

Wiesław Piechota¹, Paweł Krzesiński²

Received: 30.08.2017
Accepted: 12.10.2017
Published: 30.03.2018

Czynnik różnicowania wzrostu 15 (GDF-15) w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego Growth differentiation factor-15 (GDF-15) for cardiovascular risk assessment

¹ Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

² Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Wiesław Piechota, Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 505 591 615, e-mail: wpiechota@wim.mil.pl

¹ Department of Laboratory Medicine, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland

² Department of Cardiology and Internal Medicine, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland

Correspondence: Wiesław Piechota, Department of Laboratory Medicine, Military Institute of Medicine, Szaserów 128, 04-141 Warszawa, Poland, tel.: +48 505 591 615, e-mail: wpiechota@wim.mil.pl

Streszczenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego, mimo postępu w ich leczeniu i zauważalnego spadku częstości ich występowania, są nadal główną przyczyną zgonów w krajach rozwiniętych cywilizacyjnie, w tym także w Polsce. Zatem poszukiwanie biomarkerów do wczesnego określania ryzyka tych chorób zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej jest zadaniem pierwszoplanowym. Spośród nowych markerów białkowych o dużym potencjale predykcyjnym chorób układu sercowo-naczyniowego i ich powikłań na czoło wysuwa się czynnik różnicowania wzrostu 15 (GDF-15). Jego podwyższone stężenie we krwi wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wielu chorób układu sercowo-naczyniowego, ich obecnością w postaci subklinicznej, a także ich powikłaniami, łącznie ze zgonami. Siła predykcyjna GDF-15 jest niezależna od innych czynników ryzyka i addytywna w stosunku do nich. Czynnik ten może być wykorzystywany w strategii wielomarkerowej do poprawienia stratyfikacji ryzyka, chociaż do oceny ryzyka zgonu może być także stosowany samodzielnie. Czynnik różnicowania wzrostu 15 nie jest swoisty dla mięśnia sercowego – w niektórych chorobach układu sercowo-naczyniowego jego zwiększona ekspresja może występować także w innych tkankach. Podwyższone stężenie GDF-15 we krwi stwierdza się w chorobach nowotworowych. Wzrost stężenia tego markera obserwuje się również w stanach upośledzenia czynności nerek. Ze względu na silny związek GDF-15 z umieralnością ogólną określa się go niekiedy mianem „markera śmierci”. Wzrost jego stężenia często poprzedza o wiele miesięcy czy nawet lat wystąpienie dużych zdarzeń klinicznych. Otwiera to pole do intensywniejszej prewencji zarówno pierwotnej, jak i wtórnej.

Słowa kluczowe: czynnik różnicowania wzrostu 15, biomarker, ryzyko sercowo-naczyniowe

Abstract

Cardiovascular diseases remain the primary cause of death in developed countries, including Poland, despite the progress in their treatment and a noticeable decrease in their prevalence. For this reason, the search for biomarkers for early disease risk assessment in primary as well as secondary prevention is the main task. Growth differentiation factor-15 (GDF-15) is becoming a leader among the new protein markers with a high predictive potential for cardiovascular diseases and their complications. An elevated GDF-15 blood level is associated with an increased risk of many cardiovascular diseases, and their subclinical presence and their complications, including death. The predictive strength of GDF-15 is independent of and additive to other risk factors. GDF-15 can be used as part of a multimarker strategy to improve risk stratification, although it can also be used alone for death risk assessment. GDF-15 is not heart-specific: in some cardiovascular diseases its expression can be increased in other tissues as well. Elevated GDF-15 blood levels are found in cancer. They are also observed in renal impairment. Due to the strong relationship between GDF-15 and general mortality it is sometimes called “the marker of death.” Its increase often precedes serious clinical events by many months or even years. This provides opportunities for more intensive prevention, both primary and secondary.

Keywords: growth differentiation factor-15, biomarker, cardiovascular risk

WSTĘP

W ciągu ostatniego ćwierćwiecza markery białkowe odegrały znaczącą rolę w diagnostyce kardiologicznej. Niektóre z nich sprawdziły się jako wskaźniki prognostyczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Najbardziej znane to peptydy natriuretyczne, wyskokoczułe białko C-reaktywne (*C-reactive protein*, CRP) i apolipoproteiny, ale za jeden z markerów uznaje się obecnie również czynnik różnicowania wzrostu 15 (*growth differentiation factor-15*, GDF-15). Jego znaczenie prognostyczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego potwierdzają liczne badania⁽¹⁻⁵⁾. Wynika z nich, że wysokie stężenie GDF-15 jest związane z ryzykiem wystąpienia takich twardych punktów końcowych, jak zgon, niewydolność serca czy też zawał serca. Przydatność GDF-15 została udowodniona w grupie chorych z istotnymi obciążeniami kardiologicznymi, zwłaszcza niewydolnością serca⁽⁶⁻⁸⁾, ale biomarker ten może być również przydatny w innych obszarach kardiologii. Niemalże znaczenie praktyczne mają obecne możliwości łatwego, dokładnego i szybkiego oznaczenia GDF-15 w warunkach rutynowego laboratorium medycznego. Daje to szansę na rozpowszechnienie wykorzystania GDF-15 zarówno w ramach prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Dlatego też w niniejszej pracy przedstawiono dowody naukowe dotyczące zastosowania GDF-15 w szeroko pojętej ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

GDF-15 – CHARAKTERYSTYKA

Czynnik różnicowania wzrostu 15 jest peptydem (masa cząsteczkowa około 25 kDa) należącym do rodziny transformującego czynnika wzrostu β (*transforming growth factor β* , TGF- β)⁽⁹⁾. W warunkach fizjologicznych ekspresja GDF-15 występuje w łożysku i – w mniejszym stopniu – w prostaty, nerkach i w jelicie grubym⁽¹⁰⁾. Efekty GDF-15 (proliferyacja i różnicowanie komórek) są wywierane przez wiązanie się z transbłonowymi receptorami o aktywności kinazowej. Wyraźne nasilenie ekspresji GDF-15, z udziałem czynnika transkrypcyjnego p53, obserwuje się w makrofagach, kardiomiocytach, komórkach śródbłonna i innych komórkach lub tkankach, najczęściej w rezultacie ich uszkodzenia, niedokrwienia lub stymulacji przez cytokiny prozapalne i reaktywne rodniki tlenowe⁽¹¹⁻¹³⁾.

GDF-15 jest białkiem stabilnym w surowicy i osoczu przez co najmniej 48 godzin w temperaturze pokojowej. Metody oznaczania GDF-15 wykorzystują swoiste przeciwciała przeciw temu markerowi (metoda ELISA). W literaturze naukowej dokładniej opisana została metoda immunoradiometryczna (IRMA)⁽⁶⁾. Jednak dopiero ostatnio dostępna immunochemiczna metoda chemiluminescencyjna umożliwiła zautomatyzowanie oznaczania GDF-15, a tym samym szersze jego wykorzystanie⁽¹⁴⁾. Odnacza się ona niską zmiennością analityczną wewnątrzlaboratoryjną (*coefficient of variation*, CV: 1,7–8,6%) oraz międzylaboratoryjną (CV: 7,1–8,9%; wyniki z sześciu laboratoriów).

INTRODUCTION

Over the last 25 years protein markers have played a major role in cardiology diagnostics. Some of them have proven their value as prognostic indicators of cardiovascular diseases. The most well-known ones are natriuretic peptides, highly-sensitive C-reactive protein (CRP) and apolipoproteins; however, growth differentiation factor-15 (GDF-15) is now also considered to be one of the cardiovascular disease markers. Its prognostic value for cardiovascular diseases has been confirmed by numerous studies⁽¹⁻⁵⁾. They show that high levels of GDF-15 are associated with the risk of such hard endpoints as death, heart failure or myocardial infarction. The utility of GDF-15 has been proven in a group of patients with a significant cardiac history, particularly heart failure⁽⁶⁻⁸⁾; however, this biomarker can also be useful in other areas of cardiology. Currently, the possibility of using an easy, precise and quick GDF-15 assay in a regular medical laboratory has a high practical value. This creates a chance for GDF-15 use to become more widespread both in primary and secondary prevention. For this reason, this paper presents scientific evidence regarding the use of GDF-15 in cardiovascular risk assessment in the broad sense of the term.

GDF-15 – CHARACTERISTICS

The growth differentiation factor-15 is a peptide (molecular mass of approximately 25 kDa) belonging to the transforming growth factor β superfamily (TGF- β)⁽⁹⁾. In physiological conditions GDF-15 expression is present in the placenta and, to a lesser extent, in the prostate, kidneys and colon⁽¹⁰⁾. GDF-15 effects (cell proliferation and differentiation) are based on binding to transmembrane receptors with kinase activity. A distinct transcription factor p53-mediated increase of GDF-15 expression is observed in macrophages, cardiomyocytes, endothelial cells and other cells or tissues, usually as a result of their damage, ischaemia or stimulation by proinflammatory cytokines and reactive oxygen species⁽¹¹⁻¹³⁾. GDF-15 is serum- and plasma-stable protein for at least 48 hours in ambient temperature. GDF-15 assay methods use specific antibodies against this marker (the ELISA method). An immunoradiometric assay (IRMA) has been described in more detail in the scientific literature⁽⁶⁾. However, it was the immunochemical chemiluminescence method made available recently that has enabled the automation of the GDF-15 assay and thus its wider use⁽¹⁴⁾. The method is characterised by a low intra-laboratory (coefficient of variation, CV: 1.7–8.6%) and inter-laboratory analytical variability (CV: 7.1–8.9%; results from six laboratories). The majority of the studies performed so far indicate the existence of three cardiovascular risk ranges depending on the GDF-15 level: concentrations of <1,200 ng/L correspond to low risk (the upper reference limit for healthy individuals), 1,200–1,800 ng/L to moderate (average) risk and >1,800 ng/L to high risk.

Przeważająca liczba dotychczasowych badań wskazuje na trzy przedziały ryzyka sercowo-naczyniowego w zależności od wartości GDF-15: stężenia <1200 ng/l odpowiadają niskiemu ryzyku (górną granicą wartości referencyjnych dla osób zdrowych), 1200–1800 ng/l – umiarkowanemu (przeciętnemu), a >1800 ng/l – wysokiemu.

Zwiększone stężenia GDF-15 pojawiają się we krwi w wielu stanach patologicznych. Wybrane z nich przedstawiono w tab. 1. Marker ten nie jest zatem swoisty pod względem diagnostycznym⁽¹⁵⁾.

Zaobserwowano istotną statystycznie korelację stężenia GDF-15 ze skurczowym ciśnieniem tętniczym (z korektą tylko dla wieku), ale nie stwierdzono różnic stężeń GDF-15 zależnych od płci⁽¹⁶⁾. Na stężenie GDF-15 wpływało także upośledzenie czynności nerek, wyrażane szacowanym przesączaniem kłębuszkowym (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) oraz stężeniem cystatyny C w surowicy krwi. Wewnątrznerkowe nasilenie ekspresji GDF-15 mRNA u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) było skorelowane ze stężeniem GDF-15 krążącego we krwi⁽¹⁷⁾. Każde podwojenie stężenia tego markera wiązało się z 72-procentowym wzrostem ryzyka progresji PChN (zmniejszeniem eGFR o 30%) w ciągu blisko 2-letniej obserwacji. Niemniej jednak powyższe czynniki ryzyka i biomarkery odpowiadają za mniej niż połowę zmienności międzyosobniczej stężeń GDF-15 we krwi, co wskazuje na to, że marker ten może wносить dodatkową, niezależną informację patobiochemiczną i prognostyczną w różnych stanach chorobowych.

GDF-15 A OCENA RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO W PREWENCJI PIERWOTNEJ

W normalnych warunkach mięsień sercowy nie produkuje GDF-15. Ekspresję GDF-15, a następnie jego sekrecję przez kardiomiocyty indukują niedokrwienie, uszkodzenie reperfuzyjne⁽¹²⁾ mięśnia sercowego, a także jego niewydolność⁽⁶⁾. W warunkach ostrego niedokrwienia endogenne GDF-15 przejawia właściwości kardioprotekcyjne, ograniczając rozległość uszkodzenia miokardium. Podobne działanie wykazywał rekombinowany GDF-15 *in vitro*, ograniczając apoptozę w hodowli kardiomiocytów, wywołaną doświadczalnym niedokrwieniem i uszkodzeniem reperfuzyjnym. Ponadto GDF-15 wywiera ochronne działanie na mięsień sercowy poprzez ograniczanie zapalenia i hipertrofii, co może spowolniać rozwój niewydolności serca⁽¹⁸⁾.

W badaniach różnych populacji, zarówno nieselekcjonowanych, jak i subpopulacji osób w starszym wieku, okazało się, że stężenia GDF-15 w surowicy krwi są powiązane z czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego: paleniem tytoniu, brakiem aktywności fizycznej, niewłaściwą dietą, nadciśnieniem tętniczym, podwyższonym stężeniem cholesterolu, cukrzycą, hiperglukemią i otyłością^(1,16). Stężenie GDF-15 jest niezależnie, dodatnio skorelowane z czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i nasileniem insulinooporności u nowo zdiagnozowanych

Choroby naczyń (miażdżyca, zatorowość płucna) <i>Vascular diseases (atherosclerosis, pulmonary embolism)</i>
Niewydolność serca <i>Heart failure</i>
Migotanie przedsionków <i>Atrial fibrillation</i>
Ostre stany zapalne <i>Acute inflammation</i>
Przewlekłe stany zapalne <i>Chronic inflammation</i>
Przewlekła choroba nerek <i>Chronic kidney disease</i>
Niedokrwistość i krwawienia <i>Anaemia and bleeding</i>
Cukrzyca, zespół metaboliczny <i>Diabetes, metabolic syndrome</i>
Choroby nowotworowe <i>Cancer</i>
Palenie tytoniu (aktualne) <i>Tobacco smoking (current)</i>
Podeszły wiek <i>Advanced age</i>
Czynniki genetyczne <i>Genetic factors</i>

Tab. 1. Związane z układem sercowo-naczyniowym schorzenia i czynniki ryzyka zwiększające stężenie GDF-15
Tab. 1. Cardiovascular conditions and risk factors which increase the GDF-15 level

Increased blood GDF-15 levels are found in many pathological conditions. The selected conditions are presented in Tab. 1. Thus, this marker is not a diagnosis-specific marker⁽¹⁵⁾.

A statistically significant correlation was observed between the GDF-15 level and systolic arterial blood pressure (with adjustment only for age); however, no age-dependent differences in GDF-15 levels were found⁽¹⁶⁾. GDF-15 levels were also affected by renal impairment expressed by the estimated glomerular filtration rate (eGFR) and serum cystatin C level. The intrarenal level of GDF-15 mRNA expression in patients with chronic kidney disease (CKD) correlated with the GDF-15 blood level⁽¹⁷⁾. Every doubling of the concentration of this marker was associated with a 72% increase of CKD progression risk (30% eGFR decrease) during a nearly 2-year follow-up period. However, the above risk factors and biomarkers account for less than half of the individual variability in GDF-15 blood levels, which indicates that this marker can contribute additional, independent pathobiochemical and prognostic information regarding various conditions.

GDF-15 AND CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT IN PRIMARY PREVENTION

Under normal conditions the heart muscle does not produce GDF-15. It is heart ischaemia, reperfusion injury⁽¹²⁾ and failure⁽⁶⁾ that induce GDF-15 expression and its subsequent secretion by cardiomyocytes. In acute ischaemia

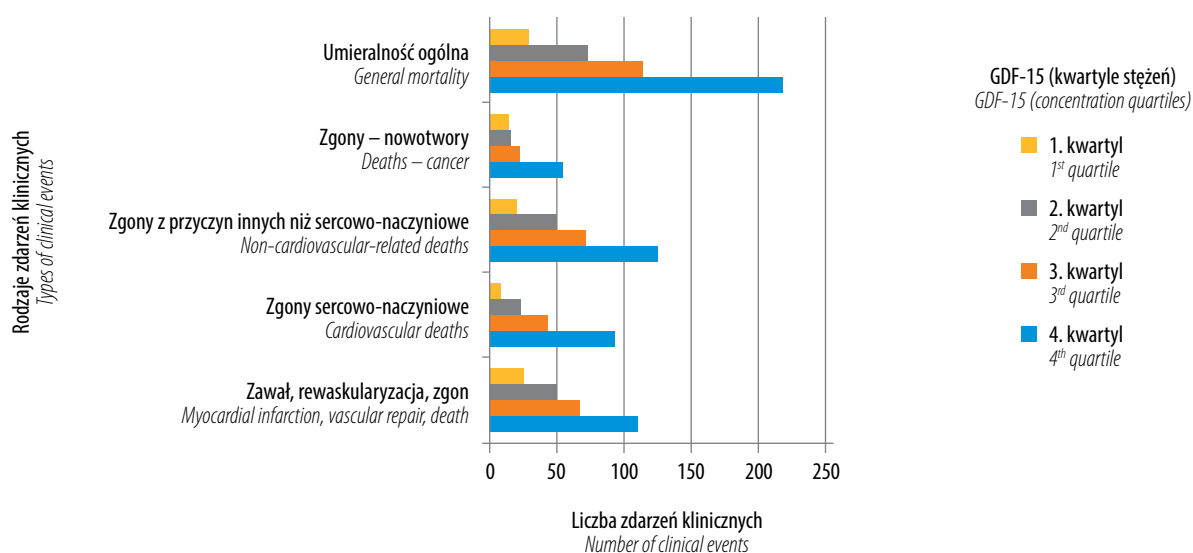
pacjentów z cukrzycą typu 2⁽¹⁹⁾, co daje możliwość wykorzystania tego markera u diabetyków jako predyktora ryzyka sercowo-naczyniowego. Także wcześniejsze stadia zaburzeń gospodarki węglowodanowej wydają się możliwe do przewidzenia przy użyciu GDF-15. W badaniu prospektywnym wyjściowe stężenia GDF-15 u osób otyłych (bez cukrzycy) pozwalały przewidywać rozwój stanu przedcukrzycowego i insulinooporności w czasie 4-letniej obserwacji⁽²⁰⁾. W badaniach prospektywnych dość licznych prób z populacji ogólnej (od kilkuset do kilku tysięcy osób) wykazano silny związek podwyższonych stężeń GDF-15 z wysokim ryzykiem umieralności ogólnej⁽²¹⁾. Znaczny, a nawet pierwszoplanowy udział w umieralności miały choroby układu sercowo-naczyniowego^(1,22). Większa była także częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem^(2,23). W populacji ogólnej to choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną wzrostu stężenia GDF-15 we krwi (ryc. 1).

Przypuszczalnie pomiary te mogą być również pomocne w stwierdzaniu bezobjawowych lub subklinicznych zaburzeń układu sercowo-naczyniowego⁽²⁴⁾. Przemawia za tym niezależny związek pomiędzy podwyższonymi stężeniami GDF-15 i sztywnością tętniczą, określoną metodą tonometrii aplanacyjnej, oraz dysfunkcją śródbłonna, ocenianą ultrasonograficznie, wykazany w populacji 1823 osób w wieku 61 ± 10 lat z badania Framingham (Framingham Heart Study)⁽²⁵⁾. W analizie opartej na danych z tego badania ($n = 2460$) zaobserwowano związek stężenia GDF-15 z występowaniem dysfunkcji skurczowej lewej komory [iloraz szans (*odds ratio*, OR): 1,41, 95% przedział ufności (*confidence interval*, CI): 1,16–1,70]⁽²⁶⁾.

Szczególnie wartościowe są obserwacje dotyczące wartości rokowniczej GDF-15. W 14-letniej obserwacji

endogenous GDF-15 has cardioprotective properties which limit the extent of myocardial injury. Recombinant GDF-15 displayed a similar *in vitro* effect, limiting apoptosis in a cardiomyocyte culture induced by experimental ischaemia and reperfusion injury. In addition, GDF-15 exerts a protective effect on the heart muscle by limiting inflammation and hypertrophy, which can reduce the rate of development of heart failure⁽¹⁸⁾.

In studies on various populations, both unselected ones and elderly subpopulations, GDF-15 serum levels turned out to be associated with cardiovascular risk factors: tobacco smoking, lack of physical activity, inappropriate diet, arterial hypertension, elevated cholesterol level, diabetes, hyperglycaemia and obesity^(1,16). The GDF-15 level is independently, positively correlated with cardiovascular risk factors and insulin resistance severity in newly diagnosed patients with type 2 diabetes⁽¹⁹⁾, which allows for the use of this marker in diabetic patients as a cardiovascular risk predictor. It also seems possible to use GDF-15 to predict earlier stages of impaired carbohydrate metabolism. In a prospective study the baseline GDF-15 levels in obese individuals (without diabetes) allowed to predict the development of prediabetes and insulin resistance during a 4-year follow-up period⁽²⁰⁾. In prospective studies on relatively numerous samples of the general population (between a few hundred and a few thousand individuals) a strong relationship between elevated GDF-15 levels and a high risk of general mortality was demonstrated⁽²¹⁾. Cardiovascular diseases accounted for a significant proportion, if not the majority of deaths^(1,22). Non-fatal cardiovascular events were also more common^(2,23). In the general population, cardiovascular diseases are indeed the main cause for GDF-15 increase in the blood (Fig. 1).



Ryc. 1. Zgony i inne zdarzenia kliniczne w zbiorowości ogólnej według kwartyli stężenia GDF-15 (Rancho Bernardo Study⁽²²⁾)
Fig. 1. Deaths and other clinical events in the general population by GDF-15 level quartile (Rancho Bernardo Study⁽²²⁾)

odnotowano wyraźną zależność czasu przeżycia od stężenia GDF-15 w surowicy krwi – był on najkrótszy u osób z wysokimi (>1800 ng/l) stężeniami tego markera⁽²⁷⁾. Obserwacje z Dallas Heart Study potwierdzają dużą wartość predykcyjną GDF-15 w odniesieniu do umieralności ogólnej i sercowo-naczyniowej w dużej próbie ($n = 3219$) dość młodych osób (30–65 lat)⁽²⁸⁾. W badaniu tym wykazano również, że stężenie GDF-15 jest niezależnie związane z subkliniczną miażdżycą naczyń wieńcowych (pomiar uwapnienia; *coronary artery calcium*, CAC) i dlatego może mieć znaczenie w stratyfikacji ryzyka w populacji ogólnej.

Silny związek stężenia GDF-15 z czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz zapadalnością na te choroby, ich ciężkością oraz umieralnością ogólną (w tym z powodu nowotworów) sprawia, że określa się go jako „predyktor śmierci”⁽²⁹⁾. Korelacja GDF-15 z wiekiem oraz pogarszającymi się różnymi funkcjami ustroju, łącznie z poznawczymi, sugeruje, że jest to potencjalny marker starzenia się^(30,31).

GDF-15 A OCENA RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO W PREWENCJI WTÓRNEJ

Ostre zespoły wieńcowe

Po wystąpieniu objawów zawału serca stężenie GDF-15 w surowicy szybko wzrasta, osiąga maksimum po około 90 minutach i utrzymuje się na podwyższonym poziomie do 52 godzin od początku objawów u pacjentów z zawałem z uniesieniem odcinka ST (*ST elevation myocardial infarction*, STEMI)⁽³²⁾. Na uwagę zasługuje fakt, że w tym czasie nie występuje istotna dynamika zmian stężenia GDF-15, co stanowi odmienną w stosunku do troponin. W momencie przyjęcia do szpitala stężenie GDF-15 jest podwyższone u około 70% pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, zarówno bez uniesienia odcinka ST (*non-ST elevation myocardial infarction*, NSTEMI), jak i STEMI.

Pierwsze, pionierskie badanie dotyczące GDF-15 u pacjentów z NSTEMI ($n = 2081$) przeprowadzili Wollert i wsp.⁽³⁾. Spośród chorych z podwyższonymi stężeniami GDF-15 2/3 miało wartości >1200 ng/l, a 1/3 – wartości >1800 ng/l. Kolejne tercyle stężenia GDF-15 były związane ze zwiększonym rocznym ryzykiem zgonu (1,5%; 5,0%; 14,1%, $p < 0,001$; powierzchnia pod krzywą ROC: 0,757, najlepszy punkt odcięcia 1808 ng/l). W innym badaniu obejmującym chorych z NSTEMI wykazano, że pacjenci z niskimi stężeniami GDF-15 (<1200 ng/l) nie odnosili istotnych korzyści z leczenia inwazyjnego. Pośrednio badanie to zdaje się sugerować, że jednym z możliwych wskazań do leczenia inwazyjnego może być znacznie podwyższone stężenie GDF-15 (>1800 ng/l)⁽³³⁾. Podwyższone stężenia GDF-15 i NT-proBNP (N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B) mogą także być użyteczne w wyborze pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z intensywniejszego i/lub przedłużonego leczenia przeciwplatekowego⁽³⁴⁾.

Perhaps GDF-15 measurements can also be helpful in the diagnosis of asymptomatic or subclinical cardiovascular impairment⁽²⁴⁾. This is corroborated by the independent relationship between elevated GDF-15 levels and arterial stiffness determined by applanation tonometry and endothelial dysfunction measured using ultrasound imaging, demonstrated on a population of 1,823 individuals aged 61 ± 10 years from the Framingham Heart Study⁽²⁵⁾. An analysis based on the data from this study ($n = 2,460$) revealed a relationship between the GDF-15 level and left ventricular systolic dysfunction [odds ratio (OR): 1.41, 95% confidence interval (CI): 1.16–1.70]⁽²⁶⁾.

Observations concerning the prognostic value of GDF-15 are of particular importance. A 14-year follow-up revealed a clear relationship between survival and serum GDF-15 level: it was the shortest in individuals with high (>1,800 ng/L) concentrations of this marker⁽²⁷⁾. Observations from the Dallas Heart Study confirm a high predictive value of GDF-15 for general and cardiovascular mortality in a large sample ($n = 3,219$) of relatively young people (aged 30–65 years)⁽²⁸⁾. This study also demonstrated that the GDF-15 level is independently associated with subclinical coronary atherosclerosis (coronary artery calcium – CAC test) and as such it may have an impact on risk stratification in the general population.

Due to the strong relationship between the GDF-15 level and cardiovascular risk factors, cardiovascular disease incidence and severity as well as general mortality (including cancer-related), GDF-15 is called “the predictor of death”⁽²⁹⁾. The correlation between GDF-15 and age as well as various deteriorating body functions, including cognitive ones, suggests that it is a potential marker of ageing^(30,31).

GDF-15 AND CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT IN SECONDARY PREVENTION

Acute coronary syndromes

After the symptoms of myocardial infarction occur, serum GDF-15 rises quickly, reaches its peak after approximately 90 minutes and stays elevated for up to 52 hours from the onset of symptoms in patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI)⁽³²⁾. It is worth noting that during that time changes in GDF-15 levels are not dynamic, which is in contrast to troponins. Upon hospital admission GDF-15 is elevated in approximately 70% of patients with acute coronary syndrome, both non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) and STEMI.

The first, pioneering study on GDF-15 in patients with NSTEMI ($n = 2,081$) was conducted by Wollert et al.⁽³⁾. Among patients with elevated GDF-15 levels 2/3 had values of >1,200 ng/L and 1/3 values of >1,800 ng/L. The consecutive terciles of the GDF-15 level were associated with an increased annual risk of death (1.5%; 5.0%; 14.1%, $p < 0.001$; area under the ROC curve: 0.757, the best cut-off point: 1,808 ng/L). Another study on patients with NSTEMI

Również badania innych zespołów potwierdzają wysoką wartość prognostyczną podwyższonych stężeń GDF-15 (>1800 ng/l) u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, wykazując, że ryzyko zgonu w okresie 1 roku jest u nich około 2–3 razy większe w porównaniu z pacjentami z niskimi stężeniami GDF-15 (<1200 ng/l). Jeśli podwyższeniu stężenia GDF-15 towarzyszy wzrost stężenia NT-proBNP lub troponiny T, wówczas ryzyko to się podwaja^(32,35). Wyżsiocię stężenia GDF-15 u chorych z NSTEMI wykazują niezależną, dodatkową wartość predykcyjną zgonu i spontanicznego zawału serca także w dłuższym, 5-letnim okresie⁽³⁶⁾. W największym badaniu z udziałem 16 876 pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (badanie PLATO) potwierdzono silną wartość predykcyjną GDF-15 w ocenie całkowitego ryzyka zdarzeń klinicznych (duże krwawienia, spontaniczny zawał serca, udar mózgu, śmiertelność sercowo-naczyniowa i ogólna) w ciągu 12 miesięcy, niezależną od stężenia troponin⁽³⁷⁾. Dodanie GDF-15 do klinicznej skali ryzyka GRACE i wysoce czułej troponiny poprawia stratyfikację ryzyka zgonu i zawału serca niezakończonych zgonem u pacjentów z NSTEMI (obserwacja 6-miesięczna)⁽⁴⁾. Przedoperacyjne stężenia GDF-15 istotnie poprawiają stratyfikację ryzyka zgonu pooperacyjnego w czasie 30 dni i 1 roku u chorych poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym⁽³⁸⁾. Badanie przeprowadzone z udziałem 1458 pacjentów wykazało, że dodanie podwyższonego stężenia GDF-15 (≥ 1800 ng/l) do skali ryzyka EuroSCORE skutkowało 41,4-procentową reklasyfikacją ryzyka zgonu. Takiej przydatności nie wykazały ani troponina T (hs-TnT), ani NT-proBNP. U chorych po przebytych zawałach serca GDF-15 jest predyktorem zgonu i rozwoju niewydolności serca o wartości porównywalnej do NT-proBNP w czasie obserwacji trwającej średnio 505 dni⁽³⁹⁾.

Stabilna choroba wieńcowa

Różnicujący czynnik wzrostu 15 oceniono także pod względem przydatności w stratyfikacji ryzyka zgonu u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Badanie przeprowadzone przez Kempf i wsp. objęło 1352 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, których poddano obserwacji przez 3,6 roku (mediana)⁽⁴⁰⁾. Ryzyko zgonu w ciągu tego czasu było związane ze stężeniem GDF-15 i dla kolejnych jego przedziałów: <1200 ng/l (normalne), 1200–1800 ng/l (umiarkowanie podwyższone) i >1800 ng/l (wyraźnie zwiększone) wynosiło odpowiednio: 1,4%, 2,7% oraz 15,0% ($p < 0,001$). Analiza statystyczna wykazała, że GDF-15 pozostał niezależnym predyktorem umieralności (po korekcji z uwzględnieniem wieku, płci, objawów klinicznych, liczby zmienionych naczyń, czynności nerek, stężenia CRP, troponiny sercowej I oraz NT-proBNP). Rolę predykcyjną GDF-15 w odniesieniu zarówno do umieralności ogólnej, jak i zdarzeń sercowo-naczyniowych potwierdzili Schopfer i wsp., badając 984 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i rejestrując zdarzenia kliniczne w ciągu średnio 8,9 roku⁽⁴¹⁾. W analizie statystycznej każde podwojenie stężenia GDF-15

demonstrated that individuals with low levels of GDF-15 (<1,200 ng/L) did not gain any significant benefit from invasive treatment. This study seems to indirectly suggest that significantly elevated levels of GDF-15 (>1,800 ng/L) may be a possible indication for invasive treatment⁽³³⁾. Elevated GDF-15 and NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) levels can also aid in the selection of patients who can gain benefit from more intensive and/or prolonged antiplatelet treatment⁽³⁴⁾.

Studies by other teams also confirm the high prognostic value of elevated GDF-15 levels (>1,800 ng/L) in patients with acute coronary syndromes, demonstrating that they have a 2–3 times higher risk of death in the course of 1 year compared to patients with low levels of GDF-15 (<1,200 ng/L). If GDF-15 elevation is accompanied by NT-proBNP or troponin T increase, the risk is twice as high^(32,35). The baseline GDF-15 levels in patients with NSTEMI display an independent, additional predictive value for death and spontaneous myocardial infarction also in a longer, 5-year period⁽³⁶⁾. In the largest study that included 16,876 patients with acute coronary syndromes (the PLATO study) a strong predictive value of GDF-15 was confirmed for the assessment of the overall risk of clinical events (large bleeding, spontaneous myocardial infarction, stroke, cardiovascular and general mortality) in a 12-month period, which was independent from the troponin level⁽³⁷⁾. The addition of GDF-15 to the GRACE clinical risk score and high-sensitivity troponin improves the stratification of the risk of death and non-fatal myocardial infarction in patients with NSTEMI (6-month follow-up)⁽⁴⁾.

Preoperative GDF-15 levels significantly improve the stratification of postoperative death risk in a 30-day and 1-year period in patients undergoing heart surgery⁽³⁸⁾. A study conducted on 1,458 patients demonstrated that the addition of elevated GDF-15 level ($\geq 1,800$ ng/L) to the EuroSCORE system resulted in a 41.4% death risk reclassification rate. Neither troponin T (hs-TnT) nor NT-proBNP demonstrated such a level of utility. In patients with a history of myocardial infarction GDF-15 is a predictor of death and development of heart failure of a similar value to NT-proBNP during a mean follow-up period of 505 days⁽³⁹⁾.

Stable coronary artery disease

Growth differentiation factor-15 has also been evaluated in terms of its utility for the stratification of death risk in patients with stable coronary artery disease. A study by Kempf et al. included 1,352 patients with stable coronary artery disease who were followed up for 3.6 years (median)⁽⁴⁰⁾. The risk of death during this period was associated with the level of GDF-15. For the consecutive ranges of this marker: <1,200 ng/L (normal), 1,200–1,800 ng/L (moderately elevated) and >1,800 ng/L (distinctly elevated) the risk of death was: 1.4%, 2.7% and 15.0%, respectively ($p < 0.001$). Statistical analysis demonstrated that GDF-15 remained an independent predictor of mortality

wiązało się ze zwiększoną częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych [hazard względny (*hazard ratio*, HR): 1,44, 95% CI: 1,11–1,87; $p < 0,01$] po korekcie z uwzględnieniem innych czynników ryzyka. Umieralność ogólna pacjentów ze stężeniami GDF-15 w trzecim tercylu była wyraźnie wyższa niż pacjentów ze stężeniami w pierwszym tercylu (HR: 2,73, 95% CI: 1,80–4,15; $p \leq 0,001$ po uwzględnieniu wszystkich zmiennych towarzyszących).

W dużym, wieloośrodkowym badaniu STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy Trial) z udziałem 14 577 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i przynajmniej jednym dodatkowym klinicznym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego oznaczano stężenia GDF-15 oraz inne biochemiczne markery zdarzeń sercowo-naczyniowych, takie jak NT-proBNP, troponiny, cystatyna C oraz CRP⁽⁴²⁾. Mediana wyjściowego stężenia GDF-15 wyniosła 1253 ng/l (rozstęp międzykwartylowy: 915–1827 ng/l), a czas obserwacji 3,7 roku (mediana). Umieralność ogólna wyniosła 7,3%, w tym zgony sercowo-naczyniowe stanowiły 4,5%, a GDF-15 okazał się silnym, niezależnym predyktorem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Umieralność ogólna pacjentów ze stężeniami GDF-15 z czwartego kwartyła była trzykrotnie wyższa niż pacjentów ze stężeniami z pierwszego kwartyła. Podwyższone stężenia GDF-15 były wyraźnie związane z ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca (OR: 5,8; 95% CI: 3,2–10) i ryzykiem zawału serca (OR: 1,4; 95% CI: 1,1–1,9). Stężenia GDF-15 wiązały się także bezpośrednio ze stężeniami innych biomarkerów biochemicznych mających znaczenie prognostyczne w odniesieniu do zdarzeń sercowo-naczyniowych: NT-proBNP, troponiny, cystatyny C oraz CRP. Po uwzględnieniu wpływu tych biomarkerów i klinicznych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego GDF-15 pozostawał niezależnym predyktorem ryzyka wszystkich rodzajów zgonu, udaru mózgu i hospitalizacji z powodu niewydolności serca, ale nie zawału serca. Dodanie stężeń GDF-15 do charakterystyki klinicznej i uznanych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprawia stratyfikację ryzyka nagłego zgonu i rozwoju niewydolności serca oraz chorób rozrostowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Dallmeier i wsp. wykazali ponadto, że względna zmiana stężenia GDF-15 powyżej 20% w ciągu roku u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową wiąże się z zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych i wszystkich zgonów⁽⁴³⁾. Warto zwrócić uwagę, że determinantami stężeń GDF-15 w ostrych zespołach wieńcowych i stabilnej chorobie wieńcowej są dodatkowo podeszły wiek, hiperglikemia, stany zapalne i przewlekła choroba nerek⁽⁴⁴⁾.

Zatorowość płucna

Podjęto również próby zastosowania GDF-15 w ocenie wczesnego rokowania w ostrej zatorowości płucnej, aczkolwiek liczba badań w tym zakresie jest nieliczna. W badaniu, które przeprowadzili Lankeit i wsp., stężenia GDF-15 dostarczały

(following adjustment for age, sex, clinical symptoms, number of changed vessels, kidney function as well as CRP, cardiac troponin I and NT-proBNP levels). The predictive role of GDF-15 regarding both general mortality and cardiovascular events was confirmed by Schopfer et al., who studied 984 patients with stable coronary artery disease and recorded clinical events during an average period of 8.9 years⁽⁴¹⁾. Statistical analysis showed that as the GDF-15 level doubled, the rate of cardiovascular events increased (hazard ratio, HR: 1.44, 95% CI: 1.11–1.87; $p < 0.01$), after adjustment for other risk factors. The general mortality of patients with GDF-15 levels in the third tercile was distinctly higher than for patients with concentrations in the first tercile (HR: 2.73, 95% CI: 1.80–4.15; $p \leq 0.001$, after adjustment for all covariance variables).

In the large multicentre STABILITY study (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy Trial) that included 14,577 patients with stable coronary artery disease and at least one other clinical cardiovascular risk factor, GDF-15 and other biochemical markers of cardiovascular events such as NT-proBNP, troponins, cystatin C and CRP were assayed⁽⁴²⁾. The median baseline GDF-15 level was 1,253 ng/L (interquartile range: 915–1,827 ng/L) and the median follow-up period was 3.7 years. General mortality was 7.3%, including 4.5% for cardiovascular deaths. GDF-15 turned out to be a strong, independent predictor of cardiovascular events. The general mortality of patients with GDF-15 levels in the fourth quartile was three times higher than for patients with concentrations in the first quartile. Elevated levels of GDF-15 were distinctly associated with the risk of hospitalisation for heart failure (OR: 5.8; 95% CI: 3.2–10) and the risk of myocardial infarction (OR: 1.4; 95% CI: 1.1–1.9). GDF-levels were also directly associated with the levels of other biochemical biomarkers with prognostic significance for cardiovascular events: NT-proBNP, troponin, cystatin C and CRP. After adjusting for the impact of these biomarkers and clinical cardiovascular risk factors, GDF-15 remained an independent predictor of all types of death, stroke and hospitalisation for heart failure, but not myocardial infarction. The addition of GDF-15 levels to clinical evaluation and recognised cardiovascular risk factors improves the stratification of the risk of sudden death and of the development of heart failure and proliferative diseases in patients with stable coronary artery disease. In addition, Dallmeier et al. demonstrated that a relative change in the GDF-15 level of more than 20% over a year's time in patients with stable coronary artery disease is associated with an increased risk of cardiovascular events and total mortality⁽⁴³⁾. It is worth noting that advanced age, hyperglycaemia, inflammation and chronic kidney disease are additional determinants of the GDF-15 level in acute coronary syndromes⁽⁴⁴⁾.

Pulmonary embolism

Attempts have also been made at using GDF-15 for the assessment of early prognosis in acute pulmonary embolism,

w odniesieniu do powikłań zatorowości płucnej informacji prognostycznej lepszej i addytywnej w porównywaniu z uznanymi biomarkerami sercowymi i oceną dysfunkcji prawej komory w badaniu echokardiograficznym⁽⁴⁵⁾. Do podobnych wniosków prowadzi badanie Durana i wsp., w którym przy punkcie odcięcia dla stężenia GDF-15 >2943 pg/ml dla 30-dniowej umieralności ogólnej uzyskano: czułość 75%, swoistość 68,7%, negatywną wartość predykcyjną 91,6%⁽⁴⁶⁾.

Migotanie przedsionków

Prognostyczne znaczenie GDF-15 u 14 798 pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych przeciwzakrzepowo określili wiarygodnie Wallentin i wsp., oznaczając wyjściowe stężenie tego markera i obserwując zdarzenia kliniczne w okresie 1,9 roku⁽⁴⁷⁾. Mediana stężenia GDF-15 wynosiła 1383 ng/l (rozstęp międzykwartyłowy: 977–2052 ng/l). Roczna liczba zdarzeń klinicznych zwiększała się wyraźnie wraz ze wzrostem stężenia GDF-15 i wynosiła: dla udaru i zatorowości systemowej od 0,9% do 2,3%, dla dużego krwawienia od 1,22% do 4,53%, dla zgonów od 1,34% do 7,19%, odpowiednio dla najniższego i najwyższego kwartyła stężenia tego markera (wszystkie różnice istotne statystycznie; $p < 0,001$). Czynnikiem różnicowania wzrostu 15 okazał się niezależnym predyktorem dużego krwawienia i zgonu u pacjentów z migotaniem przedsionków. Jego znaczenie kliniczne potwierdziła analiza dużych krwawień w badaniu ARISTOTLE (14 537 pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych apiksabanem albo warfaryną)⁽⁴⁸⁾, na której podstawie powstała nowa skala oceny ryzyka dużego krwawienia, nazwana *ABC-bleeding score*: A od *age* (wiek), B – od *biomarkers* (GDF-15, hs-TnT, hemoglobina) i C od *clinical history* (wywiad kliniczny dotyczący dużego krwawienia w przeszłości). Skala ta została zwalidowana u 8468 pacjentów z migotaniem przedsionków zrandomizowanych do leczenia dabigatranem albo warfaryną w badaniu RE-LY⁽⁴⁹⁾. Okazało się, że odzwierciedlała ryzyko dużego krwawienia u chorych z migotaniem przedsionków lepiej niż dotychczas wykorzystywane skale HAS-BLED⁽⁵⁰⁾ i ORBIT⁽⁵¹⁾. Sugestia jej stosowania znalazła się w najnowszych wytycznych European Society of Cardiology dotyczących leczenia migotania przedsionków, w których GDF-15 zaliczono do biomarkerów związanych z ryzykiem krwawienia u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo⁽⁵²⁾.

Nadciśnienie tętnicze

Prognostyczna rola GDF-15 w rozwoju nadciśnienia tętniczego nie została wyraźnie ujawniona w badaniach populacyjnych. Istnieją fizjopatologiczne przesłanki możliwego związku GDF-15 z nadciśnieniem tętniczym, gdyż marker ten blokuje indukowaną epinefryną hipertrofię miokardium⁽⁵³⁾. Działanie to zdaje się nie być wystarczające, gdyż u nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem mięśnia sercowego stężenie GDF-15 było wyraźnie wyższe niż u chorych z nadciśnieniem bez przerostu

although the number of studies on the subject is low. In a study by Lankeit et al. GDF-15 levels provided better and additive prognostic information with respect to pulmonary embolism complications than the recognised cardiac biomarkers and cardiac ultrasound assessment of right ventricular dysfunction⁽⁴⁵⁾. A study by Duran et al. leads to similar conclusions. Sensitivity of 75%, specificity of 68.7% and negative predictive value of 91.6% were obtained for a GDF-15 cut-off point of >2,943 pg/mL for 30-day general mortality⁽⁴⁶⁾.

Atrial fibrillation

The prognostic significance of GDF-15 in 14,798 patients with atrial fibrillation who received anticoagulation treatment was reliably determined by Wallentin et al., who assayed the baseline level of this marker and observed the patients for clinical events over the course of 1.9 years⁽⁴⁷⁾. The median GDF-15 level was 1,383 ng/L (interquartile range: 977–2,052 ng/L). As the GDF-15 level increased, there was a distinct increase in the annual number of clinical events: from 0.9% to 2.3% for stroke and systemic embolism, from 1.22% to 4.53% for large bleeding, from 1.34% to 7.19% for death, for the lowest and highest quartile of this marker's level, respectively (all differences being statistically significant; $p < 0.001$). The growth differentiation factor-15 turned out to be an independent predictor of large bleeding and death in patients with atrial fibrillation. Its clinical significance was confirmed by the analysis of cases of large bleeding in the ARISTOTLE study (14,537 patients with atrial fibrillation treated with apixaban and warfarin)⁽⁴⁸⁾. Based on this analysis, a new large bleeding risk assessment scale was developed, called ABC-bleeding score. A stands for age, B stands for biomarkers (GDF-15, hs-TnT, haemoglobin) and C stands for clinical history of large bleeding. This scale was validated in 8,468 patients with atrial fibrillation randomised for dabigatran or warfarin treatment in the RE-LY study⁽⁴⁹⁾. The ABC-bleeding score turned out to reflect the risk of large bleeding in patients with atrial fibrillation better than the HAS-BLED⁽⁵⁰⁾ and ORBIT⁽⁵¹⁾ scores used to date. The latest guidelines of the European Society of Cardiology regarding the treatment of atrial fibrillation, which classify GDF-15 as a biomarker of bleeding risk in patients treated with anticoagulants, suggest the use of the ABC-bleeding score⁽⁵²⁾.

Arterial hypertension

The prognostic role of GDF-15 in the development of arterial hypertension has not been explicitly revealed in population studies. There is some physiopathological evidence of the possible relationship between GDF-15 and arterial hypertension in that this marker blocks epinephrine-induced myocardial hypertrophy⁽⁵³⁾. The GDF-15 effect seems to be insufficient since in untreated patients with arterial hypertension and myocardial hypertrophy the GDF-15

miokardium⁽⁵⁴⁾. Przydatność GDF-15 w różnicowaniu nadciśnieniowego przerostu lewej komory serca z kardiomiopatią przerostową wykazali Hanatani i wsp.⁽⁵⁵⁾. W grupie 121 pacjentów stężenia GDF-15 były wyższe u chorych z przerostem spowodowanym nadciśnieniem. Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (American Heart Association, AHA) uznaje GDF-15 za jeden spośród biomarkerów (troponiny, BNP/NT-proBNP, receptor ST2, galektyna-3) stanowiących uzupełnienie standardowych czynników ryzyka wystąpienia niewydolności serca⁽⁵⁶⁾. Osoczowe stężenie GDF-15 jest potencjalnym biomarkerem tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci z wrodzonymi wadami serca⁽⁵⁷⁾.

STRATEGIA WYKORZYSTANIA GDF-15 W OCENIE RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Najskuteczniejsza okazuje się strategia wielomarkerowa, czyli wykorzystanie GDF-15 w stratyfikacji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w prewencji pierwotnej i/lub wtórnej z równoczesną oceną troponin i peptydów natriuretycznych⁽²⁾. Istotny jest między innymi stosunek NTproBNP/GDF-15, którego wartość $\geq 0,10$ wskazuje na możliwość zaburzeń czynności serca, $\geq 0,12$ – na wysokie prawdopodobieństwo zaburzeń, $\geq 0,15$ – na bardzo wysokie prawdopodobieństwo⁽⁵⁸⁾. Jednak w odniesieniu do umieralności ogólnej sam GDF-15 odzwierciedla ryzyko równie dobrze jak zestaw kilku markerów biochemicznych⁽²⁾. Ostatnio wykazano, że seryjne pomiary wielu markerów (NT-proBNP, hs-cTnT, GDF-15 i sST2) w czasie 2, 5, 14 i 60 dni od pomiaru wyjściowego pozwalają na zwiększenie dokładności określenia ryzyka zgonu pacjentów z ostrą niewydolnością serca w ciągu 180 dni, w porównaniu z jedynie wyjściowymi stężeniami tych markerów⁽⁵⁹⁾.

PODSUMOWANIE

Czynnik różnicowania wzrostu 15 jest obecnie jednym z najsilniejszych biochemicznych predyktorów zgonów sercowo-naczyniowych i umieralności ogólnej. Jest on szczególnie użyteczny w wielomarkerowej ocenie ryzyka. Dotychczasowe badania wskazują, że stężenie tego markera może odzwierciedlać różne, istotne z klinicznego punktu widzenia, procesy patofizjologiczne. Pojawienie się nowych, prostych metod zautomatyzowanego oznaczania GDF-15 otwiera możliwość powszechnego stosowania tego biomarkera w kardiologii i stwarza warunki do kontynuacji badań naukowych w obszarach do tej pory budzących wątpliwości.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Źródło finansowania

Praca zrealizowana w ramach projektu statutowego WIM nr 213.

level was distinctly higher than in patients with hypertension without hypertrophy⁽⁵⁴⁾. The utility of GDF-15 in differentiating between hypertension-related left ventricular hypertrophy and hypertrophic cardiomyopathy was demonstrated by Hanatani et al.⁽⁵⁵⁾. In a group of 121 patients GDF-15 levels were higher in patients with hypertensive hypertrophy. The American Heart Association (AHA) considers GDF-15 to be one of the biomarkers (alongside troponins, BNP/NT-proBNP, ST2 receptor, galectin-3) which complement standard risk factors for heart failure⁽⁵⁶⁾. Plasma GDF-15 level is a potential biomarker of pulmonary arterial hypertension in children with congenital heart defects⁽⁵⁷⁾.

STRATEGY FOR THE USE OF GDF-15 IN CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT

A multimarker strategy involving the use of GDF-15 for cardiovascular event risk stratification in primary and/or secondary prevention with the concomitant assessment of troponins and natriuretic peptides turns out to be the most effective one⁽²⁾. The NTproBNP/GDF-15 ratio is important, among other parameters, with its value of ≥ 0.10 indicating possible cardiac impairment, ≥ 0.12 indicating a high chance of impairment and ≥ 0.15 a very high chance of impairment⁽⁵⁸⁾. However, with respect to general mortality GDF-15 alone reflects the risk equally well as the set of a few biochemical markers⁽²⁾. It has recently been demonstrated that serial measurements of multiple markers (NT-proBNP, hs-cTnT, GDF-15 and sST2) after 2, 5, 14 and 60 days from the baseline measurement allow for a higher precision of death risk assessment in patients with acute heart failure over the period of 180 days in comparison with mere baseline levels of these markers⁽⁵⁹⁾.

CONCLUSION

Growth differentiation factor-15 is currently one of the strongest biochemical predictors of cardiovascular death and general mortality. It is particularly useful in multimarker risk assessment. Studies conducted so far indicate that the level of this marker can reflect various pathophysiological processes which are clinically important. The emergence of new, simple methods for automated GDF-15 assay is paving the way for the universal use of this biomarker in cardiology and setting the scene for the continuation of scientific research on areas which have raised doubts before.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

Source of funding

The study has been conducted as part of the Military Institute of Medicine statutory project no. 213.

Piśmiennictwo / References

- Wallentin L, Zethelius B, Berglund L et al.: GDF-15 for prognostication of cardiovascular and cancer morbidity and mortality in men. *PLoS ONE* 2013; 8: e78797.
- Wang TJ, Wollert KC, Larson MG et al.: Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2012; 126: 1596–1604.
- Wollert K, Kempf T, Peter T et al.: Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007; 115: 962–971.
- Widera C, Pencina M, Bobadilla M et al.: Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2013; 59: 1497–1505.
- Kempf T, von Haehling S, Peter T et al.: Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1054–1060.
- Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant 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: 284–291.
- Sinning C, Kempf T, Schwarzl M et al.: Biomarkers for characterization of heart failure – distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol* 2017; 227: 272–277.
- Santhanakrishnan R, Chong JP, Ng TP et al.: Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1338–1347.
- Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM et al.: MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF- β superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11514–11519.
- Bauskin AR, Zhang HP, Fairlie WD et al.: The propeptide of macrophage inhibitory cytokine (MIC-1), a TGF- β superfamily member, acts as a quality control determinant for correctly folded MIC-1. *EMBO J* 2000; 19: 2212–2220.
- Hsiao EC, Koniaris LG, Zimmers-Koniaris T et al.: Characterization of growth-differentiation factor 15, a transforming growth factor- β superfamily member induced following liver injury. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 3742–3751.
- Kempf T, Eden M, Strelau J et al.: The transforming growth factor- β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 2006; 98: 351–360.
- Schlittenhardt D, Schober A, Strelau J et al.: Involvement of growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in oxLDL-induced apoptosis of human macrophages *in vitro* and in arteriosclerotic lesions. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 325–333.
- Wollert KC, Kempf T, Giannitsis E et al.: An automated assay for growth differentiation factor 15. *JALM* 2017; 1: 510–521.
- Corre J, Hébraud B, Bourin P: Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? *Stem Cells Transl Med* 2013; 2: 946–952.
- Xanthakis V, Enserro DM, Murabito JM et al.: Ideal cardiovascular health: associations with biomarkers and subclinical disease and impact on incidence of cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2014; 130: 1676–1683.
- Nair V, Robinson-Cohen C, Smith MR et al.: Growth differentiation factor-15 and risk of CKD progression. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2233–2240.
- Ago T, Sadoshima J: GDF15, a cardioprotective TGF- β superfamily protein. *Circ Res* 2006; 98: 294–297.
- Shin MY, Kim JM, Kang YE et al.: Association between growth differentiation factor 15 (GDF15) and cardiovascular risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Korean Med Sci* 2016; 31: 1413–1418.
- Kempf T, Guba-Quint A, Torgerson J et al.: Growth differentiation factor 15 predicts future insulin resistance and impaired glucose control in obese nondiabetic individuals: results from the XENDOS trial. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 671–678.
- Wollert KC, Kempf T, Wallentin L: Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clin Chem* 2017; 63: 140–151.
- Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA et al.: Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Circulation* 2011; 123: 2101–2110.
- Brown DA, Breit SN, Buring J 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: 2159–2163.
- Tomaschitz A, Pilz S, März W: GDF-15, soluble ST2 and troponin-I: biomarkers of subclinical vascular disease? *Atherosclerosis* 2016; 248: 255–256.
- Andersson C, Enserro D, Sullivan L et al.: Relations of circulating GDF-15, soluble ST2, and troponin-I concentrations with vascular function in the community: the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2016; 248: 245–251.
- Xanthakis V, Larson MG, Wollert KC et al.: Association of novel biomarkers of cardiovascular stress with left ventricular hypertrophy and dysfunction: implications for screening. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000399.
- Wiklund FE, Bennet AM, Magnusson PK et al.: Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality. *Aging Cell* 2010; 9: 1057–1064.
- Rohatgi A, Patel P, Das SR et al.: Association of growth differentiation factor-15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population: observations from the Dallas Heart Study. *Clin Chem* 2012; 58: 172–182.
- Khavinson VKh, Kuznik BI, Linkova NS et al.: [The role of cytokines MIC-1/GDF15 in development of the old age disease]. *Usp Fiziol Nauk* 2015; 46: 38–52.
- Fujita Y, Taniguchi Y, Shinkai S et al.: Secreted growth differentiation factor 15 as a potential biomarker for mitochondrial dysfunctions in aging and age-related disorders. *Geriatr Gerontol Int* 2016; 16 Suppl 1: 17–29.
- Jiang J, Wen W, Sachdev PS: Macrophage inhibitory cytokine-1/growth differentiation factor 15 as a marker of cognitive ageing and dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2016; 29: 181–186.
- Kempf T, Björklund E, Olofsson S et al.: Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2858–2865.
- Wollert K, Kempf T, Lagerqvist B 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: 1540–1548.
- Lindholm D, James SK, Bertilsson M et al.; PLATO Investigators: Biomarkers and coronary lesions predict outcomes after revascularization in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2017; 63: 573–584.
- Eggers KM, Kempf T, Allhoff T et al.: Growth-differentiation factor-15 for early risk stratification in patients with acute chest pain. *Eur Heart J* 2008; 29: 2327–2335.
- Damman P, Kempf T, Windhausen F et al.: Growth-differentiation factor 15 for long-term prognostication in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: an Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) substudy. *Int J Cardiol* 2014; 172: 356–363.
- Hagström E, James SK, Bertilsson M 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: 1325–1333.
- Heringlake M, Charitos EI, Gatz N et al.: Growth differentiation factor 15: a novel risk marker adjunct to the EuroSCORE for risk stratification in cardiac surgery patients. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 672–681.

39. Khan SQ, Ng K, Dhillon O et al.: Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009; 30: 1057–1065.
40. Kempf T, Sinning JM, Quint A et al.: Growth-differentiation factor-15 for risk stratification in patients with stable and unstable coronary heart disease: results from the AtheroGene study. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 286–292.
41. Schopfer DW, Ku IA, Regan M et al.: Growth differentiation factor 15 and cardiovascular events in patients with stable ischemic heart disease (The Heart and Soul Study). *Am Heart J* 2014; 167: 186–192.e1.
42. Hagström E, Held C, Stewart RAH et al.: Growth differentiation factor 15 predicts all-cause morbidity and mortality in stable coronary heart disease. *Clin Chem* 2017; 63: 325–333.
43. Dallmeier D, Brenner H, Mons U et al.: Growth differentiation factor 15, its 12-month relative change, and risk of cardiovascular events and total mortality in patients with stable coronary heart disease: 10-year follow-up of the KAROLA study. *Clin Chem* 2016; 62: 982–992.
44. Farhan S, Freynhofer MK, Brozovic I et al.: Determinants of growth differentiation factor 15 in patients with stable and acute coronary artery disease. A prospective observational study. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 60.
45. Lankeit M, Kempf T, Dellas C et al.: Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1018–1025.
46. Duran L, Kayhan S, Guzel A et al.: The prognostic values of GDF-15 in comparison with NT-proBNP in patients with normotensive acute pulmonary embolism. *Clin Lab* 2014; 60: 1365–1371.
47. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U 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) trial. *Circulation* 2014; 130: 1847–1858.
48. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J et al.; ARISTOTLE and RE-LY Investigators: 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: 2302–2311.
49. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A et al.: Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009; 157: 805–810.
50. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R et al.: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *The Euro Heart Survey*. *Chest* 2010; 138: 1093–1100.
51. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE et al.: The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36: 3258–3264.
52. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al.: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–2962.
53. Xu XY, Nie Y, Wang FF et al.: Growth differentiation factor (GDF)-15 blocks norepinephrine-induced myocardial hypertrophy via a novel pathway involving inhibition of epidermal growth factor receptor transactivation. *J Biol Chem* 2014; 289: 10084–10094.
54. Xue H, Fu Z, Chen Y et al.: The association of growth differentiation factor-15 with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *PLoS One* 2012; 7: e46534.
55. Hanatani S, Izumiya Y, Takashio S et al.: Growth differentiation factor 15 can distinguish between hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive hearts. *Heart Vessels* 2014; 29: 231–237.
56. Chow SL, Maisel AS, Anand I et al.; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research: Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e1054–e1091.
57. Li G, Li Y, Tan XQ et al.: Plasma growth differentiation factor-15 is a potential biomarker for pediatric pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2017; 38: 1620–1626.
58. Hess G, Horsch A, Zdunek D: Natriuretic peptide/GDF-15 ratio for diagnosis of cardiac disorders. United States Patent Application Publication. Pub. No.: US 2010/0248259 A1. Pub. Date: Sep. 30, 2010.
59. Demissei BG, Cotter G, Prescott MF 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: 1001–1010.