ląstelių atsaką į ūminį ir lėtinį stresą, kuris gali būti susijęs tiek su ligomis, tiek su senėjimo procesais. Biožymens koncentracija sparčiai didėja esant uždegimui, išemijai, širdies pažeidimui. Šioje literatūros apžvalgoje aptariamas GDF-15 vaidmuo skirtingose klinikinėse situacijose: siekiant išvengti ŠKL, taip pat sergant ūminiu išeminiu sindromu, širdies nepakankamumu (ŠN) ir prieširdžių virpėjimu (PV). Padidėjusi GDF-15 koncentracija gali būti dar nediagnozuotos ŠKL požymis vidutinio ir senyvo amžiaus žmonėms. Tokiu atveju ŠKL rizikos veiksnių turintį asmenį galima motyvuoti rinktis sveikesnį gyvenimo būdą ir siekti intensyvesnės rizikos veiksnių kontrolės. GDF-15 koncentracijos pokyčiai pacientams, sirgusiems ūminiu išeminiu sindromu, rodo šio biožymens vertę prognozuojant ne tik kartotinius su ŠKL susijusius įvykius, bet ir didžiuosius kraujavimus dvigubos antiagregacinės terapijos fone bei sprendžiant dėl miokardo infarkto be ST pakilimo sergančių pacientų gydymo intensyvumo ir invazinio gydymo poreikio. Pacientams, sergantiems ŠN, GDF-15 didėjimas laikui bėgant yra susijęs su blogomis baigtimis, nurodoma GDF-15 vertė prognozuojant nepalankias baigtis pacientams, sergantiems lėtiniu ir ūminiu ŠN, vertinant atsaką į medikamentinį ar intervencinį ŠN gydymą. GDF-15 taip pat yra patikimas biožymuo vertinant PV sergančių pacientų kraujavimo ir mirties riziką, tiek skiriant gydymą geriamaisiais antikoagulantais, tiek sprendžiant dėl papildomo antiagregacinio gydymo rizikos ir trukmės sergant išemine širdies liga.

GDF-15 leidžia fiksuoti unikalios ŠKL vystymosi, progresavimo ir prognozės aspektus, kurių neatspindi tradiciniai klinikiniai rizikos veiksniai ir biožymenys. Ateityje tikimasi sulaukti daugiau klinikinių tyrimų, kurie įvertintų GDF-15 ne tik kaip prognozinį rodiklį, bet ir kaip terapinį tikslą gydant ŠKL.

Reikšminiai žodžiai: GDF-15, ūminis išeminis sindromas, širdies nepakankamumas, prieširdžių virpėjimas.

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto
Reabilitacijos klinika
Lithuanian University of Health
Sciences, Department of Rehabilitation
El. paštas: egle.prasciene@gmail.com

IVADAS

Augimo diferenciacijos faktorius 15 (angl. *growth differentiation factor 15*, GDF-15) yra į stresą reaguojantis transformuojančio augimo faktoriaus beta (TGF- β) citokininų superšeimos narys [1]. GDF-15 identifikuojamas kaip biožymuo širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) prognozei ir atsakui į gydymą vertinti [2].

GDF-15 yra sintetinas kaip baltymo pirmtakas, kuris vykdo dimerizaciją disulfidinėmis jungtimis. Proteolizinis skilimas išskiria N-galinį propeptidą iš subrendusio GDF-15 baltymo, kuris vėliau išsiskiria kaip dimeras, kurio molekulinė masė yra apie 25 kDa [1]. GDF-15 sveiko žmogaus audiniuose išskiriamas silpnai, išskyrus placenta, todėl nėštumo metu cirkuliuojančio GDF-15 koncentracijos yra labai didelės [1, 2]. Padidėjusi GDF-15 koncentracija atspindi ląstelių atsaką į ūminį ir lėtinį stresą, kuris gali būti susijęs tiek su ligomis, tiek su senėjimo procesais [1–3]. GDF-15 koncentracija sparčiai didėja esant uždegimui, išemijai, širdies pažeidimui, o GDF-15 ekspresijai tarpininkauja uždegimą skatinantys citokinai ir nuo oksidacinio streso priklausomi signalizacijos keliai (1 pav.) [2, 3]. GDF-15 smarkiai padaugėja pacientams, sergantiems įvairiomis lėtinėmis ir ūminėmis ligomis ir būklėmis, įskaitant inkstų funkcijos nepakankamumą, vėžį, cukrinį diabetą (1 lentelė) [1, 2].

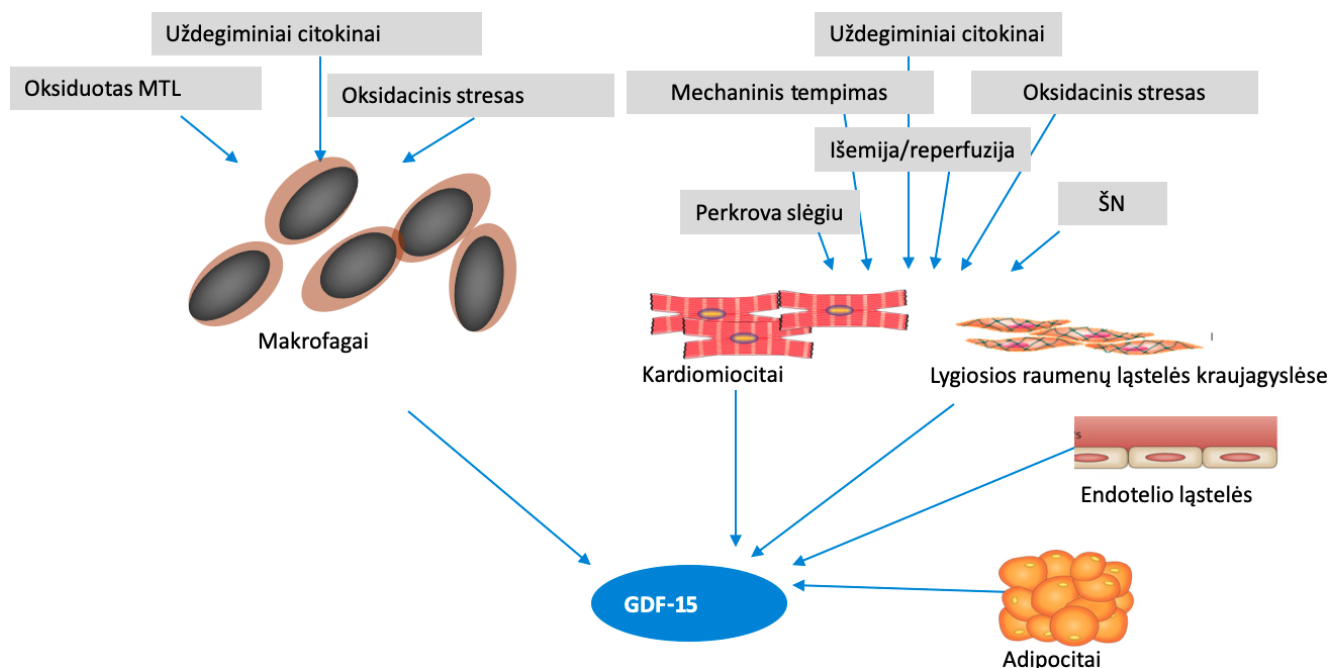
1 lentelė. Būklės, susijusios su didesnėmis GDF-15 koncentracijomis
Table 1. Conditions associated with higher GDF-15 concentrations

Vyresnis amžius
Besitęsiantis rūkymas
Cukrinis diabetas (metabolinis sindromas)
Genetinis polinkis
Ūminis uždegimas (pvz., sepsis)
Lėtinis uždegimas (pvz., reumatoidinis artritas)
Lėtinė inkstų liga
Anemija ir kraujavimas
Kraujagyslių ligos
Širdies nepakankamumas
Prieširdžių virpėjimas
Navikai
Preeklampsija
Kvėpavimo takų ligos
Arterinė hipertenzija
Kacheksija, terminalinė ligų stadija

Patologinėmis sąlygomis GDF-15 gali gaminti daugybė širdies ir kraujagyslių (ŠK) bei kitų ląstelių tipų. Visceralinių ir poodinių riebalų sandaupos lemia padidėjusią GDF-15 koncentraciją nutukusiems asmenims [3, 4]. GDF-15 taip pat yra gaminamas miego ir vainikinių arterijų aterosklerozinėse plokštelėse, jo ekspresija padidėja širdyje esant ūminiam miokardo infarktui (ŪMI) [5]. Pacientams, sergantiems lėtinio šir-

dies nepakankamumu (LŠN) ne dėl išeminės širdies ligos (IŠL), GDF-15 gaminamas periferiniuose audiniuose [6, 7]. Biologinis GDF-15 poveikis priklauso nuo bendros situacijos ir gali skirtis priklausomai nuo ligos stadijos. Pavyzdžiui, šis faktorius dalyvauja slopinant imuninį atsaką pe-lėms, sergančioms ūminiu miokardo infarktu, tiesiogiai slopindamas mieloidinių ląstelių telkimąsi, tačiau netiesiogiai skatina uždegiminį poveikį aterosklerozės modeliuose [5, 8, 9]. Kita svarbi GDF-15 funkcija – trombocitų agregacijos slopinimas stabdant integrino aktyvaciją, turi didelę klinikinę reikšmę ir potencialų vaidmenį kuriant naujas gydymo strategijas [10]. Kita vertus keliama hipotezė, kad dėl šio mechanizmo didelė GDF-15 koncentracija ir lemia padidėjusią kraujavimo riziką pacientams, gydomiems antikoagulantais ir antiagregantais.

Plėtojant specifines imunoanalizės sistemas pastebėta, kad ŠKL yra viena iš pagrindinių padidėjusios GDF-15 koncentracijos priežasčių bendruomenėje gyvenantiems asmenims ir pacientams [1]. Daugelio tyrimų duomenimis, GDF-15 yra susijęs su didesniu sergamumu ŠKL bei mirštamumu dėl visų priežasčių [1, 2]. Šis biožymuo neabejotinai turi prognozinę vertę ir galėtų prisidėti nustatant ankstyvesnę ŠKL diagnozę, vertinant prognozę ir netgi stratifikuojant riziką bendroje populiacijoje [2].



1 pav. Skirtingi nepriklausomi keliai, didinantys GDF-15 ekspresiją, priklausomai nuo skirtingų organizmo audinių ir ląstelių

MTL – mažo tankio lipoproteinai, ŠN – širdies nepakankamumas, GDF-15 – augimo diferenciacijos faktorius 15

Fig. 1. Different independent pathways that increase GDF-15 expression depend on tissue, cellular and signaling contexts

GDF-15 IMUNOANALIZĖS SISTEMOS IR PREANALIZINĖS CHARAKTERISTIKOS

GDF-15 koncentracijos žmogaus serume ir plazmoje buvo matuojamos naudojant imunoanalizės sistemas ELISA ir IRMA, Quantikine® ELISA metodu ir daugiasluoksne (angl. *sandwich*) „Luminex“ analizę, sukurta kompanijos „Alere“ [1]. Tačiau šie analizės tipai yra skirti tik moksliniams tikslams [11]. Neseniai „Roche Diagnostics“ buvo sukurta automatizuota elektrochemiliuminescencijos (Elecsys®) imunoanalizės sistema, kurią jau galima naudoti klinikinėje praktikoje Europoje. Elecsys® tyrimu išmatuotos GDF-15 koncentracijos gerai koreliuoja su IRMA arba Quantikine ELISA rezultatais, GDF-15 preanalizės charakteristikos buvo įvertintos naudojant IRMA ir „Elecsys“ testą: GDF-15 koncentracijos, matuojamos plazmoje su Li-heparinu, K2-EDTA, K3-EDTA arba citratu, reikšmingai nesiskyrė nuo koncentracijos, gautos serume [1, 2]. Maksimali išmatuojama GDF-15 koncentracija naudojant Elecsys® siekia 20.000 ng/ml, minimali nustatoma koncentracija – 400 ng/ml [2]. GDF-15 imunoreaktyvumas yra atsparus užšalimui, atitirpimui ir laikymui kambario temperatūroje mažiausiai 48 valandas, o tai turėtų palengvinti analitės matavimą įprastomis sąlygomis [1]. Šiuo metu tai yra vienintelis licencijuotas tyrimas diagnostikai *in vitro* [12].

GDF-15 IR ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ LIGŲ RIZIKOS VEIKSNIAI

GDF-15 ryšys su būsimais ŠKL įvykiais pirmą kartą buvo pastebėtas tiriant 514 tuo metu sveikų vidutinio amžiaus moterų, dalyvavusių moterų sveikatos studijoje [13]. GDF-15 saikiai koreliavo su didelio jautrumo C reaktyviuoju baltymu (dj-CRB), tačiau ryšys tarp GDF-15 ir su ŠKL susijusių įvykių išliko, atsižvelgiant į dj-CRB ir ŠKL rizikos veiksnius, o tai rodo, kad dj-CRB ir GDF-15 atspindi unikalius ligos progresavimo kelius [1]. Lyginant bendruomenėje gyvenančius sveikus asmenis su sergančiais ŠKL ar turinčiais rizikos veiksnių (vyresnis amžius, rūkymas, arterinė hipertenzija, mažas DTL-cholesterolio kiekis) pastebėta, kad pastarųjų GDF-15 koncentracija yra didesnė [1, 2]. Taip pat padidėjusi GDF-15 kon-

centracija nustatoma pacientams, sergantiems 2-ojo tipo cukriniu diabetu, turintiems nutukimą ar atsparumą insulinui. Pacientai, sergantys metaboliniu sindromu ir diabetu, turi didesnę ŠKL riziką, nors nėra aišku, ar ši rizika padidėja dėl rizikos veiksnių ar dėl hiperglikemijos [2]. Randama GDF-15 ir arterinės hipertenzijos (AH) sąsaja. Neseniai atlikta naujai diagnozuotos AH be kairiojo skilvelio hipertrofijos pacientų studija nurodė padidėjusios GDF-15 koncentracijos sąsają su aukštesniu diastoliniu spaudimu naktį (angl. *non-dippers*) [14]. Kitas tyrimas, analizavęs sergančius AH pacientus, nustatė, kad 100 ng/l GDF-15 padidėjimas kraujo plazmoje padidino šių pacientų insulto riziką 11 % [15].

Nepriklausomai nuo tradicinių ŠKL rizikos veiksnių, GDF-15 taip pat siejamas su kitais biožymenimis: uždegimo (dj-CRB, širdies ligų [B tipo natriurezinis peptidas (BNP), N-terminalinis pro-BNP (NT-proBNP), širdies troponinas I (cTnI), širdies troponinas T (cTnT)] ir inkstų funkcijos sutrikimą rodančiais žymenimis (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis, cistatinas C) [1, 6]. Nustatytos GDF-15 sąsajos su įvairiomis ŠKL būklėmis (padidėjęs arterijų standumas, endotelio disfunkcija, ateroskleroziniai pakitimai miego arterijose, vainikinių arterijų kalcifikacija, kairiojo skilvelio hipertrofija, kairiojo skilvelio sistolinė disfunkcija) [1]. Tai rodo, kad padidėjusi GDF-15 koncentracija gali būti dar nediagnozuotos ŠKL požymis vidutinio ir senyvo amžiaus žmonėms. Sveikų pagyvenusių žmonių kohortinių tyrimų duomenimis, GDF-15 koncentracija didėja su amžiumi ir nepriklauso nuo lyties [16, 17]. Kaip rodo ryšiai su dj-CRB ir cistatinu C, sveiki asmenys, kuriems nustatoma padidėjusi GDF-15 koncentracija, greičiausiai jau serga dar nediagnozuota ŠKL [1]. Tyrimu, kuriame dalyvavo 288 vyrai ir 141 moteris (vidutinis amžius 65 metai), nustatyta viršutinė riba sveikiems pagyvenusiems suaugusiems asmenims buvo 1200 ng/l, ši vertė atitiko 79 procentilį antrame tyrimu [1, 16].

Nustatyta padidėjusi GDF-15 koncentracija gali paskatinti asmenis rinktis sveikesnį gyvenimo būdą, siekti intensyvesnės rizikos veiksnių kontrolės. Akivaizdžiai sveikiems asmenims maža GDF-15 koncentracija gali tapti patikimesniu geros bendrosios sveikatos ir ilgaamžiškumo rodikliu nei maža dj-CRB koncentracija, pirmiausia rodanti mažesnę su ŠKL susijusių įvykių riziką [1].

GDF-15 IR ŪMINIAI IŠĖMINIAI SINDROMAI

GDF-15 yra vertingas biožymuo pacientams, sergantiems IŠL, dėl jo patikimumo prognozei vertinti ir rizikai nustatyti [18]. *In vitro* atliktų tyrimų duomenimis, kardiomiocitai, imituojant išemijos ir reperfuzijos sąlygas, GDF-15 ekspresuoja ir sekretuoja signaliniais mechanizmais, susijusiais su nitrozilinio stresu [18, 19]. Laboratorinių gyvūnų modeliuose (pelėse) GDF-15 ekspresijos lygis greitai padidėja išemijos zonoje po vainikinės arterijos perrišimo ir kelias dienas išlieka padidėjęs miokarde po reperfuzijos [1, 18]. Esant infarktui GDF-15 ekspresuojamas miocituose, tačiau padidėjusios šio biožymens koncentracijos ŪMI atveju negali būti siejamos su infarkto pažeistu plotu, kurį atspindi tradiciniai širdies biožymenys [1, 2, 20]. Kita vertus, GDF-15 koncentracija išlieka nepakitusi pirmąsias 72 valandas po hospitalizavimo ir daug ilgiau – vidutinė GDF-15 koncentracija per 4–6 mėnesius sumažėjo tik 4 % pacientams, dalyvavusiems FRISC-2 ir PROVE IT-TIMI 22 tyrimuose, o BIOMArCS studija (N=844, vidutinis amžius 66,9 metų, 81 % vyrų) nustatė padidėjusią GDF-15 koncentraciją praėjus 12 mėnesių po ūminio išeminio sindromo (ŪIS) [1, 2, 20, 21]. Neseniai atlikta perspektyvioji studija vertino GDF-15 koncentracijos kitimą pirmomis dienomis po MI su ST pakilimu (N=1026) ir nustatė, kad GDF-15 pikas, pasiektas pirmomis 12 valandų po MI, saikiai sumažėjo praėjus parai, tačiau išliko padidėjęs dar 5 dienas. Tačiau analizuojant MI be ST pakilimo rezultatus pastebėta, kad GDF-15 koncentracija ankstyvuojau laikotarpiu ryškiau nekito [22]. Tai akivaizdus skirtumas lyginant su įprastiniais širdies biožymenimis – troponinu ar dj-CRB, kurie padidėja ir sumažėja pasibaigus ūmiam laikotarpiui ir rodo, kad GDF-15 pirmiausia atspindi šių pacientų riziką sirgti lėtine IŠL. Padidėjusi GDF-15 koncentracija atspindi aterosklerozės laipsnį, bet ne miokardo infarkto plotą, tad GDF-15 galima vertinti kaip naują prognozinį veiksnį siekiant stratifikuoti nepageidaujamų įvykių riziką ateityje [2, 20]. Toliau aptariamose studijose analizavo ŪIS sirgusių pacientų GDF-15 koncentracijos pokyčius, kurie rodo šio biožymens vertę ne tik prognozuojant kartotinius su ŠKL susijusius įvykius ateityje, bet ir didžiuosius kraujavimus dvigubos antiagregacinės terapijos (DAT) fone bei sprendžiant dėl pacientų, sergan-

2 lentelė. GDF-15 sąsajos su skirtingomis baigtimis remiantis studijomis, analizavusiomis pacientus, sergančius ūminiais išeminiais sindromais, širdies nepakankamumu, prieširdžių virpėjimu

Table 2. GDF-15 in relation to outcome events in studies that analyzed patients with acute ischemic syndromes, heart failure and atrial fibrillation

	Studija	N	Populiacija	GDF-15 nepriklausomai nuo kitų veiksmų patikimai prognozuoja
ŪMI be ST pakilimo	GUSTO-IV [19]	2081	Amžius 66–69 m., 65 % vyrų	Mirtis dėl visų priežasčių 1 metų laikotarpiu
	FRISC II [21]	2079	Amžius 66 m., 70 % vyrų	Mirtis ar MI per 2 metus tarp pacientų, kuriems taikytas neinvazinis gydymas
	ICTUS [1]	1200	Amžius 62 m., 73 % vyrų	Mirtis, MI per 5 stebėjimo metus
	PROVE IT-TIMI 22 [20]	3501	Amžius 58 m., 78 % vyrų	Mirtis, MI arba LŠN per 2 metų laikotarpį
	PLATO [25]	9946	Amžius 63–65 m., 60 % vyrų	Mirtis nuo ŠKL, insultas, MI, didysis kraujavimas 1 metų laikotarpiu
	MERLIN-TIMI 36 [24]	4330		Mirtis nuo ŠKL ir išsivystęs ŠN
ŪMI su ST pakilimu	PLATO [25]	5385	Amžius 59 m., 77 % vyrų	Mirtis nuo ŠKL, MI per 2 metus
	ASSENT-2/plus [28]	741	Amžius 67 m., 70 % vyrų	Mirtis 1 metų laikotarpiu
ŠN	European HF Registry [29]	455	Amžius 64 m., 90,5 % vyrų, KS IF 32 %	Mirtis dėl visų priežasčių 3,3 metų laikotarpiu
	Val-HeFT [34]	1734	Amžius 63,2 m., 79 % vyrų, KS IF 26 %	Mirtis dėl visų priežasčių per dvejus stebėjimo metus
	SHOP [33]	916	Vidutinis amžius 61 m., 76 % vyrų ŠN pacientai su išsaugota ir sumažėjusia KS IF	Mirtis dėl visų priežasčių ir hospitalizavimas dėl ŠN per 2 metus
	RELAX-AHF [35]	1088	Vidutinis amžius 72,1 m., 62,6 % vyrų, ŪŠN	Mirtis nuo ŠKL, pakartotinis hospitalizavimas dėl ŠN ar INF 3 mėnesių laikotarpiu
	KaRen [32]	86	Amžius 73 m., 51 % moterų KS IF 45 %, LŠN	Mirtis dėl visų priežasčių ir hospitalizavimas dėl ŠN
PV	ARISTOTLE [37]	14 798	Amžius 70 m., 36,4 % moterų	Mirtis dėl visų priežasčių ir ŠKL Miokardo infarktas, insultas Didysis kraujavimas 2 metų laikotarpiu
	RE-LY [10]	8475	Amžius 72 m., 35,6 % moterų	Didysis kraujavimas 2 metų laikotarpiu Mirtis dėl visų priežasčių

čių ŪMI be ST pakilimo, gydymo intensyvumo ir invazinio gydymo poreikio (2 lentelė).

GUSTO-4 tyrime nustatyta, kad pacientui, sergančiam ŪMI be ST, GDF-15 koncentracija stacionarizavimo dieną yra glaudžiai susijusi su mirštamumu dėl visų priežasčių [19]. Bendras vienerių metų mirštamumas buvo 1,5 % tiems, kurių GDF-15 koncentracija buvo maža (<1200 ng/l), 5 % tiems, kurių biožymens koncentracija buvo vidutiniškai padidėjusi (1200–1800 ng/l), o per pirmuosius metus mirė 14,1 % pacientų, kuriems atvykus nustatyta smarkiai padidėjusi GDF-15 koncentracija (>1800 ng/l). Šio tyrimo duomenimis, GDF-15 suteikė papildomos informacijos, kuri labai pagerino klinikinių veiksmų ir kitų biožymenų (cTnT, NT-proBNP, dj-CRB ir kreatinino klirensas) prognozinę vertę [1, 23]. Šiuos rezultatus patvirtino ir MERLIN-TIMI 36 tyrimas, analizavęs GDF-15 prognozinę vertę pacientams, sergantiems MI be ST pakilimo [24]. Padidėjusi GDF-15 koncentracija buvo tiesiogiai ir nepriklausomai susijusi su ŠKL siejamomis mirtimis ir ŠN. Pacientai, kurių pradinis GDF-15 buvo >1200 ng/l, o ypač >1800 ng/l, turėjo didesnę blogų baig-

čių riziką [24]. Tarp didelės rizikos pacientų pateko ir tie, kurie pagal TIMI skalę buvo priskirti mažai neigiamų baigčių rizikai. Tad GDF-15 pridėtinė vertė leistų laiku identifikuoti tuos didelės rizikos pacientus, kurių rizika pagal TIMI būtų maža [2, 24].

PLATO tyrimas lygino tikagreloro ir klopidogrelolio efektyvumą pacientams, sirgusiems ŪMI, bei GDF-15 vertę prognozuojant didžiuosius kraujavimus ir su ŠKL susijusius nepageidaujamus įvykius per pirmuosius 12 mėnesių [25]. Didesnė GDF-15 vertė, išmatuota per 24 valandas po simptomų atsiradimo, buvo susijusi didžiaisiais kraujavimais bei kitais kraujavimo riziką didinančiais veiksniais ar biožymenimis (hs-cTnT, NT-proBNP, dj-CRB ir cistatinas C) [25]. Nustatyta nepriklausoma GDF-15 koncentracijos sąsaja su reikšmingai didesne kartotinio MI rizika [ŠS 1,15 (1,05–1,26)], insulto [ŠS 1,19 (1,01–1,42)], mirties nuo ŠKL [ŠS 1,41 (1,30–1,53)] ir visų priežasčių [ŠS 1,41 (1,31–1,53)] [25]. PLATO substudijos duomenimis, GDF-15 įtraukimas (kartu su vainikinių arterijų pažeidimo, NT-proBNP) į pacientų, sirgusių MI be ST pakilimo, rizikos vertinimo modelius pagerino jų

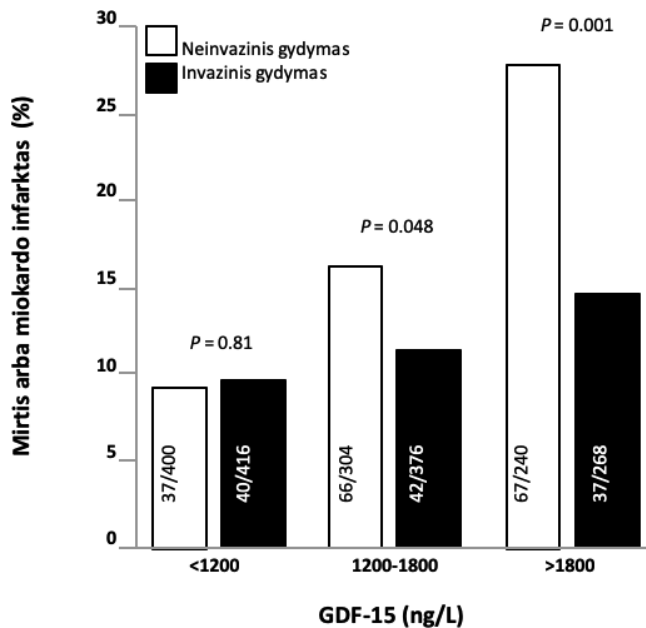
patikimumą [26]. Kita vertus, pakartotinai vertinant GDF-15 koncentraciją PLATO studijos pacientams po mėnesio nustatyta, kad didįjį kraujavimą patyrė 3,9 % tiriamųjų, kurių GDF-15 lygis buvo didesnis nei 1800 ng/l, ir 1,2 % pacientų, kuriems nebuvo nustatyta padidėjusi GDF-15 koncentracija [27]. PLATO studija įrodė GDF-15 reikšmę užtikrinant ŪIS sergančio paciento gydymo saugumą ir efektyvumą: viršijantis 1200 ng/l GDF-15 buvo susijęs su padidėjusia ŠKL mirties ir MI rizika ir rodė didesnę absoliučią naudą skiriant intensyvesnį gydymą, t. y. tikagrelorą, bei tikslingą ankstyvą revaskuliarizaciją [25, 26]. Kita vertus, didesnė nei 1800 ng/l GDF-15 koncentracija praėjus 1 mėnesiui po ŪIS buvo susijusi su kraujavimo rizika DAT fone [27]. Klinikinės praktikos gairėse pateikiamos konkrečios rekomendacijos ŪIS sergantiems pacientams, turintiems didelę kraujavimo riziką, tačiau naudojamų rizikos skalių balai ir jų rezultatų patikimumas netenkina. Dėl šios priežasties GDF-15 koncentracijos vertinimas gali būti naudingas priimant sprendimus dėl antitrombozinio gydymo intensyvumo ir trukmės pacientams po ŪIS. GDF-15 gali padėti nustatyti pacien-

tus, kuriuos bus naudinga atidžiau stebėti, ir imtis specialių priemonių kraujavimo komplikacijoms sumažinti (pvz., *a. radialis* prieiga, trumpesnė dvigubo antitrombocitinio ar trigubo gydymo trukmė, protonų siurblio inhibitorių skyrimas) [1, 27].

FRISC-II tyrimas, 15 metų vykęs stebėseną, patvirtina GDF-15 vaidmenį pacientui, sergančiam ūMI be ST pakilimo [21]. Tyrimo rezultatai parodė, kad ankstyva revaskularizacija esant MI be ST pakilimo pavėlino mirtį ar MI pasikartojimą vidutiniškai 18 mėnesių (arba 549 dienomis). Ankstyva revaskularizacija sumažino mirties ar pasikartojančio MI riziką pacientams, kurių GDF-15 yra didesnis nei 1200 ng/l, o didžiausia nauda pastebėta pacientams, kurių GDF-15 viršija 1800 ng/l (pavėlino nepageidaujamą įvykį vidutiniškai 1356 dienomis) (2 pav.) [21]. Ir atvirkščiai, pacientai, kurių GDF-15 koncentracija neviršijo 1200 ng/l, buvo mažos rizikos, ir ankstyvas invazinis gydymas jų baigčių nepakeitė [1, 19, 21]. Koregavus statistinius modelius ir įvertinus amžiaus, lyties, tradicinių rizikos veiksnių įtaką, GDF-15 buvo vienintelis žymuo, nepriklausomai identifikujantis didesnę riziką pacientams.

Į PROVE IT-TIMI 22 studiją buvo įtraukti ūIS sergantys pacientai, kurie atsitiktiniu būdu buvo priskirti dviem skirtingoms grupėms: intensyvioji statinų terapija (atorvastatino 80 mg/d.) arba standartinio gydymo statiniais (pravastatino 40 mg/d.) [20]. Nustatytas ryšys tarp padidėjusios GDF-15 koncentracijos ir mirštamumo dėl visų priežasčių, pasikartojančio MI ir hospitalizavimo dėl naujo ar paūmėjusio ŠN. GDF-15 koncentracija parodė tvirtą laipsnišką nepriklausomą ryšį su padidėjusiu mirties ar MI dažniu 2 metų laikotarpiu: 5,7 % (<1200 ng/l), 8,1 % (1200–1800 ng/l) ir 15,1 % (>1800 ng/l) $p < 0,001$ [20]. Pastebima, kad GDF-15, priešingai nei dj-CRB, laikui bėgant nesumažėjo, nepaisant intensyvesnės statinų terapijos. PROVE-TIMI rezultatai patvirtina hipotezę, kad padidėjusi GDF-15 koncentracija taip pat gali padėti identifikuoti tuos pacientus, kuriems yra padidėjusi kairiojo skilvelio remodeliacijos ir pakartotinio hospitalizavimo dėl ŠN rizika po ūIS [1, 20].

Dar viena klinikinė situacija, kurioje GDF-15 biožymuo suteikia svarbios papildomos informacijos, yra ūMI su ST pakilimu atveju taikoma fibrinolizė. Pastebėta, kad šių pacientų išgyvenimas labai skiriasi, o ankstyvas rizikos vertinimas galėtų padėti priimti pagrįstus sprendimus dėl gydymo [28]. Padidėjusi GDF-15 koncentracija



2 pav. Sudėtinės vertinamosios baigties (mirtis arba miokardo infarktas) dažnis vertinant trijų skirtingų grupių pacientų baigtis po dvejų metų pagal GDF-15 koncentraciją tyrimo pradžioje ir taikytą MI be ST pakilimo gydymo strategiją (FRISC-2)

GDF-15 – augimo diferenciacijos faktorius 15

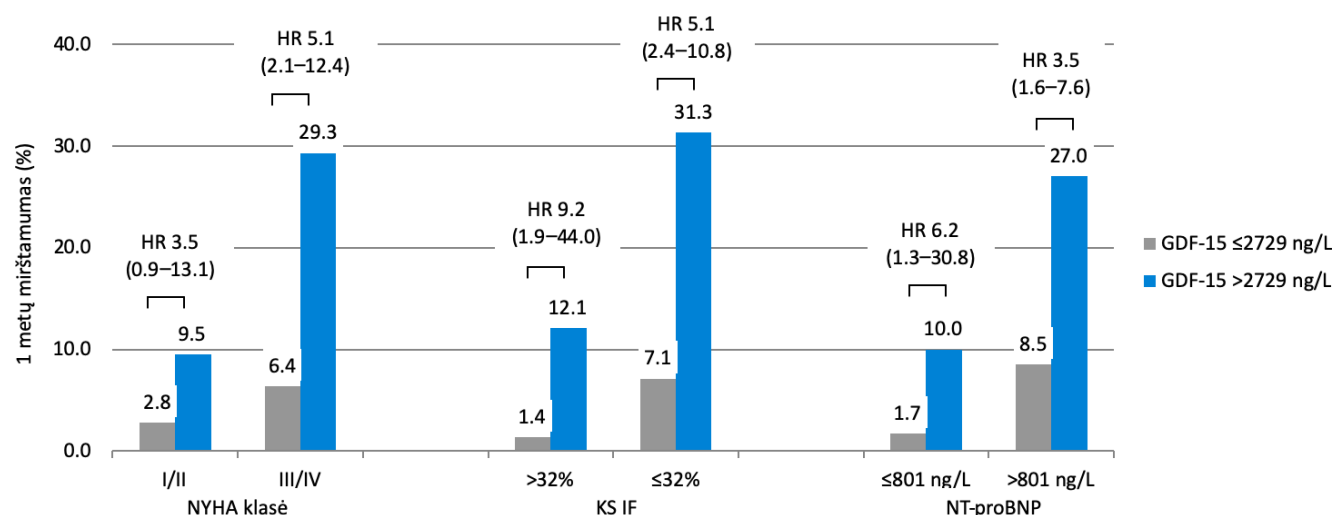
Fig 2. Composite endpoint of death or MI after 2 years according to GDF-15 at baseline and randomized treatment strategy in patients with NSTEMI/UA in FRISC-2

ir sąsajos su klinikinėmis charakteristikomis, kitais biologiniais žymenimis ir mirštamumu buvo tiriamos ASSENT-2 ir ASSENT-plus studijų pacientams. Pacientai buvo suskirstyti pagal du iš anksto nurodytus GDF-15 ribinius lygius – 1200 ng/l ir 1800 ng/l. Pacientų, kurių GDF-15 rodiklis buvo normalus (<1200 ng/l), prognozė gana gera, o vienerių metų mirštamumas sudarė 2,1 %. Pacientų, kurių GDF-15 lygis buvo nuo 1200 ng/l iki 1800 ng/l, vidutinis vienerių metų mirštamumas buvo 5,0 %, o pacientų, kurių GDF-15 lygis >1800 ng/l, vienerių metų mirštamumas labai išaugo – 14,0 % ($p < 0,001$) [28].

GDF-15 REIKŠMĖ PACIENTAMS, SERGANTIEMS ŪMINIU IR LĖTINIU ŠIRDIES NEPAKANKAMUMU

Miokardo remodeliacija yra pagrindinė priežastis, lemianti ŠN, o šiame procese svarbūs tiek širdies, tiek ekstrakardiniai veiksniai [6]. Senėjimas, cukrinis diabetas ar hipertenzija aktyvina miokardo remodeliaciją ir dažniausiai progresuoja tuo pačiu metu kaip ir miokarde vykstantys procesai susirgus MI ar kita ŠKL. GDF-15 atspindi tiek uždegimo procesus, tiek širdies ir kraujagyslių atsaką į išori-

nus ir vidinius stresorius [6, 29]. Manoma, kad padidėjusią GDF-15 koncentraciją ŠN fone lemia skirtingi procesai: neurohormoninė aktyvacija (GDF-15 koreliuoja su dj-CRB ir norepinefrinu), uždegiminiai procesai (pro-uždegiminiai citokinai skatina GDF-15 gamybą miocituose), miokardo išemija ir nekrozė (padidėjusi dj-TnT koncentracija), progresuojantis inkstų funkcijos nepakankamumas, tačiau tikslūs mechanizmai nežinomi [1, 2, 6]. GDF-15 koncentracija didėja pacientams, turintiems didesnę Niu-jorko širdies asociacijos (NYHA) funkcinę klasę, esant ryškioms periferinėms edemoms ir padidėjusioms BNP arba NT-proBNP ir dj-cTnT koncentracijoms [1, 2, 29]. GDF-15 koncentracija, priešingai nei cirkuliuojančios NT-proBNP ir dj-cTnT koncentracijos, panašiai padidėja pacientams, sergantiems ŠN esant išsaugotai KS sistolinei funkcijai (ŠNiF) ir esant sumažėjusiai (ŠNiF). Ūminiu dekomensuotu ŠN sergančių pacientų GDF-15 koncentracija yra didesnė nei tų, kurie serga stabiliu ŠN [30]. Pacientams, sergantiems ūIS ir ūminiu ŠN, registruojamos smarkiai padidėjusios GDF-15 vertės, ypač diagnozavus kardiogeninį šoką, klinikinę mirtį ar esant dirbtinės plaučių ventilacijos poreikiui [29, 31]. Toliau analizuojama GDF-15 vertė prognozuojant nepalankias baigtis pacientams, sergan-



3 pav. Vienerių metų mirštamumo dažnis pagal ŠN sergančių pacientų NYHA klasę, kairiojo skilvelio išstūmio frakciją, NT-proBNP ir GDF-15 koncentraciją

NYHA – Niujorko širdies asociacija, KS IF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija, NT-proBNP – natriurezinis peptidas, GDF-15 – augimo diferenciacijos faktorius 15

Fig. 3. One-year mortality rates according to NYHA functional class, LVEF, NT-proBNP, and levels of GDF-15

tiems lėtiniu ir ūminiu ŠN, vertinant atsaką į medikamentinį ar intervencinį ŠN gydymą (2 lentelė).

KaRen substudija, analizavusi ŠNiIF stabilius pacientus, vertino 87 skirtingus biožymenis ir 240 klininių veiksmų sąsajas su NYHA funkcinėje klasėje, mirštimi dėl visų priežasčių ir hospitalizacija dėl ŠN [32]. GDF-15 turėjo didžiausią prognozinę vertę numatant ligos eigą ir baigtis [32]. Pagal Europos ŠN registro rezultatus, GDF-15 leido suskirstyti pacientus, turinčius tą pačią NYHA klasę, į skirtingus pogrupius pagal mirties riziką, taip pat diferencijuoti pacientus, turinčius padidėjusius ar normalius NT-proBNP rodiklius bei išsaugotą ar sumažėjusią KS IF (3 pav.) [1, 29]. SHOP tyrime buvo siekta nustatyti GDF-15 prognozinę vertę pacientams, sergantiems ŠNiIF ir ŠNsiF, ir palyginti rezultatus su NT-proBNP teikiama prognozinė informacija [33]. Didesnė GDF-15 vertė tyrimo pradžioje siejama su didesne blogų baigčių tikimybe, vertinant mirčių ir hospitalizacijos dažnį tiek kartu, tiek atskirai. Pacientai, kuriems nustatytas 20 % GDF-15 padidėjimas per 6 mėnesius, turėjo 68 % didesnę mirties ar hospitalizavimo riziką, palyginti su pacientais, kurių GDF-15 buvo stabilus. Tie pacientai, kurių GDF-15 koncentracija 6 mėnesių laikotarpiu sumažėjo 20 %, turėjo 36 % mažesnę blogų baigčių riziką, palyginti su tais, kurių GDF-15 buvo stabilus [33]. Analizuotų tyrimų rezultatai rodo, kad GDF-15 atspindi dėl ŠN organizme vykstančių uždegimo procesų sukeltą streso ŠK sistemai poveikį neatsižvelgiant į KS IF, NT-proBNP (perkrovą tūriu), dj-TnT (miokardo nekrozę) [1, 33].

Val-HeFT placebo kontroliuojamoje studijoje, analizavusioje valsartano poveikį esant simptominiam ŠN, tirtas ir GDF-15 biožymuo (įtraukimo metu ir praėjus 12 mėnesių) [34]. GDF-15 ir BNP/hs-TnT žymenų derinys padėjo atskirti pacientų pogrupius, turinčius statistiškai patikimai skirtingą mirštamumą ($p < 0,001$), o GDF-15 padidėjimas išliko nepriklausomai susijęs su padidėjusia mirties rizika [34]. Per 12 stebėjimo mėnesių GDF-15 koncentracija padidėjo maždaug 8 % gydant tiek placebo, tiek valsartanu ir, priešingai, BNP koncentracija reikšmingai sumažėjo valsartano grupėje. Tai rodo, kad GDF-15 neatspindi renino-angiotenzino sistemos blokados efektyvumo, tačiau suteikia unikalias informacijos apie kitus patologinius procesus, vykstančius ŠN sergančio paciento organizme [1, 2, 34].

RELAX-AHF yra placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame pacientams, sergantiems ūminiu decompensuotu ŠN su lengvu vidutiniu IFN, analizuotas vazodilatatoriaus serelaksino poveikis ir papildomai vertinta skirtingų biožymenų ir jų derinių prognozinė vertė 3 mėnesių mirštamumui nuo ŠKL [35]. NT-proBNP, dj-cTnT, sST2, GDF-15, cistatinas C, galektinas 3 ir dj-CRB buvo įvertinti įtraukimo į tyrimą ir 2-a, 5-a, 14-a, 60-a tyrimo dienomis. Geriausia prognozinė vertė, lyginant su vienu biožymeniu ir vienkartinio jo vertinimu, buvo nustatyta derinant hs-cTnT, NT-proBNP, sST2 ir GDF-15 tyrimų rezultatus. Šių biožymenų derinys C indeksą padidino iki 0,87 – aukščiausios iki šiol ŪŠN praneštų modelių charakteristikų ribos

[35]. Papildomi dj-cTnT ir GDF-15 vertinimai 14-ą dieną labai sustiprina modelio prognozinę vertę. Pastebėtas GDF-15 koncentracijos mažėjimas gerėjant pacientų klinicinei būklei 14 dienų laikotarpiu. Šis sumažėjimas buvo greitesnis ir ryškesnis pacientams, gavusiems kraujagysles plečiantį vaistą serelaksiną, o tai įrodo, kad GDF-15 biožymuo gali reaguoti į terapines intervencijas [1, 2, 35]. Ir atvirkščiai – atliktos RELAX-AHF substudijos duomenimis, per pirmąsias 14 gydymo dienų nustačius didėjančią GDF-15 koncentraciją, nepalankių baigčių riziką taip pat padidėja [30].

Taip pat pastebėta, kad kairiąjį skilvelį pavaduojančių prietaisų (KSPP) implantacija gali labai sumažinti cirkuliuojančio GDF-15 koncentraciją, o tai įrodo, kad uždegimo procesai, kuriuos ir atspindi gerokai padidėjusi GDF-15 koncentracija, gali būti grįžtami dėl tinkamos gydymo intervencijos [7, 36]. Tyrimo, analizavusiame D stadijos ŠN dėl neišeminės kardiomiopatijos sergančius pacientus, nustatyta maža GDF-15 ekspresija kairiajame skilvelyje, tad GDF-15 terminalinio ŠN atveju daugiausia gaminamas periferiniuose organuose [7]. Pacientai, kuriems reikalingos mechaninės širdį pavaduojančios sistemos, kenčia dėl sumažėjusios audinių perfuzijos, uždegimo, oksidacinio streso ir neurohormoninės aktyvacijos sukeltų kitų organų funkcijos sutrikimo. Šiems pacientams KSPP pagerina inkstų ir kepenų veiklą ir padidina smegenų kraujotaką bei apatinių galūnių perfuziją, todėl GDF-15 sumažėjimas rodo kairiojo skilvelio nukrovimo periferinį poveikį [1].

GDF-15 – INSULTO IR KRAUJAVIMO PREVENCIJAI ESANT PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMUI

PV sergantys pacientai 3–5 kartus dažniau patiria insultą. Geriamųjų antikoagulantų (GAK) vartojimas sumažina insulto riziką 65–80 %, tačiau kartu padidina kraujavimo riziką, ypač jei kartu su GAK pacientas vartoja aspiriną ar jam paskirta dviguba antiagregacinė terapija (DAT) dėl IŠL. Sprendžiant dėl GAK skyrimo kiekvieną kartą vertinamas naudos (insulto prevencija) ir žalos (kraujavimo rizika) santykis ir tam naudojamos įvairios skaičiuoklės.

Analizuojant šiuos PV sergančius pacientus vis daugiau dėmesio skiriama GDF-15 kaip biožymeniui, atspindinčiam širdies ir kraujagyslių funkcijos sutrikimą [37, 38]. Padidėjusi GDF-15 koncentracija kartu su kitais inkstų funkcijos ir uždegimo žymenimis (kreatinino klirensas, cistatinas C) suteikia papildomos informacijos apie paciento būklę (kraujagyslių funkcija, organizmo trapumas) bei rodo galimą tiek su liga, tiek su jos gydymu susijusią komplikacijų riziką, nes galbūt slopina trombo susidarymą [37]. Šių žymenų vertinimas gali padėti atrinkti pažeidžiamiausius pacientus, paskirti ir dozuoti specifinį gydymą. 2020 metais pasirodžiusios Europos kardiologų draugijos (EKD) PV diagnozavimo ir gydymo gairės nurodo GDF-15 naudą tiek insulto, tiek kraujavimo rizikai vertinti. Nors gairėse insulto rizikai vertinti rekomenduojama naudoti CHA2DS2-VASc skalę (IA kl. rekomendacija), o kraujavimo rizikai vertinti – HAS-BLED skaičiuoklę (IIa, B), tačiau remiantis naujausiais didelių imčių klinikiniais tyrimais minima ir „ABC-bleeding“ skaičiuoklė, į kurios modelį įtrauktas GDF-15 žymuo [38].

ARISTOTLE substudijos duomenimis, aptikta reikšminga padidėjusios GDF-15 koncentracijos ir didelės kraujavimo rizikos sąsaja pacientams, sergantiems PV ir gydomiems GAK, nepriklausomai nuo klinikinių kraujavimo rizikos veiksnių [37, 39]. Lyginant pacientus pagal didžiausios ir mažiausios GDF-15 koncentracijos kvartilius, nustatyti reikšmingi skirtumai vertinant insultą/sistemine embolizaciją (2,03 % *vs* 0,9 %), didžiulius kraujavimus (4,53 % *vs* 1,22 %) ir mirštamumą (7,19 % *vs* 1,34 %) ($p < 0,001$), didelė prognozinė vertė išliko papildomai įvertinus ir NT-proBNP bei dj-TnT/I įtaką [40]. Įtraukus

GDF-15 vertes į prognozinis modelius pavyko pagerinti kraujavimo prognozę, nustatytą HAS-BLED skaičiuokle (C indeksas pagerėjo nuo 0,63 iki 0,68), ir mirties dėl visų priežasčių rizikos nustatymo modelius [37]. Šio tyrimo išvados paskatino tobulinti biožymenimis grindžiamą pacientų, sergančių PV ir vartojančių GAK, kraujavimo rizikos skaičiuoklę „ABC-bleeding“ (angl. Age, Biomarkers, Clinical history), į kurią įtrauktas paciento amžius, hemoglobinas, GDF-15 (stipriausias faktorius), dj-cTnT/I ir iš anamnezės žinomas buvęs kraujavimas [40]. RE-LY tyrimas parodė, kad „ABC-bleeding“ skaičiuoklė suteikė aukštesnį C indeksą, palyginti su HAS-BLED ir ORBIT skaičiuoklėmis, vertinant didžiulius kraujavimus („ABC-bleeding“ *vs* HAS-BLED $p < 0,0001$ ir „ABC-bleeding“ *vs* ORBIT $p = 0,0008$) [10]. Ir nors 2020 metų EKD gairėse nurodoma, jog ilguoju laikotarpiu „ABC-bleeding“ skaičiuoklės nauda neįrodyta, o HAS-BLED leidžia geriau identifikuoti mažos rizikos pacientus, tačiau daugėja įrodymų apie šios skaičiuoklės svarbą vertinant kraujavimo riziką pacientams, sergantiems PV ir IŠL [38]. Amerikos širdies asociacijos PV gydymo ir diagnostikos gairėse nurodoma, kad kraujavimo riziką vertinama tik tuo atveju, jei pacientui, be GAK, papildomai reikia skirti antiagregacinį gydymą dėl lėtinės IŠL, po stento implantavimo ar ūMI [41]. 2020 metais pasirodžiusi kartotinė ARISTOTLE ir RE-LY tyrimų analizė, įtraukusi PV ir IŠL sirgusius pacientus, kurie 1,8–2 metų stebėjimo laikotarpiu, be GAK, vartojo aspiriną, nurodo skaičiuoklės „ABC-bleeding“ naudą [39]. Pacientams, kuriems šios skaičiuoklės balas buvo žemas, didžiojo kraujavimo rizika buvo maža net ir kartu su GAK tęsiant aspiriną. Didžiųjų kraujavimų dažnis buvo didesnis tiems pacientams, kurie turėjo didelę riziką pagal „ABC-bleeding“ ir vartojo GAK ir aspiriną, palyginti su pacientais, kuriems kraujavimo rizika didelė ir jie yra gydomi GAK (ARISTOTLE, ŠS, 1,65; 95 % CI, 1,40–1,95; $p < 0,001$; RE-LY, ŠS, 1,70; 95 % CI, 1,42–2,04; $p < 0,001$) [39]. Tolesnė statistinė analizė rodo, kad papildomas aspirino skyrimas didelės rizikos pacientui jo kraujavimo riziką padidintų nuo 3 % iki 5 %, o mažos rizikos pacientui – nuo 0,5 % iki 0,8 %. Analizėje skaičiuoklės nauda palyginta ir su HAS-BLED kraujavimo rizikos vertinimo rezultatais: „ABC-bleeding“ rizikos vertinimo modelis padėjo identifikuoti didžiausios rizikos pacientus, o riziką vertinant

HAS-BLED šių pacientų išskirti nepavyko [39].

2020 metų PV EKD gairėse nurodoma, jog įvairūs biožymenys (tropoinai, natriureziniai peptidai, GDF-15, von Willebrando faktorius) pagerina paciento insulto rizikos vertinimą klinikinėmis skaičiuoklėmis [38]. Pastebėta, kad procesai, nulemiantys GDF-15 koncentracijos augimą šiems pacientams, kartu lemia ir antifibrinolizines reakcijas, nesusijusias su plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriumi [2]. Nedidelės imties PV sergančių, bet GAK negydomų pacientų vienmomentis skerspjūvio tyrimas ($N = 103$, vidutinis amžius 71 m., vidutinis balas $4,6 \pm 1,7$) parodė, kad GDF-15 ir NT-proBNP buvo nepriklausomi rizikos veiksniai pailgėti fibrinolizės laikui, didino trombembolinių įvykių, kurių nebuvo galima pagrįsti amžiumi arba CHA2DS2-VASc balais, riziką [42]. Studija, įtraukusi 894 PV sergančius pacientus, nustatė, kad padidėjusi GDF-15 koncentracija lemia didesnę insulto riziką ir ji yra daug didesnė pacientams, kuriems nustatytas trombas kairiojo prieširdžio ausytėje [43]. Šiuo metu Upsaloje, Švedijoje, vykdomas klinikinis tyrimas (The ABC-AF Study, NCT03753490), kuriame analizuojama įvairių biožymenų, tarp jų ir GDF-15, vertė tiksliau prognozuojant išeminius įvykius, mirties riziką PV sergantiems pacientams [38].

GDF-15 yra patikimas biožymuo vertinant PV sergančių pacientų kraujavimo ir mirties riziką, papildant kitų rizikos veiksnių teikiamą informaciją tiek skiriant gydymą GAK, tiek sprendžiant dėl papildomo antiagregacinio gydymo rizikos ir trukmės sergant IŠL [39, 40]. Ateityje tikimasi, kad GDF-15 įtraukimas į insulto rizikos skaičiuokles padės identifikuoti pacientus, kuriems reikia GAK gydymo, tačiau jų riziką pagal CHA2DS2-VASc yra maža [38].

IŠVADOS

GDF-15 leidžia fiksuoti unikalius ŠKL vystymosi, progresavimo ir prognozės aspektus, kurių neatspindi tradiciniai klinikiniai rizikos veiksniai ir biožymenys. Ateityje tikimasi sulaukti daugiau klinikinių tyrimų, kurie įvertintų GDF-15 ne tik kaip prognozinį rodiklį, bet ir kaip terapinį tikslą gydant ŠKL. ◆

Straipsnis parengtas UAB „Roche Lietuva“ užsakymu.

Gauta: 2020 06 20
Priimta spaudai: 2020 06 30

Summary

GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 15 AS A NOVEL CARDIOVASCULAR DISEASE BIOMARKER: LITERATURE REVIEW AND PERSPECTIVES FOR APPLICATION IN CLINICAL DIAGNOSTICS

Eglė Tamulevičiūtė-Prascienė

Growth differentiation factor 15 (GDF-15) is identified as a biomarker in the prognosis and assessment of cardiovascular disease (CVD). High GDF-15 levels reflect a cellular response to acute and chronic stress, which could be associated with both disease and aging processes. GDF-15 levels are increasing in the context of inflammation, ischemia, heart damage. This literature review discusses the role of GDF-15 in different clinical situations: to prevent CVD, predict outcome of acute coronary syndrome

(ACS), heart failure (HF), and atrial fibrillation (AF). Elevated GDF-15 levels might be a sign of as yet undiagnosed CVD in middle-aged and elderly people. Changes in GDF-15 levels in patients with ACS indicate the value of this biomarker not only in predicting recurrent CVD-related events in the future but also in major bleeding against dual antiplatelet therapy and in determining treatment intensity and need for invasive treatment in patients non ST segment elevation myocardial infarction. In patients with HF, the increase in

GDF-15 over time is associated with negative outcomes, in patients with chronic and acute HF when assessing response to drug or interventional HF treatment. GDF-15 is also a reliable biomarker in assessing the risk of bleeding and death in patients with AF, both in the treatment of oral anticoagulants and in the risk and duration of additional antiplatelet treatment in ischemic heart disease.

GDF-15 captures unique aspects of CVD development, progression, and prognosis that are not reflected in traditional clinical risk factors and biomarkers. More clinical trials are expected in the future to evaluate GDF-15 not only as a prognostic factor but also as a therapeutic target in the treatment of CVD.

Keywords: GDF-15, acute coronary syndrome, heart failure, atrial fibrillation.

LITERATŪRA

- Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clin Chem* 2017; 63(1): 140–51.
- Arkoumani M, Papadopoulou-Marketou N, Nicolaides NC, Kanakantzenbein C, Tentolouris N, Papassotiropoulos I. The clinical impact of growth differentiation factor-15 in heart disease: a 2019 update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2020; 57(2): 114–25.
- Corre J, Hébraud B, Bourin P. Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? *Stem Cells Transl Med* 2013; 2(12): 946–52.
- Ding Q, Mracek T, Gonzalez-Muniesa P, Kos K, Wilding J, Trayhurn P, et al. Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes. *Endocrinology* 2009; 150(4): 1688–96.
- de Jager SCA, Bermúdez B, Bot I, Koenen RR, Bot M, Kavelaars A, et al. Growth differentiation factor 15 deficiency protects against atherosclerosis by attenuating CCR2-mediated macrophage chemotaxis. *J Exp Med* 2011; 208(2): 217–25.
- Wollert KC, Kempf T. Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update. *Curr Heart Fail Rep* 2012; 9(4): 337–45.
- Lok SL, Winkens B, Goldschmeding R, van Geffen AJP, Noss FMA, van Kuik J, et al. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and decreases rapidly after left ventricular assist device support. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(11): 1249–56.
- Kempf T, Zarbock A, Wiedera C, Butz S, Stadtmann A, Rossaint J, et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. *Nat Med* 2011; 17(5): 581–8.
- Bonaterre GA, Zügel S, Thøgersen J, Walter SA, Haberkorn U, Strelau J, et al. Growth differentiation factor-15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin-6-dependent inflammatory response to vascular injury. *J Am Heart Assoc* 2012; 1(6): e002550.
- Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016; 387(10035): 2302–11.
- Desmedt S, Desmedt V, De Vos L, Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Growth differentiation factor 15: a novel biomarker with high clinical potential. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2019; 56(5): 333–50.
- Wollert KC, Kempf T, Giannitsis E, Bertsch T, Braun SL, Maier H, et al. An automated assay for growth differentiation factor 15. *J Appl Lab Med* 2017; 1(5): 510–21.
- Brown DA, Breit SN, Buring J, Fairlie WD, Bauskin AR, Liu T, et al. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: a nested case-control study. *Lancet* 2002; 359(9324): 2159–63.
- Sökmen E, Uçar C, Sivri S, Çelik M, Boduroğlu Y, Erer M, et al. Association between growth differentiation factor 15 and non-dipping circadian pattern in patients with newly diagnosed essential hypertension. *Med Princ Pract* 2019; 28(6): 566–72.
- Wang X, Zhu L, Wu Y, Sun K, Su M, Yu L, et al. Plasma growth differentiation factor 15 predicts first-ever stroke in hypertensive patients. *Medicine* 2016; 95(30): e4342.
- Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, Peter T, Allhoff T, Klein G, et al. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. *Clin Chem* 2007; 53(2): 284–91.
- Ho JE, Mahajan A, Chen MH, Larson MG, McCabe EL, Ghorbani A, et al. Clinical and genetic correlates of growth differentiation factor 15 in the community. *Clin Chem* 2012; 58(11): 1582–91.
- Wang W, Song XT, Chen YD, Yuan F, Xu F, Zhang M, et al. Growth differentiation factor-15 is a prognostic marker in patients with intermediate coronary artery disease. *J Geriatr Cardiol* 2020; 17(4): 210–6.
- Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, et al. Prognostic value of growth differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007; 115(8): 962–71.
- Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, Cannon CP, Jiang S, Breher S, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31(1): 203–10.
- Wallentin L, Lindhagen L, Årnström E, Husted S, Janzon M, Johnsen SP, et al. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2016; 388(10054): 1903–11.
- Skau E, Henriksen E, Wagner P, Hedberg P, Siegbahn A, Leppert J. GDF-15 and TRAIL-R2 are powerful predictors of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction.

- tion. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24(15): 1576–83.
23. Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, Lindahl B, Olofsson S, Allhoff T, et al. Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007; 116(14): 1540–48.
 24. Zelniker TA, Jarolim P, Silverman MG, Bohula EA, Park JG, Bonaca MC. Prognostic role of GDF-15 across the spectrum of clinical risk in patients with NSTEMI-ACS. *Clin Chem Lab Med* 2019; 57(7): 1084–92.
 25. Hagström E, James SK, Bertilsson M, Becker RC, Himmelmann A, Husted S, et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study. *Eur Heart J* 2016; 37(16): 1325–33.
 26. Lindholm D, James SK, Bertilsson M, Becker RC, Cannon CP, Giannitsis E. Biomarkers and coronary lesions predict outcomes after revascularization in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2017; 63(2): 573–84.
 27. Lindholm D, Hagström E, James SK, Becker RG, Cannon CP, Himmelmann A, et al. Growth differentiation factor 15 at 1 month after an acute coronary syndrome is associated with increased risk of major bleeding. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(4): e005580.
 28. Kempf T, Björklund E, Olofsson S, Lindahl B, Allhoff T, Peter T, et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28(23): 2858–65.
 29. Kempf T, von Haehling S, Peter T, Allhoff T, Ciccoira M, Doehner W, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(11): 1054–60.
 30. Cotter G, Voors AA, Prescott MF, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(11): 1133–43.
 31. Fuernau G, Poenisch C, Eitel I, de Waha S, Desch S, Schuler G, et al. Growth-differentiation factor 15 and osteoprotegerin in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a biomarker substudy of the IABP-SHOCK II-trial. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(8): 880–87.
 32. Hage C, Michaëlsson E, Linde C, Donal E, Daubert JC, Gan LM, et al. Inflammatory biomarkers predict heart failure severity and prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a holistic proteomic approach. *Circ Cardiovasc Genet* 2017; 10(1): e001633.
 33. Chan MMY, Santhanakrishnan R, Chong JPC, Chen Z, Tai BC, Liew OW, et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(1): 81–8.
 34. Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2010; 122(14): 1387–95.
 35. Demissei BG, Cotter G, Prescott MF, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. A multimarker multi-time point-based risk stratification strategy in acute heart failure: results from the RELAX-AHF trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(8): 1001–10.
 36. Ahmad T, Wang T, O'Brien EC, Samsky MD, Pura JA, Lokhnygina Y, et al. Effects of left ventricular assist device support on biomarkers of cardiovascular stress, fibrosis, fluid homeostasis, inflammation, and renal injury. *JACC Heart Fail* 2015; 3(1): 30–9.
 37. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clin Chem* 2017; 63(1): 152–64.
 38. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020 Aug 29; ehaa612.
 39. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Alings M, De Caterina R, et al. Evaluation of the age, biomarkers, and clinical history-bleeding risk score in patients with atrial fibrillation with combined aspirin and anticoagulation therapy enrolled in the ARISTOTLE and RE-LY Trials. *JAMA Netw Open* 2020; 3(9): e2015943.
 40. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE). *Circulation* 2014; 130(21): 1847–58.
 41. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JCJ, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the heart. *Circulation* 2019; 140(2): e125–51.
 42. Matusik PT, Małecka B, Lelakowski J, Undas A. Association of NT-proBNP and GDF-15 with markers of a prothrombotic state in patients with atrial fibrillation off anticoagulation. *Clin Res Cardiol* 2020; 109(4): 426–34.
 43. Hu XF, Zhan R, Xu S, Wang J, Wu J, Liu X, et al. Growth differentiation factor 15 is associated with left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2018; 41(1): 34–8.