

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ružica Lj. Janković-Tomašević

**PROGNOSTIČKI ZNAČAJ GDF-15 KOD
BOLESNIKA SA MANIFESTNIM
POGORŠANJEM HRONIČNE SRČANE
SLABOSTI**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY

Ružica Lj. Janković-Tomašević

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF GDF-15 IN
PATIENTS WITH MANIFEST
DETERIORATION OF CHRONIC HEART
FAILURE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016.

Mentor:

Prof. dr Siniša U. Pavlović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. **Prof. dr Ana Djordjević-Dikić**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. **Prof. dr Arsen Ristić**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Svetlana Apostolović**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu

Datum odbrane _____

Umesto posvete...

„Ko poznaje druge, mudar je,

Ko poznaje sebe, vidi jasno;

Ko pobedi druge, ima snagu mišiča,

Ko pobedi sebe, jak je duhom.

Ko je zadovoljan, bogat je,

Ko sledi svoj put, ima jačinu volje.

Ko se drži svog mesta, traje,

Ko umre, a delo mu ostane, trajnog je života“

Lao-Tse

„...šta su reči?...

kremen što se izliže kad-tad...“

Ipak, par njih...

-Zahvaljujem se svojoj: dugodecenijskoj najboljoj drugarici, kumi, mojoj drugoj polovini, a sve u osobi jedne- Prof. Tanje Jevtović, koja mi je omogućila da našu ideju sprovedemo u delo i bez koje ovaj rad ne bi bio izvodljiv.

-Zahvaljujem se svojoj dragoj dugogodišnjoj prijateljici Prof. Svetlani Apostolović praktično na svemu što smo podelile u dobru i zlu.

-Posebno se zahvaljujem mom mentoru, Prof. Siniši U. Pavloviću, jednom divnom i jedinstvenom čoveku, na pomoći i podršci koja je prisutna od početka naše saradnje, a koja je u mom radu bila od presudnog značaja.

-Zahvaljujem se svim mojim prijateljima i rođacima koji su mi uvek na našem zajedničkom putu pomagali na razne načine.

-Svakako da najveću zahvalnost za podršku, veru i strpljenje, strpljenje i strpljenje, dugujem svojoj porodici i svojim roditeljima koji su imali razumevanja za sav moj trud i podržali me da istrajem u radu.

Ružica Janković-Tomašević

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Srčana insuficijencija	1
1.1.1. Definicija, epidemiologija, kliničke manifestacije	1
1.1.2. Patogeneza SI	2
1.2. Biomarkeri u srčanoj insuficijenciji	3
1.3. Citokini	6
1.3.1. TGF- β superfamilija	6
1.4. Faktor rasta i diferencijacije-15 (GDF-15)	7
1.4.1. GDF-15 u onkogenezi	9
1.4.2. Uloga citokina i GDF-15 u kardiovaskularnom sistemu	10
1.4.3. Uloga citokina i GDF-15 u kardiovaskularnim bolestima kod ljudi .	14
1.4.4. GDF-15 i KV događaji: patofiziološki mehanizmi	18
1.4.5. GDF-15 i srčana insuficijencija	20
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	21
3. ISPITANICI I METODE	23
3.1. Karakteristike ispitanika i vrednosti GDF-15	23

3.2. Laboratorijske analize	24
3.3. Ehokardiografski pregled	25
3.4. Praćenje ishoda	26
3.5. Statistička analiza	26
4. REZULTATI	28
4.1. Karakteristike ispitanika i vrednosti GDF-15	28
4.2. GDF-15 i hemodinamski parametri na prijemu	32
4.3. GDF-15 i laboratorijski parametri	33
4.4. GDF-15 i povezanost sa kliničkim i laboratorijskim parametrima	37
4.5. GDF-15 i ehokardiografski parametri	38
4.6. GDF-15 i njegov prognostički značaj	41
4.6.1. GDF-15 i intrahospitalni mortalitet	41
4.6.2. GDF-15 i jednogodišnje praćenje	42
4.6.2.1. GDF-15 i jednogodišnji mortalitet	43
4.6.2.2 GDF-15 i učestalost rehospitalizacija tokom jednogodišnjeg praćenja	49
5. DISKUSIJA	53
6. ZAKLJUČCI	75
7. LITERATURA	78

1. UVOD

1.1 Srčana insuficijencija

1.1.1. Definicija, epidemiologija, kliničke manifestacije

Srčana insuficijencija (SI) je i dalje veliki zdravstveni i ekonomski problem širom sveta, zbog svog hroničnog i progresivnog toka, koji nosi značajan morbiditet i mortalitet. Trenutno oko 26 miliona ljudi širom sveta živi sa SI, tako da je neki i opisuju kao globalnu pandemiju (1). Aproximativno, 1–2% odrasle populacije u zapadnim zemljama boluje od SI, a njena prevalenca raste sa godinama i iznosi preko 10% među osobama starijim od 70 godina (2).

Kvalitet života ovih osoba je smanjen u različitom stepenu, a krajnji ishod je loš, sa stopom preživljavanja koja je gora od one kod karcinoma creva, dojke ili prostate (1). Nije manje značajan ni ekonomski efekat ove bolesti, npr. sveukupni ekonomski troškovi SI, mereni u 197 zemalja u 2012.g. su procenjeni na 108 biliona dolara godišnje (3).

Prevalenca SI je u porastu zbog starenja populacije, uspeha u odlaganju koronarnih događaja efikasnom primarnom i sekundarnom prevencijom, a posebno zbog uspeha savremene (medikamentne i mehaničke terapije) u produžetku života pacijenata koji su imali koronarne, valvularne ili miokardne bolesti. S druge strane, porast gojaznosti, arterijska hipertenzije (HTA) i dijabetes melitusa (DM) vodi razvoju srčane slabosti sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore (HFpEF) kod mlađih osoba.

Srčana insuficijencija se definiše kao kompleksan klinički sindrom, koji nastaje zbog strukturnih ili funkcionalnih oštećenja komorskog punjenja ili istiskivanja krvi

(2,4). U razvijenim zemljama uzrok je najčešće ishemijska bolest srca. Ostali uzroci su HTA, valvularne mane, inflamatorna oboljenja srca, kao i ekstrakardijalni uzroci poput gojaznosti, dijabetes melitus-a, renalne disfunkcije, anemije, kardiotoksičnih lekova, hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP), koji su takođe faktori rizika za pojavu i progresiju SI.

Termini koji se koriste za opisivanje različitih tipova SI se često preklapaju u svom značenju. Bolest je sama po sebi uglavnom hronična. Ako se hronično stabilno stanje pogorša, pacijent se može opisati kao „dekompenzovan“ i ovo se može desiti iznenada, „akutno“ ili sa postepenim intenziviranjem simptoma i znakova SI (2, 4). Dekompenzacija, tj. manifestno pogoršanje simptoma i znakova perzistentne SI, je daleko najčešća forma koja dovodi do hospitalizacije, čak u oko 80% slučajeva i udružena je sa povećanim mortalitetom.

SI je jedan je od najčešćih uzroka hospitalizacije od svih kardiovaskularnih (KV) događaja. Tokom poslednje dve dekade, dužina hospitalizacije se smanjila u Evropi i Severnoj Americi. Bez obzira na to, veliki problem su brojni ponovljeni prijemi u bolnicu (sa procenjenim brojem od 2.6 miliona godišnje), što SI čini jednom od vodećih bolesti odgovornih za velike nacionalne troškove zdravstvene zaštite (5). Podaci iz registara i studija kao što je Euro Heart Failure Survey II i ADHERE registar u SAD su pokazali da se 1/4 pacijenata hospitalizovanih sa SI rehospitalizuje unutar mesec dana, a skoro polovina do 2/3 se rehospitalizuju bar jednom unutar 12 meseci. Procena kombinovanog ishoda smrti i rehospitalizacije unutar 60 dana od prijema varira od 30-50% (1).

1.1.2. Patogeneza SI

Ključni proces koji vodi u SI je kardijalno remodelovanje kao odgovor na hronične stresore tokom raznih bolesti. Značajnu ulogu u procesu remodelovanja ima nekoliko nezavisnih ili delimično zavisnih mehanizama, uključujući one koji regulišu hipertrofiju kardiomiocita s jedne strane i procese koji se događaju van miocita, npr. u vaskulaturi i ekstracelularnom matriksu. Starenje, DM i HTA potpomažu progresiju bolesti stimulišući hipertrofiju zidova leve komore (LK), endotelnu disfunkciju i vaskularnu bolest (6). Štaviše, razne vrste nekardijalne patologije, kao što su renalna

disfunkcija, anemija i skeletna miopatija se mogu razvijati udruženo sa remodelovanjem LK i doprinositi slabljenju njene funkcije. Srčana insuficijencija se javlja kao posledica ne samo srčanog oštećenja ili preopterećenja (volumenom ili pritiskom), već i kao rezultat složenog međusobnog delovanja genetskih, neurohumoralnih, inflamatornih i biohemijskih promena koje deluju na kardiomiocite, srčani intersticijum ili na obe komponente (7). U početku svi ovi mehanizmi su kompenzatorni, ali neminovno njihova dugotrajna aktivacija vodi do miokardnog i vaskularnog oštećenja. Stoga se već duže vreme, srčana slabost smatra sistemskom bolešću u kojoj značajan udeo u patogenetskim mehanizmima imaju inflamacija i oksidativni stres (5). Kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom (HSI) je nađeno da je oksidativni stres povišen i sistemski i lokalno u miokardu prouzrokujući krajnje generalizovane strukturne i funkcionalne promene.

1.2. Biomarkeri u srčanoj insuficijenciji

Uprkos značajnom poboljšanju terapije proteklih godina, SI ostaje progresivna bolest. Stoga se sve veća pažnja poklanja pronalaženju biomarkera uključenih u patogenetske mehanizme ove bolesti koji će potencijalno voditi do brže dijagnoze, pravilne prognoze i mogućeg poboljšanja lečenja (7,8).

Biomarkeri kao što su natriuretski peptidi (NP) su se poslednjih decenija pokazali kao korisno oruđe u poboljšaju dijagnoze, kao i proceni rizika i prognoze bolesnika sa SI. Merenje cirkulišućih natriuretskih peptida („brain natriuretic peptid“ - (BNP) i „N-terminal pro brain natriuretic peptid“ (NT-proBNP)) postali su rutinski, standardni deo tekuće kliničke prakse u obradi pacijenata sa SI (IA klasa za dijagnozu i prognozu) (2,4). Ipak, oko 20% bolesnika sa dispnejom ima vrednosti natriuretskih peptida u tzv. „sivoj zoni“, tj. iznad gornje granice za isključenje SI, ali su suviše niske za njenu definitivnu dijagnozu. Primena natriuretskih peptida u dijagnostici SI ima i dodatna ograničenja u vidu uticaja starosti i renalne disfunkcije koje treba uzeti u obzir prilikom tumačenja. Osim toga, NP se stvaraju u hipertrofičnom i oslabljenom srcu, tako da odslikavaju proces remodelovanja i njihov uticaj na kardijalnu funkciju. Zato njihovo određivanje doprinosi dijagnozi SI. Dobri rezultati dobijeni primenom lekova i

uređaja u lečenju SI su udruženi sa smanjenjem nivoa BNP u plazmi, tako da pojačanje tretmana koji je usmeren na smanjenje BNP, može poboljšati ishod bolesti.

Ipak, upravo zbog sistemskih karakteristika SI, traga se i za biomarkerima koji odlikavaju periferne abnormalnosti i stoga mogu da obezbede dodatne informacije kardijalno specifičnim biomarkerima, kao što su BNP ili troponini (Tn) u tzv. „multimarker strategiji“.

Troponini (I i T i hsTn) su proteini koji sa kalcijumom i tropomiozinom regulišu mišićnu kontrakciju i igraju vitalnu ulogu u dijagnostici i proceni rizika kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom (AKS). Smatraju se markerom nekroze miokarda kod akutnog koronarnog sindroma, ali njegova uloga u sindromu SI je manje jasno definisana. U preporukama za SI Američkog udruženja kardiologa pominju se kao korisni markeri u dodatnoj proceni rizika ili težine bolesti u akutnoj dekompenzaciji SI (klasa IA) (4). Povišene vrednosti Tn u SI su zapažene bez obzira na prisustvo koronarne bolesti (KB) ili tip SI (HFpEF ili srčana slabost sa smanjenom sistolnom funkcijom LK (HFrEF)).

Trenutno su u toku ispitivanja brojnih kardiovaskularnih biomarkera, ali je dug put za njihovo zvanično prihvatanje u kliničkoj praksi. Prema Morrow i de Lemos-u (9) postoje 3 osnovna kriterijuma koja kardiovaskularni biomarker mora da ispunjava da bi bio klinički koristan. Prvo, tačna, ponavljana merenja moraju biti dostupna kliničaru po razumljivoj ceni; drugo, biomarker mora da obezbeđuje informaciju koja nije dostupna samo iz pažljive kliničke procene; i treće, poznavanje izmerenog nivoa bi trebalo da pomogne u donošenju medicinskih odluka.

Mada relativno malo biomarkera zadovoljava sva tri kriterijuma, mnogi obezbeđuju važne informacije bilo o patogenezi SI ili identifikaciji subjekata koji su na povećanom riziku za SI ili su pak od koristi u dijagnozi SI, stratifikaciji rizika, ili u praćenju terapije. Još uvek je aktuelna Braunwald-ova specifična klasifikacija biomarkera iz 2008. g., koja predlaže da mogu biti podeljeni u 6 kategorija, sa sedmom grupom „novih“ biomarkera koji još nisu potpuno okarakterisani (7). Od novijih biomarkera u kliničkoj upotrebi su za sada zaživeli markeri miokardne fibroze (Galectin-3 I ST2) za dodatnu stratifikaciju rizika pacijenata sa akutnom i hroničnom

srčanom slabošću (za procenu smrti i hospitalizacija)- (klasa IIb, nivo dokaza A i B)
(4).

Tabela 1. Biomarkeri za procenu pacijenata sa srčanom insuficijencijom (prema Braunwald-u) (7)

I Inflamacija
CRP
TNF-alfa
Fas (APO-1)
II Oksidativni stress
Oksidisani LDL
Mijeloperoksidaza
Urinarnibiopirini
Urinarni i plazmatski izoprosteni
Plazmatski MDA
III Remodelovanje ekstracelularnog matriksa
Matriks metaloproteinaza (MMP)
Tkivni inhibitori MMP
Kolageni propeptidi
Propeptid prokolagen tip I
Plazmatski prokolagen tip III
IV Neurohormoni
Norepinefrin
Renin
Angiotenzin II
Aldosteron
Arginin vazopresin
Endotelin
V Miocitna oštećenja
Kardijalnospecifični Tn I i T
Kinaza I lakog lanca miozina (Miozin light chain kinaze I)
Vezujući protein za masne kiseline - srčani tip (Heart type fatty acid protein, hFABP)
CKMB izoenzim
VI Miocitnistres
BNP
NT- proBNP
Pro-adrenomedulin
ST2
VII Novi biomarkeri
Hromogranin
Galektin 3
Osteoprotegrin
Adiponektin
GDF 15

1.3. Citokini

Citokini, su molekuli proteinske prirode koji se vezuju za receptore na površini ciljnih ćelija i predajom informacija dovode do aktivacije gena sa posledičnim fenotipskim ili funkcionalnim promenama ciljne ćelije. Oni su neka vrsta prenosioca („glasnika“) koji, pored hormona i neurotransmitera, predstavljaju vrlo važne činioce komunikacije između ćelija u ljudskom organizmu. Svaka živa ćelija sa jedrom stvara citokine. Ćelije koje luče najveće količine citokina su leukociti, mada pojedine citokine sekretuje veliki broj različitih tipova ćelija koje nemaju naročitog udela u imunološkoj reakciji. Različiti tipovi ćelija mogu da proizvedu isti citokin, kao što i jedna ćelija može proizvoditi više citokina. Dejstvo citokina je uglavnom lokalno autokrino i parakrino, ređe endokrino (npr. efekat IL-1 koji svojim dejstvom na hipotalamus uzrokuje hipertermiju), a jedan citokin može da deluje na više različitih tipova ćelija.

Sve ove osobine čine citokine izuzetnim i jedinstvenim regulatornim faktorima mnogih bioloških funkcija kao što su imunološka reakcija, inflamacija, hematopoeza, rast, obnavljanje, proliferacija, apoptoza, diferencijacija, aktivacija ili inhibicija ćelija i sl. Citokini su neophodni za normalno odvijanje svih faza imunološkog odgovora i značajan su faktor regulacije jačine i dužine imunološke reakcije (npr. interleukini, tumorski faktori rasta i interferoni). Povećano izlučivanje citokina nije udruženo samo sa infekcijama, nego i sa autoimunim i neurodegenerativnim bolestima. U autoimunim bolestima su citokini izuzetno važna komponenta patogeneze. Oni utiču na stalnu stimulaciju imuno/inflamatornih ćelija i posredno ili neposredno izazivaju oštećenje ciljnih ćelija (10).

1.3.1. *TGF- β superfamilija*

Članovi superfamilije faktora transformacije rasta- β (TGF- β), kojih ima više od 40, su klasifikovani u velike grupe porodica, koje čine: TGF- β , koštani morfogenetski proteini (bone morphogenetic proteines [BMPs]), inhibin/aktivin, Mullerian inhibiting

substance, glialni neurotropni faktori (glial-derived neurotrophic factor [GDNF]) i faktori rasta i diferencijacije (growth and differentiation factors [GDFs]).

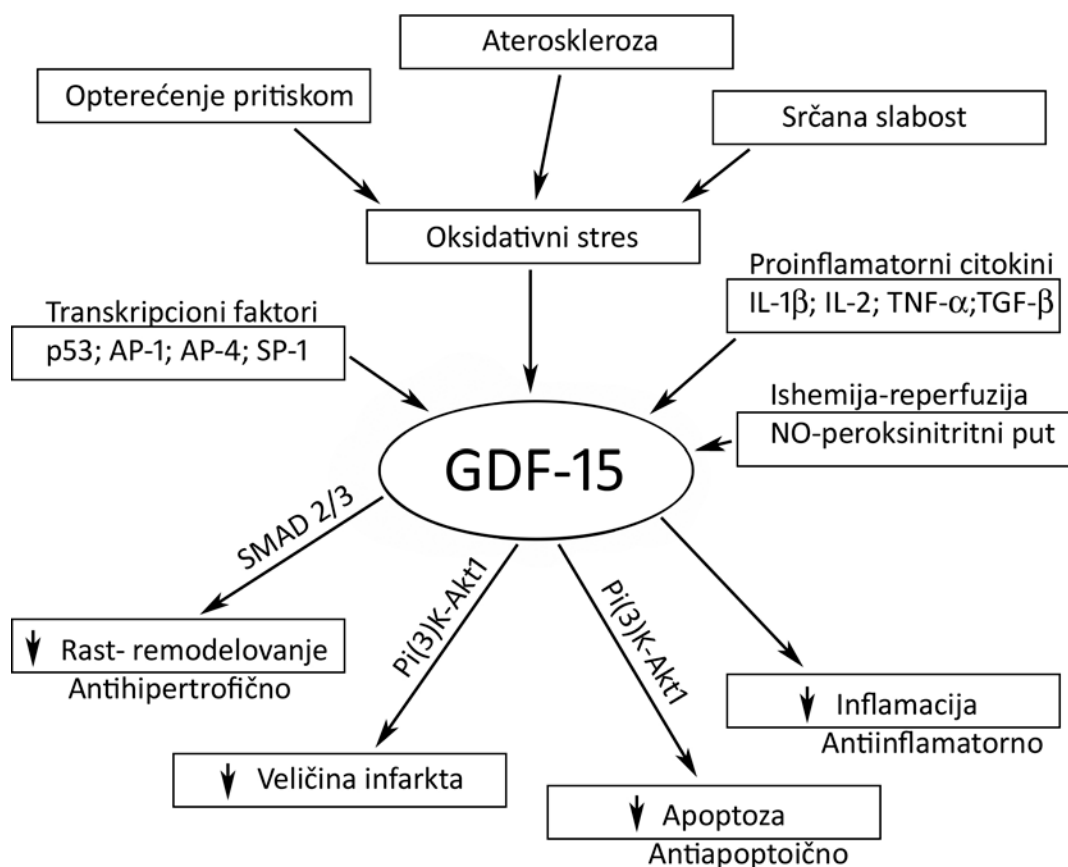
TGF- β citokini su tipično uključeni u embriogenezu, regulaciju rasta, diferencijaciju i ćelijsko preživljavanje, zatim inflamaciju, tkivne popravke u različitim organima (zarastanje rana i preloma), kao i onkogenezu (11). Porast ili smanjenje produkcije TGF- β je povezan sa brojnim bolesnim stanjima, uključujući neurodegenerativne bolesti i aterosklerozu (12).

1.4. Faktor rasta i diferencijacije-15 (GDF-15)

Faktor rasta i diferencijacije-15 („Growth-differentiation factor-15“, GDF-15) je prvi član divergentne grupe unutar superfamilije citokina TGF- β (13-15). Izvorno je nazvan makrofagni inhibitorni citokin-1 (MIC-1) (13). Ali se takođe pojavljivao pod brojnim drugim imenima: kao placentalni faktor transformacije rasta- β , placentalni koštani morfogenetski protein („placental bone morphogenetic protein“-PLAB), ne-steroidnim anti-inflamatornim lekovima-aktivisani gen-1 (non-steroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1, [NAG-1]), „prostate-derived faktor“, „growth/diferential faktor- 15“. Iako je multifunkcionalan, glavna funkcija proteina je još uvek nejasna. Inicijalno se smatralo da ima funkciju inhibitora makrofaga (jer može da inhibira produkciju TNF- α iz stimulisanih makrofaga), ali se kasnije videlo da ima i druge uloge, obuhvatajući regulaciju ćelijskih procesa uključujući ćelijski ciklus, diferencijaciju i apoptozu (16). Tako je nađeno da je sposoban da indukuje formiranje hrskavice i rane stadijume endohondralne koštane formacije i da inhibira proliferaciju primitivnih hemopoetskih progenitora. Veoma visok nivo MIC-1 mRNK u ljudskoj placenti, u odnosu na druga tkiva takođe sugerišu ulogu u implantaciji embriona i funkciji placentе (17,18). Konačno, p53, protein supresor tumora, podstiče ekspresiju GDF-15, koji onda suprimira rast tumorskih ćelija u brojnim ćelijskim linijama uključujući ćelije humanog karcinoma dojke (11,19-21). Ovaj poslednji efekat je rezultat indukcije ćelijske smrti i apoptoze u ćelijama karcinoma dojke. Ovakva inhibitorna dejstva GDF-15 na rast su jedinstvena u poređenju sa drugim ciljnim

molekulima p53, kao što je p21/Waf-1, jer GDF-15 može delovati parakrino na susedne ćelije kao „ekstracelularni“ glasnik (22,23).

GDF-15 je sintetisan kao prekursori protein koji podleže disulfidnoj dimerizaciji i daljom proteolizom prevodi se u zreli peptid (13). U fiziološkim uslovima je distribuiran u različitim tkivima u malim količinama i najviše je eksprimiran u makrofagima i epitelnim ćelijama horioidnog pleksusa (placenta), manje prostate, pluća, bubrežnih proksimalnih tubula i intestinalne mukoze (11,16,24). Međutim, mnoga tkiva/ćelijski tipovi pokazuju dramatično povećanje produkcije GDF-15 kao odgovor na patološke uslove ili stresne faktore okoline, uključujući povredu, hipoksiju, malignitet (23) ili stimulaciju citokinima (25) (Grafikon 1). Tako npr. dok makrofagi u mirovanju eksprimiraju malo GDF-15, stimulacija ovih makrofaga uz pomoć nekoliko proinflamatornih citokina, uključujući IL-1, TNF- α i faktor stimulacije kolonija makrofaga, značajno indukuje njegovu ekspresiju, time ograničavajući dalju aktivaciju makrofaga i inflamaciju (13). Takođe, GDF-15 je povećan u hepatocitima nakon toksičnog oštećenja jetre ili u kortikalnim neuronima posle kriozlede (26). Velika količina GDF-15 (MIC-1) je takođe detektovana imunohistohemijski u biopstatima karcinoma dojke, kolona i prostate, dok ne može da se otkrije u normalnim epitelnim ćelijama ovih organa. Ovo izgleda nastaje zbog toga što je GDF-15 deo urođenog genetskog programa koji se aktivira kao odgovor na eksterne stresne faktore.



Grafikon 1. GDF-15, njegovi poznati aktivatori i funkcije. modifikovano po Taddei S (20)

Tradicionalno, članovi TGF- β superfamilije signalnom transdukcijom preko membranskih receptora dovode do fosforilacije i aktivacije SMAD („Small mother against decapentaplegic“) transkripcionih faktora, ali njihovo dejstvo može da se ostvaruje i putem drugih direktnih i indirektnih puteva signalnih kinaza. Tako npr. akutni tretman sa rekombinantnim GDF-15 ili TGF- β pokazuju prominentnu fosforilaciju i indukciju SMAD2/3 i detektibilnu, ali blagu, indukciju SMAD1/5/8. GDF15 takođe tranzitno aktivira Akt i ekstracelularne signalne kinaze (25,27,28) (Grafikon 1).

1.4.1. GDF-15 u onkogenezi

Više od 10 godina je poznato da se GDF-15 prekomerno stvara u nekoliko agresivnih solitarnih humanih karcinoma (prvenstveno prostate, kolorektalnog, gastričnog i pankreasnog karcinoma, ovarijanog i endometrijalnog karcinoma, zatim kod oralnog skvamoznog karcinoma, melanoma i glioma) i da viša cirkulišuća

koncentracija najavljuje lošu prognozu (29,30). Slično drugim članovima TGF- β superfamilije, GDF-15 i u karcinogenezi može ispoljavati suprotstavljene aktivnosti: proapoptičnu i antiapoptičnu (31). Koja će dominirati verovatno zavisi od ćelijskog okruženja, stadijuma bolesti i mikorokoline. Zapravo, moguće objašnjenje za ovaj paradoks mogla bi biti, s jedne strane, inhibicija karcinogeneze u normalnom tkivu u ranim stadijumima razvoja tumora i, s druge strane, njeno podsticanje u kasnim stadijumima, menjajući proliferaciju kancerskih ćelija i hemoprotekciju, ali takođe i tumorsku mikrosredinu (angiogenezu, invaziju i metastatske procese, imunomodulaciju).

1.4.2. Uloga citokina i GDF-15 u kardiovaskularnom sistemu

Pokazalo se da brojni peptidni faktori rasta/citokini utiču na biologiju kardiomiocita, uključujući angiotenzin II, „insulin-like growth factor” (IGF-1), endotelin-1, ANF/BNP, kardiotropin-1, faktor nekroze tumora (TNF- α), interleukin-6, interleukin-1, epidermalni faktor rasta, fibroblastni faktor rasta, TGF- β i članovi TGF- β superfamilije (7,25,32). Mehanizmi njihovog delovanja su veoma složeni i nisu ni dovoljno razjašnjeni. Obično, zavisno od prirode biomehaničkog stresa, miokard može da se adaptira bilo u pravcu da se mehanička funkcija popravi ili oslabi (7).

Poznato je da TGF- β 1, kao osnovni član TGF- β superfamilije, kao autokrini/parakrini faktor igra ključnu ulogu u vezi sa hipertrofijom miokarda i remodelovanjem posle infarkta miokarda (IM) (11,33). TGF- β 1 može imati protektivno dejstvo posle IM stimulišući formiranje ožiljka, inhibirajući neutrofilnu infiltraciju i olakšavajući kardiomiocitnu diferencijaciju hematopoetskih stem ćelija. Ipak, ovaj pozitivni efekat traje samo kratko, dok produžena aktivacija TGF- β 1 uzrokuje strukturno remodelovanje (pokreće apoptozu i konverziju prokolagena do fibroze), konačno vodeći u srčanu slabost. Stoga se TGF- β 1 generalno smatra štetnim, indukujući kardijalnu hipertrofiju i insuficijenciju u srcu odraslog.

U poređenju sa široko poznatim efektima TGF- β 1 na srce, mnogo manje se zna o tome kako drugi članovi TGF- β superfamilije utiču na kardijalnu hipertrofiju i insuficijenciju.

Podaci iz Women Heart Study (WHS) objavljeni 2002. godine su, po prvi put, pokazali da je serumski nivo GDF-15 nezavisni indikator rizika za neželjene KV događaje, uključujući cerebrovaskularni inzult (CVI) i akutni infarkt miokarda (AMI) (34). Međutim, još su bili nepoznati skoro svi aspekti njegovog delovanja (od izvora, preko načina delovanja, do konačne funkcije) u kardiovaskularnom sistemu (KVS). Zapravo, nijedna studija dotle nije ovom citokinu dodelila specifičnu kardiovaskularnu funkciju.

Istraživanja na GDF-15 „*knock-out*“ miševima nisu pokazala bilo kakvu promenu fenotipa pod normalnim okolnostima. Prava ekspanzija novih informacija se desila nekoliko godina kasnije, kada je više grupa naučnika skoro istovremeno identifikovalo GDF-15 u *GeneChip* eksperimentima kao jako indukovani transkript u kardiomiocitima izloženim nitrozativnom stresu (12,35), u opterećenju pritiskom leve komore (LK) miševa sa aortnom stenozom i u modelu miševa sa dilatantnom kardiomiopatijom (25).

Kempf i sar. (12) i Xu i saradnici (25) su po prvi put pokazali funkcionalnu ulogu GDF-15 u KVS, tj. identifikovali GDF-15 kao novi obećavajući kardiogeni protektivni autokrini/parakrini faktor protiv ishemijskog/reperfuzionog oštećenja (I/R), hipertrofije, SI i to ne samo *in vitro*, nego i *in vivo*. Naime, Kempf i sar. (12) su prvo pokazali da je GDF-15 gen bio najviše indukovani od donora NO (SNAP) među 3906 gena prikazanih u „Atlas Plastic Rat 4K“ (čak 17-28x). Ushodna regulacija gena za GDF-15 u kulturi kardiomiocita u ishemijsko /reperfuzionom modelu ili nakon tretiranja ćelija azot monoksidom nastaje kao posledica indukcije NO sintaze-2 i produkcije NO i peroksinitrita i konačno dovodi do oslobađanja zrelog GDF-15 peptida u supernatant. Ovo je u saglasnosti sa podacima dobijenim iz kulture humanih bubrežnih ćelija koji pokazuju da GDF-15 peptid nije skladišten u ćelijama, već se brzo sekretuje (13).

Osim *in vitro* dokaza, Kempf i sar. su u istom ispitivanju (12) pružili i *in vivo* dokaze da je GDF-15 citokin snažno indukovani u miokardu posle ishemijske povrede i da kardiomiocitima obezbeđuje endogenu zaštitu protiv apoptoze uzrokovane I/R, verovatno preko PI3K-Akt-zavisnih signalnih puteva. U eksperimentu su korišćena dva

modela miševa (sa permanentno podvezanom prednjom descendentnom arterijom (LAD) i tranzitornim podvezivanjem LAD praćenim reperfuzijom) da simuliraju različite kliničke scenarije kod bolesnika sa AIM koji primaju i koji ne primaju reperfuzionu terapiju. U oba slučaja, količine miokardne GDF-15 mRNA i propeptida su se rapidno povećale posle ishemijskog oštećenja u zoni rizika. U udaljenom miokardu je ekspresija GDF-15 bila stimulirana u manjem obimu i samo prolazno, sugerirajući da ekspresiju GDF-15 u povređenom miokardu pokreće ishemijski inzulat *per se* pre nego rana neurohumoralna aktivacija ili povećanje ventrikularnog zidnog stresa. Autori su uradili i analizu autopsijskog materijala tkiva umrlih od AIM i dokazali da se ekspresija GDF-15 povećavala unutar 12 sati od početka simptoma i ostajala ushodno regulisana bar 2 nedelje (12). Slični nivoi ekspresije GDF-15 su bili bez obzira na to da li su pacijenti primili reperfuzionu terapiju ili ne.

Da bi se potvrdila funkcija GDF-15 tokom I/R, izveden je eksperiment na miševima kod kojih je izmenjena ekspresija *Gdf-15* gena. Životinje su bile izložene podvezivanju koronarne arterije tokom 1 sata, praćeno reperfuzijom od 24h. *Gdf-15* deficitni-miševi (*knockout*) nisu ekspimirali GDF-15 u miokardu i posledično su razvili veću zonu infarkta i više kardiomiocita je doživelo apoptozu u graničnoj zoni infarkta posle I/R u poređenju sa divljim tipom životinja, što ukazuje da endogeni GDF-15 ograničava miokardno tkivno oštećenje *in vivo*.

Antiapoptoični i antihipertrofični efekti GDF-15 su potvrđeni i korišćenjem rekombinantnog proteina u izolovanim kardiomiocitima. Tako je tretman rekombinantnim GDF-15 štitio kardiomiocite u kulturi od apoptoze tokom simulirane I/R (12). Izvedene studije na kulturi ćelija direktno dokazuju učešće fosfatidil-inozitol 3 kinaze (PI3K-Akt), ERK1/2 i SMAD 2/3 signalnih puteva u citoprotektivnim efektima GDF-15 (12,25) (Grafikon 1).

Imajući u vidu da je dokazano da je ekspresija GDF-15 stimulirana i u oštećenim kortikalnim neuronima i da GDF-15 podstiče neuronsko preživljavanje *in vitro* preko PI3K-Akt signalnih puteva (35), nalazi Kempfa i sar. (12) podržavaju rastuće mišljenje da je odluka o sudbini ćelija u srcu i mozgu kontrolisana sličnim faktorima preživljavanja i preklapajućim signalnim putevima.

Xu i sar. (25) su pak identifikovali GDF-15 kao novi autokrini/parakrini faktor koji antagonizuje hipertrofični odgovor i pogoršanje funkcije LK, moguće kroz mehanizam koji uključuje SMAD proteine. Da bi rasvetlili funkciju GDF-15 u srcu, istraživači su koristili transgene miševe sa prekomernom ekspresijom u miokardu. GDF15 transgeni miševi su bili sa normalnim fenotipom, ali delimično rezistentni na hipertrofiju izazvanu opterećenjem pritiskom (aortnom konstrikcijom). Pokazalo se da prekomerna ekspresija SMAD2/3 ublažava kardiomiocitnu hipertrofiju slično tretmanu sa GDF-15, dok prekomerna ekspresija inhibitornih SMAD proteina, SMAD6/7, poništavaju antihipertrofične efekte GDF-15.

Suprotno, miševi sa ugašenim *Gdf-15* genom su pokazali značajno veću hipertrofiju miokarda posle 2 nedelje od sužavanja aorte u poređenju sa grupom kontrolnih miševa. Pažljiva analiza nivoa GDF-15 mRNK pokazala je detektibilnu ekspresiju unutar 1. dana od akutnog opterećenja pritiskom u srcu miševa, što se održavalo do 8 nedelja od stimulacije, sugerišući da može regulisati aspekte oba, i trenutnog i dugotrajnog kardijalnog oštećenja (25). Zapravo, ovi miševi (sa ugašenim *Gdf-15* genom) nisu samo pokazali veću hipertrofiju posle opterećenja pritiskom, nego su i brzo (za 2 nedelje) razvili profil sa gorom sistolnom i dijastolnom funkcijom u odnosu na kontrole, što ukazuje da GDF-15 može da spreči nastanak ili pogoršanje SI. Još značajnije je bilo to što je davanje “fiziološke” doze rekombinantnog GDF-15 proteina tokom 14 dana smanjivalo srčano popuštanje.

Uprkos činjenici da GDF-15 i TGF- β 1 aktiviraju slične nishodne signalne puteve, uključujući SMAD-zavisni signalni put, TGF- β 1 je za razliku od GDF-15 prohipertrofični regulatorni faktor. Razlog za različite biološke odgovore je verovatno u razdvajanju u drugim signalnim putevima. Osim GDF-15, i koštani morfogenetički proteini (bone morphogenetic proteines [BMP-2]) imaju antiapoptoični efekat preko aktivacije SMAD1. Međutim, protektivni efekti BMP-2 za srce u *in vivo* uslovima još uvek nisu dokazani. Zato je GDF-15 prvi protein TGF- β superfamilije kome je dokazana kardioprotektivna uloga *in vivo* u srcu odraslog čoveka (21,36,37). Sudeći prema primarnoj strukturi i aktivaciji SMAD puteva, GDF-15 može biti bliži BMP subfamiliji nego TGF- β subfamiliji. U svakom slučaju, moguće je da SMAD-nezavisni put može određivati da li će neki član superfamilije TGF- β posredovati protektivne ili štetne funkcije u srcu odraslog.

1.4.3. Uloga citokina i GDF-15 u kardiovaskularnim bolestima kod ljudi

S obzirom na obećavajuće pozitivne efekte GDF-15 u *in vitro* i *in vivo* eksperimentima, ubrzo je postao jedan od novih prognostičkih biomarkera koji se ispituje u raznim KV stanjima.

Grupa naučnika predvođena Wollert-om i Kempf-om se najviše bavila ovim citokinom, i zapravo 2007. godine aktualizovala ispitivanje GDF-15 u humanoj kardiovaskularnoj patologiji, uz poseban doprinos koji se ogleda i u patentiranju novog laboratorijski testa za određivanje koncentracije GDF-15 u plazmi i serumu, a koji se i danas (sa manjim ili većim modifikacijama) koristi u najvećem broju istraživanja. Prva istraživanja su sprovedi na 153 bolesnika sa stabilnom srčanom slabošću (38) i tom prilikom su na osnovu merenja plazmatske koncentracije GDF-15 u zdravoj populaciji prosečne starosti 65 godina i postavili standardne za granične vrednosti GDF-15 u cirkulaciji (do 1200 ng/L), na koji se pozivaju svi kasniji istraživači. Naime, oni su utvrdili da je prosečna plazmatska GDF-15 koncentracija kod zdrave populacije oko 760 ng/L, sa vrednostima do 1200 ng/L kod preko 90 percentila ispitanika. Suprotno tome, pacijenti sa srčanom slabošću su imali značajno više vrednosti GDF-15 u plazmi (medijana oko 2700 ng/l).

Posle ove preliminarne studije, daleko najviše je ispitivan u oblasti koronarne bolesti srca (KB) (39-42). Na osnovu dokaza da se ekspresija GDF-15 naglo povećala u ishemijskoj zoni na modelu miševa i ostajala povišena još nekoliko dana posle reperfuzije (12), postavljena je hipoteza da cirkulišući nivo GDF-15 može pružiti dodatno objašnjenje za različite patofiziološke osovine i obezbediti dodatnu prognostičku informaciju kod pacijenata sa KB.

Svi dosadašnji rezultati ispitivanja iz te oblasti identifikovali su GDF-15 kao značajnog prediktora rizika neželjenog ishoda u svim stadijumima KB, od stabilne angine do akutne nestabilosti i naknadne kliničke stabilizacije.

Naime, već inicijalne studije (40,41) su pokazale da je koncentracija GDF-15 merena pri prezentaciji akutnog koronarnog sindroma (AKS) nezavisni indikator mortaliteta bilo kog uzroka. S druge strane, kod ovakvih pacijenata nije bila jasno potvrđena sposobnost GDF-15 da predvidi ponovljeni IM i nastanak kongestivne SI

(41,42). Kempf, Wollert i sar. su prvo pokazali da je GDF-15 snažan biomarker kardiovaskularnih bolesti (KVB) i povećanog mortaliteta kod pacijenata sa infarktom miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) (pacijenti iz GUSTO IV trajala) (41), kao i u grupi pacijenata sa infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI) koji su primili fibrinolitičku terapiju (741 pacijent u okviru ASSENT-2 i ASSENT plus studije) (40). Merenje koncentracije GDF-15 je dodavalo bitne i nezavisne prognostičke informacije onima koje obezbeđuju ustanovljeni klinički i biohemijski markeri, uključujući TnT, NT pro-BNP, CRP i renalnu funkciju, sugerišući da GDF-15 obezbeđuje uvid u drugačije patofiziološke procese u odnosu na ove biomarkere.

Oko dve trećine pacijenata sa NSTEMI je imalo nivo GDF-15 povišen iznad gornje granice normalnog u zdravim kontrolama (1200 ng/L). Iako je posle 24, 48 i 72 h zapažen mali porast GDF-15 u odnosu na prijemne vrednosti, ipak je ostao u istom rangu tokom tog vremensko intervala (41). Ovim je pokazano da jedno merenje GDF-15 urađeno u bilo koje vreme tokom prvih 24 h i možda čak 72h od prijema, može obezbediti komparabilne prognostičke informacije u odnosu na rizik 1-godišnjeg mortaliteta kod pacijenata sa IM.

Ista grupa naučnika je pokušala da na 2457 pacijenata iz FRISC-II studije dokaže da cirkulišući nivo GDF-15 može poboljšati stratifikaciju rizika i olakšati donošenje terapijskih odluka u NSTEMI-ACS (43). GDF-15 je dodavao prognostičku informaciju FRISC-skoru kod pacijenata randomizovanih za konzervativni tretman, ali ne i kod pacijenata sa invazivnim tretmanom. S druge strane, invazivna strategija je pokazala najbolje rezultate u smislu smanjenja zajedničkog ciljnog događaja približno 50% (smrti i IM) kod pacijenata sa jako povišenim GDF-15 (≥ 1800 ng/L), pa i sa umerenim porastom GDF-15 (1200-1800 ng/L), za razliku od grupe sa GDF-15 ≤ 1200 ng/L koji nisu imali značajnu korist od invazivnog tretmana. Štaviše, nivoi GDF-15 su se smanjivali umereno, ali značajno kod pacijenata koji su imali perkutanu koronarnu intervenciju. Ova studija (43) je pokazala da jedno merenje GDF-15 na prijemu ne samo da obezbeđuje nezavisne prognostičke informacije o riziku od smrti i rekurentnog IM, već i poboljšava otkrivanje pacijenata koji će imati koristi od invazivnog pristupa. S obzirom da se GDF-15 povezuje sa inflamatornim stanjima u mnogim tkivima, njegova prolongirana ekspresija u miokardu nakon reperfuzije može biti povezana sa

povećanim nivoima oksidativnog stresa, inflamacijom i infarktним ozdravljivanjem. Stoga su autori pretpostavili da povećan cirkulišući nivo GDF-15 može signalizirati potrebu za povećanim oksidativnim metabolizmom i tkivnom reparacijom, koja se može obezbediti revaskularizacijom zahvaćenog miokarda.

Zapažanje da koncentracija GDF-15 kod pacijenata sa AKS ostaje stabilna i do 72 sata (41) podržala je mogućnost merenja GDF-15 kao prognostičkog markera pre otpusta iz bolnice, kada bi trebalo doneti važne odluke o daljem tretmanu u cilju preveniranja ponovljenih KV događaja. Bonaca i saradnici su u uzorku 3501 pacijenta koji su preživeli AKS, tretiranih statinima (iz PROVE IT-TIMI 22 studije) (44), pokazali da je povišen GDF-15, meren u proseku 7 dana od prijema, identifikovao pacijente koji su bili na višem riziku od smrti i IM do 2 godine posle AKS. Štaviše, ovi pacijenti su imali veći rizik od razvoja SI. Prognostički značaj GDF-15 je bio nezavisan od kliničkih prediktora, vrednosti BNP i hsCRP. Plazmatske vrednosti GDF-15 koje su ranije korišćene za stratifikaciju rizika na prijemu (≤ 1200 , 1200–1800, and ≥ 1800 ng/L) pokazale su se odgovarajućim i pri otpustu. Ovo prospektivno potvrđivanje prethodno postavljenih referentnih vrednosti, podstaklo je njihovu upotrebu za dalja istraživanja i potencijalnu kliničku primenu. Ovi nalazi su bili saglasni sa manjom studijom od 950 pacijenata sa NSTEMI-AKS (pacijenti iz Fragmin i FRISC II studije) koja je ukazala da plazmatske koncentracije GDF-15 merene 6 nedelja ili čak 3 ili 6 meseci posle stabilizacije koreliraju sa rizikom od smrti ili ishemijskih događaja tokom dugotrajnog praćenja (5 godina) (45).

Studija Bonaca i sar. (44) je bila randomizovana, sprovedena na dobro diferenciranoj populaciji bolesnika (iz PROVE IT-TIMI 22 studije), sa strogo definisanim protokolom i dugotrajnim praćenjem i ubedljivo je pokazala značajno povećani rizik od pojave nove ili pogoršavanja postojeće SI kod pacijenata sa AKS koji imaju povišen GDF-15. Slični rezultati su dobijeni nekoliko godina ranije i u manjoj studiji iz jednog centra sa pacijentima sa akutnim IM i heterogenim praćenjem (od 1-2837 dana), koja je koristila nacionalni registar praćenja (dakle mnogo realističniju populaciju), a koja je takođe dokazala povećan rizik od nastanka kongestivne SI (42). Jedno od mogućih objašnjenja za zapaženi odnos sa SI bilo je da viši plazmatski nivoi GDF-15 reflektuju veći stepen tkivnog oštećenja i rizika od neželjenog remodelovanja.

Potpora ovoj hipotezi su bili raniji autopsijski podaci koji su pokazivali najveću ekspresiju GDF-15 u infarciranom humanom miokardu (12). Ipak, plazmatska koncentracija GDF-15 kod NSTEMI-AKS nije pokazivala tipičan model porasta i pada kao kod klasičnih biomarkera miokardne nekroze (41). Dodatno, pacijenti sa IM sa elevacijom ST-segmenta, za koje se može očekivati da imaju veći stepen tkivnog oštećenja nisu dominantno zastupljeni u grupi sa najvišim koncentracijama GDF-15 (44). Ova zapažanja protivreče hipotezi da je miokardna nekroza primarni izvor cirkulišućeg GDF-15 u AKS. Osim toga, na miševima je pokazano da je nivo ekspresije GDF-15 povećan u istom rasponu kod miokardne ishemije koja traje kratko (ograničeno oštećenje) ili hronično (ekstenzivna nekroza) i da ostaje povišen u srcu još 1 nedelju od ishemijskog događaja (12). Ovo može ukazivati da je GDF-15 umešan u kasnije stadijume postinfarktnog zarastanja i reparacije rana.

Mada je moguće da povišen GDF-15 može biti sam po sebi uzročan u razvoju kongestivne SI, ovo zapažanje nije podržano podacima na životinjama koji sugerišu protektivan kompenzatorni efekat protiv remodelovanja LK (25). Do danas nisu otkriveni tačni mehanizmi pomoću kojih je GDF-15 u vezi sa rizikom od nastanka nove SI i rekurentnih ishemijskih događaja posle AKS.

Pošto je GDF-15 indukovano u uslovima inflamacije i tkivnog oštećenja, Bonaccia i sar (44) su takodje smatrali da je moguće da intenzivnija statinska terapija može da ublaži rizik udružen sa GDF-15, što bi imalo potencijalno značajne terapijske implikacije kao što je zapaženo sa drugim inflamatornim markerima, kao što je hsCRP. Međutim, nije zapažen značajan uticaj statina na promenu koncentracije GDF-15.

Eggers i saradnici su pokazali da kod NSTEMI pacijenata tokom prvih 6 meseci praćenja, dolazi do malog, ali statistički značajnog smanjenja nivoa GDF-15 za oko 5%, (medijana sa 1357 ng/l na 1302ng/l) u poređenju sa nivoom pri randomizaciji pacijenata (45). Ovaj nalaz je u suprotnosti sa nalazom nivoa NT pro-BNP koji se smanjuje značajno tokom prvih meseci od NSTEMI-AKS. Relativna stabilnost nivoa GDF-15 tokom vremena sugeriše da on može biti pokazatelj nekih hroničnih uslova, objašnjavajući takođe i njegovu perzistentnu relaciju sa dugotrajnim ishodom. Naime, visoka koncentracija GDF-15 je ostala tokom vremena nezavisno udružena sa povećanim rizikom od razvoja neželjenih događaja (smrtni ishod i rekurentni ishemijski

dogadaji). Ovaj nalaz razlikuje GDF-15 od ostalih utvrđenih biohemijskih pokazatelja rizika (Tn, NP, CRP), na koje u velikoj meri utiče akutno oštećenje, te se često postepeno smanjuju tokom prvih nedelja posle akutnog koronarnog događaja.

Autori su u ovoj studiji sa petogodišnjim praćenjem (45) naglasili i da serijsko merenje GDF-15 pri prijemu zbog NSTEMI-AKS, pa nakon 6 meseci pomaže u identifikaciji uzoraka pacijenata sa različitim nivoima rizika. Naime, pacijenti sa nivoom GDF-15 <1200 ng/l na prijemu u bolnicu mogu biti identifikovani kao subjekti niskog rizika već u tom trenutku i retestiranje GDF-15 u kasnijem praćenju obezbeđuje samo ograničene dodatne prognostičke informacije. Suprotno tome, pacijenti sa primetno povišenim nivoom GDF-15 na randomizaciji (preko 1800 ng/l) imaju najveću stopu neželjenih događaja. Ovo je posebno očigledno u slučajevima perzistentnog porasta GDF-15 preko 1800 ng/l tokom 6 meseci, sa svakim trećim pacijentom iz ovog uzorka koji je doživeo kombinovani loš ishod unutar perioda od 5 godina. Čak i ako se posle 6 meseci nivo GDF-15 smanji na ≤ 1800 ng/l, rizik od neželjenih događaja je još uvek skoro dvostruko veći nego kod pacijenata koji imaju GDF-15 ≤ 1800 ng/l na prijemu. Međutim, do danas ipak nije izdiferencirano da li, i na koji način, serijsko merenje GDF-15 može poboljšati terapijski tretman pacijenta posle epizode AKS.

Prediktivna uloga GDF-15 je takođe bila ispitivana i u stabilnoj KB u „AtheroGene“ studiji tokom perioda praćenje od 3 godina (46). Pokazalo se da je i ovom patološkom stanju jak i nezavisan faktor za predviđanje KV smrti (kardijalna smrt, naprasna srčana smrt, fatalni IM), nezavisno od kliničkih varijabli (pol, starost, BMI, hipertenzije, DM, pušenja, lipidnih parametara, anamneze prethodnog IM), renalne funkcije, nivoa hsCRP, TnI i NT pro-BNP, kao i od broja obolelih krvnih sudova.

1.4.4. GDF-15 i KV događaji: patofiziološki mehanizmi

Sve prethodno navedene studije, iako su predstavile GDF-15 kao novog biomarkera u KVB, nisu ponudile neku patofiziološko objašnjenje za udruženost GDF-15 sa budućim KV događajima. Takođe, malo je poznato o (pato)biološkim informacijama koje nosi ovaj biomarker kod neselektovanih osoba iz opšte populacije. Ranije je bilo pokazano da starije osobe bez jasne KVB ili drugih bolesti imaju niže

plazmatske nivoe GDF-15 kad se uporede sa pacijentima sa NSTEMI ili HSI (38). Kod ovih osoba, nivoi GDF-15 su bili značajno povezani sa CRP-om sugerirajući udruženost GDF-15 i inflamacije. Tesean odnos GDF-15 sa CRP je takođe bio zapažen kod starijih žena bez prethodnih dokaza KVB (34). Ovi nalazi su smatrani značajnim za razumevanje aterotromboze zbog pretpostavke da će povećan inflamatorni odgovor prisutan u aterosklerotskom zidu krvnog suda biti udružen sa povećanom sekrecijom i oslobađanjem GDF-15 i ovaj porast u bazalnoj koncentraciji može biti udružen sa povećanim rizikom od budućih KV događaja. Dodatno, kod životinja se pokazalo da je nestabilnost plaka indukovana ushodnom regulacijom p53 (47), kao i sama transkripcija GDF-15 (MIC-1) mRNK, odnosno da je prognostički značaj GDF-15 donekle nezavisan od CRP. GDF-15 I CRP mogu reprezentovati različite aspekte inflamatornog odgovora udruženog sa aterogenezom i možda je svaki od ova dva aktera aktivan u različito vreme evolucije plaka. Takođe, rezultati studija su pokazali da koncentracija CRP ostaje stabilna tokom dužeg perioda. Suprotno tome, do povećane sinteze GDF-15 dovodi tek aktivacija makrofaga unutar aktivne aterosklerotske lezije (47).

Neko biološko objašnjenje dejstva i povezanosti GDF-15 sa nekim oblicima KV disfunkcije i bolesti probali su da pruže Lindt i saradnici (48) u uzorku osoba starijih od 70 god. Povišene vrednosti GDF-15 su pokazale korelaciju sa glavnim KV faktorima rizika. Ali nov aspekt ove studije je demonstracija, po prvi put, da posle prilagođavanja za KV faktore rizika, ostaje značajna pozitivna relacija između povišenih plazmatskih vrednosti GDF-15 i smanjene endotel-zavisne vazodilatacije (kao mere endotelne funkcije), kao i relacija sa stepenom raširenosti plaka, masom LK i koncentričnom hipertrofijom, smanjenom ejakcionom frakcijom LK (EF LK) i kliničkim manifestacijama koronarne bolesti. Ovi nalazi su dozvolili autorima da zaključie da GDF-15 može biti identifikovan kao marker kardijalne i vaskularne patologije, nezavisno od tradicionalnih KV faktora rizika, kod starijih osoba iz opšte populacije, tj. kao indikator rane ateroskleroze, promene srčanih parametara i kliničkih znakova KV bolesti. Međutim, neki aspekti nisu razjašnjeni. Kao npr. da li se GDF-15 može smatrati samo biomarkerom aterosklerotske bolesti i smanjene kardijalne i vaskularne funkcije ili je aktivni medijator KVB? “Cross-sectional”-ni dizajn studije Lindt-a i sar. (48) ne omogućava definitivne zaključie jer su cirkulišući nivoi GDF-15 i proširenost bolesti

procenjenivani istovremeno i stoga ne mogu isključiti mogućnost da povišen GDF-15 pre može biti posledica (tj. reflektovati zaštitni odgovor na biološki stress), nego navodni uzrok KVB.

Takođe je od značaja da je većina inofrmacija o GDF-15 dobijena iz uzoraka ljudi srednjih do starijih godina, što je verovatno nereprezentativno za celu populaciju (48-50). U novije vreme, aktuelne su studije sa mlađom populacijom (25-41g) (uglavnom odrasli sa prethodno hiruški korigovanim srčanim manama) (51), gde GDF-15 pokazuje dijagnostički i prognostički značaj u praćenju i ovakvih bolesnika.

U novije vreme pokazano je da je GDF-15, osim u KB, obećavajući biomarker i za identifikaciju i prognozu u plućnim vaskualrnim poremećajima uključujući plućni tromboembolizam (PTE), idioatsku plućnu arterijsku hipertenziju (IPAH) i plućnu arterijsku hipertenziju (PAH) udruženu sa sistemskom skerozom (52), kao i posle hiruške revaskularizacije miokarda (53).

1.4.5. GDF-15 i srčana insuficijencija

Faktor rasta i diferencijacije-15 je nedovoljno ispitivan u oblasti srčane insuficijencije, a donedavno je bio skoro uopšte neistražen u akutnoj srčanoj insuficijenciji (ASI), oblasti, koja je i po mišljenju autora savremenih preporuka za rani tretman ASI, prilično stagnirala i pored napretka u oblasti HSI (54). Kako je podvučeno u Evropskim preporukama za SI (2), kliničari koji su zaduženi za tretman pacijenata sa ASI često donose terapijske odluke bez adekvatnih dokaza, obično na bazi konsenzusa ekspertskog mišljenja. Tako da tretman ASI ostaje uveliko „opinion-based“ sa malo dobrih dokaza za vodjene terapije.

Naš rad predstavlja pokušaj da se bar delimično doprinese otkrivanju uloge GDF-15 u manifestnom pogoršanju hronične srčane insuficijencije, kao najčešćem obliku ASI, i da se na taj način učini novi korak u razumevanju ovog životno-ugrožavajućeg stanja i time omogući kliničarima da lakše identifikuju visoko-rizične pacijente i usmere se na njihovu intezivniju terapiju.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Naše istraživanje je imalo sledeće ciljeve:

1. Utvrđivanje raspodele vrednosti cirkulišućeg GDF-15 kod bolesnika hospitalizovanih zbog manifestne dekompenzacije (pogoršanja) hronične SI.
2. Procena udruženosti cirkulišućeg GDF-15 sa kratkoročnom prognozom kod istih pacijenata.
3. Utvrđivanje eventualne uzajamne povezanosti biomarkera GDF-15 sa laboratorijskim parametrima opštih i hematoloških analiza.
4. Određivanje korelacije vrednosti cirkulišućeg GDF-15 sa poznatim prognostičkim markerom u SI- vrednostima BNP.
5. Utvrđivanje korelacije vrednosti cirkulišućeg GDF-15 sa hsCRP (kao markerom inflamacije) i markerom miokardnog oštećenja (hsTnI).
6. Određivanje parametara oksidativnog stresa i to: pokazatelja oksidativnog oštećenja lipida (malondialdehid-MDA) i proteina (AOPP) i njihove uzajamne korelacije sa cirkulišućim nivoima GDF-15

7. Procena povezanosti plazmatskih nivoa GDF-15 kod naših bolesnika sa ehoakrdiografskim parametrima.

8. Krajnji cilj je procena prognostičkog značaja GDF-15 kod bolesnika sa manifestnim pogoršanjem hronične srčane slabosti u periodu praćenja od godinu dana u smislu predviđanja smrtnog ishoda i rehospitalizacije zbog SI u tom periodu.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Karakteristike ispitanika i vrednosti GDF-15

Prospektivnim istraživanjem obuhvaćeno je 125 konsekutivnih pacijenata hospitalizovanih na Klinici za KVB, KC Niš, zbog manifestnog pogoršanja (dekompenzacije) hronične srčane slabosti (nezavisno od etiologije srčane insuficijencije). Dijagnoza manifestne dekompenzacije srčane insuficijencije je bazirana na utvrdjenim dijagnostičkim principima Evropskog udruženja kardiologa (2) i definisana kao naglo ili postepeno pograšanje simptoma i znakova SI, koje dovodi do neplanirane hospitalizacije pacijenata koji već imaju istoriju srčane slabosti (minimum 6 meseci). Dijagnoza ishemijskog uzroka SI je postavljena ako je srčana slabost bila udružena sa istorijom infarkta miokarda, koronarne bypass hirurgije, ili ako je angiografski dokazana koronarna srčana bolest (>50% stenoze u ≥ 1 koronarnoj arteriji).

Studija je bila planirana u skladu sa etičkim standardima Helsinške deklaracije (Revidirana verzija, 1983. godina) i u skladu sa pravilima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Sve osobe koje su učestvovale u našem ispitivanju su potpisale formular informisanog pristanka o dobrovoljnom učešću u našem istraživanju.

Osamnaest pacijenata je isključeno iz analize iz sledećih razloga: poznati malignitet, aktuelna infekcija, poznata inflamatorna bolest, akutna srčana slabost uzrokovana akutnim koronarnim sindromom (AKS) i smrt ubrzo posle prijema, pre nego što je urađen ehokardiografski pregled i/ili su uzeti svi potrebni uzorci krvi za laboratorijske analize. Stoga, definitivni broj pacijenata koji su uključeni u istraživanje je bio 107.

Kontrolnu grupu činilo je 25 zdravih ljudi (bez poznate kardijalne ili nekardijalnih bolesti) sličnih godina kao bolesnici.

3.2. Laboratorijske analize

Uzorci krvi za rutinske laboratorijske analize su, po standardnom protokolu lečenja pacijenata, bili uzimani na prijemu (uključujući biohemijske analize, krvnu sliku). Dodatne analize su se odnosile na određivanje visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP), visoko senzitivnog troponina-I (hsTnI) i B-tip natriuretskog peptide (BNP). Analize su radjene iz svežih uzoraka krvi standardizovanim metodama u Centralnoj laboratoriji Kliničkog centra Niš.

Koncentracija BNP, hsCRP, and hsTnI je analizirana prema preporukama proizvođača: (BNP [ARCHITECT ASSAY, Abbott, USA], hsCRP [BECKMAN COULTER, USA], hsTnI [ARCHITECT STAT High sensitive Troponin-I assay, Abbott Diagnostics, USA]).

Određivanje parametara oksidativnog stresa i GDF-15 radjeno je iz zamrznutih uzoraka u Laboratoriji za funkcionalnu genomiku i proteomiku, Naučno istraživačkog Centra za Biomedicinu, Medicinskog fakulteta u Nišu. Uzorci krvi za markere oksidativnog stresa i GDF-15 su uzimani u roku od 12 sati od prijema u vakutajneru koji sadrže EDTA i centrifugirani unutar prvog sata (3000 obrtaja/minuti 15 min). Izdvajani su plazma i serum i zamrzavani najpre na -20°C , a unutar narednih 12 sati na -80°C dok analiza nije uradjena.

Od markera oksidativnog stresa ispitivani su malondialdehid (MDA) i uznapredovali produkti oksidacije proteina (AOPP) u plazmi. Koncentracija AOPP u plazmi određivana je spektrofotometrijskom metodom po Vitku i sar. (55), koja bazira na reakciji AOPP sa kalijum-jodidom u kiseljoj sredini. Intenzitet boje se čita na 340 nm. Koncentracija se izražava u $\mu\text{mol/mg}$ hloramina T.

Indeks lipidne peroksidacije, kao jedan od parametara oksidativnog stresa, određivan je indirektno preko produkta reakcije lipidne peroksidacije sa tiobarbiturnom kiselinom, kao TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substances). Koncentracija TBARS u plazmi određivana je spektrofotometrijskom metodom po Andreevoj i sar. (56), koja se bazira na reakciji MDA sa tiobarbiturnom kiselinom, na visokoj

temperaturi i kiseloj sredini, pri čemu nastaje hromogen (MDA- TBA₂), a intenzitet boje čita na 532 nm. Koncentracija TBARS izražena je u $\mu\text{mol/l}$.

Koncentracija cirkulišućeg GDF-15 je merena “enzyme-linked immunosorbent assay” (ELISA), prema instrukcijama proizvođača (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA). Ovaj esej koristi kvantitativni “sandwich enzyme immunoassay technique”. Monoklonalno antitelo specifično za humani GDF-15 je obloženo na microplejtu. Standardi i uzorci su bili pipetirani i svaki prisutan GDF-15 je bio vezan imobiliziranim antitelom. Posle ispiranja svih nevezanih supstanci, dodata su enzimski – povezana monoklonalna antitela specifična za humani GDF-15. Srednja MDD vrednost je bila 2.0 ng/L.

Laboratorijsko osoblje koje je radilo sve analize nije bilo upoznato sa karakteristikama pacijenata i njihovim ishodom.

Procenjena glomerulska filtraciona stopa (eGRF) je određivana skraćenom formulom Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (57).

3.3. Ehokardiografski pregled

Transtorakalni ehokardiografski pregled je obavljen unutar 12 sati od prijema na standardnoj opremi (Hewlett-Packard, VIVID 4), poštujući preporuke Američkog udruženja za ehokardiografiju. (58) Između ostalog, vršena je procena sistolne i dijastolne funkcije leve komore, kao i nekih strukturnih i funkcionalnih parametara desnog srca. Ejekciona frakcija je određivana po Simpson biplane metodi. Prema preporukama za evaluaciju dijastolne funkcije (59) su određivani i parametri dijastolne funkcije leve komore: 1. odnos brzina ranog i kasnog mitralnog utoka (E i A talasa) merene pulsним doplerom iz protoka kroz mitralnu valvulu; 2. Deceleraciono vreme (DT); 3. (tkivnim doplerom) rana i kasna brzina pokreta mitralnog anulusa (septalni i lateralni deo mitralnog anulusa i proračunavana njihova srednja vrednost); 4. Vreme izovolumetrijske relaksacije LK (IVRT) i rana brzina propropagacije utoka krvi u LK (Vp).

3.4. Praćenje ishoda

Pri inicijalnoj hospitalizaciji procenjivano je intrahospitalno preživljavanje. Pacijetni su zatim praćeni godinu dana, pri čemu je procenjivana smrtnost (svih uzroka) kao primarni cilj i rehospitalizacije zbog SI, kao sekundarni cilj. Praćenje je sprovedeno ambulantnim pregledima bolesnika ili samo telefonskim kontaktom ako nisu bili u mogućnosti da dodju. Za pacijente koji su egzitirali tokom ovog perioda, podaci o uzroku i datumu smrti su dobijeni iz bolnica (Klinički centar Niš i Institut za rehabilitaciju i lećenje Niška Banja), od rodbine ili iz matične službe i regionalnog statističkog centra.

3.5. Statistička analiza

Kontinuirane varijable su izražavane kao medijana sa interkvantaln timerangom, (tj. od 25-tog do 75-tog percentila), dok su kategorijske varijable izražavane kao apsolutni brojevi i procenti. Normalnost distribucije kontinuiranih varijabli je testiran *Kolmogorov-Smirnov*-im testom. U daljoj analizi pacijenti su kategorisani u dve grupe bazirano na medijani njihovih plazmatskih koncentracija GDF-15. Grupe su poređene korišćenjem *Mann-Whitney U* testa, dok je razlika izmedju kategorijskih varijabli analizirana Pearson-ovim X^2 testom.

Varijable koje nisu imale normalnu raspodelu (GDF-15, hsTnI, hsCRP, urea, kreatinin i BNP) su transformisane u njihov prirodni logaritam za sve regresione analize. Korelacija GDF-15 sa BNP, hsTnI and hsCRP je ispitivana Spearman-ovim rank korelacionim testom. Pojedinačna i multipla linearna regresiona analiza su korišćene da bi se procenila veza izmedju GDF-15 i kliničkih bazičnih varijabli (starost, pol, istorija hipertenzije, dijabetesa, aatrijalne fibrilacije (AF), etiologija SI, pušenje cigareta, srćana frekvenca i krvni pritisak (KP) na prijemu) i laboratorijskih parametara uključujući biomarkere i markere oksidativnog stresa. Za analizu preživljavanja konstruisane su Kaplan-Meier-ova krive da bi ilustrovale vreme do ciljnih događaja tokom praćenja bolesnika u zavisnosti od nivoa GDF-15, samog ili u kombinaciji sa nivoom BNP. Za poredjenje preživljavanja izmedju grupa upotrebljen je Log-rank test. Univarijantni i multivarijabl timerodeli Cox-ove proporcionalne analize rizika su

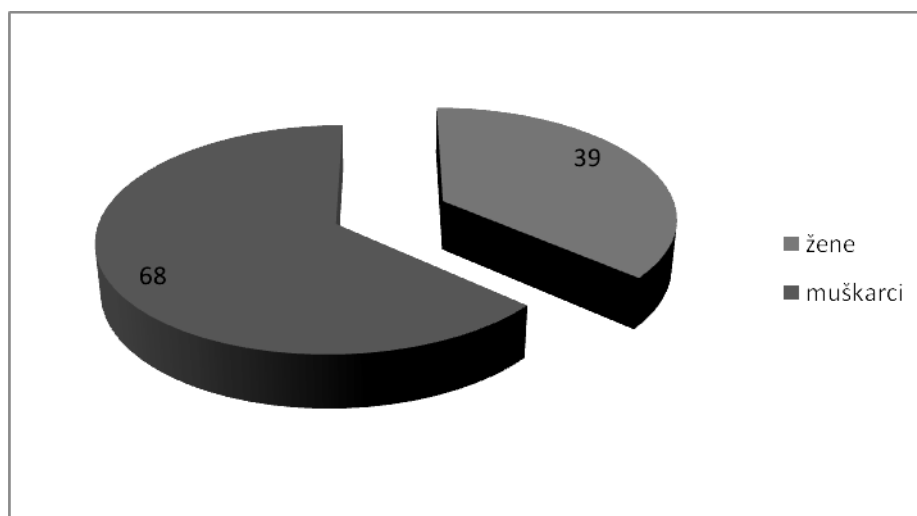
primenjene da bi se procenio odnos izmedju bazalnih varijabli i sveukupnog uzroka smrti i rehospitalizacija zbog ponovljene SI. Da bi se procenila sposobnost GDF-15 i BNP da predviđaju neželjeni ishod i da bi se poredila njihova prognostička informacija, konstruisane su receiver-operator characteristic (ROC) krivulje, propračunata je površina ispod krivulje (AUC-“area under the curve”, tj. c-statistika). Statistička značajnost razlika u površini krivulja je procenjena korišćenjem pristupa po DeLong-u i sar. (60).

Za sve analize korišćeni su softverski paketi SPSS 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) i MedCalc 12.5 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). Statistički značajnom vrednošću smatrala se p-vrednost <0.05 . Rezultati su prikazani tabelarno ili grafički.

4. REZULTATI

4.1. Karakteristike ispitanika i vrednosti GDF-15

U grupi od 107 konsekutivnih pacijenata sa akutnom dekompenzacijom HSI, bilo je 39 (36.4%) žena.

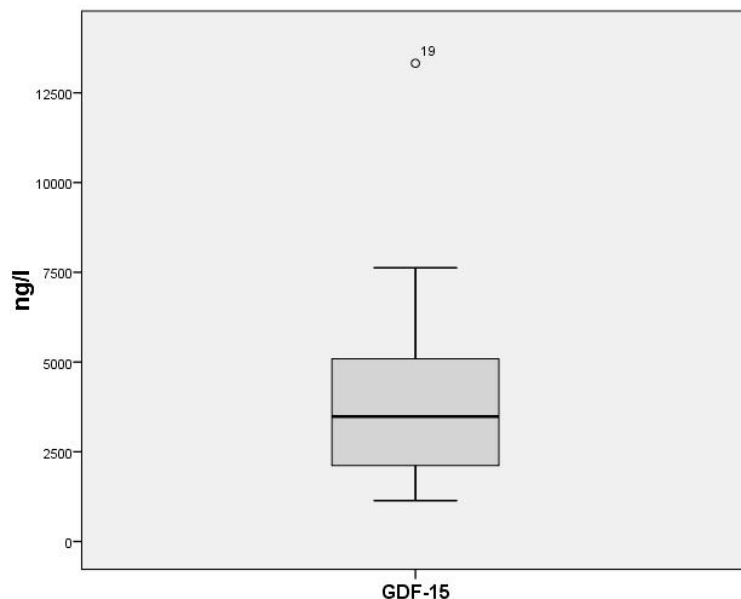


Grafikon 2. Raspodela pacijenata sa manifestnim pogoršanjem HSI prema polu

Medijana starosti pacijenata je bila 70 (interkvartilni rang-IQR: 60-73.5) godina.

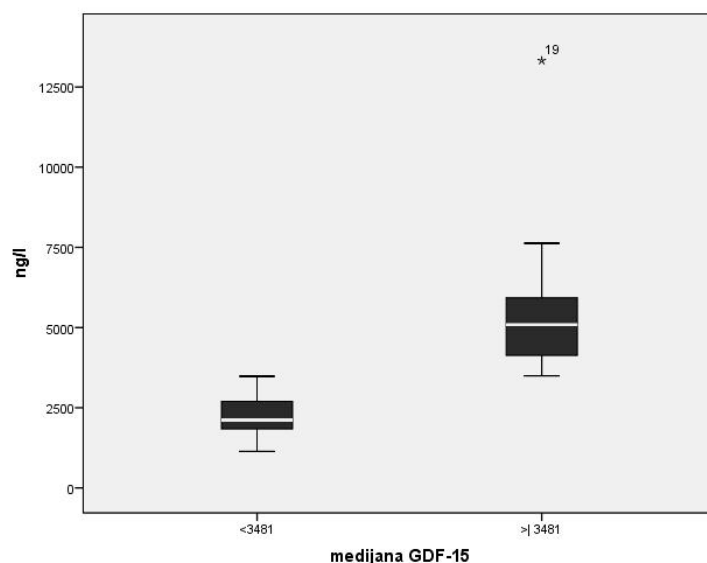
Opšte karakteristike pacijenata su prikazane u tabeli 2.

Kontrolnu grupu je činilo 25 zdravih subjekata (bez poznate kardijalne i nekardijalne bolesti), sa komparabilnom prosečnom starošću od 70 (IQR 67-75) godina. Među njima je bilo 8 (32%) žena.



Grafikon 3. Vrednosti GDF-15 u grupi bolesnika sa manifestnim pogoršanjem SI

Plazmatska koncentracija GDF-15 u našoj grupi pacijenata se kretala od 1139 do 13322 ng/L (Grafikon 3). Pacijenti su podeljeni na dve podgrupe u odnosu na prethodno određenu medijanu plazmatskih vrednosti GDF-15, koja je iznosila 3481 ng/l i u daljem radu su svi ispitivani parametri poređeni izmedju ove dve podgrupe. Razlike u njihovim bazičnim karakteristikama prikazane su u tabeli 2. Prva podgrupa je uključivala pacijente sa vrednostima GDF-15 manjim ili jednakim 3481 ng/l, dok su drugu grupu činili oni sa vrednostima višim od 3481 ng/l (Grafikon 4; Tabela 2).



Grafikon 4. Vrednosti GDF-15 u podgrupama bolesnika u zavisnosti od vrednosti medijane

Tabela 2. Karakteristike pacijenata (cela grupa i u podgrupama u zavisnosti od nivoa GDF-15, ispod ili iznad medijane)

	Ukupno- svi pacijenti	GDF-15 ispod medijane (≤ 3481 ng/l) (n=54)	GDF-15 iznad medijane (> 3481 ng/l) (n=53)	<i>p</i> vrednost
Bazične karakteristike				
Starost (godine)	70 (60-73,5)	67,5 (61,5-71,5)	72 (69-73,92)	0,038
Muški pol (%)	68 (63,6)	37 (68,5)	31 (58,4)	0,410
Pušenje cigareta (%)	41 (38,3)	14 (25,9)	27 (50,94)	0,026
Istorija HTA (%)	73 (68,22)	26 (48,15)	47 (88,67)	P < 0,001
Istorija DM (%)	52 (48,6)	15 (27,8)	37 (69,81)	P < 0,001
Ishemijska etiologija SI (%)	54 (50,46)	21 (38,88)	33 (62,26)	0,018
Porodična anamneza za KVB	47 (43,9)	22 (40,74)	25 (47,17)	0,895
Istorija AF (%)	48 (44,86)	18 (33,33%)	30 (56,6)	0,042
BMI	27,78 (25,6-32,14)	27,7 (26,45-32,7)	26,2 (24,27-30,2)	0,34

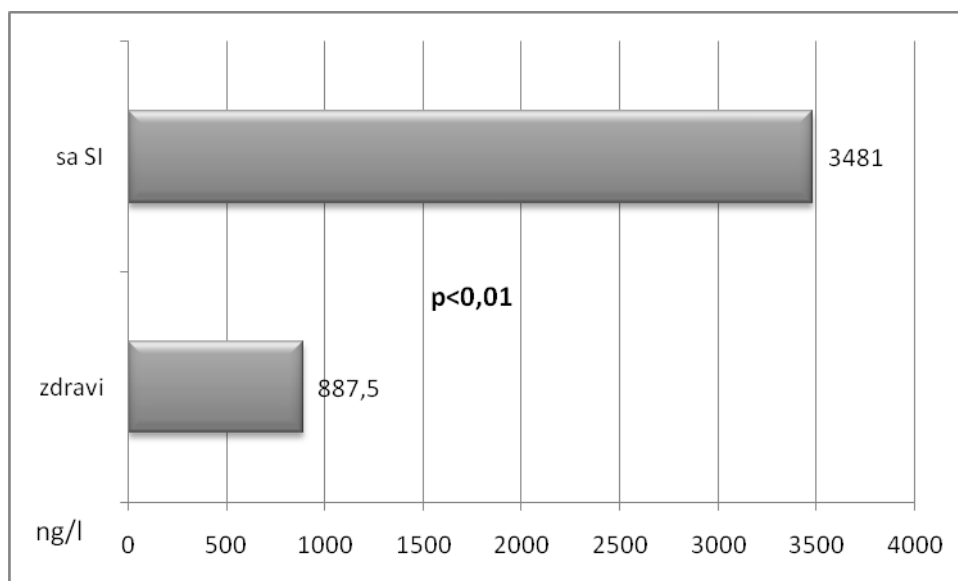
Iz tabele 2 se može videti da su pacijenti sa povišenim vrednostima GDF-15 na prijemu bili stariji i sa značajno većom učestalošću ostalih faktora rizika za kardiovaskulane bolesti: pušenje, dijabetes i hipertenzija. Shodno tome, među njima je bila značajno učestala ishemijska bolest srca kao uzrok postojeće srčane slabosti. Takođe, bolesnici iz druge podgrupe su imali i veću učestalost atrijalne fibrilacije. S druge strane, bolesnici u podgrupama se nisu značajno razlikovali prema polu, indeksu mase tela (BMI) i porodičnoj anamnezi za KV bolesti (Tabela 2).

Zapaženo je da je u grupi bolesnika samo 1.87% (2 bolesnika) imalo koncentraciju GDF-15 unutar ranije definisanog normalnog ranga (< 1200 ng/L) (38). Skoro 90%, tačnije 96 pacijenata (89,7%) iz naše grupe bolesnika je imalo značajno povišen nivo GDF-15 (ranije definisan kao vrednosti > 1800 ng/L) (38).

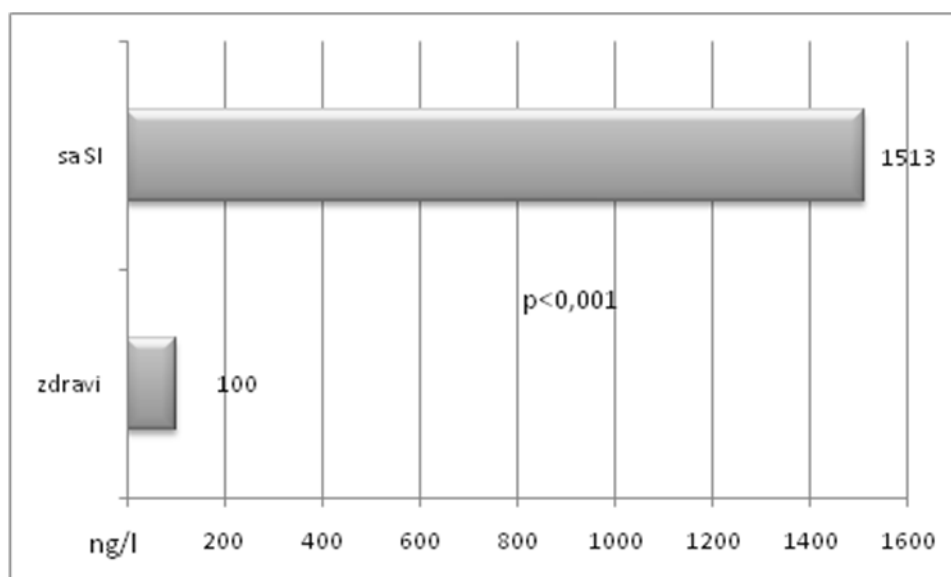
U populaciji zdravih su određivane plazmatske vrednosti GDF-15 i BNP. Medijana GDF-15 u kontrolnoj grupi je bila značajno niža nego u grupi pacijenata

hospitalizovanih sa akutnim manifestnim pogoršanjem HSI (887,5 [IQR 763,75-960,25] ng/L) ($P < 0,01$) (Grafikon 5).

Vrednosti BNP su se takođe značajno razlikovale između zdravih ispitanika i hospitalizovanih bolesnika (100 [IQR 37-188] vs. 1513 [859,75-2594] ng/L) (Grafikon 6).



Grafikon 5. Vrednosti GDF-15 kod zdravih i bolesnika hospitalizovanih zbog akutne srčane dekomenzacije



Grafikon 6. Vrednosti BNP-a kod zdravih i bolesnika hospitalizovanih zbog akutne srčane dekomenzacije

Tabela 3. Medikamentna terapija kod bolesnika sa manifestnim pogoršanjem HSI, mesec dana pre prijema

	Ukupno- svi pacijenti	GDF-15 ispod medijane (≤ 3481 ng/l) (n=54)	GDF-15 iznad medijane (> 3481 ng/l) (n=53)	p vrednost
Medikamentna terapija (30 dana pre prijema)				
Diuretici H. petlje (%)	82 (81,3)	36 (66,67)	46 (86,75)	0,025
ACE inhibitori (%)	76 (71,03)	42 (77,78)	34 (64,15)	0,180
Aldosteronski antagonisti (%)	63 (58,88)	29 (53,70)	34 (64,15)	0,360
Beta-bloker (%)	81 (75,70)	43 (79,63)	38 (71,69)	0,460

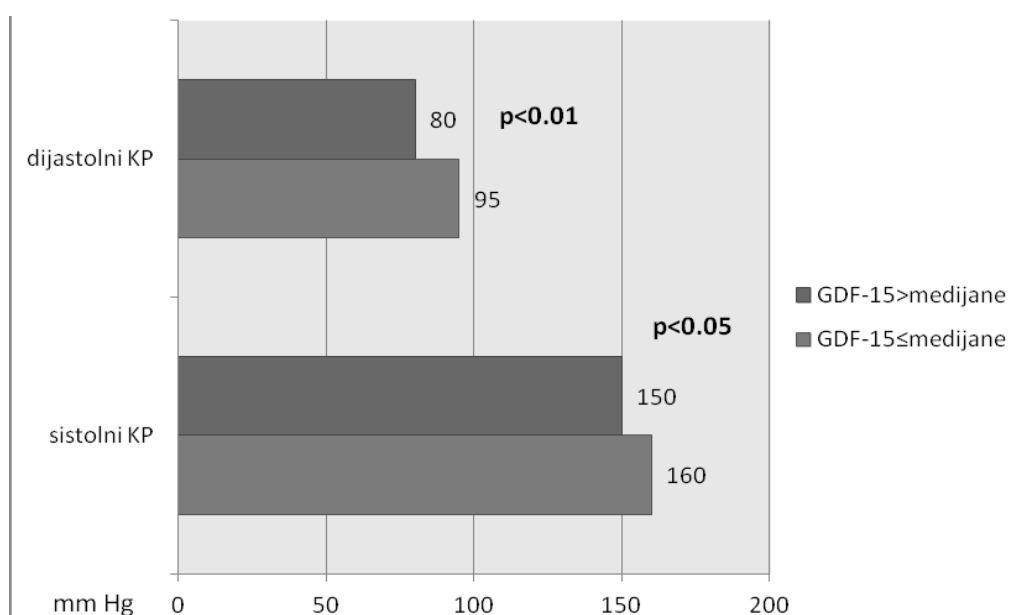
U grupi bolesnika je procenjivana i upotreba medikamentne terapije koju su koristili mesec dana pre aktuelne hospitalizacije i to pre svega one koja je značajna za tok i prognozu srčane slabosti. Utvrđena je značajno češća upotreba diuretika Henleove petlje u podgrupi bolesnika sa višim vrednostima GDF-15, dok nije bilo statistički značajne razlike pri upotrebi ACE inhibitora, beta-blokatora i antagonista aldosterona (Tabela 3).

4.2. GDF-15 i hemodinamski parametri na prijemu

Hemodinamski parametri bolesnika na prijemu u bolnicu zbog manifestne dekompenzacije leve komore su prikazani u tabeli 4 i na grafikonu 7. Primećeno je da su pacijenti sa višim vrednostima GDF-15 (>3481 ng/l) na prijemu češće imali značajno niže vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, dok u srčanoj frekvenci nije bilo statistički značajne razlike.

Tabela 4: Hemodinamski parametri bolesnika pri prijemu

	Ukupno- svi pacijenti	GDF-15 ispod medijane (≤ 3481 ng/l) (n=54)	GDF-15 iznad medijane (> 3481 ng/l) (n=53)	<i>p</i> vrednost
Sistolni KP (mmHg)	155 (127,5- 172,5)	160 (140-171,2)	150 (119-166,5)	0,031
Dijastolni KP (mmHg)	87,5 (75-100)	95 (85-100)	80 (71,7-90,96)	0,003
Srčana frekvenca (otkucaja/min)	100 (75-120)	90 (70-100)	100 (80-120)	0,152



Grafikon 7. Vrednosti sistolnog i dijastolnog KP na prijemu

4.3. GDF-15 i laboratorijski parametri

U tabeli 5 prikazano je poređenje vrednosti laboratorijskih parametara između dve podgrupe bolesnika. Utvrđeno je da se parametri opštih i hematoloških laboratorijskih nalaza uglavnom nisu statistički značajno razlikovali u zavisnosti od nivoa GDF-15. Jedino je nivo GDF-15 bio inverzno povezan sa bubrežnom funkcijom i nivoom hemoglobina, tj. bolesnici sa vrednostima GDF-15 većim od vrednosti medijane su češće imali anemiju i oštećenu bubrežnu funkciju.

Tabela 5. Vrednosti laboratorijskih parametara u celoj grupi bolesnika i u podgrupama zavisno od medijane GDF-15

	Ukupno- svi pacijenti	GDF-15 ispod medijane (≤ 3481 ng/l) (n=54)	GDF-15 iznad medijane (> 3481 ng/l) (n=53)	<i>p</i> vrednost
Glikemija (mmol/l)	6,2 (5,7-10,25)	6,75 (5,6-10,7)	6 (4,87-10,07)	0,390
Holesterol ukupni (mmol/l)	4,73 (3,72-5,91)	4,96 (3,88-6,3)	4,57 (3,318- 5,822)	0,697
LDL holest, (mmol/l)	2,8 (1,9-3,9)	3,16 (2,14-4,49)	2,5 (1,87-3,43)	0,822
Trigliceridi (mmol/l)	1,05 (0,81-1,58)	1,1 (0,69-1,62)	1,05 (0,88-1,55)	0,702
Urati ($\mu\text{mol/l}$)	403,4 (320,8- 481,12)	380,5 (315,9-486)	412 (330-479,62)	0,580
Urea (mmol/l)	8,1 (6-9,5)	7,8 (5,9-9,1)	8,9 (6,8-10,57)	0,070
Uk, bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	17,5 (10,4-24,3)	18 (12,75-23,9)	14,65 (8,4-26,4)	0,022
Direktni bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	3,6 (2,4-6,25)	4,1 (2,925-6,35)	3,3 (3,4-6)	0,061
Ukupni proteini (g/l)	69,6 (65,27-74,53)	70,35 (65,8-74,7)	67,6 (63,02-74,2)	0,384
Albumin (g/l)	40,25 (35,65-43,2)	40,95 (38-43,03)	37,8 (33,9-42,6)	0,214
HDLhol (mmol/l)	1,09 (0,74-1,55)	1,125 (0,82-1,62)	0,96 (0,71-1,49)	0,483
AST (U/l)	23,7 (18,3-38)	23 (19-31,1)	23,55 (18,15- 46,65)	0,529
ALT (U/l)	26 (16,75-35,6)	26 (19,7-35)	22 (13,35-36,125)	0,477
LDH (U/l)	476,85 (401- 545,35)	476,85 (374,75- 512)	475 (419,95- 621,45)	0,121
Natrijum (mmol/L)	138 (136-140)	138 (136-140)	137 (134-140)	0,099
Kalijum (mmol/L)	4,5 (4-4,9)	4,4 (3,9-4,8)	4,6 (4-5,3)	0,344
Neutrofili ($\times 10^9/l$)	6,4 (4,225-8,275)	6,3 (4,27-7,23)	6,95 (4,35-10,05)	0,433
Hgb (g/L)	124 (103,25- 134,75)	129 (121-144)	117 (101,75- 130,5)	0,010
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	108,5 (91,92-132)	101,55 (87-112,4)	110 (99-144,15)	0,020
eGFR (ml/min/m ²)	56 (45,25-68,25)	60 (47-83)	50 (33-59,25)	0,003

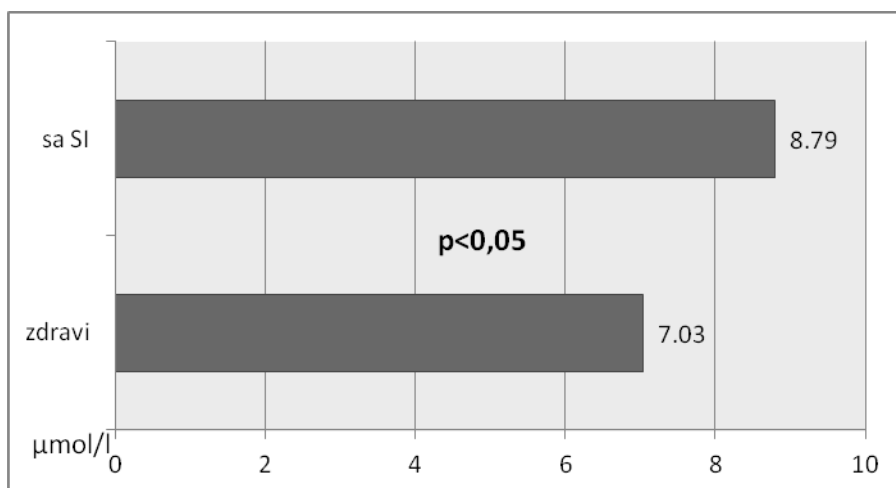
Povišena koncentracija GDF-15 u našoj grupi bolesnika je bila pozitivno udružena sa višim nivoima markera miokardnog zidnog stresa, nekroze i inflamacije, predstavljeno nivoima BNP, hsTnI, hsCRP i fibrinogena (Tabela 6).

Tabela 6. Vrednosti ispitivanih biomarkera u celoj grupi bolesnika i u podgrupama zavisno od medijane GDF-15

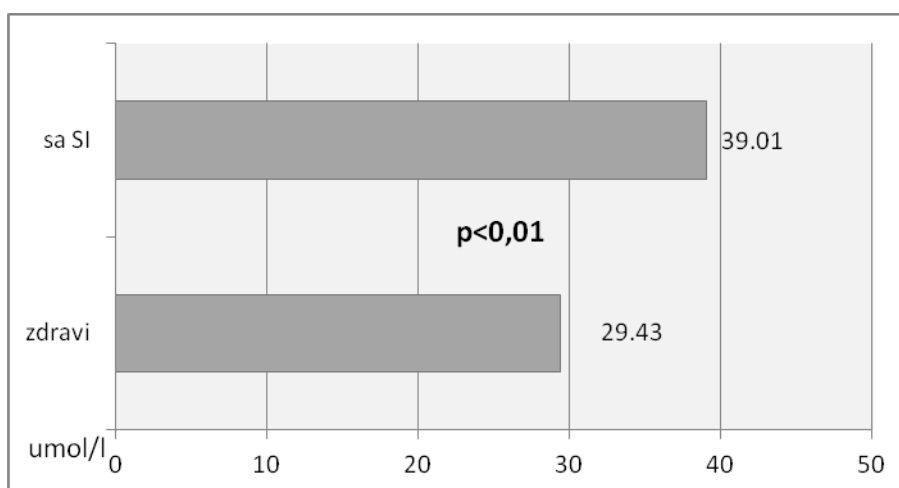
	Ukupno- svi pacijenti	GDF-15 ispod medijane (≤ 3481 ng/l) (n=54)	GDF-15 iznad medijane (> 3481 ng/l) (n=53)	<i>P</i> vrednost
GDF-15 (ng/L)	3481 (2113-5090)	2117,5 (1841-2699)	5090 (4102,75-5927,75)	
BNP (ng/L)	1513 (859,75-2594)	1264,5 (861,91-1855,05)	1689 (1286,6-2638,20)	0,020
Fibrinogen (g/L)	5,6 (4,41-6,96)	4,94 (3,86-5,85)	6,74 (5,25-7,62)	0,001
hsCRP (mg/L)	3,14 (1,49-6,3)	2 (0,92-4,96)	4,68 (2,26-7,73)	0,005
hsTnI (ng/ml)	0,055 (0,01-0,36)	0,01 (0,00-0,042)	0,37 (0,08-0,74)	P<0,001

Povezanost navedenih markera miokardnog zidnog stresa, nekroze i inflamacije, sa GDF-15 je dalje ilustrovana linearnom korelacionom analizom, koja je pokazala da je GDF-15 bio najmanje povezan sa CRP ($r=0.3$, $p<0.01$) i fibrinogenom ($r=0.32$, $p<0.01$), nešto više sa BNP ($r=0.41$, $p<0.001$), dok je najveći koeficijent korelacije bio sa hsTnI ($r=0.68$, $p<0.001$).

U našoj grupi bolesnika, kao i u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika, određivane su vrednosti pokazatelja oksidativnog stresa i poređene njihove vrednosti u zavisnosti od nivoa GDF-15. Kao marker lipidne peroksidacije određivan je plazmatski nivo malondialdehida (MDA), a kao pokazatelj oksidacije proteina- AOPP (“advanced oxidation protein products”). Vrednosti pokazatelja lipidne peroksidacije i oksidacije proteina su bile značajno više u grupi bolesnika nego u grupi zdravih ispitanika (Grafikoni 8 i 9). Iz tabele 7 se vidi da su u grupi bolesnika sa višim vrednostima GDF-15 dominirale statistički značajno više vrednosti AOPP, dok su vrednosti MDA bile statistički gledano granično povišene u drugoj podgrupi u odnosu na vrednosti kod bolesnika sa nižom plazmatskom koncentracijom GDF-15.



Grafikon 8. Vrednosti pokazatelja lipidne peroksidacije (MDA) u grupi bolesnika sa akutno nastalim pogoršanjem SI i u grupi zdravih ispitanika



Grafikon 9. Vrednosti pokazatelja oksidacije proteina (AOPP) u grupi bolesnika sa akutno nastalim pogoršanjem SI i u grupi zdravih ispitanika

Tabela 7. Zastupljenost markera oksidativnog stresa u zavisnosti od plazmatskih nivoa GDF-15

	Ukupno- svi pacijenti	GDF-15 ispod medijane (≤ 3481 ng/l) (n=54)	GDF-15 iznad medijane (> 3481 ng/l) (n=53)	<i>p</i> vredno st
MDA ($\mu\text{mol/l}$)	8,79 (6,76-10,4)	8,24 (6,73-9,44)	9,72 (6,76-11,86)	0,059
AOPP ($\mu\text{mol/mg}$)	39,01 (31,89-46,87)	32,32 (26,48-45,65)	40,84 (38,22-48,09)	0,002

4.4. GDF-15 i povezanost sa kliničkim i laboratorijskim parametrima

Univarijantnom regresionom analizom je ispitivana povezanost pojedinačnih bazičnih kliničkih i laboratorijskih karakteristika sa GDF-15, pri čemu je LnGDF-15 korišćen kao zavisna varijabla i to je prikazano u tabeli 8.

Tabela 8: Karakteristike pacijenata sa manifestnim pogoršanjem HSI u odnosu na GDF-15 (linearna regresiona analiza sa Ln GDF-15 kao zavisnom varijablom)

Sve varijable	Nestandardizovani koeficijent (b)	R ²	p
Bazične karakteristike			
Pol	0,101	0,009	0,407
Starost	0,015	0,09	0,009
Ishemijska etiologija SI	0,239	0,103	0,005
Istorija DM	0,310	0,096	0,007
Istorija AF	0,281	0,078	0,015
Istorija HTA	0,511	0,228	<0,001
Pušenje cigareta	0,151	0,022	0,208
Karakteristike na prijemu			
Srčana frekvencija	0,001	0,006	0,525
Sistolni KP	-0,003	0,047	0,105
Dijastolni KP	-0,010	0,123	0,004
EF LK	-0,013	0,058	0,038
Laboratorijske vrednosti			
Ln Urea	0,502	0,125	0,002
Natrijum	-0,001	0,09	0,408
Fibrinogen	0,101	0,115	0,007
Hemoglobin	-0,02	0,041	0,023
Ln Kreat	0,581	0,117	0,003
eGFR	-0,011	0,175	<0,001
Ln BNP	0,320	0,185	<0,001
Ln hsCRP	0,09	0,102	0,008
Ln hsTnI	0,116	0,082	0,024
MDA	0,002	0,24	0,182
AOPP	0,015	0,142	0,001

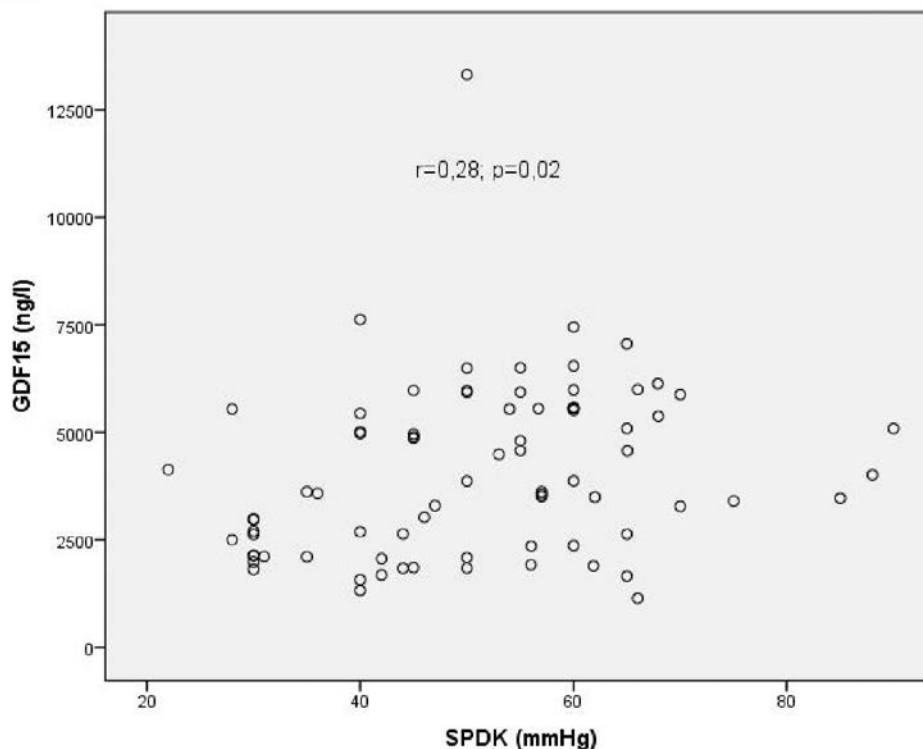
Sve varijable iz univarijantne analize koje su pokazale statistički važnu povezanost sa GDF-15 (LnGDF-15), su ispitivane u multivarijabilnoj regresionoj analizi da bi se otkrio stepen nezavisnosti uticaja svakog od tih kliničkih i laboratorijskih parametra na vrednosti GDF-15. U multivarijantnoj linearnoj regresionoj analizi, sledeći faktori su bili značajno nezavisno povezani sa GDF-15: hsTnI ($p < 0.05$), BNP ($p < 0.05$) i dijastolni krvni pritisak na prijemu ($p < 0.05$). R^2 vrednost ovog modela je bila 0.60.

4.5. GDF-15 i ehokardiografski parametri

U našem radu je ispitivana i povezanost vrednosti GDF-15 sa ehokardiografskim parametrima i prikazana u tabeli 9. U podgrupi bolesnika sa akutnim manifestnim pogoršanjem hronične srčane slabosti koji su imali vrednosti plazmatske GDF-15 iznad 3481 ng/l, nađena je značajno češća sistolna slabost LK, dok se dijametri i volumen leve pretkomore, kao i učestalost tromba ili spontanog eho kontrasta u LK, nisu značajno razlikovali u odnosu na grupu bolesnika sa nivoima GDF-15 ispod medijane. Prisustvo značajnije regurgitacije nad mitralnim i trikuspidnim ušćem (procenjeno kolor-dopler ehokardiografijom) je bilo značajno češće sa porastom koncentracije GDF-15. Za razliku od leve komore, više karakteristika “desnog srca” je koreliralo sa vrednostima GDF-15. Oba dijametra desne pretkomore (DP), procenjeni iz uzdužnog apikalnog preseka, su bila veća sa porastom vrednosti GDF-15, kao i sistolni pritisak u desnoj komori (SPDK), procenjen indirektno iz brzine protoka preko trikuspidnog ušća. (Tabela 9 i Grafikon 10).

Tabela 9. Vrednosti ehokardiografskih parametara u celoj grupi bolesnika i u podgrupama zavisno od medijane GDF-15

	Ukupno- svi pacijenti	GDF-15 ispod medijane (≤ 3481 ng/l) (n=54)	GDF-15 iznad medijane (> 3481 ng/l) (n=53)	<i>P</i> vrednost
EF LK (%)	42 (31,75-47)	44 (34-49)	39 (28,75-44)	0,028
LA dijametar PA (mm)	4,97(4,55-5,35)	4,95 (4,6-5,2)	5 (4,49-5,67)	0,502
LP longitudinalni dijametar (mm)	6,33 (5,64-7,09)	6,23 (5,56-6,53)	6,4 (5,67-7,41)	0,195
LP transverzalni dijametar (mm)	4,67 (4,27-4,98)	4,62 (4,08-4,8)	4,91 (4,47-5,23)	0,06
LA vol (ml)	75,12 (59,42- 89,507)	69,28 (57,86- 81,58)	77,26 (61,41- 115,73)	0,169
LAVI (ml/m ²)	38,54 (31,32- 48,17)	37,32 (31,28- 42,67)	42,28 (32,05- 61,08)	0,738
DP longitudinalni dijametar (ml)	5,57 (4,88-6,36)	5,41 (4,78-6,02)	5,6 (5,15-6,38)	0,045
DP transverzalni dijametar (ml)	4,08 (3,6975- 5,002)	4 (3,21-4,927)	4,17 (3,87-5,020)	0,018
MR $\geq 2+$	63 (58,88)	24 (44,44)	39 (73,6)	0,013
TR $\geq 2+$	61 (57,00)	24 (44,44)	37 (69,81)	0,025
SPDK (mmHg)	50 (40-60)	42 (30-57)	54 (45-60)	0,027
Tromb u LK ili spontani eho kontrasti	18 (16,82)	10 (18,52)	8 (15,1)	0,791



Grafikon 10. Korelacija sistolnog pritiska desne komore (SPDK) sa vrednostima GDF-15

Dopler ehokardiografijom su posebno ispitivani i markeri dijastolne funkcije i pritiska punjenja leve komore i to sledeći: brzina ranog (E) i kasnog (A) talasa dijastolnog punjenja LK, kao i njihov uzajamni odnos; deceleraciono vreme (DT); vreme izovolumetrijske relaksacije LK (IVRT); brzina propagacije utoka krvi u LK (Vp); tkivnim doplerom: parametri rane i kasne brzine pokreta mitralnog anulusa (medijalni, lateralni deo, njihova prosečna vrednosti); i odnos brzina ranog mitralnog protoka i rane dijastolne brzine mitralnog anulusa (E/e'), kao indeks pritiska punjenja LK. Njihove vrednosti u zavisnosti od nivoa GDF-15 prikazane su u tabeli 10. Vidi se da je pritisak punjenja LK, meren indirektno iz odnosa E/e' (samo medijalnog i srednjih vrednosti e'), bio veći u podgrupi pacijenata sa višim vrednostima GDF-15 na prijemu, mada to nije dostizalo statističku značajnost. Ni ostali ispitivani parametri dijastolne funkcije se nisu statistički razlikovali među podgrupama bolesnika.

Tabela 10. Parametri dijastolne funkcije LK zavisno od nivoa GDF-15 u plazmi ispitivanih bolesnika

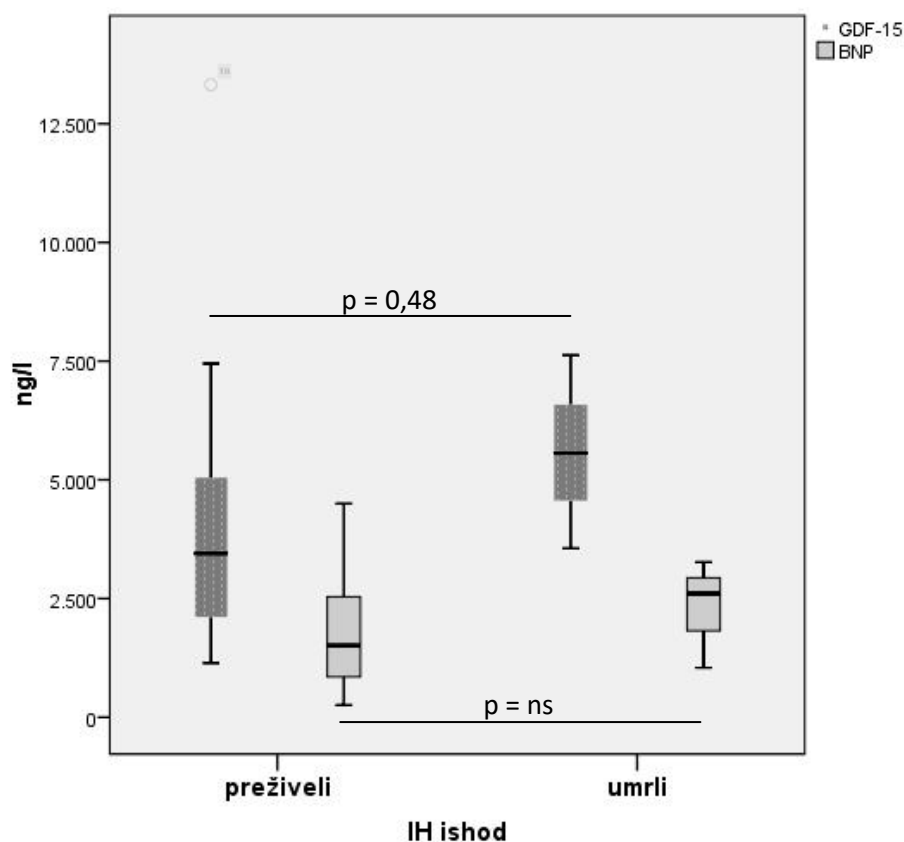
	Ukupno- svi pacijenti	GDF-15 ispod medijane (≤ 3481 ng/l) (n=54)	GDF-15 iznad medijane (> 3481 ng/l) (n=53)	P vrednost
E (m/s)	0,95 (0,66-1,15)	0,95 (0,71 - 1,08)	0,81 (0,66 - 1,15)	0,99
A (m/s)	0,78 (0,59-0,91)	0,72 (0,58 - 0,90)	0,80 (0,60 - 1,07)	0,58
E/A	1,23 (0,7-2,02)	1,47 (1,11 - 2,20)	0,88 (0,65 - 1,78)	0,39
DT (ms)	145 (119-231,35)	136 (122-267)	159 (105,25-211,67)	0,67
IVRT (ms)	130,5 (115-152)	130 (115,75-146,25)	135 (95,75-154,25)	0,89
Vp (cm/s)	28 (25,75-33)	28 (25-32,5)	27,5 (26-33)	0,92
e' med, (m/s)	0,04 (0,03—0,05)	0,04 (0,03-0,05)	0,04 (0,03-0,04)	0,22
a' med, (m/s)	0,06 (0,045-0,075)	0,06 (0,05-0,08)	0,07 (0,04-0,07)	0,76
e' lat, (m/s)	0,07 (0,05-0,09)	0,07 (0,05-0,08)	0,07 (0,05-0,11)	0,52
a' lat, (m/s)	0,08 (0,06-0,09)	0,07 (0,05-0,08)	0,08 (0,072-0,12)	0,09
E/e' med, (m/s)	23,6 (16,33-30)	22,4 (8,727-16,43)	25 (14,7-30,94)	0,824
E/e' sr, (m/s)	16 (11,1-21,3)	13 (9,57-21,89)	17,51 (12,75-21)	0,33

4.6. GDF-15 i njegov prognostički značaj

4.6.1. GDF-15 i intrahospitalni mortalitet

Intrahospitalni mortalitet kod naših bolesnika je bio 6.5% (7 pacijenata). Pacijenti koji su umrli intrahospitalno imali su viši nivo GDF-15 u poređenju sa ostalim bolesnicima (5565 [IQR 4536-6594] vs. 3265.2 [IQR 2104,5-5004] ng/L) (Grafikon 11), sa graničnom statističkom značajnošću ($p=0.048$). Koncentracija BNP je bila takođe viša kod pacijenata koji su umrli u bolnici, u poređenju sa preživelim (2048 [1159-2937] i 1471,78 [848,74-2548,4] ng/L), ali statistička značajnost nije nađena (Grafikon 11). Naizgled paradoksalno, ovi pacijenti sa ranim lošim ishodom su bili

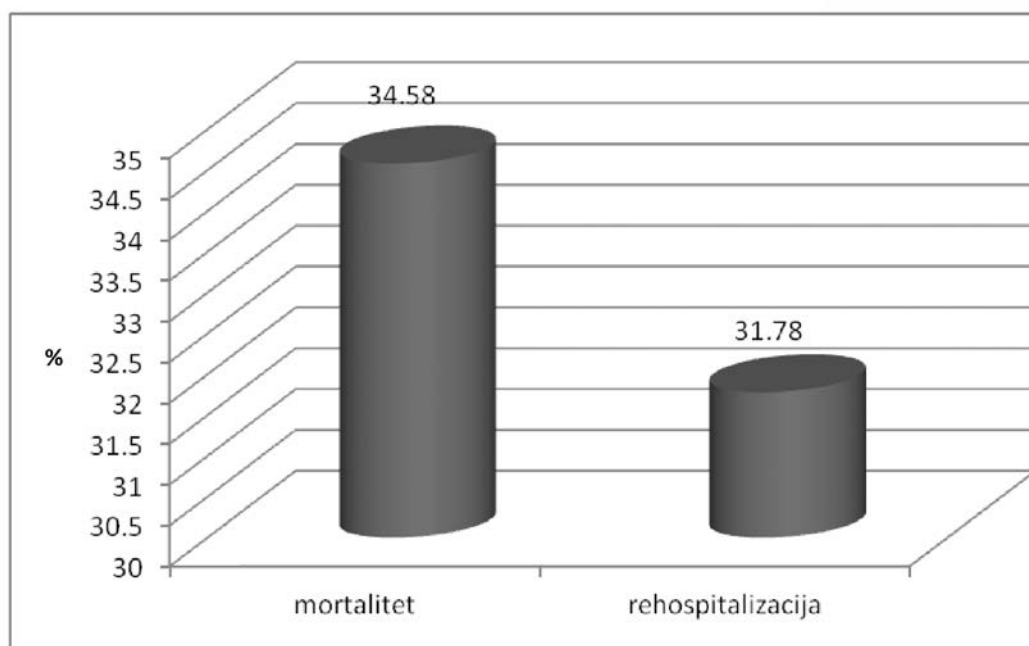
mlađi (63 (59.75-67)), u odnosu na pacijente koji su preživeli hospitalizaciju (70 (60-74)), ali bez statističke značajnosti.



Grafikon 11. Vrednosti GDF-15 i BNP kod bolesnika koji su umrli IH i onih koji su preživeli inicijalnu hospitalizaciju

4.6.2. GDF-15 i jednogodišnje praćenje

Tokom jednogodišnjeg praćenja od inicijalne hospitalizacije, umrlo je 37 pacijenata (34.58%), a 34 pacijenta (31.78%) je imalo ponovljenu hospitalizaciju zbog simptoma i znakova SI (Grafikon 12). Podaci o jednogodišnjim ciljnim događajima su prikupljeni za sve ispitivane pacijente.



Grafikon 12. Učestalost neželjenih ishoda tokom jednogodišnjeg praćenja bolesnika sa akutnom dekompenzacijom HSI

Pacijenti koji su imali na prijemu plazmatske koncentracije GDF-15 veće od medijane su imali i trostruko veću stopu mortaliteta (52.83%) u odnosu na bolesnike sa nivoima GDF-15 ispod medijane (16.67%) ($p < 0.001$) (Tabela 11).

Tabela 11. Ciljni događaji tokom jednogodišnjeg praćenja od inicijalne hospitalizacije zbog manifestne dekompenzacije hronične srčane slabosti

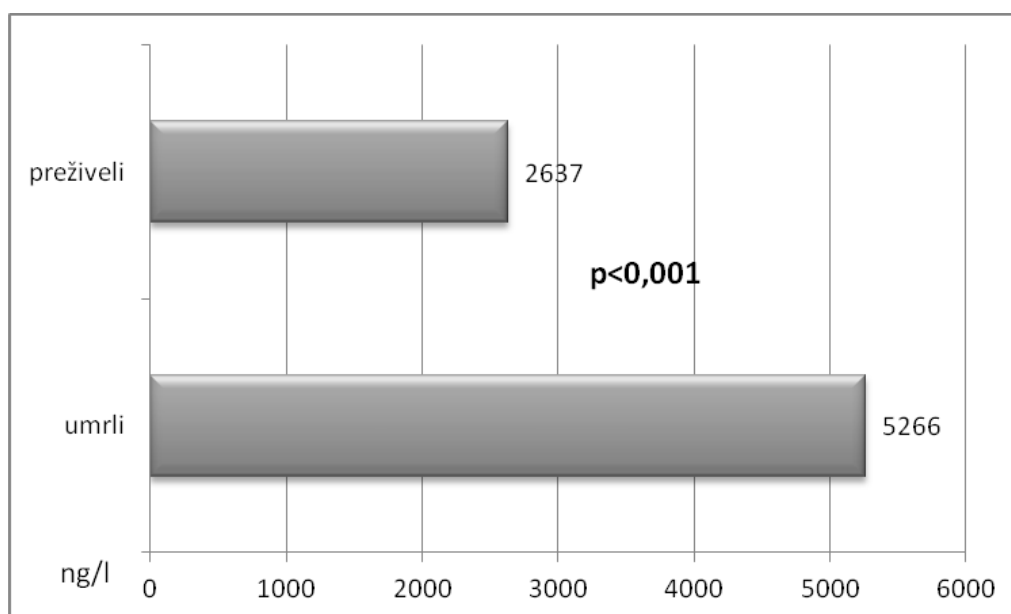
CILJNI DOGAĐAJI	Ukupno-svi pacijenti	GDF-15 ispod medijane (≤ 3481 ng/l) (n=54)	GDF-15 iznad medijane (> 3481 ng/l) (n=53)	<i>p</i> vrednost
Mortalitet unutar 1 godine (%)	37 (34,58)	9 (16,67)	28 (52,83)	$p < 0,001$
Rehospitalizacija zbog SI (%)	34 (31,78)	10 (18,52)	24 (45,28)	0,016

4.6.2.1. GDF-15 i jednogodišnji mortalitet

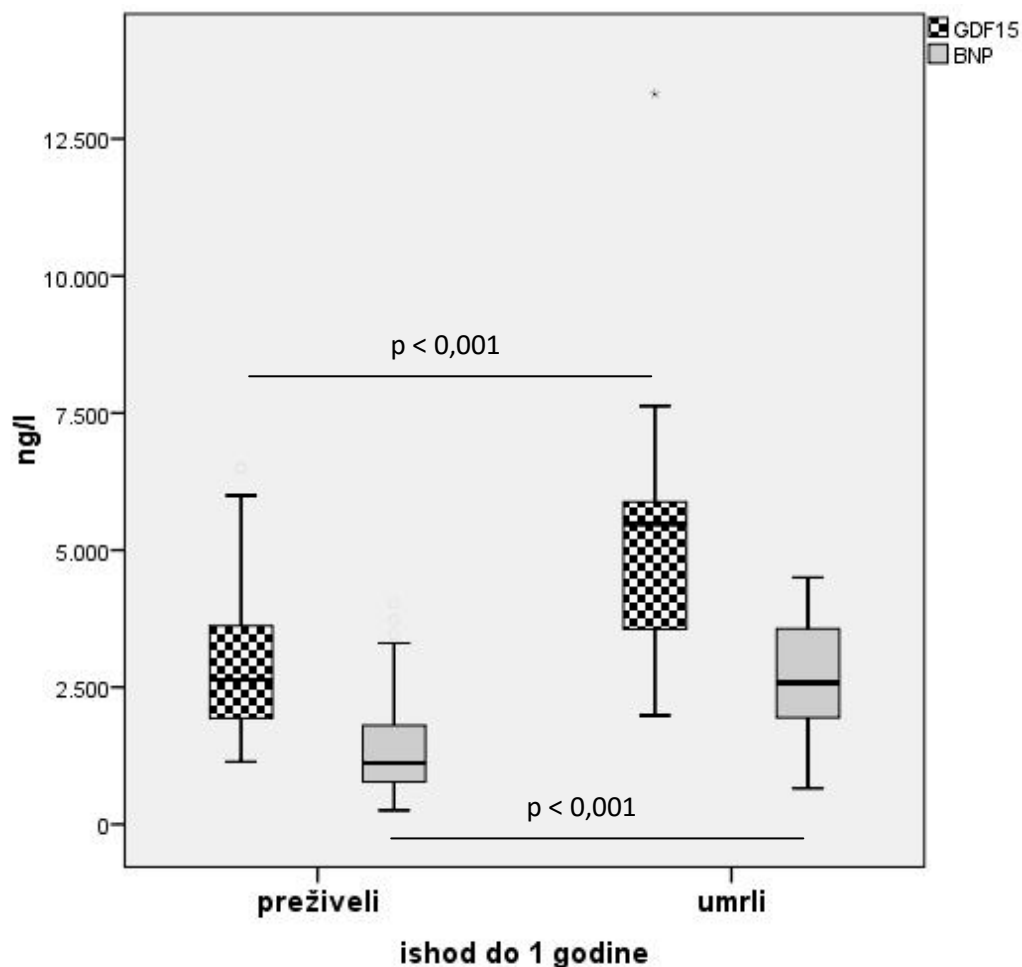
Pacijenti koji su umrli unutar jednogodišnjeg praćenja (uključujući intrahospitalni mortalitet) imali su značajno više bazalne koncentracije GDF-15

(medijana 5266 [IQR 3848- 5592,07] ng/l), u poređenju sa preživelim (medijana 2637 [IQR 2111,95-3428,45] ng/l) ($p < 0.001$) (Grafikoni 13 i 14). Vrednosti BNP su takođe bile statistički značajno više kod pacijenata koji su umrli tokom jednogodišnjeg praćenja od inicijalne hospitalizacije zbog SI u odnosu na one koji su preživeli taj period ((medijana 2641 [IQR 2106-3608,25] ng/l vs. 1130,5 [IQR 781,5-1825] ng/l) ($p < 0,001$) (Grafikon 14).

Pacijenti sa lošijim jednogodišnjim ishodom su bili značajno stariji (72.5 [69,55-75]) od bolesnika koji su preživeli ovaj period (65 [61-70.83] godina) ($p = 0.002$).



Grafikon 13. Medijana GDF-15 vrednosti preživelih i umrlih bolesnika u jednogodišnjem periodu praćenja.



Grafikon 14. Vrednosti GDF-15 i BNP kod umrlih i preživelih tokom perioda od godinu dana od inicijalne hospitalizacije

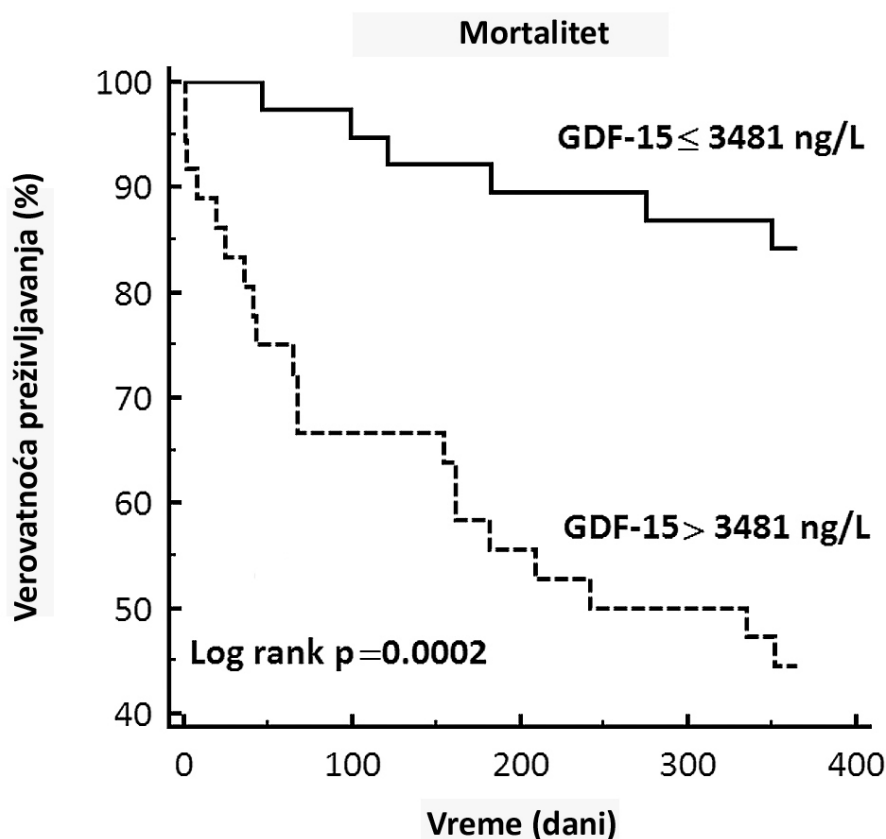
Univarijantna Cox-ova proporcionalna analiza rizika pokazala je da su odmakle godine, ishemijska etiologija SI, redukovana e젝ciona frakcija LK, povišeni nivoi GDF-15, BNP, hsTnI, hsCRP i fibrinogen, kao i niži klirens kreatinina bili udruženi sa povećanim rizikom od smrti tokom jednogodišnjeg praćenja (tabela 12).

Tabela 12. Prosta i multipla Cox-ova regresiona analiza mortaliteta

Karakteristike	Prosti model		Multipli model	
	HR (95% CI)	p vrednost	HR (95% CI)	p vrednost
Starost	1,076 (1,024-1,131)	0,004	1,04 (0,863-1,255)	0,343
Muški pol	1,18 (0,44-3,15)	0,260		
Neishemijska etiologija SI	0,496 (0,275-0,892)	0,019	0,83 (0,175-3,9)	0,813
EF LK	0,918 (0,877-0,96)	<0,001	0,802 (0,659-0,976)	0,028
Ln BNP	3,36 (2,54-11,35)	<0,001	7,59 (0,308-36,76)	0,191
Ln kreat	3,76 (1,201-11,767)	0,023	0,007 (0,000-2,671)	0,109
eGFR	0,965 (0,939-0,993)	0,011	0,946 (0,844-1,060)	0,340
Hemoglobin	0,988 (0,945-0,995)	0,042	0,973 (0,964-1,013)	0,350
Ln GDF-15	5,16 (4,46-13,17)	<0,001	3,08 (1,065-8,35)	0,042
Ln hsCRP	1,636 (1,101-2,431)	0,015	0,678 (0,207-2,22)	0,520
Ln Urea	4,832 (1,826-12,788)	0,002	10,432 (0,429-35,09)	0,142
Ln hsTnI	1,326 (1,045-1,684)	0,020	1,828 (0,890-3,75)	0,100
Fibrinogen	1,305 (1,004-1,697)	0,047	0,827 (0,450-1,519)	0,540

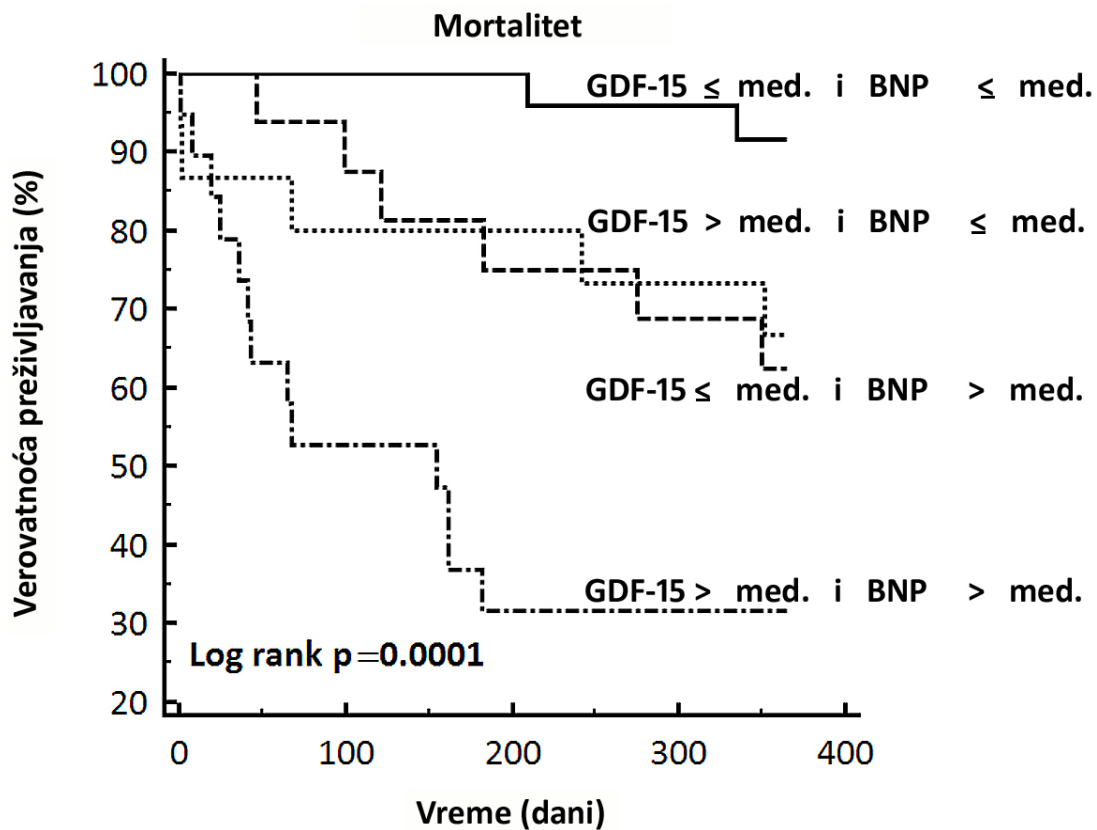
U multivarijantnoj analizi, jedini signifikantni prediktori smrti su bili plazmatska koncentracija GDF-15 ($p < 0.05$) i EF LK ($p < 0.05$) (Tabela 12).

Kao što je pokazano na grafikonu 15 u analizi Kaplan-Meier-ove krive, nivoi GDF-15 su bili usko povezani sa rizikom za smrtni ishod tokom godinu dana posle inicijalne hospitalizacije zbog SI (log-rank test, $p < 0.001$).



Grafikon 15. Kaplan-Meier-ova krivulja za smrtni ishod tokom jedne godine u zavisnosti od nivoa GDF-15 (ispod i iznad nedijane)

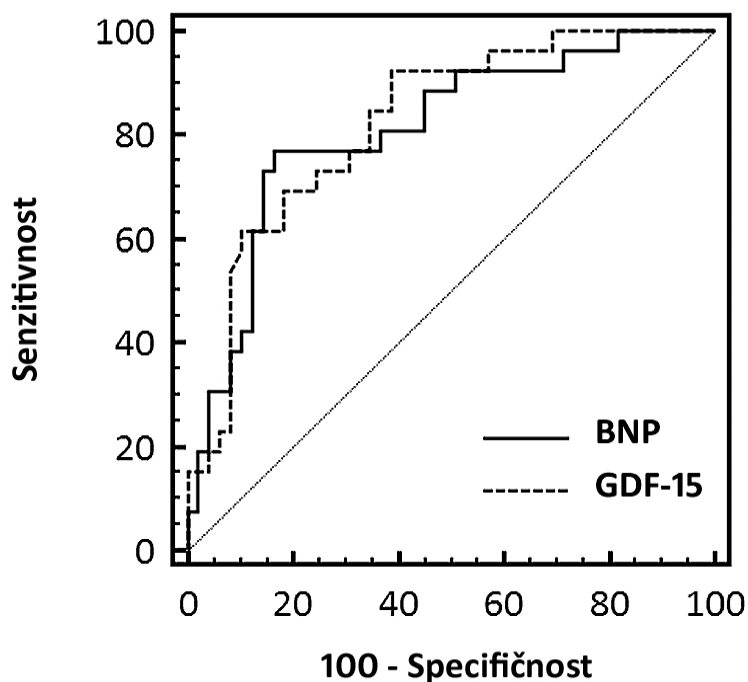
U cilju daljeg istraživanja doprinosa GDF-15 već poznatom prognostičkom markeru u SI, BNP, pacijenti su stratifikovani u 2 subgrupe sa nivoima BNP iznad i ispod njegove medijane (\leq and $>$ of 1513 ng/L) i povezani sa podgrupama GDF-15 u analizi Kaplan-Meier-ove krivulje (grafikon 16). Pacijenti sa najvišim nivoima GDF-15 I BNP imali su najgoru prognozu tokom jednogodišnjeg praćenja, dok su pacijenti koji su na prijemu bili sa najmanjim vrednostima oba biomarkera imali najmanji rizik za smrtni ishod u periodu praćenja.



Grafikon 16. Kaplan-Meier-ova krivulja preživljavanja za 4 podgrupe bolesnika formirane prema medijanama vrednosti GDF-15 i BNP

Na grafikonu 17 je ROC krivuljom prikazano da je GDF-15 podjednako snažan serumski biomarker kao BNP u predviđanju jednogodišnjeg mortaliteta kod pacijenata sa akutnom dekompenzacijom HSI (GDF-15 AUC= **0.82**; 95%CI: 0.72–0.90, $p<0.0001$ i BNP AUC=**0.80**; 95%CI: 0.70-0.89, $p<0.0001$), ali pojedničano nije važniji od BNP-a.

Najbolja granična vrednost GDF-15 za predviđanje 1-godišnje smrtnosti je bila 3022 ng/L (senzitivnost 90%, specifičnost 62%).



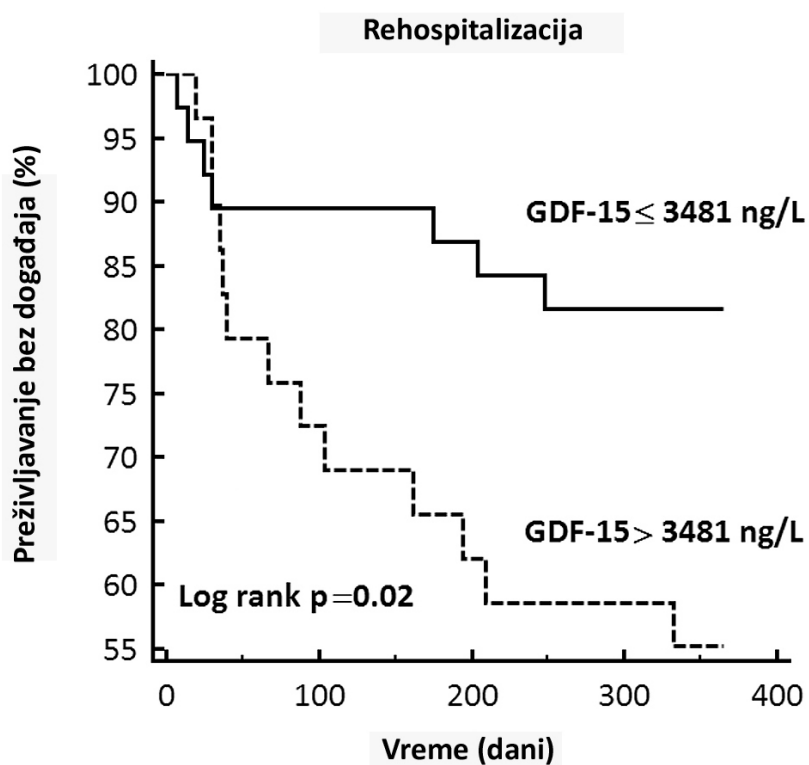
Grafikon 17. ROC krivulja za BNP i GDF-15 odnosu na jednogodišnje preživljavanje

4.6.2.2. GDF-15 i učestalost rehospitalizacija tokom jednogodišnjeg praćenja

Što se tiče rehospitalizacije zbog SI, pacijenti sa vrednostima GDF-15 preko medijane su bili na 2.5 puta većem riziku od onih sa GDF-15 ispod medijane (Tabela 11).

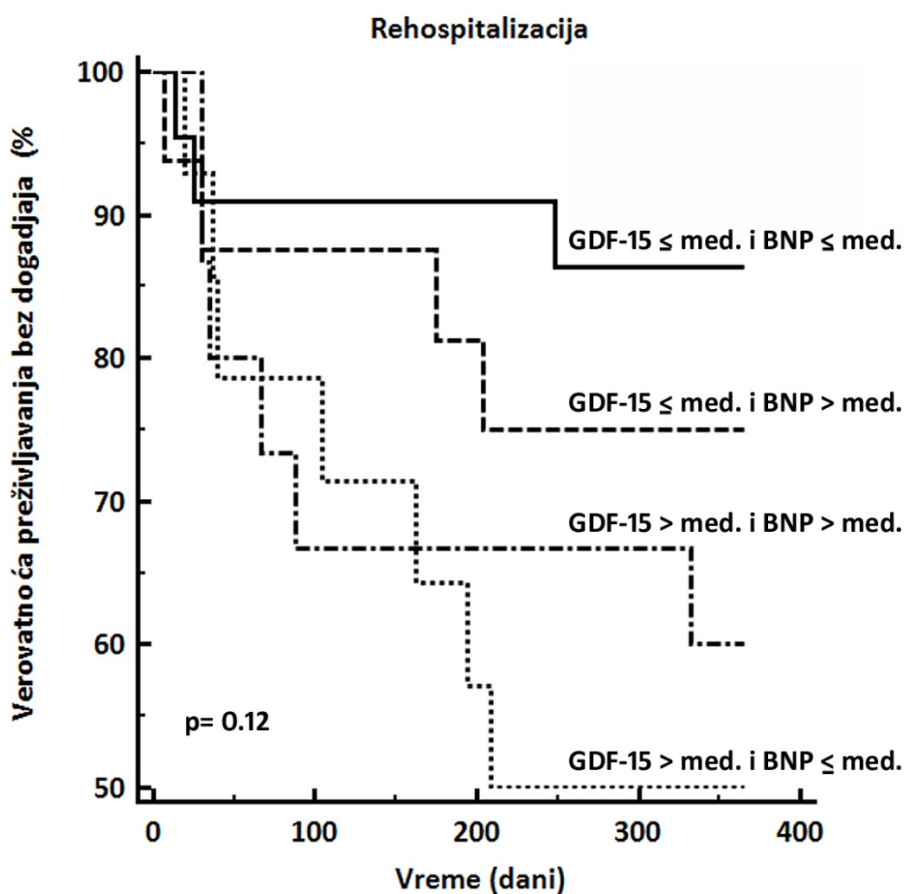
Na grafikonu 17 u analizi Kaplan-Meier-ove krive, je pokazano da su nivoi GDF-15 bili usko povezani i sa rizikom za ponovnu hospitalizaciju zbog SI (log-rank test, $p < 0.05$).

U univarijantnoj Cox-ovoj regresionoj analizi plazmatski nivo GDF-15 je bio povezan sa ponovnom hospitalizacijom (HR = 0.34; 95%CI: 0.115-0.559, $p = 0.004$). Za razliku od GDF-15, BNP nije bio nezavisni prediktor ponovljene hospitalizacije zbog dekompenzacije HSI (HR = 1.86; 95%CI: 0.82-4.21, $p = 0.134$). Međutim, u multiplom Cox-ovom regresionom modelu nije bilo nezavisne udruženosti GDF-15 i ponovljene hospitalizacije unutar godinu dana, mada ona nije utvrđena ni za jednu ispitivanu kliničku i laboratorijsku varijablu.



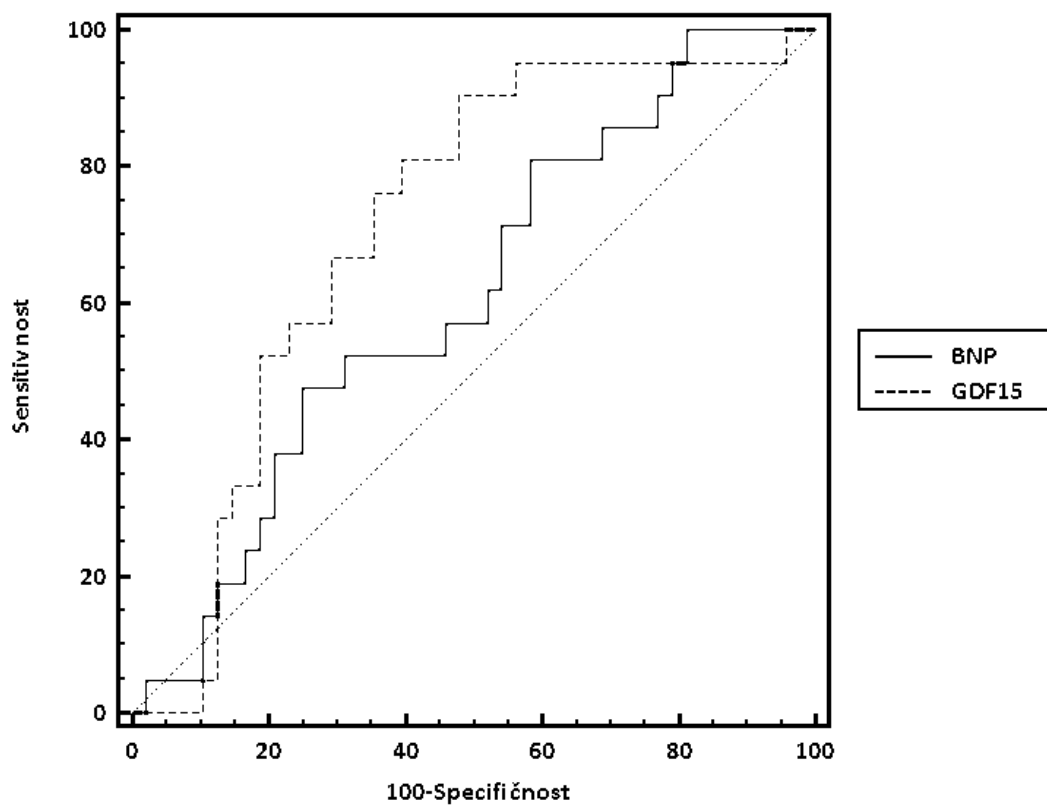
Grafikon 18. Kaplan-Meier-ova krivulja pokazuje razlike u riziku za rehospitalizaciju u periodu od jedne godine u zavisnosti od nivoa GDF-15 (ispod i iznad vrednosti medijane)

S obzirom da BNP pojedinačno nije pokazao predvidivost rizika kod pacijenata sa SI da ponovo budu primljeni u bolnicu zbog pogoršanja stanja, ni kombinacija BNP i GDF-15 prema graničnim vrednostima nije bila značajna za predikciju ove vrste (Grafikon 19).



Grafikon 19. Kaplan-Meier-ova krivulja za kombinaciju vrednosti GDF-15 i BNP u predviđanju ponovljene hospitalizacije zbog SI

Analiza mogućnosti predviđanja nove hospitalizacije zbog SI, pomoću ROC-krivulje za GDF-15 i BNP, pokazala je da je površina ispod ROC krivulje za prvu rehospitalizaciju za GDF-15 nivo (AUC = **0.71**, 95%CI: 0.58-0.84, $p=0.001$) bila veća, ali nedovoljno statistički značajna u poređenju sa onom za BNP (AUC = **0.61**, 95% CI: 0.46-0.75), što znači da nije pokazala pojedinačno bolju prediktornu vrednost u odnosu na samostalnu upotrebu vrednosti BNP (Grafikon 20). Najbolja granična vrednost GDF-15 preko koje se mogla predvideti ponovna hospitalizacije unutar godinu dana je bila 2637 ng/L (senzitivnost 90.5%, specifičnost 52%).



Grafikon 20. ROC krivulja za BNP i GDF-15 za predviđanje verovatnoće ponovljene hospitalizacije unutar godinu dana

5. DISKUSIJA

Kod većine pacijenata, srčana slabost je hronična bolest koja uključuje jednu ili više epizoda hospitalizacije. Uz to, SI je kompleksni sindrom, jer je u njenoj osnovi multifaktorijalna patofiziologija. Tako da poznati tradicionalni faktori rizika ne odlikavaju novootkrivene mehanizme u SI: inflamaciju, oksidativni stres, neurohumoralnu aktivaciju, miocitni stres, njihovu povredu i apoptozu, prekomernu ili neadekvatnu proliferaciju ekstracelularnog matriksa (20). Stratifikacija rizika koja je bazirana na konvencionalnim prediktorima je često netačna i dovodi do u nedovoljnog prepoznavanja visokorizičnih pacijenata. Poslednjih decenija mnogo studija je ispitivalo prognostičku vrednost raznih biomarkera (identifikovano njih oko 40 u SI), koji treba da poboljšaju prognozu pružajući nove podatke u odnosu na one informacija koju pruža klinika i rutinska laboratorija, a sve u cilju da se napravi neki “zlatni standard” protokola koji bi smanjio broj lažno pozitivnih i lažno negativnih dijagnoza SI i olakšao rad kliničarima.

Iako su BNP i NT-proBNP uveliko ušli u rutinsku kliničku praksu u dijagnozi i tretmanu pacijenata sa SI, nisu idealni. Koncentracija cirkulišućih NP je snažno pod uticajem godina, pola, telesne mase, adrenalne funkcije, a i nivo NP, posmatrajući izolovano, može neadekvatno da odlikava ozbiljnost SI u slučajevima SI sa očuvanom EF LK ili pri naglom nastanku edema pluća.

Populaciju koja je bila obuhvaćene našim ispitivanjem su činili bolesnici sa manifestnim pogoršanjem postojeće hronične SI, koje je dovelo do hospitalizacije. Prema aktuelnim preporukama za ASI i HSI, ovaj oblik predstavlja podgrupu ASI (2,4,54), koji čini najveći uzrok hospitalizacije bolesnika sa srčanom slabošću. Ovakvi pacijenti su teški za tretiranje, njihova smrtnost je i dalje visoka i ostaje izazov da se predvidi rizik za svakog pojedinačnog pacijenta. Sve više se prihvata razumevanje SI

kao multisistemske bolesti sa raširenom neurohumoralnom aktivacijom i promenama u ekspresiji receptora. Posledično, traga se i za “multimarker” strategijom, koja će olakšati postavljanje dijagnoze i popravljavanje prognoze SI.

Faktor rasta i diferencijacije-15 je aktuelni biomarker koji, kako ćemo pokazati, objedinjuje informacije kardijalnih i ekstrakardijalnih mehanizama bolesti, koji su povezani sa incidencom, progresijom i prognozom SI.

Mada je GDF-15 prvi put predstavljen kod pacijenata sa HSI 2007. g. (38), dugo nakon toga je ispitivan uglavnom u drugim kardivaskularnim stanjima, (41, 45,49,61) i to dominantno u oblasti KB, a ređe kod pacijente sa SI. I danas je nedovoljno veliki broj radova o GDF-15 u populaciji bolesnika sa SI, a naročito malo je bio ispitivan u oblasti akutne srčane insuficijencije. Zapravo, do sada su objavljene samo 2 studije koje su se bavile određivanjem GDF-15 kod osoba sa akutnom srčanom dekomenzacijom (62,63), pri čemu su obe objavljene u poslednjih 6 meseci. Od toga, tema rada iz „RELAX-AHF” studije (62) je *post-hoc* analiza nivoa GDF-15 i terapijski efekat serelaxina na njega, dok je za “RELAX-AHF2” najavljena njegovo prospektivno sagledavanje kod ove populacije bolesnika, tako da nema mnogo literarnih podataka na tu temu za poređenje sa našim rezultatima.

Otuda još veći značaj našeg ispitivanja koji je praktično prva prospektivna studija dizajnirana da istraži plazmatske nivoe GDF-15 u odnosu na dugotrajnu prognozu kod pacijenata sa iznenadnim manifestnim pogoršanjem HSI.

Iako su eksperimenti na životinjama otkrili obećavajuću zaštitnu ulogu GDF-15 od raznih vrsta ćelijskih oštećenja i stresova, ispitivanja na ljudima su nedvosmisleno pokazala da je povećana koncentracija GDF-15 u krvi udružena sa brojnim patološkim stanjima i prediktor je njihovog lošeg ishoda.

Velika epidemiološka studija sa starijom opštom populacijom je potvrdila da je povišen cirkulišući nivo GDF-15, između ostalog, udružen sa povećanim rizikom od nastanka SI kod naizgled zdravih osoba (“Framingham Heart Study” na 3,428 učesnika) (64). Rizik je bio najveći kod pacijenata koji su imali sva 3 ispitivana biomarkera (ST2, GDF-15 i hsTnI) u najvišem kvartilu, čak 6x više u odnosu na one sa najnižim vrednostima ovih parametara. Zaključak autora je bio da bi otkrivanje povišenih

plazmatskih nivoa GDF-15 kod ovih osoba, moglo podstaći upotrebu nekih farmakoloških intervencija koje bi sprečile početak SI kod najrizičnijih.

Novije studije su pokazale da su pacijenti, koji posle akutnog IM imaju povišene vrednosti GDF-15, na najvećem riziku da razviju neželjeno remodelovanje LK I SI (PROVE IT-TIMI 22 na preko 3000 pacijenata) (44). Veća rasprostranjenost tkivnog oštećenja tokom akutnog događaja nije mogla da objasni veću udruženost visokih vrednosti GDF-15 sa budućim nastankom SI (44,65).

Kod pacijenata sa već postojećom srčanom slabošću, viši nivo GDF-15 i njegov porast tokom vremena je udružen sa neželjenim ishodom.

Citokin GDF-15 se lako detektuje u krvi i njegova koncentracija varira sa godinama. Poznato je da je ekspresija GDF-15 povećana u mnogim patološkim uslovima, pod uticajem mnogih stresnih faktora i posledično nivo GDF-15 je povećan u brojnim bolestima (66-69). Pokazano je da skoro 2/3 pacijenata sa AKS (41), plućnom embolijom (66), kao i 80-85% pacijenata sa stabilnom HSI (63,70) imaju GDF-15 nivo iznad gornje granice normalnog ranga u zdravoj populaciji (1200 ng/L) (38). U poređenju sa tim, u našoj grupi pacijenata skoro svi su imali plazmatske vrednosti GDF-15 iznad 1200 ng/L (tačnije 98.3% pacijenata). Štaviše, zapazili smo značajno visoke nivoe GDF-15 u našoj grupi dekompenzovanih pacijenata (medijana 3481 [IQR: 2113–5090] ng/l). Vrednosti GDF-15 su bile značajno više nego u većini ranije objavljenih studija u populacijama sa drugim KVB (49,71-73), uključujući one sa stabilnom HSI (medijana GDF-15 je bila oko 1400-2700 ng/L) (74-76), i čak u odmaklim stadijumima SI (77,78). U studiji Foley-a i saradnika (77) ispitivani su pacijenti sa odmaklom SI (prosečno NYHA III) pre dobijanja resinhronizacione terapije sa prosečnim praćenjem od 3 godine. Povišene vrednosti GDF-15, naročito u kombinaciji sa povišenim vrednostima BNP, bile su snažan prediktor većeg mortaliteta (kardiovaskularnog i opšteg), kao i hospitalizacija zbog SI posle ugradnje “CRT” pejsmejкера. Zanimljivo je i da su vrednosti oba biomarkera bile više kod “non-responder”-a, a posle godinu dana su se manje menjale nego kod osoba koje su dobro reagovala na implantaciju “CRT” uređaja.

Slično visoki nivoi GDF-15 kao kod naših bolesnika su predstavljeni kod pacijenata sa HFpEF (3694 ng/L) (79), u Takotsubo kardiomiopatiji (3047 ng/l [IQR:

2256–7572]) (80), a takođe i kod pacijenta sa terminalnom SI, koji čekaju transplantaciju srca (81) i u “RELAX-AHF” studiji (oko 4000 ng/L) (62). Stiermaier i sar. (80) su pokazali da su pacijenti sa Takotsubo kardiomiopatijom imali dvostruko veće plazmatske vrednosti GDF-15 od pacijenata sa STEMI, ali su padale neuporedivo brže (unutar 24h), za razliku kod pacijenata sa STEMI, gde čak i rastu kao odraz dodatnog reperfuzionog oštećenja posle perkutane koronarne intervencije.

Verovatno najinteresantnija studija sa ovom tematikom (GDF-15 u SI) je studija Lok-a i saradnika (81) sa pacijentima u terminalnom stadijumu neishemijske dilatante kardiomiopatije pre ugradnje mehaničke pumpe (“LVAD”). Vrednosti GDF-15 su bile oko 8000 ng/l, sa velikim inter-individualnim razlikama pre implantacije (samo 4%, tj. jedna osoba je imala normalne vrednosti pri bazalnom merenju). Međutim, bez obzira na početne vrednosti GDF-15, već mesec dana posle ugradnje mehaničke pumpe (tj. posle mehaničkog rasterećenja), već 37% pacijenata je imalo značajan pad nivoa GDF-15, da bi posle 6 meseci taj broj bio povećan na 75%. Ipak, bazalne vrednosti nisu mogle da predvide ko će imati trajniju korist, tj. da oporavi pumpnu funkciju LK i izbegne transplantaciju srca. Nivo GDF-15 je korelirao sa bubrežnom funkcijom i težinom miokardne fibroze. Slična korelacija sa težinom plućne fibroze je dokazana u skorijoj studiji (52), te je bilo logično da se kod pacijenata sa mehaničkom potporom (LVAD) smanjivao nivo GDF-15 sa smanjivanjem stepena miokardne fibroze. Osim toga, ugradnja “LVAD” je bila u jakoj korelaciji sa popravljanjem markera disfunkcije ciljnih organa (bubrega, jetre), sugerišući da GDF-15 može biti značajan marker perfuzije organa (tj. sistemskog efekta srčane slabosti). Smanjen udarni volumen kod pacijenata sa terminalnim stadijumom SI dovodi do porasta oksidativnog stresa (27), posledično izazivajući povišen nivo GDF-15. Mehanička potpora obezbeđuju rasterećenje LK od volumena i pritiska i posledično vraća kompenzatorne odgovore preopterećenog srca, rezultujući u reverznom remodelovanju i konačno u redukciji vrednosti GDF-15. Paradoksalno, noviji dokazi sugerišu da GDF-15 može biti protektivan protiv kardijalnog oštećenja zbog svog anti-apoptoičkog efekta (12, 37) i anti-inflamatornog efekata (68).

Možda još intrigantniji nalaz ovih autora je bio da je zapažena jedva merljiva ekspresija GDF-15 mRNA i proteina u miokardu, sugerišući da kod ovih pacijenata (sa neishemijskom dilatantnom kardiomiopatijom) miokard nije glavni izvor GDF-15.

Zapravo se malo zna o produkcionim mestima GDF-15 kod pacijenata sa SI različite etiologije. U ranijim eksperimentima in vitro i u autopsijskom ljudskom materijalu najveća ekspresija GDF-15 je bila baš u infarktnom području (12). Na osnovu nalaza Lok-a i sar. (81) može se pretpostaviti da se GDF-15 možda stvara uglavnom u perifernom tkivu ovih pacijenata, te da zato smanjenje cirkulišućeg GDF-15 može da reflektuje periferne efekte rasterećenja LK, što je u suprotnosti sa BNP, koji odslikava kardijalne efekte "LVAD" potpore, kao što je rasterećenje komora i smanjena hipertorfija LK.

Prilikom tumačenja rezultata, uvek treba imati u vidu da GDF-15 nije kardiospecifični marker, nego opšti marker bolesti, tj. njene težine. Značajno visok nivo GDF-15 u našem uzorku pacijenata može se objasniti dobro poznatom činjenicom da je GDF-15 povezan sa težinom i progresijom SI, uključujući neurohumoralnu aktivaciju, inflamaciju, miocitnu smrt i renalnu disfunkciju. Manifestno pogoršanje hronične srčane insuficijencije predstavlja životno ugrožavajuće stanje, verovatno sa maksimalnom aktivacijom svih ovih mehanizama. Tako da se značajno visoke vrednosti GDF-15 naših bolesnika mogu smatrati posledicom aktivacije svih odbrambenih mehanizama organizma na biološki stres koji postaje sistemski. Možemo pretpostaviti da bi inflamacija (verovatno preko i u kombinaciji sa povišenim oksidativnim stresom) mogla da bude najvažnija komponenta od svih nabrojanih, s obzirom na zadnje nalaze Mueller-a i sar. iz 2015. g. gde su jako visoke vrednosti GDF-15 izmerene i kod pacijenata, kod kojih je SI bila kombinovana sa pneumonijom (8,3 puta više u poređenju sa kontrolom), a posebno u slučajevima sepsa gde su vrednosti išle do 27 puta više nego kod kontrola (82). Na molekularnom nivou, ekspresija GDF-15 je kontrolisana, izmedju ostalog, preko univerzalnog transkripcionog faktora, p53, koji odgovara na različite ćelijske stresne signale, kao što su hipoksija, ishemija, oksidativni stress, inflamacija ili akutna tkivna ozleda. Veruje se da plazmatska koncentracija GDF-15 reflektuje ove stresore i njihove ulogu u progresiji i prognozi bolesti. Ipak, receptori GDF-15 i njegovi nishodni signalni putevi još nisu poznati. Otkrivanje receptora će dozvoliti da se definišu ciljni organi GDF-15 u SI i da se opiše njihov odziv na hronično povišene vrednosti GDF-15. ZA sada, nivo GDF-15 se može interpretirati uglavnom kao integrativni signal ozbiljnosti bolesti u različitim patološkim stanjima.

U većini studija je pokazano da se, kod pacijenata sa SI, nivoi GDF-15 blago povećavaju vremenom i ovaj porast je uduržen sa pogoršanjem funkcionalnog statusa i neželjenim ishodima (61,74,75). U velikoj VAL-HeFT studiji (74) zapaženo je da su kod pacijenata sa hroničnom stabilnom SI tokom 12 meseci intra-individualne biološke varijacije GDF-15 bile manje u poređenju sa intra-individualnim biološkim varijacijama NP. Nakon 12 meseci je bio sličan nivo GDF-15 bez obzira da li su pacijenti tretirani valsartanom ili placebo. Suprotno tome, nivoi BNP su pokazali blagi porast u placebo grupi, a značajan pad u grupi sa valsartanom, ukazujući na različit odgovor GDF15 i BNP na blokadu angiotenzinskih receptora (74).

U suprotnosti s tim nalazima je najnovija studija sa ASI iz 2016. Godine (63), gde je vrednost GDF-15 posle 6 meseci polako opadala (prosečno za 137 ng/l) i to i u grupu sa HF_rEF, kao i u HF_pEF.

Dobro je poznato da cirkulišući nivo GDF-15 raste sa godinama, ali smo mi imali kontrolnu grupu subjekata sa sličnom starošću, a koja je imala značajno nižu vrednost medijane GDF-15 nego u grupi pacijenata (887.5 vs. 3184 ng/L), sugerišući da je GDF-15 ipak u prvom redu povezan sa patološkim procesima.

U našem uzorku pacijenata zapaženo je da nivoi GDF-15 korelišu sa kliničkim, biohemijskim i ehokardiografskim markerima ozbiljnije SI. Pacijenti koji su imali veće vrednosti GDF-15 na prijemu su bili stariji, sa većom učestalošću KV faktora rizika: DM, pušenje, HTA, pa i same prethodne koronarne bolesti (preležani IM ili revaskularizaciju miokarda). Uni- i multi-varijantnom regresionom analizom smo našli nezavisnu udurženost GDF-15 sa starošću, dijabetesom i bubrežnom slabošću, koja je takođe zapažena u različitim populacijama bolesnika: od pacijenata sa KB i bez SI (39,41,43), sa atrijalnom fibrilacijom (83), u opštoj populaciji (50), kao i kod pacijenata sa SI (62,63,70,74). Korelacija sa polom u našoj grupi nije bila značajna, a i podaci u dostupnoj literaturi su kontradiktorni (od značajne korelacije sa ženskim polom-(38,44), preko neutralne (63), pa do znatno više osoba muškog pola u grupama sa povišenim vrednostima GDF (72,79).

Literarni podaci za korelaciju sa ostalim faktorima rizika i ishemijskim uzrokom SI su takodje značajno šaroliki. U našoj populaciji, znatno veći broj pacijenata sa višim vrednostima GDF-15 (preko medijane) je imao dokaze prethodne ishemijske bolesti

srca. Trebalo bi napomenuti da je GDF-15 bio značajan za ishod i u studijama sa HSI, kojima nije dominatno doprinosila ishemijska srčana bolest. Npr. u VAL-HeFT studiji se udruženost činila jača kod pacijenata sa neishemijskom kardiomiopatijom, dok u manjoj studiji nije nađena razlika (70).

Za korelaciju GDF-15 sa godinama i DM delimično objašnjenje bi bio faktor p53, koji se se sve više predstavlja kao ključni transkripcioni faktor u KVB. Kod gojaznosti povišen oksidativni stress u masnom tkivu promovise aktivaciju p53, vodeći u povećanu produkciju proinflammatoryh citokina, insulinsku rezistenciju i DM (67,69). Protein supresor tumora, p53 takođe obezbeđuje i vezu između starenja i patologije povezane sa njom, uključujući aterosklerozu i SI (6,23). Kod već postojeće SI, p53 doprinosi progresiji bolesti inhibirajući angiogenezu u miokardu i stvarajući inflamaciju masnog tkiva i insulinsku rezistenciju. Značajno, godine, DM, ateroskleroza i SI se sve više pojavljuju kao glavne odrednice visokog nivoa GDF-15 kod osoba iz opšte populacije i pacijenata sa KVB.

Dokazano je da se GDF-15 (MIC-1), pod uticajem H₂O₂, ekspresuje u masnom tkivu (ljudi i miševa) i sekretuje iz adipocita (pa je definisan kao novi adipokin), te može da ima parakrinu ulogu u modulaciji funkcije masnog tkiva i količine telesne masti. Između ostalog, preko inhibicije apetita u hipotalamusu, GDF-15 dovodi i do kaheksije (najčešće udružene sa karcinomima, ali i nevezano za to) (16,84). U skladu sa tim zapaženo je da GDF-15 pozitivno koreliše sa nivoom adiponektina, a negativno sa BMI i količinom telesne masti kod (zdravih) ljudi (16,84) i kod dijabetičara (85). U našoj studiji, BMI je bio nešto niži kod bolesnika sa višim vrednostima GDF-15 i značajno je negativno korelirao sa vrednostima GDF-15 u univarijantnoj regresionoj analizi, što govori o njihovom značajnom međusobnom uticaju, ali ne i potpunog nezavisnosti vrednosti GDF-15 od njega (na osnovu rezultata multivarijantne regresije sa GDF-15 kao zavisnom varijablom). Ovo je delimično u skladu sa prethodnim radovima (63,85,86), a delimično u suprotnosti (85). Ipak, značajno je da GDF-15, kao novi adipokin, može biti potencijalni cilj za lečenje gojaznosti.

Cirkulišuća koncentracija GDF-15 je povećana u DM tip 2 i korelira sa glikemijom, glikoziliranim hemoglobinom (HbA1C) i CRP (85). Među našim pacijentima sa akutnom dekompenzacijom SI, nije bilo značajne razlike u nivoima

glikemije na prijemu, kao i u većini drugih radova, iako je i kod nas zapažena veća učestalost DM u prethodnoj istoriji bolesti. Štaviše, noviji radovi pokazuju da povišen nivo GDF-15 može biti novi prediktor nastanka DM, jer identifikuje pacijente sa poremećenom tolerancijom glukoze (67). S obzirom da je dokazano da nivo GDF-15 tesno korelira sa disfunkcijom i bolešću mitohondrija skeletnih mišića, a koja je prisutna u ranim fazama insulinske rezistencije, merenje GDF-15 može biti korisno za ranu detekciju pacijenata sa mitohondrijalnom disfunkcijom i rizikom za razvoj DM (67). Ovi podaci su u suprotnosti sa rezultatima “Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS)” studije (69), koja iznosi da se serumski nivoi GDF-15 ne razlikuju između nedijabetičara (kontrola) i onih sa poremećenom glikemijom našte. Iako je dokazano da ga luče adipociti, njegov glavni izvor kod metaboličkog sindroma nije definitivno poznat.

Zanimljivi su nalazi lipidnog statusa kod pacijenata sa povišenim vrednostima GDF-15. U opštoj populaciji u manjoj studiji Hong-a i sar. (67), kao i u velikim (“PIVUS”) (48) i (“Dallas Heart Study”) (86), GDF-15 je bio nezavisno udružen sa vrednostima triglicerida i nivoima HDL-c i LDL-c. (trigliceridi rastu sa porastom GDF-15, kao i HDL-c, ali vrednosti LDL-c opadaju). Nađeno je da lipoproteini bogati trigliceridima stimulišu ekspresiju GDF-15 u ljudskim glatkomišićnim ćelijama koronarnih arterija (48). Ovi podaci podržavaju vezu između GDF-15 i lipidnog metabolizma, ali se tačna uloga u ovom kontekstu ne zna. Zanimljivo je da su obe velike populacione studije: sa starijom (PIVUS) i mlađom populacijom, našle negativnu korelaciju sa LDL-c. U “Dallas Heart Study” je ta korelacija GDF-15 i LDL-c bila inverna uprkos povećanim kalcijumskom skorom na koronarnim arterijama i drugim povišenim KV faktorima rizika udruženim sa povišenim koncentracijom GDF-15. Ovi nalazi do sada nisu komentarisani. Kod naših pacijenata nije bilo statistički značajne razlike u podgrupama zavisno od nivoa GDF-15 u pojedinačnim lipidnim parametrima.

Što se tiče upotrebe najznačajnijih lekova u SI unutar mesec dana pre hospitalizacije, jedino se upotreba diuretika Henleove petlje značajno razlikovala, tj. bila veća kod bolesnika sa većom vrednošću GDF-15, najverovatnije zbog toga što su to bili bolesnici sa više komorbiditeta, pa i težim oblikom bolesti, što se može videti iz poređenja ostalih kliničkih i laboratorijskih parametara između ove 2 podgrupe.

Među našim pacijentima sa akutnim pogoršanjem SI, oni koji su imali povišene vrednosti GDF-15 iznad medijane su imali i značajno češće atrijalnu fibrilaciju. Osim toga atrijalna fibrilacija je tesno korelirala i delimično uticala na povišenje vrednosti GDF-15 u celoj grupi ispitanika. U ostale dve studije sa ASI je takođe postojala korelacija GDF-15 i AF (62,63).

Skorašnji podaci sugerišu da inflamacija i oksidativni stress igraju značajnu ulogu u atrijalnom remodelovanju i AF. Međutim, U “Framingham Heart Study” na preko 3200 ispitanika (87), posle korekcije za druge faktore rizika pokazalo se da dodatak novih biomarkera GDF-15, I ST₂ nije povećao verovatnoću predviđanja AF u opštoj populaciji u narednih 10 god. (nezavisno od poznatih faktora rizika, vrednosti BNP i CRP). Ipak, ima dokaza da koncentracije GDF-15 značajno rastu čak i kod paroksizmalne AF (88).

Wallentin i sar. su u velikoj ARISTOTLE (“Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation”) studiji (na preko 14 000 pacijenata na terapiji apiksabanom ili farinom), koja je imala za cilj procenu rizika kod pacijenata sa AF (83), pokazali da su vrednosti GDF-15 u AF veće nego kod zdravih subjekata i da je GDF-15 značajan faktor rizika za velika krvarenja, mortalitet i moždani udar u AF. Dvogodišnji prognostički značaj za velika krvarenja i smrt ostao je čak i posle korekcije za vrednosti NT-proBNP i hsTnI. Apiksaban je dosledno smajivao rizik za nastanak CVI, smrti i velikih krvarenja, bez obzira na nivo GDF-15. Razlog za povezanost sa povećanim krvarenjem je nepoznat. GDF-15 je povećan u ćelijskom stresu i ćelijskoj vulnerabilnosti, što može biti udruženo sa povećanim rizikom od krvarenja u različitim vrstama tkivnog oštećenja. Moguć je potencijalno i specifičan mehanizam jer GDF-15 ima inhibitorni efekat na trombocitnu aktivaciju posredovan preko sličnog mehanizma kojim se odvija GP IIb/IIIa inhibicija, rezultirajući u smanjenoj sposobnosti formiranja tromba (89).

U skladu sa rezultatima istraživanja u opštoj populaciji, kao i u KV patologiji, naši pacijenti sa povišenim vrednostima GDF-15 su imali značajno veće vrednosti serumskog kreatinina, tj. niže vrednosti glomerulske filtracije. (79,80), kao i jaku korelaciju vrednosti GDF-15 i bubrežne funkcije (38,63).

O eliminaciji GDF-15 putem bubrega se ne zna dovoljno, dok je na miševa potvrđen njegov klirens preko jetre. Viši nivo GDF-15 sa smanjenjem renalne funkcije sugeriraju da se GDF-15 otklanja iz cirkulacije bubrezima i/ili da se njegova sinteza povećava u bubrežnoj bolesti, kako je pokazano u životinjskim modelima, kao odgovor na metabolički stres (viđeno kod dijabetesne nefropatije) ili na renalnu ozledu (90).

Ho i sar. (91) su, uz TnT, ispitivali dva nova biomarkera KV stresa (GDF-15 i ST2), u "Framingham Offspring" populaciji, za predikciju razvoja hronične bubrežne bolesti (HBI). Ubedljiva udurženost je dokazana između koncentracije GDF-15 inastanka HBI ili rapidnog smanjenja bubrežne funkcije, dok su druga dva ispitivana biomarkera nije nadjena slična značajna povezanost. Osobe čije su koncentracije GDF-15 bile u najvišem kvartilu, su imale preko 5x veći rizik od razvoja HBI tokom 9-togodišnjeg praćenja u odnosu na ispitanike sa najnižim vrednostima GDF-15. Osim toga, skoro je pokazano u opštoj starijoj populaciji da je medijana GDF-15 vrednosti rasla za 11% tokom perioda od 5 godina i da su promene korelirale i sa bazičnom renalnom funkcijom, ali i sa promenom renalne funkcije tokom tog perioda (50). Stoga, ova zapažanja (50,91), nagoveštavaju složenu međuzavisnu ulogu između renalne funkcije i GDF-15 koncentracije, u kojoj nivo GDF-15 predviđa promene renalne funkcije, i obrnuto renalna funkcija predviđa promene vrednosti GDF-15. Osim toga, to nagoveštava da delovanje GDF-15 (preko odgovora inflamacije i oksidativnog stresa) može pomoći da se identifikuju individue na povišenom riziku za razvoj bubrežne slabosti u opštoj populaciji i za njenu progresiju kod već postojeće bubrežne bolesti (92) i tako može pomoći u određivanju ciljeva za preventivne i terapijske promene u budućnosti.

U našim rezultatima, u skladu sa prethodnim radovima, koji su se odnosili na ishemiju i HSI (6,65,93-95), plazmatski nivoi GDF-15 su pozitivno korelirali sa koncentracijom BNP, kao i sa markerima inflamacije, hsCRP i fibrinogenom, a takođe i sa markerom nekroze miocita (hsTnI). S obzirom da se smatra da su svi markeri različitih patoloških procesa, ispitivanje cirkulišućeg nivoa svih faktora zajedno i njihovog međusobnog odnosa u istom uzorku može obezbediti verovatan patofiziološki uvid u mehanizme koji su u osnovi razvoja SI.

U akutno dekompenzovanoj SI, povećan pritisak punjenja indukuje miokardno rastezanje i kao rezultat se oslobađaju NP iz kardiomiocita u plazmu. NP su ekstenzivno ispitivani u ASI i HSI i pokazano je da su značajni prediktori ishoda. S obzirom da je poznata njihova uloga u patofiziologiji SI i da su apsolutno prihvaćeni markeri u SI u dijagnostičke i prognostičke svrhe, nezaobilazni su deo u vođenju svakog pacijenta sa SI. Pri ispitivanju novih biomarkera se uvek vrši poređenje sa BNP ili NT-proBNP ili se ispituju njihove kombinacije dodatku NP, pa je izvesno da će još dugo biti nezamenjivi deo protokola.

U svim studijama sa GDF-15, pa i našoj, dobijena je jasna korelacija i nezavisna povezanost BNP i GDF-15. U literaturi postoji delimično odstupanje kad su pitanju različiti tipovi SI. Naime, dok su vrednosti TnT i NT-proBNP bile veće u HFrEF nego u HFpEF (103), dotle su ST2 i GDF-15 bili isto povišeni u obe podgrupe. Pa su autori zaključili da TnT i NT-proBNP reflektuju veći zidni stress i oštećenje miocita u HFrEF i sugerišu značajniju ulogu GDF-15 u sistemskoj inflamaciji u HFpEF.

Prilikom dekompenzacije SI dešava se povećan mikardni zidni stress i povišen pritisak na kraju dijastole u LK, što, u sadejstvu sa inflamacijom, dovodi do smanjenja miokardne perfuzije i posledične nekroze i apoptoze miocita. Kao rezultat ovog (subkliničkog) miokardnog oštećenja, može se osloboditi Tn u iz citozola kardiomiocita u cirkulaciju. Nađeno je da su vrednosti Tn značajan dodatni prognostički marker u srčanoj slabosti (4,7), nezavisno od prisustva KB ili tipa SI (HFrEF ili HFpEF).

Kod naših pacijenata najveća korelacija GDF-15 je nađena sa hsTnI (($r=0.68$, $p<0.001$), pri čemu je ostao i nezavisan uticaj hsTnI na nivo GDF-15 u multivarijantnoj regresionoj analizi (sa LnGDF-15 kao zavisnom varijablom).

C-reaktivni protein (CRP) se prepoznaje kao jedan od najboljih markera koji odlikava inflamaciju i ima ulogu u aktivaciji komplementarnog sistema. Nivoi CRP i hsCRP su povećani kod pacijenata sa SI i udruženi su sa mortalitetom i rehospitalizacijama (96). Progresija SI je barem delimično pod uticajem proinflamatornih citokina IL-6 i TNF-alfa, koji stimulišu oslobađanje CRP iz jetre. Međutim, CRP je manje pouzdan kao prediktor prognoze u tretmanu pacijenata sa SI, koji imaju sekundarnu infekciju, a mnogo više kod neinfektivnih pacijenata. Zato je

jedan od isključujućih kriterijuma naših bolesnika bio poznata akutna infekcija ili hronična inflamatorna bolest u trenutku prijema.

U studiji Brown-a i sar. prognostički značaj GDF-15 za nastanak KV bolesti je bio nezavisan od drugih faktora, pa i od CRP-a (34). Ovaj nalaz sugerira da GDF-15 i CRP mogu reprezentovati različite aspekte inflamatornog odgovora udurženog sa aterogenezom i moguće je da je svaki aktiviran u različito vreme tokom evolucije plaka. Rezultati studija su pokazali da je koncentracija CRP određena rano tokom života i ostaje stabilna tokom dužeg perioda. Suprotno od toga, GDF-15(MIC-1) proizvode samo aktivirani makrofagi, npr. aktivni makrofagi u aterosklerotskoj leziji.

Kod naših pacijenata GDF-15 je samo lako korelirao sa markerima zapaljenja: sa CRP ($r=0.30$) i fibrinogenom ($r=0.32$). U univarijantnoj regresionoj analizi CRP je bio jedan od značajnih kofaktora koji utiču na vrednost GDF-15 u cirkulaciji, ali koji ne može objasniti sva njegova svojstva.

Kod osoba sa AKS I SI uglavnom je nađena značajna povezanost GDF-15 sa CRP (38,48) što podržava povezanost GDF-15 i inflamacije, a što je u saglasnosti sa njegovom ekspresijom u aktiviranim makrofaga (13,47) i zapažanja povećanog cirkulišućeg nivoa GDF-15 kod hroničnih inflamatornih bolesti kao što je reumatoidni artritis (97).

Ipak, treba podvući da povezanost GDF-15 sa ispitivanim KV faktorima rizika, kao i kliničkim i biohemijskim indikatorima KV patologije kod naših pacijenata sa akutnom dekompenzacijom HSI, može samo delimično da objasni prilično visok nivo i njegove varijacije u ovom stanju (R^2 modela je bio 0.60). Stoga, ovo ukazuje da GDF-15 reprezentuje jedinstven patofiziološki put, što znači da jednim delom odslikava mehanizme koji se samo delimično preklapaju sa ostalim i obezbeđuje dodatne, nezavisne informacije.

Oksidativni stres (OS) nastaje iz neravnoteže između stopa stvaranja reaktivnih vrsta kiseonika (ROS) i stope njegovog uklanjanja. Poznato je da OS povećava verovatnoću nastanka ili pogoršanja srčane slabosti. OS u srcu može biti povećan kao odgovor na mehaničko rastezanje miokarda, neurohumoralnu aktivaciju (angiotensin II, alfa-adrenergički agonisti, ET-1), ili delovanje inflamatornih citokina (faktor tumorske

nekroze, IL-1) (98,99). Do sada je dokazana povećana ekspresija MIC-1, tj. GDF-15 pod dejstvom H₂O₂, (podstrekača oksidativnog stresa) u adipocitima (16), u epitelnim ćelijama pluća (100) i humanim makrofagima (12,47) i svuda se povećana produkcija GDF-15 smatra za odbrambenu reakciju protiv stresa. Time se objašnjava i njegoa povećana ekspresija u HFpEF, jer se HFpEF smatra sistemskom bolešću tesno povezanom sa endotelnom disfunkcijom, a koja pak nastaje stvaranjem oksidativnog stresa unutar zida krvnog suda. Stoga je GDF-15 važna karika koja povezuje oksidativni stres, inflamaciju i endotelnu disfunkciju. Treba podvući da je dokazano da je GDF-15 povezan samo sa endotel-zavisnom dilatacijom, a ne sa dilatacijom uopšte (48).

Kod bolesnika sa ishemijskom ili neishemijskom kardiomiopatijom registrovan je povišen nivo malondialdehida (MDA), koji je jedan od krajnjih produkata i istovremeno jedan od markera lipidne peroksidacije (LP). Naime, procena oksidativnog statusa *in vivo* se vrši posredno, detekcijom krajnjih produkata oksidacionih reakcija kao što je na primer LP. Ranije je dokazano da su vrednosti MDA kod bolesnika sa kardiomiopatijom bile obrnuto proporcionalne komorskoj funkciji (procenjeno preko nivoa minutnog volumena srca), a direktno proporcionalne težini srčanog popuštanja i redukciji funkcionalnog kapaciteta (101).

Oksidativnim oštećenjem proteina nastaju uznapredovali produkti oksidacije proteina- AOPP (“advanced oxidation protein products”) koji su produkt reakcije proteina krvne plazme sa hlornim oksidansima (hloramini ili hipohlorna kiselina). Dokazano je da je AOPP povišen kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom, dijabetes melitusom, aterosklerozom i kod HIV pozitivnih osoba.

Citokin GDF-15 se u literaturi smatra i naziva markerom oksidativnog stresa, međutim nema podataka o njegovoj korelaciji sa ostalim poznatim markerima oksidativnog stresa ni u jednoj humanoj patologiji, te nemamo podatke za komparaciju sa našim dobijenim rezultatima. Mada, pošto mu se dodeljuje ta funkcija markera OS, ne iznenađuju rezultati njegove korelacije sa vrednostima ispitivanih AOPP i MDA u palzmi naših bolesnika.

Od karakteristika na prijemu ispitivani su srčana frekvenca i vrednosti KP. Studije sa pacijentima sa AKS su pokazale da oni koji su na prijemu imali znake i

simptome akutne SI (plućna kongestija, hipotenzija, tahikardija), su imali više vrednosti GDF-15 za razliku od pacijenata koji su hemodinamski stabilni (40,42). Saglasno sa tim nalazima, i naši pacijenti sa SI koji su imali više nivoa GDF-15 u krvi su se prezentovali na prijemu sa značajno nižim vrednostima i sistolnog i dijastolnog KP, kao i sa višom srčanom frekvencom. U regresionoj analizi sa GDF-15, jedino su vrednosti dijastolnog KP imale značajnu međuzavisnost sa GDF-15.

Prosečna ejectiona frakcija leve komore (EF LK) naših bolesnika je bila 42% (IQR:31.75-47), sa statistički značajno nižom vrednošću u podgrupi pacijenata sa povišenim vrednostima GDF-15. U našem uzorku je bilo malo bolesnika sa HFpEF (22, tj. 20.56%) tako da nisu izdvajani u posebnu podgrupu. U literaturi se navodi da oko 50% pacijenata sa kliničkim sindromom srčane slabosti, ima normalnu EF leve komore, ali je iz kliničke prakse poznato da je ipak manji procenat takvih hospitalizovanih bolesnika sa ASI. Slični su i nalazi u dostupnoj literaturi. Npr. u "RELAX- HF" studiji prosečna EF LK bolesnika je bila slična (38%), a u najnovijoj studiji Chan-a i sar. 79.7% pacijenata se prezentovala sa HFrEF i samo 20.3% kao HFpEF (63).

Prethodne studije kod bolesnika sa AKS (41-44) i u starijih osoba iz opšte populacije (48) i u SI (62,77) su našle inverzan odnos između EF LK i cirkulišuće koncentracije GDF-15. Povećan nivo i prognostički značaj GDF-15 je dokazivan uglavnom u SI sa oštećenom sistolnom funkcijom. Tek u novije vreme, nekoliko grupa autora je proširilo saznanja o koncentraciji GDF-15 i u oblasti SI sa očuvanom EF LK (63,72, 79, 102-104). Stahrenberg i sar. (72) su u "DIAST-CHF" studiji primarne prevencije pokazali da su kod pacijenata sa HFpEF vrednosti GDF-15 značajno više u odnosu na kontrolnu grupu i sličnog nivoa kao kod HFrEF i da čak mogu poslužiti i kao nezavisan dijagnostički kriterijum za HFpEF, kao i NT-proBNP, a mnogo značajnije u kombinaciji sa njim. Relativno veća koncentracija cirkulišućeg GDF-15 koja je nađena u težoj HFpEF u poređenju sa pacijentima sa HFrEF (103) može ukazivati na veći sistemski inflamatorni odgovor u HFpEF, ili na veću ulogu nekardijalnih faktora u patofiziologiji HFpEF, dok je hSTnT bio veći kod pacijenata sa smanjenom EF LK. Ovo zajedno može ukazivati da HFrEF može primarno reflektovati stanje specifično za miokard, dok HFpEF više odslikavati sistemsko ili metaboličko stanje.

GDF-15 je osim u HSI udružen sa oštećenjem dijastolne funkcije i kod pacijenata sa hipertrofičnom kardiomiopatijom, što ukazuje da GDF-15 može uticati različite procese u kardijanom remodelovanju (104).

Povišen GDF-15 je u opštoj populaciji (72) i kod ekstremno gojaznih (105) korelirao, između ostalog, i sa nekoliko ehokardiografskih parametara sistolne i dijastolne funkcije (72). Upadljivo, među korelacijom sa eho parametrima dijastolne funkcije su bili oni sa povišenim indeks volumena leve prekomore (LAVI), indeks mase leve komore (LVMI), E/e' i e'/a' , ali u multivarijantnom linearnom modelu sa log (GDF-15) kao zavisnom varijablom, između ostalog, prisustvo HFrEF i HFpEF je bilo izdvojeno kao varijabla značajna za predikciju vrednosti GDF-15, dok ostali parametri (E/e' , LAVI, LVMI) nisu doprinosili značajnosti modela. Takođe je utvrđeno značajno povećanje nivoa GDF-15 sa porastom stepena dijastolne disfunkcije (DD). U našem slučaju, s obzirom da je veliki broj pacijenata imao AF, nije bilo lako moguće gradirati DD. Dok su ranije kod izolovane DD nađene značajno više vrednosti GDF-15 sa porastom odnosa E/e' (72), to se nije moglo zapaziti u našoj grupi bolesnika, bilo da su korišćeni za odnos medijalni, lateralni ili srednji e' , niti je korelisao sa pojedinačnim parametrima. Moguće objašnjenje za ovu razliku bi bila činjenica da su naši pacijenti bili sa značajno teškim kliničkim stanjem (akutnim manifestnim pogoršanjem SI) i već imali značajno više vrednosti GDF-15 u odnosu na ispitivanu opštu populaciju. Isto objašnjenje bi se moglo primeniti i za nedostatak statistički značajne korelacije GDF-15 sa pokazateljem hronično povišenog pritiska punjenja LK (LAVI).

U literature nema mnogo podataka o korelaciji nivoa GDF-15 sa parametrima "desnog srca". Kod naših pacijenata, dok GDF-15 nije značajno korelirao ni sa jednim ispitivanim parametrom levog srca, osim EF, nađena je značajna udruženost nivoa GDF-15 sa više parametara koji se odnose na strukturu DP i funkciju DK. Tako je nađeno da su oba dijametra DP (longitudinalni i transverzalni-iz 4C) značajno veći kod pacijenata sa višim nivoima GDF-15, kao i sistolni pritisak u desnoj komori (SPDK). Ovo se verovatno može tumačiti time da uvećanje i insuficijencija desnog srca kod pacijenata sa levostranom srčanom slabošću svakako znače veću ozbiljnost bolesti i odmakliji stadijum. Postavlja se pitanje da li su promene u plućnoj cirkulaciji koje su

svakako prisutne u određenom stepenu kod naših bolesnika odgovorne za veće vrednosti GDF-15 ili je on samo marker njihovih promena. Zna se da GDF-15 nije strogo specifičan za miocite, tako da se ne može interpretirati ekskluzivno da je zbog povećanog opterećenja DK ili njene disfunkcije, već se povećava mogućnost da se GDF-15 oslobađa iz perifernog tkiva izloženog venskoj kongestiji i/ili tkivnoj hipoksiji. Nickel i sar. (106) su kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) dokazali povećanu ekspresiju GDF-15 u plućima i to predominantno locirano u vaskularnim endotelnim ćelijama. Njihova pretpostavka je bila da je značajno povećanje GDF-15 odgovor na hipoksiju i povećan laminarni “shear” stres. Nije bilo razlike u zavisnosti od etiologije plućne hipertenzije (idiopatska ili kod odmaklih srčanih mana). Imajući ovo u vidu, mogli bismo pretpostaviti da je hipoksija, koja je u različitom stepenu uvek prisutna i kod pacijenata sa dekompenzovanom srčanom slabošću, bila jedan od razloga koji je doprinosa povećanom stvaranju GDF-15 naročito kod ovih pacijenata sa povišenim pritiskom u plućnoj cirkulaciji.

Cirkulišući nivoi GDF-15 su bili povećani i nezavisno povezani sa rizikom smrti i komplikacija i kod pacijenata sa idiopatskom PAH (61) ili sa plućnom embolijom (66) i pružali su dodatne informacije utvrđenim hemodinamskim i biohemijskim markerima uključujući NT pro-BNP. Kod pacijenata sa PTE vrednosti GDF-15 su bile čak i veće u odnosu na one sa idiopatskom PAH. Takođe značajna korelacija povišenih cirkulišućih nivoa GDF-15 (skoro dvostruko više) sa povišenim vrednostima plućnog arterijskog pritiska, zabeležena je i kod pacijenata sa operisanim srčanim manama u odnosu na one koji nisu imali povišene vrednosti plućnog pritiska (51). Autori su našli i korelaciju sa veličinom desne komore i dijametrima leve pretkomore, ali ne i sa njenom funkcijom određivanom pomoću “TAPSE” , kao ni sa E/e' I E/A. I kod bolesnika sa Takotsubo kardiomiopatijom nivo cirkulišućeg GDF-15 je bio daleko najveći kod podgrupe bolesnika sa biventrikularnim baloniranjem u odnosu na one sa samo uvećanom levom komorom, pa čak i na one pacijente sa STEMI. Iz naših i propratnih rezultata je jasno da zahvatanje desne komore patološkim procesom ima veze sa povišenjem vrednosti GDF-15, ali je tačan mehanizam za sada nepoznat.

S obzirom da GDF-15 odslikava čitavu lepezu stresnih faktora, nije iznenađujuće da njegovi plazmatski nivoi snažno predviđaju početak SI u opštoj populaciji (64), pa i da predviđaju loš ishod kod pacijenata sa već postojećom SI.

Praktično u svim do sada ispitivanim KV i nekardiovaskularnim bolestima GDF-15 je nedvosmisleno dokazao svoju nezavisnu predvidljivost smrtnog ishoda (od 6-to mesečnog do 11g). To što GDF-15 ostaje nezavisan prediktor mortaliteta kod svih ovih stanja ukazuje na značaj nekog ćelijskog procesa koji je u osnovi i koji se za sada može detektovati samo porastom nivoa GDF-15 u cirkulaciji.

Problem je sto nije dovoljno jasno na koji način on to radi, tj. da li samo ukazuje na predstojeći smrtni ishod ili mu doprinosi svojim medijatorskim svojstvima? Mehanizam delovanja GDF-15, naravno nije poznat jer su samo delimično poznati njegovi ćelijski izvori u različitim patološkim stanjima, kao i ushodni i nishodni signalni putevi prenosa informacija, dok su receptori još potpuno nepoznati.

Što se tiče predvidljivosti ostalih KV događaja, npr. ponovljenog IM u populaciji osoba posle AKS ili ponovljenih hospitalizacija kod SI, tu nije uvek dokazan kao potupno nezavisan prediktor.

U prvoj studiji sa GDF-15 kod ljudi, (iz "Women's Health Study") utvrđeno je da je koncentracija GDF-15 (tada znanog kao MIC-1) bila veća bazično kod žena koje su kasnije doživele KV događaj (IM, CVI ili smrt zbog KV uzroka) za 4 godine praćenja (34). Ovaj efekat je bio nezavisan od tradicionalnih KV faktora rizika i doprinosio je prognostičkom značaju CRP-a. Takođe je utvrđeno da nije bilo značajne udruženosti polomorfizma gena za MIC-1 sa vaskularnim događajima, niti sa koncentracijom MIC-1 u plazmi. Zato što je bilo poznato da je produkt aktivisanih makrofaga, smatralo se da koncentracija MIC-1 u serumu i plazmi može biti korisna u dijagnozi ateroskleroze i da MIC-1 može biti potencijalni novi cilj za prevenciju KVB. U skorijoj i mnogo većoj studiji ("Dallas Heart Study"-3219 osoba, starosti od 30-65g), je zaista i dokazana povezanost GDF-15 sa subkličnom koronarnom aterosklerozom i mortalitetom u opštoj populaciji i samim tim njegova potencijanu ulogu u stratifikaciji rizika u opštoj populaciji (86).

Nivo GDF-15 je takođe prediktor mortaliteta u čitavom spektru KB: od bola u grudima (95), preko stabilne angine pektoris (94), do AKS (39-45,107,108) i obećavajući novi biomarker za stratifikaciju rizika kod različitih vrsta bolesnika.

Izuzetak ne predstavlja ni SI. Naime, GDF-15 je prognostički marker smrtnog ishoda u različitim tipovima SI: kod slabosti LK (74) i akutnog ili hroničnog popuštanja desne komore (66), i to nezavisno od NYHA klase, EF LK i vrednosti NT-proBNP i od ishemijskog uzroka SI (74). Takođe istu prognostičku efikasnost je pokazao bez obzira da li se radi o HFrEF ili HFpEF (63,79). Naša studija pruža doprinos u tom smislu što je ovu funkciju efikasnog prognostičkog značaja GDF-15 dokazala i u grupi neselektovanih bolesnika sa manifestnim pogoršanjem HSI, te se mogu i u ovoj populaciji identifikovati bolesnici koji su na najvećem riziku od neželjenih ishoda. Kod naših pacijenata GDF-15 je bio tesno udružen sa rizikom od smrti, bilo kog uzroka, kako kratkoročnog (intra-hospitalnog), tako i dugoročnog tokom perioda od godinu dana. Naš primarni krajnji cilj praćenja je bio mortalitet bilo kog uzroka. Uzimajući u obzir da većina pacijenata sa SI umre od KV komplikacija, i činjenicu da se tačan uzrok smrti može teško tačno odrediti bez autopsije, procenili smo da je naša grupa suviše mala za smislenu analizu uzroka smrti (odvajanje kardijalnog od nekardijalnog). Samo neke velike populacione studije opšte prevencije su izdvajale njegovu predvidljivost posebno za KV mortalitet (44,49) i dokazale povezanost sa tim kao i sveukupnim mortalitetom.

Uprkos značajnom poboljšanju u medikamentnoj terapiji i tehnološkom napretku kardijalne mehaničke podrške u tretiranju pacijenata sa oslabljenim srcem, srednja očekivana dužina života pacijenata sa SI od trenutka postavljanje dijagnoze je i dalje oko 5 godina.

Sveukupni, intra-hospitalni (IH) mortalitet u ASI iz multicentričnih, randomizovanih studija (7,109) iznosio je oko 6% i nije se razlikovao između de novo nastale i pogoršanja HSI. Intra-hospitalna smrtnost u našoj grupi iznosila je 6.5%, ali trebalo bi imati u vidu da su isključeni pacijenti koji nisu mogli biti kompletno sagledani unutar 12 h (ehokardiograski ili laboratorijski), a koji bi doprinosili većoj ukupnoj stopi smrtnosti primljenih bolesnika. Što se tiče vrednosti GDF-15 i IH mortaliteta, do sada nema podataka u literaturi. U našem uzorku pacijenata je utvrđeno je da su oni koji su umrli intra-hospitalno imali značajno više nivoa GDF-15 (preko 5000 ng/l), u poređenju sa preostalim pacijentima.

Dok je poznato da su, između ostalog, starije godine prediktor lošeg IH ishoda (109), naizgled paradoksalno, naši pacijenti sa ranim lošim ishodom su u proseku bili

mlađi (63 (59.75-67) godine) u odnosu na pacijente koji su preživeli hospitalizaciju (70(60-74) godina), ali bez statističke značajnosti.

Širom sveta, 17-45% pacijenata primljenih u bonicu zbog SI, umre tokom prve godine (1,110). Tokom jednogodišnjeg praćenja od inicijalne hospitalizacije, u našoj studiji umrlo je 37 pacijenata (34,58%). Naši pacijenti koji su umrli tokom jednogodišnjeg perioda (uključujući intrahospitalni mortalitet) imali su značajno više vrednosti plazmatske koncentracije GDF-15 u odnosu na preživjele. Sličan odnos je psotojao i u “RELAX-AHF” studiji (46), gde je stopa šestomesečnog mortaliteta bila 3 puta veća u trećem tercilu (GDF-15>5329 ng/L) nego u prvom tercilu GDF-15 (GDF-15<3119 ng/L).

Ponavljana merenja GDF-15 u prethodnim studijama pokazala su da su njegovi plazmatski nivoi stabilni tokom 72 sata od prijema i da imaju istu prediktivna vrednost (41). U najnovijoj studiji Chan-a i sar. je pokazano da koncentracija GDF-15 opada sa vremenom (unutar 6 meseci) i da u stvari promena vrednosti GDF-15 tokom vremena ima veću prediktivnu vrednosti u odnosu na bazalno merenje (63). Štaviše, pacijenti koji su imali povećanje za preko 20% su bili na posebno velikom riziku, sa suprotnim trendom viđenim kod pacijenata sa smanjenjem nivoa GDF-15 u odnosu na bazalne vrednosti za više od 20%. Prognostički efekat povećanja za više od 20% je bio jači od sličnog povećanja nivoa NT-proBNP. Velika “RELAX-AHF” studija (sa *post-hoc* analizom vrednosti GDF-15) je jedina pokazala da bazalno merene vrednosti GDF-15 na prijemu nemaju prediktivnu vrednost, već samo ponavljane 2. i naročito 14. dana. Ipak, vrednost naše studije nije manja s obzirom da je prvi put prospektivno ispitivana prognostička vrednost GDF-15 kod pacijenata sa akutnom dekompenzacijom srčane slabosti. Imajući u vidu hitnost i ozbiljnost stanja kakvo je akutna dekompenzacija SI, procena rizika bi trebalo da bude urađena što je pre moguće.

Analiza ROC i Kaplan-Meier-ovih krivulja je pokazala da je GDF-15 jak indikator neželjenog ishoda, kao već prepoznati BNP (111,112) i da nosi nezavisni prognostički značaj. Analiza ROC krivulja je potvrdila vrednost GDF-15 oko 3022 ng/l kao optimalnu koncentraciju za predviđanje 1-godišnjeg mortaliteta kod naših pacijenata, a vrednost 2637 ng/L za predviđanje rehospitalizacije.

Dodatni doprinos našeg rada je i nalaz da kombinovanje dva biomarkera (GDF-15 i BNP) dozvoljava identifikaciju podgrupe pacijenata sa ekstremno lošom prognozom. Naime, Kaplan-Meir-ovom analizom dobijeno je da su daleko najveću smrtnost imale osobe koje su istovremeno imale povišene vrednosti oba markera iznad njihovih vrednosti medijana. Zbog svog povećanog rizika, ovim pacijentima bi možda kasnije bile potrebne češće kontrole i moguće neka vrsta agresivnijeg tretmana.

U skladu sa prethodnim rezultatima (62,63,108,113-115) našli smo da je, i u našem uzorku pacijenata sa manifestnim pogoršanjem hronične srčane slabosti, cirkulišući nivo GDF-15 udružen sa neželjnim ishodom nezavisno od kliničkih varijabli i ustanovljenih biohemijskih faktora rizika. Naime, u multivarijantnoj analizi, čak i posle prilagođavanja za poznate prediktivne faktore, cirkulišući nivo GDF-15 je ostao nezavisni prediktor smrti, zajedno sa EF, ukazujući da GDF-15 nosi jedinstveni prognostički značaj.

Srčana slabost je vodeći uzrok hospitalizacija kod osoba preko 65 god u SAD sa skoro 33% rehospitalizacija unutar 90 dana od otpusta (7,116). Tradicionalno, i rehospitalizacija i mortalitet se smatraju jednako važnim kliničkim ciljnim događajima za procenu terapijskog efekta kod pacijenata sa SI. Imajući u vidu da oko 1 od 10 pacijenta umre unutar mesec dana od hospitalizacije i 1 od 5 pacijenata umre za 6 meeseci, sa mortalitetom koji dostiže 30% za 1 godinu, čini se da ne može da se utvrdi realna korelacije između kratkotrajno rehospitalizacije i mortaliteta (117). U našem uzorku pacijenata jednogodišnja stopa ponovnog prijema u bolnicu zbog pogoršanja znakova i simptoma SI je bila 31%, niža nego u dostupnoj literature (117). Pretpostavljamo da su neki od razloga za to: način organizacije sistema naše službe medicinske pomoći i nege i što je važnije posledica veće smrtnosti koja je zapažena među našim bolesnicima u tom periodu. Broj rehospitalizacija je bio značajno viši u grupi bolesnika sa višim vrednostima GDF-15. Takođe, u analizi Kaplan-Meier-ove krive i ROC krivulje dokazano je da je GDF-15 nezavisni prediktor i rehospitalizacija kod bolesnika sa akutnom dekompenzacijom HSI. Podaci u literature su slični: u "RELAX-AHF" je veća 6-to mesečna stopa hospitalizacije zbog SI/bubrežne slabosti, a u studiji Chan i sar. je GDF-15 jasno predviđao rehospitalizaciju i "composit endpoint" tokom 2 godine praćenja (63).

S ozirom da kod naših pacijenata BNP nije bio adekvatan da predvidi pogoršanje bolesti, tj rehospitalizaciju, GDF-15 može pomoći za stratifikaciju rizika kod ovih pacijenata. Ovo može biti objašnjeno činjenicom da BNP ekskluzivno reflektuje miokarni zidni stres, dok GDF-15 obezbeđuje dodatne prognostičke informacije zbog njegovog učešća u kardijlnim i, još bitnije, u ekstrakardijanim putevima delovanja. Posledično, da bi se modifikovao rizik ovakvih pacijenata sa akutnom dekompenzacijom hronične SI mogla bi se primeniti agresivnija terapija.

Očigledno je da GDF-15 širi naše horizonte u lepezi KV patologije. Iako nije kardiospecifičan, on postaje sve značajniji biomarker zbog odslikavanja generalizovanih mehanizama, koji su povezani sa SI, mada tek treba da se rasvetli kompletna uloga GDF-15 i u ASI i HSI. Perspektiva GDF-15 je naučna (akademska) i klinička.

Neki od budućih naučnih i kliničkih ciljeva biće:

1. Upoznavanje njegove uloge u patofiziologiji bolesti (otkrivanjem njegovih receptora i nishodnih signalnih puteva). Upoznavanje njegovih receptora, će pomoći otkrivanju novih ciljnih organa u SI i otkrivanju njihove reaktivnosti na hronično povišen GDF-15.
2. Određivanje referentnih vrednosti GDF-15 u plazmi prema godinama i polu za zdravu populaciju. Ove referentne vrednosti će olakšati uporedne studije. (Na posebnu potrebu za tim ukazuje da se skoro sva današnja istraživanja zasnivaju na ponuđenim referentnim vrednostima postavljenim u uzorku od oko 400 starijih osoba) (38).
3. Eventulana upotreba u „multimarker“ strategiji koja bi bila superironija za procenu rizika pacijenata. Na osnovu bolje procene rizika mogao bi se poboljšati tretman bolesnika; npr. uključivnje u programe za edukaciju i praćenje bolesnika, razmatranje savremene terapije SI, kao što je transplantacija srca, mehanička potpora i/ili palijativna nega.
4. Iz terapijske perspektive, određivanje specifične terapije (anti-GDF-15) koja bi bila korisna kod pacijenata sa povećanim nivoima GDF-15. Zbog različitih mehanizama delovanja koje odslikava GDF-15, terapija specifična za ovaj citokin

bi se mogla razlikovati od intervencija koje se koriste za smanjenje rizika koje nose drugi markeri, npr. BNP.

5. Korišćenje GDF-15 za praćenje odgovora na specifičnu terapiju SI.

Do danas je samo za mali broj terapijskih metoda dokazano da može da utiče na smanjenje plazmatske koncentracije GDF-15. Invazivna strategija kod visokorizičnih NSTEMI bolesnika (određenih prema vrednostima GDF-15) imala je minimalni efekat na nivo GDF-15 (45), dok se upotreba statina i blokatora AT II receptora nije pokazale korisnim u ispitivanim populacija (44,74).

Efikasni u smanjenju nivoa GDF-15 u SI bili su samo primena Serelaxin-a od medikamentne terapije (62) i ugradnja mehaničke pumpe (LVAD) (81), koja je dokazala da je čak i veliki porast nivoa GDF-15 u izvesnom stepenu reverzibilan i da se nivo GDF-15 može smanjivati kao odgovor na potencijalne životno spašavajuće terapijske intervencije.

Dakle, GDF-15 je već uveliko na svom putu, a koliko će mu trebati do cilja, pokazaće nauka i vreme.

6. ZAKLJUČCI

1. Kod pacijenata sa akutnom dekomenzacijom hronične SI, na prijemu u bolnicu, prisutne su značajno veće koncentracije citokina GDF-15 u krvi, u odnosu na zdravu populaciju.
2. U našoj grupi bolesnika hospitalizovanih zbog SI nađene su prilično visoke plazmatske koncentracije GDF-15 na prijemu. Oko 90% bolesnika je imalo nivo GDF-15 u krvi iznad ranije utvrđene gornje granice za normalnu populaciju (>1800 ng/L). Objašnjenje za to bi moglo biti da manifestno pogoršanje hronične srčane insuficijencije predstavlja životno ugrožavajuće stanje, verovatno sa maksimalnom aktivacijom svih kompenzatornih mehanizama. Tako da se značajno visoke vrednosti GDF-15 naših bolesnika mogu smatrati posledicom aktivacije svih odbrambenih mehanizama organizma na kardijalni i sistemski biološki stres.
3. Vrednosti GDF-15 kod naših bolesnika se nisu značajno razlikovao u odnosu na pol.
4. Viši nivoi GDF-15 plazmatskih koncentracija zapaženi su kod starijih bolesnika, u odnosu na mlađe, ali poređenjem sa grupom zdravih ispitanika koji su bili sličnih godina, zaključeno je da taj viši nivo prvestveno reflektuje težinu bolesti, tj. povezan je sa patološkim procesom, a ne u prvom redu sa starošću ispitanika.
5. Pacijenti sa višim nivoima GDF-15 su češće bolovali od hipertenzije, dijabetes melitusa i češće bili pušači. Takođe, povišena koncentracija GDF-15 u našoj grupi bolesnika je bila pozitivno udružena sa ishemijskom etiologijom SI, višom incidencom AF i višim nivoima markera miokardnog zidnog stresa, nekroze i inflamacije, predstavljeno nivoima BNP, hsTnI, hsCRP i fibrinogena.

6. Ovi bolesnici su na prijemu imali značajno niže vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, tj. bili hemodinamski nestabilniji.
7. Nivo GDF-15 je inverzno bio povezan sa globalnom ventrikularnom sistolnom funkcijom, bubrežnom funkcijom i nivoima hemoglobina.
8. Troponin, BNP i dijastolni krvni pritisak na prijemu su bili značajno nezavisno povezani sa nivoom GDF-15.
9. Pacijenti koji su umrli intrahospitalno imali su viši nivo GDF-15 u poređenju sa preostalim pacijentima.
10. Pacijenti koji su imali na prijemu plazmatske koncentracije GDF-15 veće od medijane su imali trostruko veću stopu jednogodišnjeg mortaliteta u odnosu na bolesnike sa nivoima GDF-15 ispod medijane.
11. Univarijantna Cox proporcionalna analiza rizika pokazala je da su odmakle godine, ishemijska etiologija SI, redukovana ejakciona frakcija LK, povišeni nivoi GDF-15, BNP, hsTnI, hsCRP i fibrinogen, kao i niži klirens kreatinina bili udruženi sa povećanim rizikom od smrti tokom jednogodišnjeg praćenja. U multivarijantnoj analizi jedini nezavisni prediktori lošeg ishoda su bili EF i nivo GDF-15.
12. Što se tiče rehospitalizacije zbog SI, pacijenti sa vrednostima GDF-15 preko medijane su bili na 2.5 puta većem riziku od onih sa GDF-15 ispod medijane.
13. GDF-15 ima dobru prediktornu vrednosti za jednogodišnje događaje (jednogodišnji mortalitet i rehospitalizaciju) kod pacijenata sa akutnom dekompenzacijom hronične SI nezavisno od klasičnih faktora rizika i od do sada poznatih prognostičkih laboratorijskih biomarkera.
14. Nivo GDF-15 dodaje značajne informacije dobro poznatom prognostičkom faktoru, BNP, olakšavajući ranu detekciju pacijenata koji su na najvećem riziku od neželjenih događaja. Pacijenti sa najvišim nivoima GDF-15 i BNP su imali najgoru prognozu tokom jednogodišnjeg praćenja. Suprotno, nisu nađene statistički značajne razlike tokom slične analize za kombinaciju BNP i GDF-15 u odnosu na ponovljenu hospitalizaciju zbog pogoršanja srčane insuficijencije.

15. Iz svega navedenog, možemo zaključiti da je merenje vrednosti GDF-15 u krvi na prijemu pacijenata sa akutnom dekompenzacijom hronične SI, koristan za bolju stratifikaciju rizika ovakvih pacijenata, te da bi se još u ranom periodu mogli izdvojiti visokorizični bolesnici koji bi mogli imati najveću korist od rano primenjenog agresivnijeg tretmana i kojima su potrebne češće kontrole kako bi se poboljšalo njihovo preživljavanje i kvalitet života.

LITERATURA

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Covic MR, Force T, Hu S, et al. Heart failure. Preventing disease and death worldwide. Dostupno na: http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/HFA/WHFA-whitepaper-15-May-14.pdf.
2. McMurray V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
3. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour, Francis DP. The annual economic burden of heart failure. *Int J Cardiol* 2014;171:368-376.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:e240–e327.
5. Lala RI, Puschita M, Darabantiu D, Pilat L. Galectin-3 in heart failure pathology-“another brick in the wall”? *Acta cardiol* 2015;70:323-331.
6. Wollert K, Kempf T. Growth differentiation factor 15 in heart failure: An update. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9:337-345.
7. Greenberg B, Kahn AM. Clinical assessment of heart failure. In: Braunwald’s Heart Disease. 9th ed. Bonow RO, Mann D, Zipes D, Libby P (ed). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012, p. 505-516.

8. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005;365:1877–1889.
9. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115:949-952.
10. Dinarello CA. Historical Review of Cytokines. *Eur J Immunol* 2007;37: S34–S45.
11. Ago T, Sadoshima J. GDF15, a cardioprotective TGF- β superfamily protein. *Circ Res* 2006;98:294-297.
12. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 2006;98:351–360.
13. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, 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.
14. Hsiao EC, Koniaris LG, Zimmers-Koniaris T, Sebald SM, Huynh TV, Lee SJ. Characterization of growth-differentiation factor 15, a transforming growth factor beta superfamily member induced following liver injury. *Mol Cell Biol* 2000;20:3742–3751.
15. Bottner M, Suter-Crazzolara C, Schober A, Unsicker K. Expression of a novel member of the TGF-beta superfamily, growth/differentiation factor-15/macrophage-inhibiting cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in adult rat tissues. *Cell Tissue Res* 1999;297:103–110.
16. 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;150:1688–1696.
17. Moore AG, Brown DA, Fairlie WD, Bauskin AR, Brown PK, Munier ML, et al. The transforming growth factor-ss superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4781-4788.

18. Lawton LN, Bonaldo MF, Jelenc PC, Qiu L, Baumes SA, Marcelino RA, et al. Identification of a novel member of the TGF-superfamily highly expressed in human placenta. *Gene* 1997;203:17–26.
19. Breit SN, Johnen H, Cook AD, Tsai VW, Mohammad MG, Kuffner T et al. The TGF-beta superfamily cytokine, MIC-1/GDF15: a pleiotropic cytokine with roles in inflammation, cancer and metabolism. *Growth Factors* 2011;29:187-195.
20. Taddei S and Virdis A. Growth differentiation factor-15 and cardiovascular dysfunction and disease: malefactor or innocent bystander? *Eur Heart J* 2010;31:1168-1171.
21. Li PX, Wong J, Ayed A, Ngo D, Brade AM, Arrowsmith C, et al. Placental transforming growth factor-beta is a downstream mediator of the growth arrest and apoptotic response of tumor cells to DNA damage and p53 overexpression. *J Biol Chem* 2000;275:20127–20135.
22. Wang X, Baek SJ, Eling TE. The Diverse Roles of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Activated Gene (NAG-1/GDF15) in Cancer. *Biochem Pharmacol* 2013;85:597–606.
23. Yang H, Filipovic Z, Brown D, Breit SN, Vassilev LT. Macrophage inhibitory cytokine-1: a novel biomarker for p53 pathway activation. *Mol Cancer Ther* 2003;2:1023-1029.
24. Kim KS, Baek SJ, Flake GP, Loftin CD, Calvo BF, Eling TE. Expression and regulation of nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene (NAG-1) in human and mouse tissue. *Gastroenterology* 2002;122:1388–1398.
25. Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, Brown DA, Bauskin AR, Klevitsky R, et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circ Res* 2006;98:342–350.
26. Rogathi A, de Lemos JA. The report card on growth differentiation factor 15: consistent marks but not yet ready for promotion. *Cir Cardiovasc Genet* 2009;2:209-211.
27. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, heart failure. *J Clin Invest* 2005; 115:500–508.

28. Fairlie WD, Moore AG, Bauskin AR, Russell PK, Zhang HP, Breit SN. MIC-1 is a novel TGF-beta superfamily cytokine associated with macrophage activation. *J Leukoc Biol* 1999;65:2–5.
29. Mimeault M, Batra SK. Divergent molecular mechanisms underlying the pleiotropic functions of macrophage inhibitory cytokine-1 in cancer. *J Cell Physiol* 2010; 224:626–635.
30. Bonaterra GA, Zueugel S, Thogersen 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:e002550.
31. Xu X, Li Z, Gao W. Growth differentiation factor 15 in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Biomarkers* 2011;16(6):466–475.
32. Frank D, Kuhn C, Brors B, Hanselmann C, Ludde M, Katus HA, et al. Gene expression pattern in biomechanically stretched cardiomyocytes: evidence for a stretch-specific gene program. *Hypertension* 2008;51:309–318.
33. Huntgeburth M, Tiemann K, Shahverdyan R, Schlueter K-D, Schreckenberger R, Gross M-L, et al. Transforming growth factor β (1) oppositely regulates the hypertrophic and contractile response to adrenergic stimulation in the heart. *PLoS ONE* 2011;6:e26628.
34. 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;359:2159–2163.
35. Schober A, Bottner M, Strelau J, Kinscherf R, Bonaterra GA, Barth M, et al. Expression of growth differentiation factor-15/ macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/ MIC-1) in the perinatal, adult, and injured rat brain. *J Comp Neurol* 2001;439:32–45.
36. Paralkar VM, Vail AL, Grasser WA, Brown TA, Xu H, Vukicevic S, et al. Cloning and characterization of a novel member of the transforming growth factor-beta/bone morphogenetic protein family. *J Biol Chem* 1998;273:13760–13767.

37. Heger J, Schiegnitz E, Waldthausen von D, Anwar MM, Piper HM, Euler G. Growth differentiation factor 15 acts anti-apoptotic and pro-hypertrophic in adult cardiomyocytes. *J Cell Physiol* 2010;224:120–126.
38. 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;53:284–291.
39. 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;116:1540–1548.
40. Kempf T, Bjorklund 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;28:2858–2865.
41. 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;115:962–971.
42. Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire IB, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009;30:1057–1065.
43. 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;116:1540–1548.
44. 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 Tromb Vasc Biol* 2011;31:203-210.
45. Eggers KM, Kempf T, Lagerqvist B, Lindhal B, Olofsson S, Jantzen F, et al. Growth-differentiation factor-15 for long-term risk prediction in patients

- stabilized after an episode of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome. *Circ Cardiovascular Genet* 2010;3:88-96.
46. Kempf T, Sinning J, Quint A, Bickel C, Sinning C, Wild P, 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.
 47. Schlittenhardt D, Schober A, Strelau J, Bonaterra GA, Schmiedt W, Unsicker K, 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.
 48. Lindt L, Wallentin L, Kempf T, Tapken H, Quint A, Lindahl B, et al. Growth differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *Eur Heart J* 2009;30:2346–2353.
 49. Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. 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.
 50. Eggers KM, Kempf T, Wallentin L, Wollert KC, Lind L. Change in Growth Differentiation Factor 15 Concentrations over Time Independently Predicts Mortality in Community-Dwelling Elderly Individuals. *Clin Chem* 2013;59:1091-1098.
 51. Eindhoven JA, van den Bosch AE, Oemrawsingh RM, Baggen VJ, Kardys I, Cuypers JA, et al. Release of growth-differentiation factor 15 and associations with cardiac function in adult patients with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2016;202:246–251.
 52. Meadows CA, Risbano MG, Zhang L, Geraci MW, Tudor RM, Collier DH, Bull TM. Increased expression of growth differentiation factor-15 in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:994-1002.

53. Guenancia C, Kahli A, Laurent G, Hachet O, Malapert G, Grosjean S, et al. Pre-operative growth differentiation factor 15 as a novel biomarker of acute kidney injury after cardiac bypass surgery. *Int J Cardiol* 2015;197:66–71.
54. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur Heart J* 2015;36: 1958–1966. *Eur J Heart Fail* 2015;17: 544–558.
55. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kid Int* 1996;49:1304-5
56. Andreeva LI, Kozhemyakin LA, Kishun AA. A modification of thiobarbituric test for measuring lipid peroxidation product. *Labor Delo* 1988;11:41-3.
57. Smilde TDJ, van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL. Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Circulation* 2006;114:1572-1580.
58. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108.
59. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiography* 2009; 10:165–193.
60. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-845.

61. Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, et al. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:534–541.
62. Cotter G, Voors AA, Prescott M, 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;17:1133-1143.
63. Chan MMY, Santhanakrishnan R, Chong JPC, Chen Z, Tai BC, Liew OW, et al. Growth differentiation factor15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction . *Eur J Heart Fail* 2016;18:81–88.
64. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, Coglianese E, McCabe EL, Cheng S, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2012;126:1596-1604.
65. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P. Relation of growth-differentiation factor 15 to left ventricular remodeling in ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;108:955–958.
66. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, et al. Growth-differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;28:14-17.
67. Jun Hwa Hong, Hyo Kyun Chung, Hye Yoon Park, et al. GDF15 Is a Novel Biomarker for Impaired Fasting Glucose. *Diabetes Metab J* 2014;38:472-479.
68. Kempf T, Zarbock A, Widera 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;17:581–588.
69. Kempf T, Guba-Quint A, Torgerson J, Magnone MC, Haefliger C, Bobadilla M, 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.
70. Kempf T, von Haehling S, Peter T, Allhoff T, Cicoira M, Doehner W, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1054–1060.

71. Damman P, Kempf T, Windhausen F, van Straalen JP, Guba-Quint A, Fischer J, 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.
72. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskamper A, Dungan HD, Luers C, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur Heart J* 2010;12:1309-1316.
73. Lajer M, Jorsal A, Tarnow L, Parving H-H, Rossing P. Plasma growth differentiation factor-15 independently predicts all-cause and cardiovascular mortality as well as deterioration of kidney function in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care* 2010;33:1567–1572.
74. 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;122:1387-1395.
75. Apostolovic S, Stanojević D, Janković-Tomašević R, Pavlovic M, Tomasevic M, Loncar G, et al. Growth differentiation factor 15 during optimization of beta blocker therapy in chronic heart failure. CIBIS ELD study. *Eur J Heart Fail* 2012;11:Suppl S1:S45.
76. Cheng S, Vasani RS. Advances in the epidemiology of heart failure and left ventricular remodeling. *Circulation* 2011;124:e516-e519.
77. Foley PW, Stegemann B, Ng K, Ramachandran S, Proudler A, Frenneaux MP, et al. Growth differentiation factor-15 predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2009;30:2749–2757.
78. Lok DJ, Klip IJT, Lok SI, Badings E, de la Porte PW, Badings E, et al. Incremental prognostic power of novel biomarkers (Growth-Differentiation Factor-15, high-sensitivity C-reactive protein, Galectin-3, and high-sensitivity troponin-T) in patients with advanced chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2013;112:831-837.

79. Izumiya Y, Hanatani S, Kimura Y, Takashio S, Yamamoto E, Kusaka H, et al. Growth differentiation factor-15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Can J Cardiol* 2014;0030:338-344.
80. Stiermaier T, Adams V, Just M, Blazek S, Desch S, Schuler G, et al. Growth differentiation factor-15 in Takotsubo cardiomyopathy: Diagnostic and prognostic value. *Int J Cardiol* 2014;173:424-429.
81. Lok SI, Winkens B, Goldschmeding R, van Geffen AJ, Nous FM, 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;14:1249-1256.
82. Mueller T, Leitner I, Egger M, Haltmayer M, Dieplinger B. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases. *Clin Chim Acta* 2015;445:155-160.
83. 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) Trial. *Circulation* 2014;130:1847-1858.
84. Johnen H, Lin S, Kuffner T, Brown DA, Tsai VW, Bauskin AR, et al. Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF-superfamily cytokine MIC-1. *Nat Med* 2007;13:1333–1340.
85. Dostalova I, Roubicek T, Bartlova M, Mraz M, Lacinova Z, Haluzikova D, et al. Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low calorie diet. *Eur J Endocrinol* 2009;161:397–404.
86. Rohatgi A, Patel P, Das SR, Ayers CR, Khera A, Martinez-Rumayor A 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.

87. Rienstra M, Yin X, Larson MG, Fontes JD, Magnani JW, McManus DD et al. Relation between soluble ST2, GDF-15 and hsTnI and Incident Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2014;167:109-115.
88. Shao Q, Liu H, YuanNg C, Xu G, Liu E, Li G, et al. Circulating serum levels of growth differentiation factor-15 and neuregulin-1 in patients with paroxysmal non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2014; 172:e311–e313.
89. Rossaint J, Vestweber D, Zarbock A. GDF-15 prevents platelet integrin activation and thrombus formation *J of Thromb Haemost* 2013;11:335–344.
90. Zimmers TA, Jin X, Hsiao EC, McGrath SA, Esquela AF, Koniaris LG. Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 induction after kidney and lung injury. *Shock* 2005;23:543-548.
91. Ho JE, Hwang S-J, Wollert KC, Larson MG, Cheng S, Kempf T, et al. Biomarkers Of Cardiovascular Stress And Incident Chronic Kidney Disease. *Clin Chem* 2013;59:1613–1620.
92. Breit SN, Carrero JJ, Tsai VW, Yagoutifam N, Luo W, Kuffner T, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15) and mortality in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ;27:70-75.
93. Eitel I, Blase P, Adams V, Hildebrand L, Desch S, Schuler G, et al. Growth-differentiation factor 15 as predictor of mortality in acute reperfused ST-elevation myocardial infarction: insights from cardiovascular magnetic resonance. *Heart* 2011;97:632-640.
94. Schopfer DW, Ku IA, Regan M, Whooley MA. 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.
95. Schaub N, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, et al. Growth differentiation factor-15 in the early diagnosis and risk stratification of patients with acute chest pain. *Clin Chem* 2012;58:441-449.
96. van der Velde AR, Meijers WC, de Boer RA. Biomarkers for Risk Prediction in Acute Decompensated Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11:246–259.
97. Brown DA, Moore J, Johnen H, Smeets TJ, Bauskin AR, Kuffner T, et al. Serum macrophage inhibitory cytokine 1 in rheumatoid arthritis: a potential marker of erosive joint destruction. *Arthritis Rheum* 2007;56:753-764.

98. Heymans S, Hirsch E, Anker SD, Aukrust P, Balligand J-L, Cohen-Tervaert JW, et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:119–129.
99. Koraćević D, Đorđević V, Nikolić J, Pavlović D, Kocić G. *Biohemija* 1996, str. 678-705
100. Dandrea T, Hellmold H, Jonsson C, Zhivotovsky B, Hofer T, Warngard L, et al. The transcriptosomal response of human A549 lung cells to a hydrogen peroxide-generating system: relationship to DNA damage, cell cycle arrest, and caspase activation. *Free Radic Biol Med* 2004;36:881– 896.
101. Díaz-Vélez CR, García-Castiñeiras S, Mendoza-Ramos E, Hernández-López E. Increased malondialdehyde in peripheral blood of patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1996;131:146-52.
102. Xue H, Fu Z, Chen Y, Xing Y, Liu J, Zhu H, et al. The association of growth differentiation factor-15 with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *PLoS One* 2012;7:e46534.
103. Santhanakrishnan R, Chong JPC, Ng TP, Ling LH, Sim D, Leong KTG 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.
104. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskamper A, Dungan HD, Luers C, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur Heart J* 2010;12:1309-1316.
105. Baessler A, Strack C, Rousseva E, Wagner F, Bruxmeier J, Schmiedel M, et al. Growth-differentiation factor-15 improves reclassification for the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction in morbid obesity. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1240-1248.
106. Nickel N, Jonigk D, Kempf T, Bockmeyer CL, Maegel L, Rische J, et al. GDF-15 is abundantly expressed in plexiform lesions in patients with pulmonary arterial hypertension and affects proliferation and apoptosis of pulmonary endothelial cells. *Respiratory Research* 2011;12:62.

107. Eggers KM, Kempf T, Allhoff T, Lindahl B, Wallentin L, Wollert KC. Growth-differentiation factor-15 for early risk stratification in patients with acute chest pain. *Eur Heart J* 2008;29:2327–2335.
108. Widera C1, Pencina MJ, Meisner A, Kempf T, Bethmann K, Marquardt I, et al. Adjustment of the GRACE score by growth differentiation factor 15 enables a more accurate appreciation of risk in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2012;33:1095-1104.
109. Oliva F, Mortara A, Cacciatore G, Chinaglia A, Di Lenarda A, Gorini M, et al. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1208–1217.
110. Jumean MF, Kiernan MS. Determinants of Survival Following Hospitalization for Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11:201–211.
111. LaPointe MC. Molecular regulation of the brain natriuretic peptide gene. *Peptides* 2005;26:944–956.
112. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316–322.
113. Ho JE, Wang TJ. Growth Differentiation Factor 15: A Canary in a Coal Mine? *Clinical Chemistry* 2012;58:3–5.
114. Lindahl B. The Story of Growth Differentiation Factor 15: Another Piece of the Puzzle. *Clin Chem* 2013;59:1550–1552.
115. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S, et al. Head-to-Head Comparison of Serial Soluble ST2, Growth Differentiation Factor-15, and Highly-Sensitive Troponin T Measurements in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2014;2:65-72.
116. Jumean MF, Kiernan MS. Determinants of Survival Following Hospitalization for Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11:201–211.
117. Cotter G, Milo O, Davison BA. Increased Mortality after an Acute Heart Failure Episode: New Pathophysiological Insights from the RELAX-AHF Study and Beyond. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11:19–30.

SPISAK SKRAĆENICA

ACE-angiotenzin-convertujući enzim

AF-atrijalna fibrilacija

AIM-akutni infarkt miokarda

AKS-akutni koronarni sindrom

ANF-atrijalni natriuretski faktor

AOPP-, „advanced oxidation protein products”

ARISTOTLE-“Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation” studija

ASI-akutna srčana insuficijencija

AUC- “area under the curve”;

BMI- body mass index

BMP-bone morphogenetic proteines

BNP-B-tip natriuretski peptid

CI- “confidence interval” (interval poverenja)

CRT-“cardiac resynchronization therapy”

CVI-cerebralni insult

DD-dijastolna disfunkcija

DK-desna komora

DM-dijabetes melitus

DP-desna pretkomora

EF-ejekciona frakcija

EF LK-ejekciona frakcija leve komore

eGFR, “estimated glomerular filtration rate” (procenjena glomerulska filtraciona stopa);

GDF-15- faktor rasta i diferencijacije-15

HBI-hronična bubrežna slabost

HDL-c-lipoproteini velike gustine
HFpEF –srčana slabost sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore
HFrEF-srčana slabost sa smanjenom sistolnom funkcijom leve komore
H₂O₂.vodonik peroksid
HR-hazard ratio
hsCRP-“ high-sensitiv C-reaktivni protein”;
HOBP-hronična oprstruktivna bolest pluća
HSI-hronična srčana insuficijencija
hsTnI-“ high-sensitiv cardiac troponin I” (visoko osetljiv TnI)
HTA-arterijska hipertenzija
HSI-hronična srčana insuficijencija
IGF-1insulin-like growth factor”
IH-intrahospitalno
IL-1-interleukin-1
IM-infarkt miokarda
IPAH-idiopatska plućna arterijska hipertenzija
IQR- “interquartile range” (interkvartalni rang)
I/R-ishemijskog/reperfuzionog oštećenja
KB-koronarna bolest
KV-kardiovaskularni
KVB-kardiovaskularne bolesti
KVS-kardiovaskularni sistem
LAD- prednja descedentna arterija
LAVI-indeks volumena leve prekomore,
LDL-c-lipoproteini male gustine
LK-leva komora
LP-lipidna periksidacija
LVAD-“left ventricular assist device”
LVMI-indeks mase leve komore
MDA-malondialdehid
MDRD-“ modification in diet of renal disease”

MIC-1 -makrofagni inhibitorni citokin-1
mRNK- informaciona RNK
NP-natriuretski peptidi
NSTEMI-infarkt miokarda bez ST elevacije
NT-proBNP-N-terminalni-pro B tip natriuretskog peptida
OS-oksidativni stres
PAH-plućna arterijska hipertenzija
PI3K-Akt -fosfatidil-inozitol 3 kinaze
PIVUS-“Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors Study”
PLAB -placental bone morphogenetic protein“
PTE-plućni tromboembolizam
ROC- “receiver-operator curve”
SAD-Sjedinjene američke države
SI-Srčana insuficijencija
SMAD- „Small mother against decapentaplegic“
SPDK-sistolni pritisak desne komore
STEMI-infarkt miokarda sa ST elevacijom
TAPSE-“tricuspid annular plane systolic excursion”
TGF- β -faktor transformacije rasta
TNF- α -faktor tumorske nekroze- alfa
XENDOS-“ Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects” studija

BIOGRAFIJA

Dr Ružica Janković-Tomašević je rođena 1970. godine u Nišu. Medicinski fakultet u Nišu, odsek medicina, upisala je 1989/90 godine. Tokom školske 1993/94 i 1994/95 bila je demonstrator na predmetu Patološka anatomija.

Medicinski fakultet je završila februara 1995. godine sa prosečnom ocenom 9.84. Tokom poslediplomskih studija bila je stipendista Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srbije, 1996-1998.

Specijalizaciju iz Interne medicine završila marta 2002. i položila specijalistički ispit sa odličnim uspehom.

Magistarski rad pod nazivom: Akutni infarkt miokarda u osoba ženskog pola odbranila 2003. godine.

Od 1996. zapošljena na Klinici za KVB, KC Niš. Član je pejsmejker centra od 1997. godine. Od 2002. godine obavlja i poslove lekara Jedinice intenzivne nege, od 2014. Lekara Postkoronarne jedinice.

Učestvovala u realizaciji jednog nacionalnog naučno-istraživačkog projekta: Poremećaji koagulacije krvi u različitim kliničkim stanjima (podprojekat na kardiologiji) Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srbije 1995-2000; i jednog međunarodnog: Poređenje bisoprolola sa karvedilolom kod starijih pacijenata sa srčanom insuficijencijom CIBIS-ELD.-Savezno Ministarstvo za obrazovanje i istraživanje Bonn-Bad Godesberg, Germany.

Oblasti interesovanja: srčana insuficijencija, ehokardiografija, invazivni hemodinamski monitoring.

Tokom dosadašnjeg rada na Klinici za KVB obavila više usavršavanja: kurs urgentne medicine, Niš 1997; YUECHO škola, Beograd 2006; usavršavanje iz invazivnog hemodinamskog monitoringa, KVB Institut Dedinje i Institut Sremska Kamenica 2001. i 2008; studijski boravak u jedinici intenzivne nege i Kompetentne mreže za srčanu insuficijenciju Nemačke, Charite Campus Virchow Klinikum, Berlin 2007.

Služi se ruskim, engleskim i nemačkim jezikom.

Član je: Udruženja kardiologa Srbije, Srpskog lekarskog društva, Evropskog udruženja kardiologa i Evropske ehokardiografske asocijacije.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a __

Ružica Janković- Tomašević

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**PROGNOSTIČKI ZNAČAJ GDF-15 KOD BOLESNIKA SA MANIFESTNIM
POGORŠANJEM HRONIČNE SRČANE SLABOSTI**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.01.2016.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora ___ Ružica Janković-Tomašević

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada ___

___ **PROGNOSTIČKI ZNAČAJ GDF-15 KOD BOLESNIKA SA MANIFESTNIM
POGORŠANJEM HRONIČNE SRČANE SLABOSTI**

Mentor Prof. dr Siniša U. Pavlović

Potpisani ___ Ružica-Janković-Tomašević

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.01.2016.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

PROGNOСТИČKI ZNAČAJ GDF-15 KOD BOLESNIKA SA MANIFESTNIM POGORŠANJEM HRONIČNE SRČANE SLABOSTI

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25. 01. 2016.

