

Potřebujeme další biomarkery?

GDF-15 a akutní kardiologie

Jan Malík

Koronární jednotka 3.int. Kliniky

VFN a 1. LF UK





Akutní stavy v kardiologii/na koronární jednotce

- Akutní koronární syndrom
- Akutní srdeční selhání
- Plicní embolie
- Arytmie
- Perikarditida
- Takotsubo KMP
- Šokové stavy
-



Akutní stavy v kardiologii/na koronární jednotce

- Akutní koronární syndrom
- Akutní srdeční selhání
- Plicní embolie
- Arytmie
- Perikarditida
- Takotsubo KMP
- Šokové stavy
-

**Pozdější mortalita:
od dimise z hospitalizace**



Důvody/mechanismy pozdější mortality

- Srdeční selhání
- Arytmie
- Nesouvisející příčiny
- ...
- **Krvácení**
- **Systemová zánětlivá odpověď**



Nejčastěji používané biomarkery

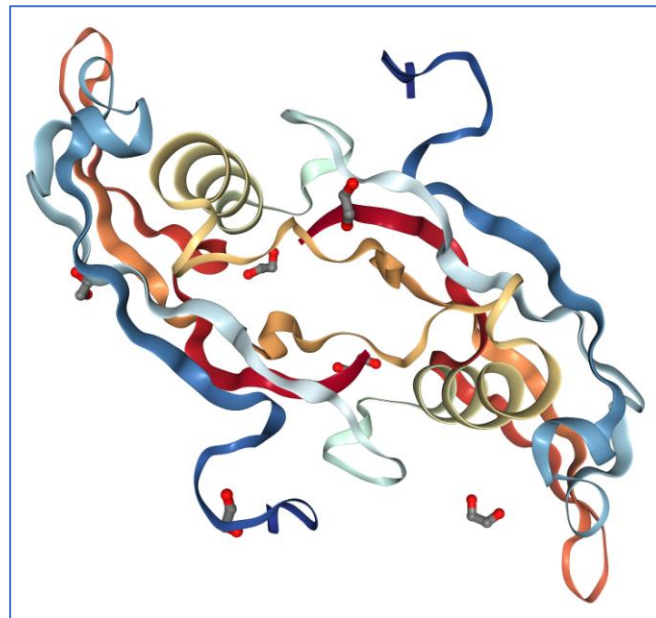
- **NT-proBNP**: srdeční selhání a jeho kompenzace
- **hs-CRP**: aktivita subklinického zánětu
- **hs-troponin**: troponin leak jako marker postižení myokardu
- **Lipidogram**: kauzální ve vztahu k aterogenezi
-



GDF-15 (growth differentiation factor)

Další názvy:

- Macrophage inhibitory cytokine (MIC)-1, non-steroidal anti-inflammatory drug-inducible gene (NAG)-1, placental transforming growth factor-beta (pTGFB), prostate-derived factor (PDF), and placental bone morphogenetic protein (PLAB)





GDF-15

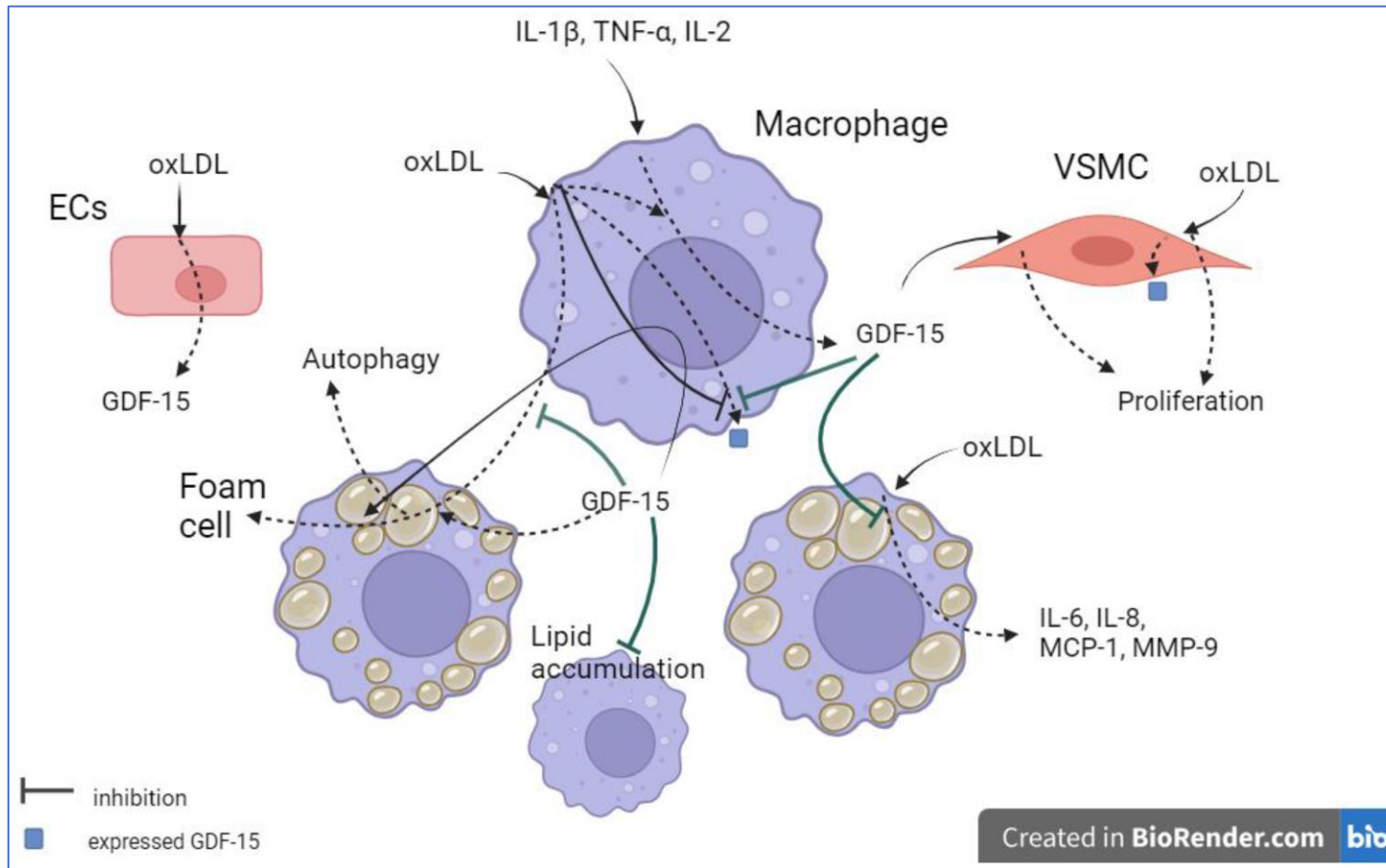
- Cytokin ze skupiny TGF β superfamilly
- Bazální produkce v řadě tkání a orgánů, parakrinní působení
- Akutní zvýšení produkce při zánětu, ischemii, nádorech a dalších stavech v plicích, srdci, ledvinách a játrech
- Nespecifický marker

| Věk (roky) | N | Průměr (pg/ml) | SD (pg/ml) | Medián (pg/ml) | 95. percentil (pg/ml) |
|------------|-----|----------------|------------|----------------|-----------------------|
| 20 až <30 | 127 | 514 | 273 | 429 | 831 |
| 30 až <40 | 120 | 564 | 223 | 500 | 852 |
| 40 až <50 | 125 | 660 | 266 | 614 | 1 229 |
| 50 až <60 | 119 | 807 | 285 | 757 | 1 466 |
| 60 až <70 | 122 | 937 | 306 | 866 | 1 476 |
| ≥70 | 126 | 1 187 | 547 | 1 060 | 2 199 |

Tab. 1: Hodnoty GDF-15 u zdravých dobrovolníků podle věku (převzato ze souhrnných informací k laboratornímu stanovení Elecsys GDF-15³⁴)



GDF15 v patogenezi aterosklerotického plátu





GDF15 v srdci a tepnách

- Součást lokální stressové reakce: ischemie, radiace
- Během akutní ischemie je GDF15 produkován ve všech buňkách: kardiomyocytech, adipocytech, makrofázích, endoteliálních buňkách i v buňkách hladké svaloviny tepen. Podobně je produkován v příčně pruhovaných svalech při tréninku a zotavování
- Zvýšené hladiny → endoteliální dysfunkce, mikrovaskulární dysfunkce

*) Wollert KC Clin Chem 2017

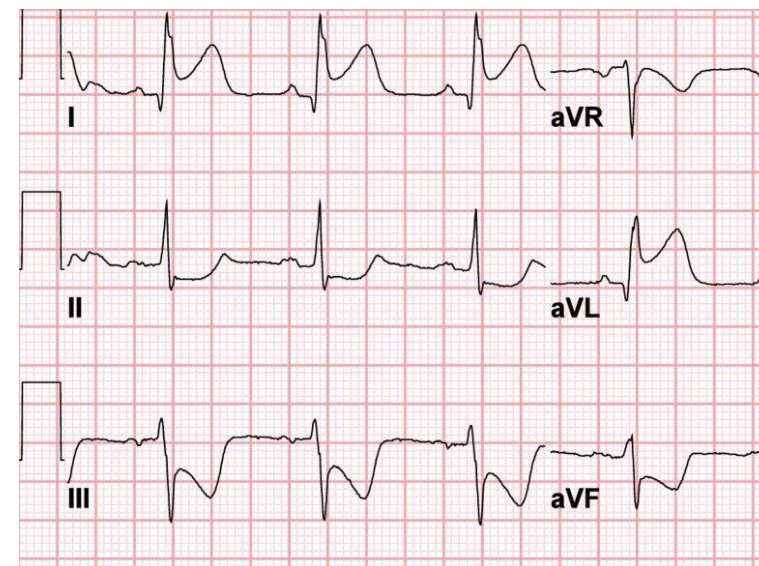
***) Mazagova M, Am J Physiol 2013



Akutní koronární syndrom

Prediktory špatné prognózy:

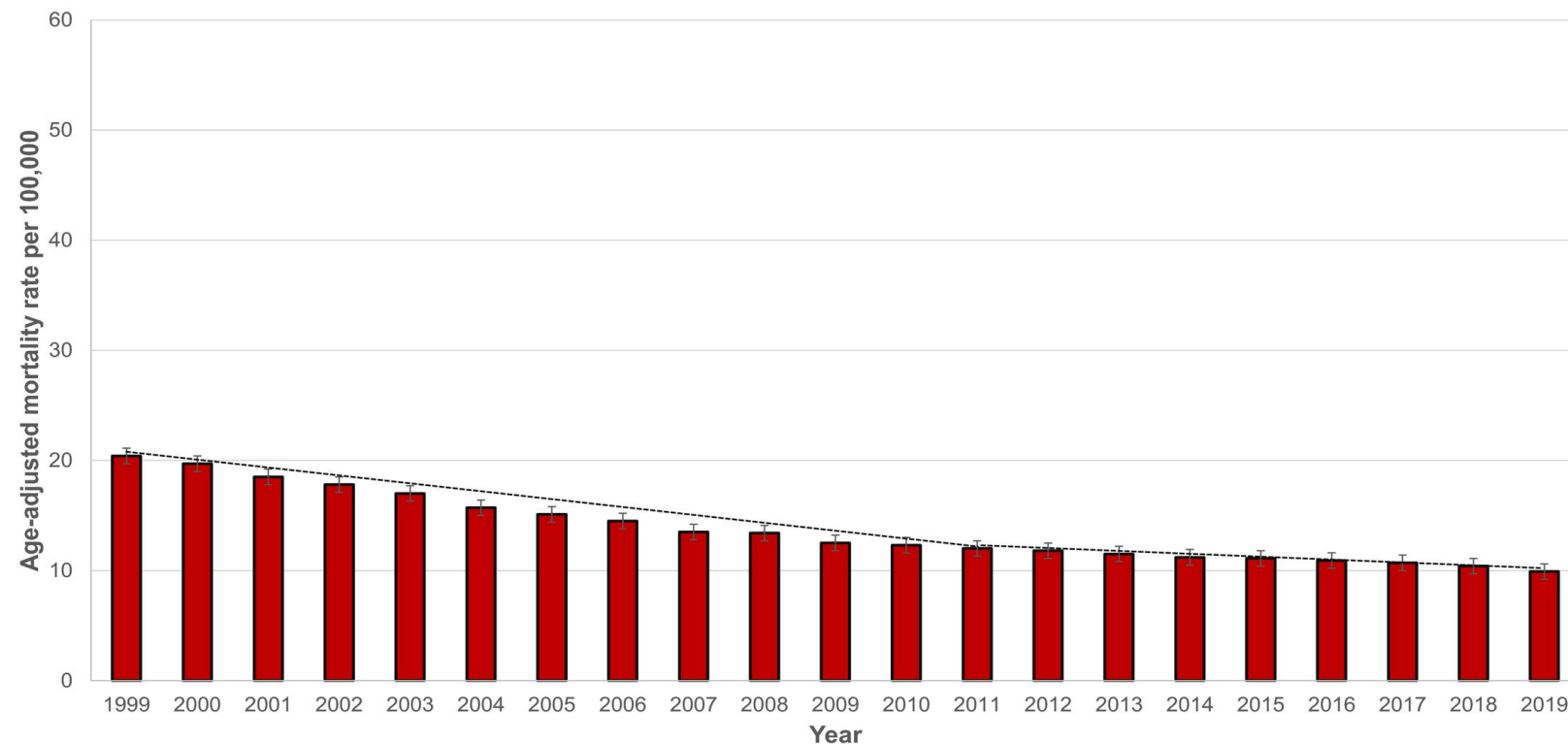
- Pozdní léčba, rozsah postižení koronárních tepen
- Ireverzibilní systolická dysfunkce
- Sekundární mitrální regurgitace
- Rozvoj srdečního selhání
- Věk
- Diabetes mellitus
- Nemodifikovatelné rizikové faktory
- ...



Ye Q, Medicine 2020
Sia CH, Front Cardiovasc Med
2002



Trend mortality na infarkt myokardu osob věku <65 let v USA v letech 1999 až 2019



Sourbha S. Dani. Journal of the American Heart Association. Trends in Premature Mortality From Acute Myocardial Infarction in the United States, 1999 to 2019, Volume: 11, Issue: 1, DOI: (10.1161/JAHA.121.021682)

Copyright © 2022 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley Blackwell

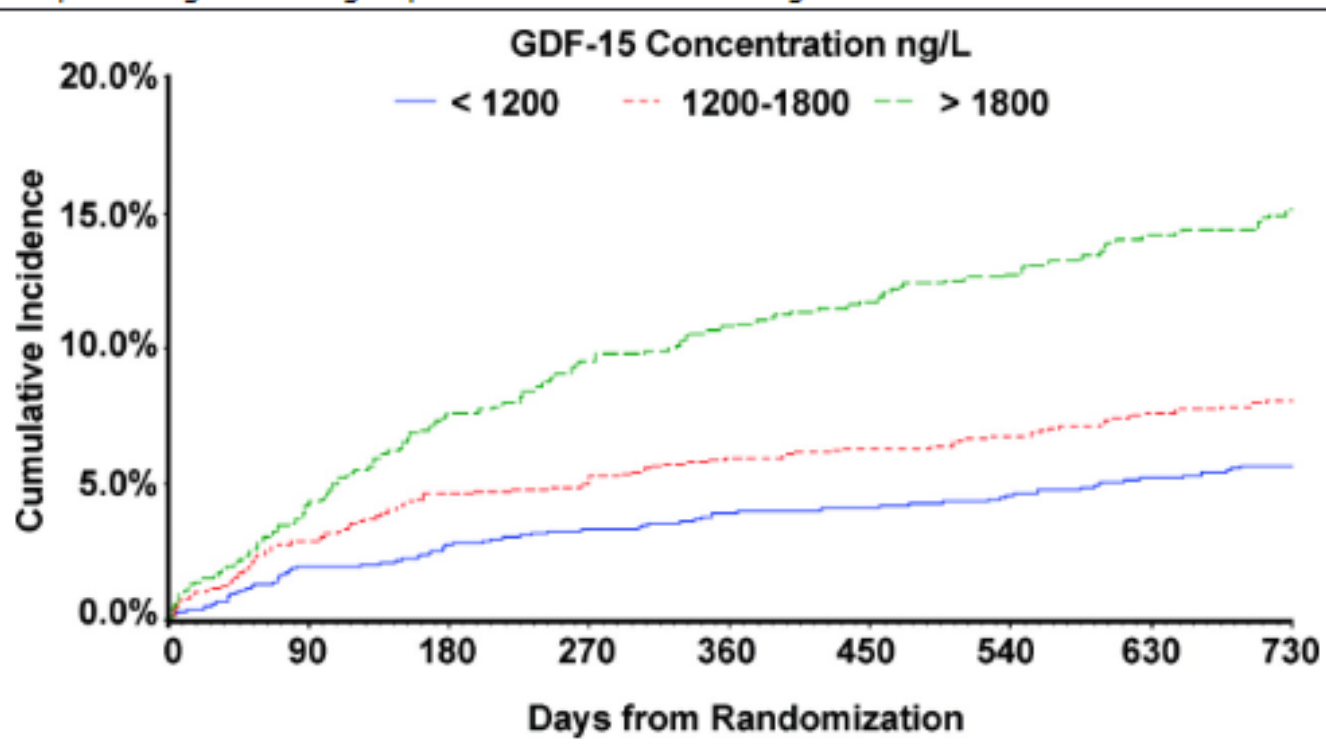


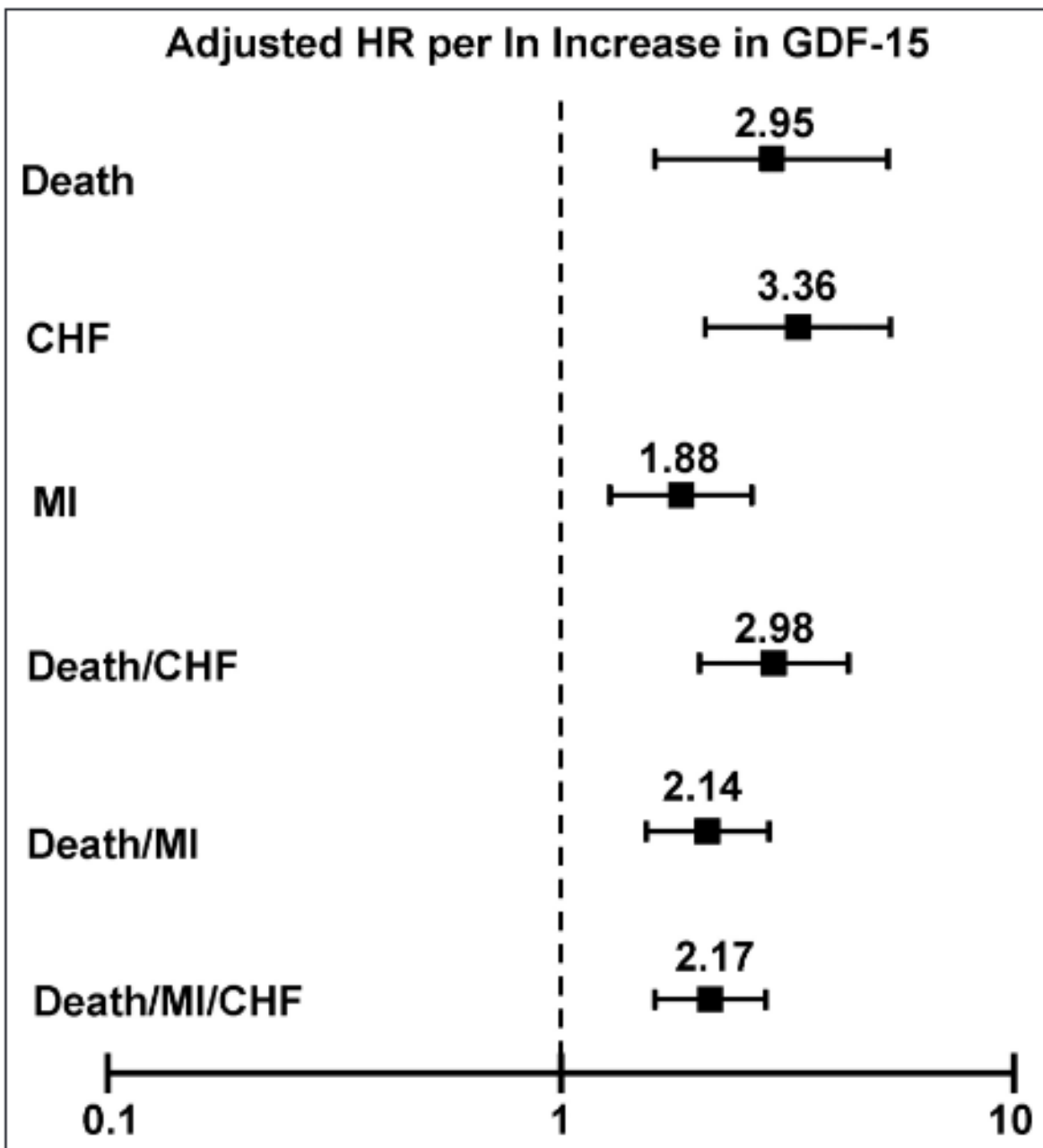
CLINICAL AND POPULATION STUDIES

Growth Differentiation Factor-15 and Risk of Recurrent Events in Patients Stabilized After Acute Coronary Syndrome

Observations From PROVE IT-TIMI 22

Marc P. Bonaca, David A. Morrow, Eugene Braunwald, Christopher P. Cannon, Songtao Jiang, Stephanie Brehm, et al. The percentage of each group. The median was 1002 ng/L (IQR, 500-1700) for all patients.





Adjustované riziko po zohlednění věku, pohlaví, BMI, diabetu, kouření, předchozího infarktu, BNP a hsCRP



Circulation

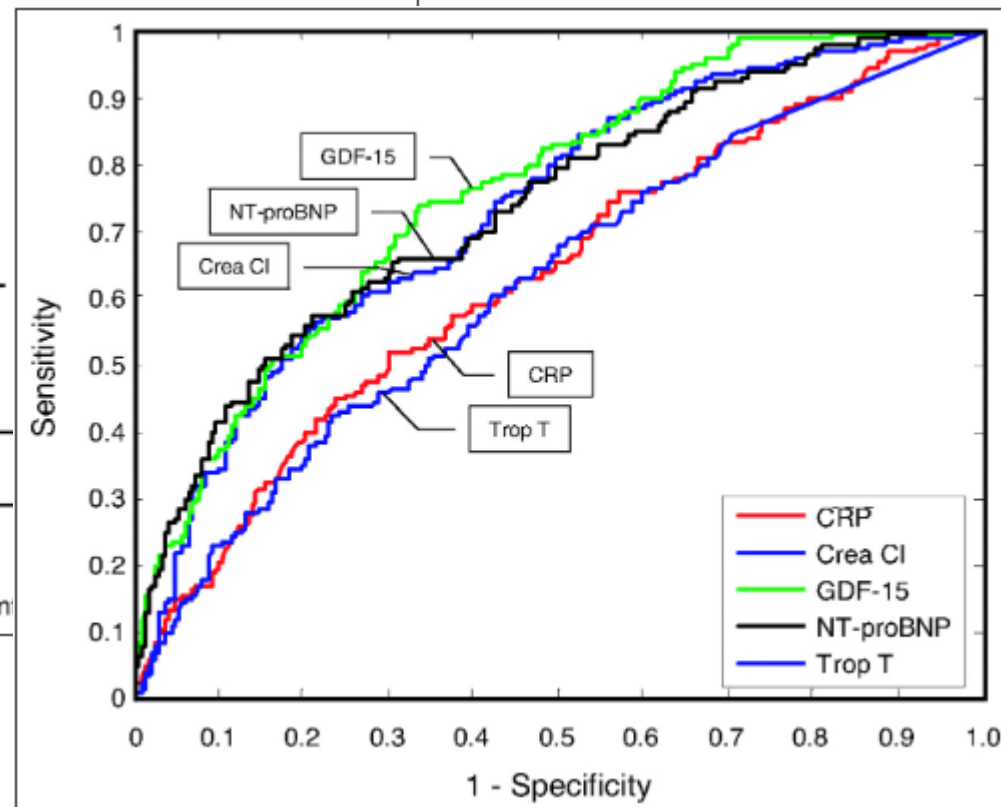
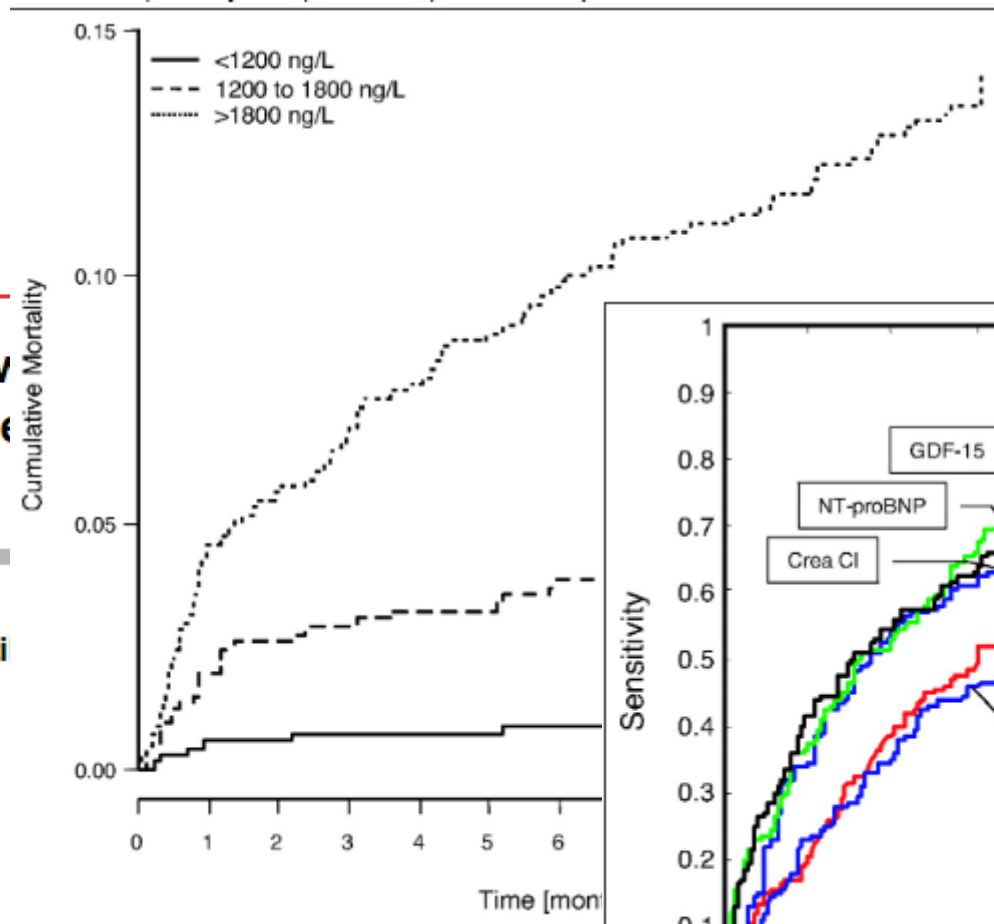
Volume 115, Issue 8, 27 February 2007; Pages 962-971

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650846>

CORONARY HEART DISEASE

Prognostic Value of Growth Factors in Patients With Non-ST-Elevation Myocardial Infarction

Kai C. Wollert, MD, Tibor Kempf, MD, James, MD, Nina Johnston, MD, Bertil





GDF15 a riziko krvácení u ACS

- Akutní koronární syndrom: duální protidestičková léčba (clopidogrel vs. ticagrelor)
- Zvýšené hladiny GDF15 jsou spojeny se zvýšeným rizikem krvácení



European Heart Journal (2016) 37, 1325–1333
doi:10.1093/eurheartj/ehv491

CLINICAL RESEARCH

Acute coronary syndromes

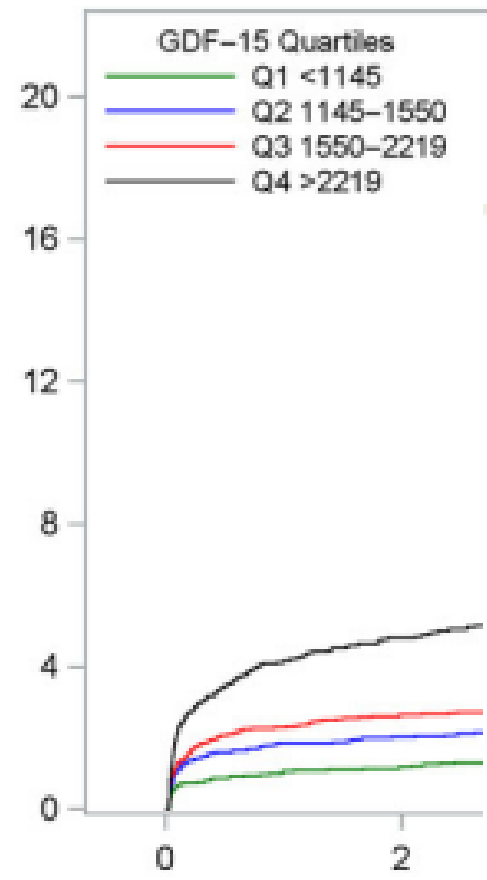
Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study

Emil Hagström^{1,2*}, Stefan K. James^{1,2}, Maria Bertilsson², Richard C. Becker³, Anders Himmelmann⁴, Steen Husted⁵, Hugo A. Katus⁶, Philippe Gabriel Steg^{7,8,9,10}, Robert F. Storey¹¹, Agneta Siegbahn^{2,12}, and Lars Wallentin^{1,2}, for the PLATO Investigators

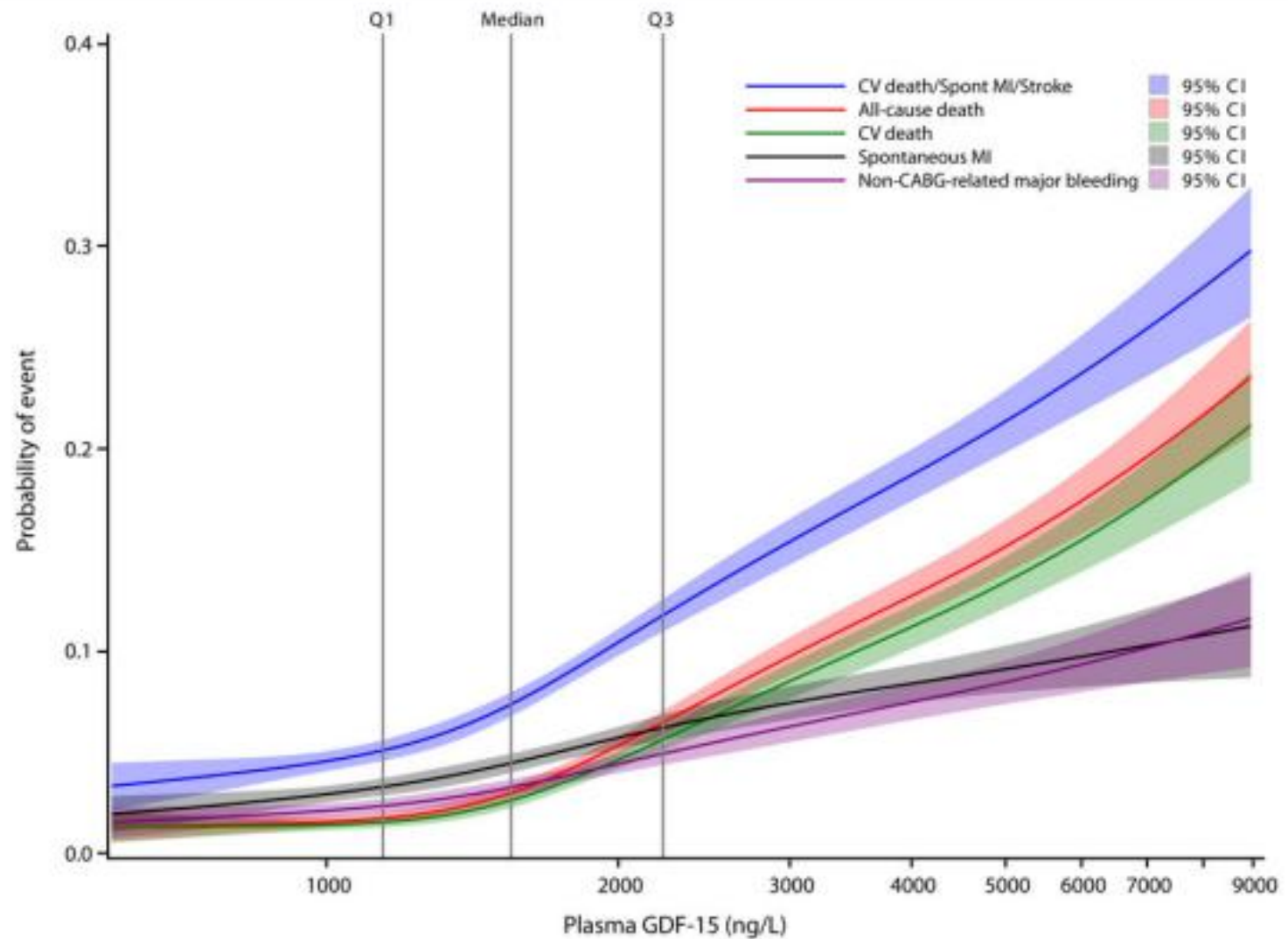


C

Non-CABG related major bleeding (%)



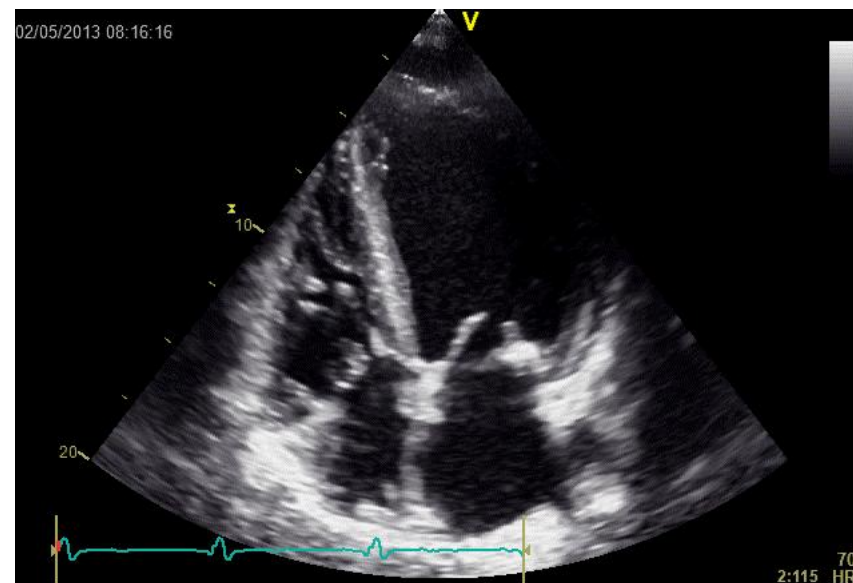
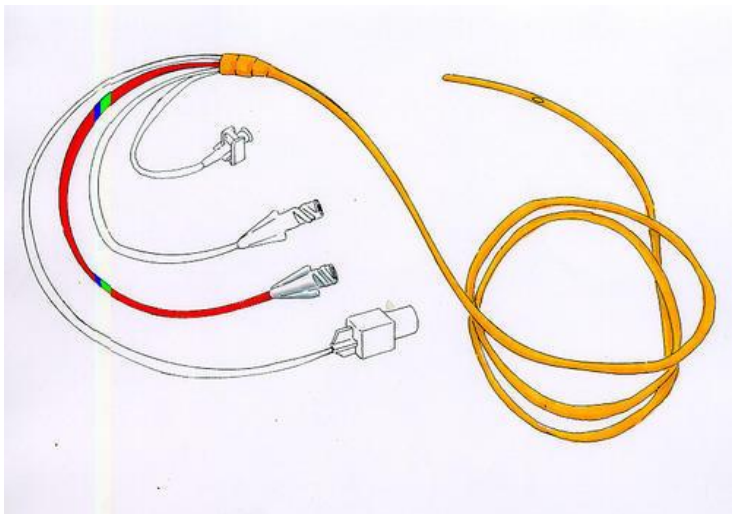
| | | |
|--------------|------|------|
| Q1 <1145 | 4214 | 3696 |
| Q2 1145-1550 | 4222 | 3616 |
| Q3 1550-2219 | 4222 | 3513 |
| Q4 >2219 | 4218 | 3163 |





Kardiogenní šok

- Systémová hypoperfuze tkání v důsledku nedostatečného srdečního výdeje (hypotenze) **bez zjevné dehydratace**
- **Příčiny:** akutní koronární syndrom, myokarditida, akutní chlopenní regurgitace...
- Vysoká mortalita



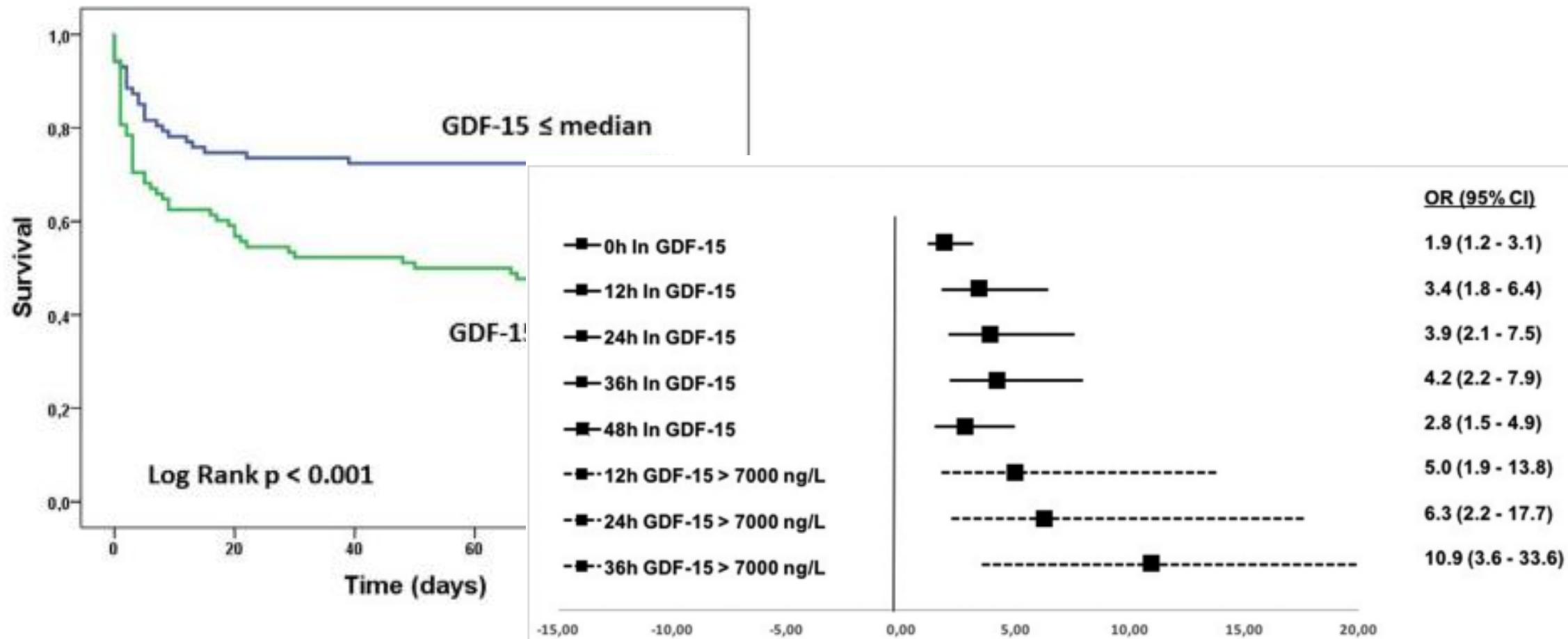


Kardiogenní šok – prediktory špatné prognózy

- Sepsa
- Malnutrice
- Potřeba vysokých dávek inotropik
- Postižení plic
- Selhání ledvin
- Nerevaskularizovatelné koronární postižení
- ...



GDF15 u kardiogenního šoku





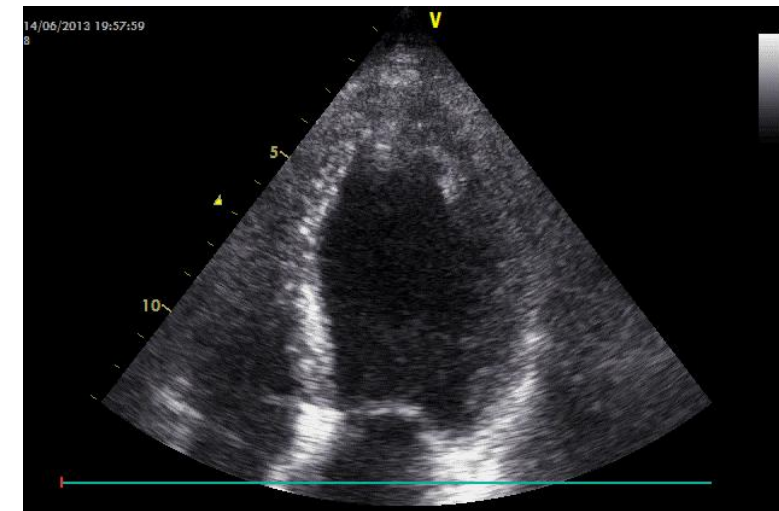
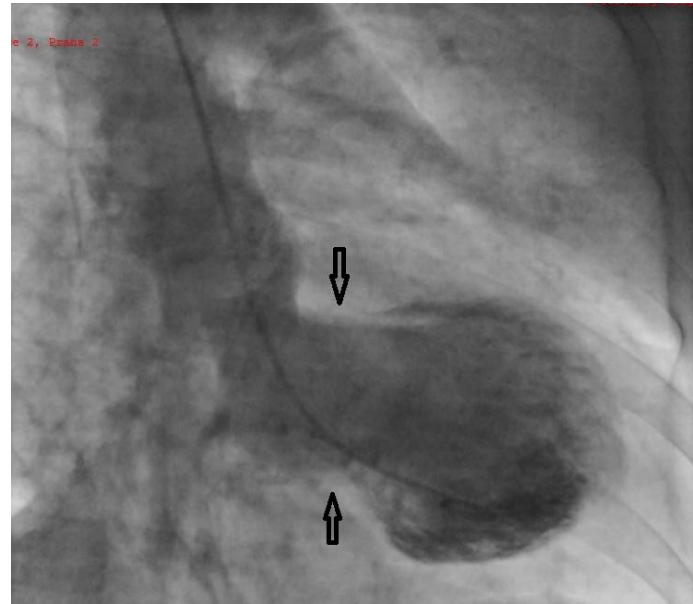
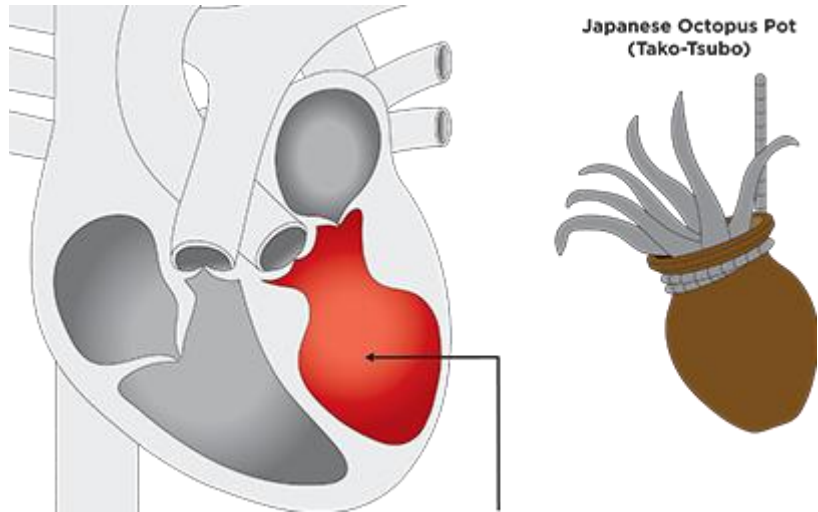
Akutní srdeční selhání

- Pokles hladin GDF-15 během hospitalizace s postupnou kompenzací
- Výraznější pokles = nižší riziko potřeby rehospitalizace
- Vysoké GDF-15 při přijetí = vyšší riziko úmrtí během 30 až 90 dnů
- Hladiny nejsou závislé na BNP/NTproBNP



Takotsubo kardiomyopatie

- Reverzibilní poruch kontraktivity LK, obvykle apikálně
- Stresová etiologie, feochromocytom, drogy (kokain, amfetaminy)...
- Lokální zánět



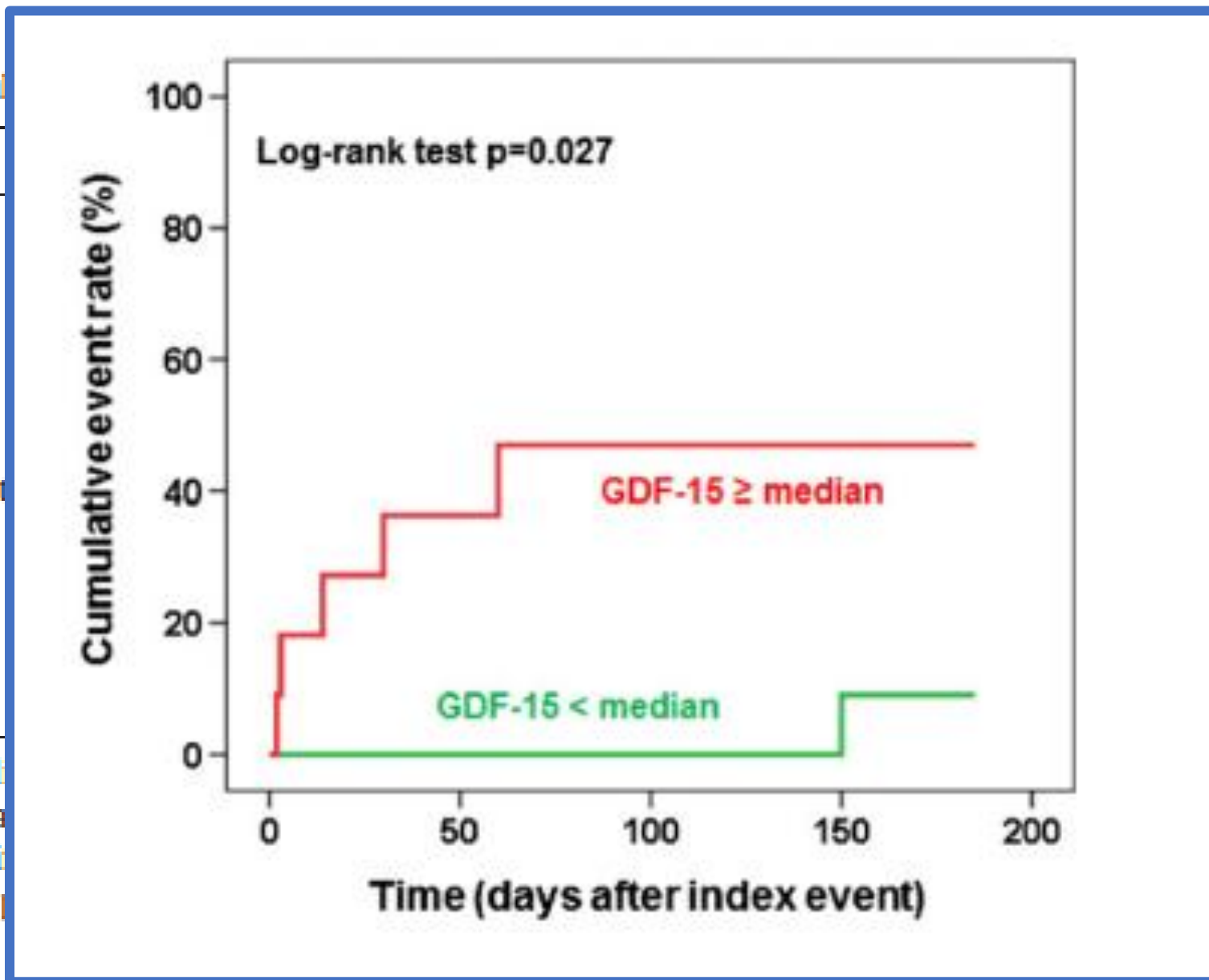


Growth differentiation factor 15 results

| Variable |
|---|
| GDF-15 admission (ng/l) |
| GDF-15 groups; no. (%) |
| <1200 ng/l |
| 1200–1800 ng/l |
| >1800 ng/l |
| GDF-15 day 1 after initial presentation |
| GDF-15 increase ^a ; no. (%) |
| GDF-15 decrease ^a ; no. (%) |
| GDF-15 change ^a (ng/l) |

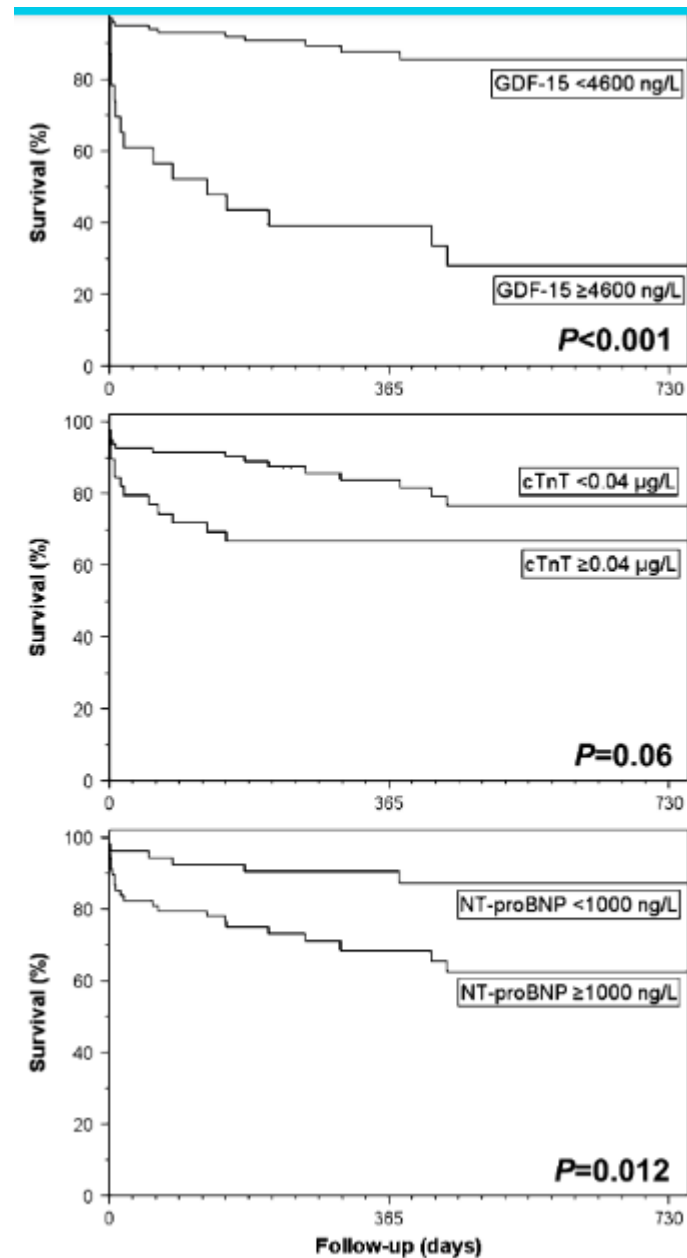
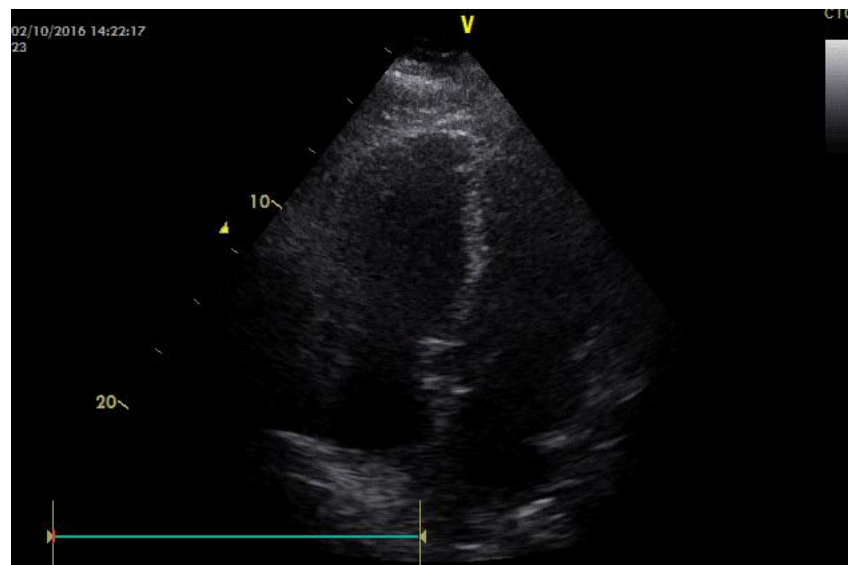
Data are presented as no. (%) or median. TTC indicates Takotsubo cardiomyopathy, and GDF-15 indicates growth differentiation factor 15.

^a During the first 24 h after initial presentation.





Plicní embolie: stratifikace přežívání podle biomarkerů





Fibrilace síní





Co z toho vyplývá?





Hladiny GDF15 souvisejí s osudem nemocných s velmi různými chorobami

PROČ? Co mají tato onemocnění společné?

- Tendence ke krvácení
- Další mechanismy???
- **Jde o „sedimentaci erytrocytů“ 21.století?** Nebyla však prokázána souvislost s jinými markery
- **Můžeme něco udělat pro kardiologické nemocné s vysokými hladinami GDF-15?**



Léčba s využitím GDF15 nebo naopak ???

- Parenterální podávání rekombinantního GDF15 v léčbě obezity: zvýšení bazálního metabolismu na úrovni biomodelů*)
- Protilátka proti GDF15: studie fáze 1: redukce masy tumoru, antikachektický efekt**)

*)Wang D, Nature 2023

***) J Clin Oncol 2021

