

modelů srdečního selhání a infarktu myokardu může být GDF-15 produkován jak kardiomyocyty, tak i buňkami v aterosklerotických plátech (6). Nicméně zvýšené koncentrace GDF-15 nebudou jistě dány jen zvýšenou produkcí v kardiovaskulárním systému. V tomto směru bylo zajímavým zjištěním, že u nemocných s neischemickou kardiomyopatií, jejichž stav si vyžádal zavedení oběhové podpory a kteří měli vysoké hladiny cirkulujícího GDF-15, nebyla syntéza proteinu GDF-15 v komorových kardiomyocytech prokázána (7, 8). Velice pravděpodobně je GDF-15 biomarker, který není specifický pro kardiovaskulární patologie, ale integruje více patologických procesů a odráží celkový stav organismu.

Ačkoliv testování parametru GDF-15 je dostupné, není zcela zakotvena role GDF-15 u kardiovaskulárních onemocnění. V dalším textu se budeme zabývat významem GDF-15 u srdečního selhání, FS a akutních koronárních syndromů.

### GDF-15 jako biomarker u srdečního selhání

Význam GDF-15 byl testován jako prognostický marker u nemocných se srdečním selháním. Víme, že pacienti, kteří mají srdeční selhání, mají hodnoty cirkulujícího GDF-15 zvýšené oproti zdravé populaci (9). Tento vzestup je srovnatelný u nemocných se srdečním selháním se sníženou (HFrEF) i zachovalou ejekční frakcí levé komory (HFpEF) (9). Zdá se, že není ani přítomen významný rozdíl v hodnotě cirkulujícího GDF-15 mezi pacienty s dilatační nebo ischemickou kardiomyopatií (9). Protein GDF-15 se také jeví jako stabilně zvýšený biomarker u HFrEF bez ohledu na přítomnost FS. V této vlastnosti je GDF-15 odlišným markerem od NT-proBNP, který na změnu srdečního rytmu reaguje (10). Tato stabilita hladiny GDF-15 může být za určitých okolností přínosná. Hladiny GDF-15 můžeme více interpretovat jako obraz dlouhodobého stavu srdečního selhání bez kolísání při akutní změně klinické situace.

Koncentrace cirkulujícího GDF-15 odpovídají stupni srdečního selhání a jsou schopny predikovat klinický průběh onemocnění, jak ukazují některá data. Dle analýzy vzorků studie HF ACTION, která hodnotila význam pohybové aktivity u pacientů s HFrEF, byla nalezena korelace mezi funkční třídou NYHA a výší hladin GDF-15. Dále byly vyšší hladiny GDF-15 asociovány s celkovou mortalitou (11). Tyto výsledky potvrdila i subanalýza studie PARADIGM-HF, která testovala léčbu sacubitril-valsartanem oproti enalaprilu u HFrEF. V této analýze byla zjištěna vazba hladin GDF-15 na věk, přítomnost diabetu, hladiny sérového kreatininu, hS-TnT, NT-proBNP a pokročilou třídu NYHA. Navíc nejen vstupní hladiny GDF-15, ale i jejich změny, resp. vzestup, predikovaly celkovou mortalitu, kardiovaskulární mortalitu, nutnost hospitalizace či hospitalizace pro srdeční selhání, a to i po adjustaci na demografické, klinické a laboratorní parametry (NT-proBNP, hS-TnT) (12).

Doposud však není zcela jasné, zda a jak reagují hladiny GDF-15 na léčbu srdečního selhání. K dispozici máme nejednoznačné výsledky. Hladiny GDF-15 byly sledovány v souvislosti s terapií srdečního selhání serelaxinem ve studii, kdy podání serelaxinu u nemocných s akutním srdečním selháním vedlo k přechodnému poklesu GDF-15 (13). U chronického HFrEF však vliv léčebných intervencí na hladiny GDF-15 nebyl prokázán (12, 14). Ačkoliv terapie sacubitril-valsartanem, v již citované studii PARADIGM-HF, měla příznivý vliv na osud nemocných, nebyl zaznamenán významný rozdíl v hodnotách GDF-15 mezi větvemi (12).

**Tab. 1.** Výsledky u zdravých dobrovolníků dle věku (upraveno dle souhrnných informací k laboratornímu stanovení Elecsys GDF-15)

Věk (roky)	N	Průměr (pg/ml)	SD (pg/ml)	Medián (pg/ml)	95. percentil (pg/ml)
20–30	127	514	273	429	831
30–40	120	564	223	500	852
40–50	125	660	266	614	1 229
50–60	119	807	285	757	1 466
60–70	122	937	306	866	1 476
≥ 70	126	1 187	547	1060	2 199

**Tab. 2.** Možné využití GDF-15 u kardiovaskulárních onemocnění

Stanovení diagnózy srdečního selhání
Prognóza pacientů se srdečním selháním
Krvácivé komplikace antikoagulační léčby fibrilace síní
Mortalita pacientů s fibrilací síní
Prognóza pacientů s akutními koronárními syndromy

Obdobný neutrální vliv léčby na hladiny GDF-15 byl zachycen i ve studii Val-HeFT, která ukázala příznivý vliv podávání valsartanu na kardiovaskulární kompozitní endpoint u nemocných s HFrEF (14).

Změny hladin GDF-15 byly také sledovány u nemocných s nefarmakologickou léčbou srdečního selhání: u pacientů, u kterých byla zavedena resynchronizační léčba srdečního selhání a u nemocných v terminálních fázích srdečního selhání napojených na mimotělní oběhovou podporu. Vliv resynchronizační léčby srdečního selhání na hladiny GDF-15 je nedořešeným tématem. Dle limitovaných dat na malém souboru nemocných byly dokumentovány příznivé změny hladin GDF-15 v případě, kdy došlo ke zkrácení QRS komplexu o více než 20 ms po zavedení resynchronizační léčby (15). Výsledky této malé práce však nebyly potvrzeny jinou studií, kdy mezi klinicky definovanými respondery a non-respondery na resynchronizační léčbu nebyl přítomen významný rozdíl v samotné změně hladin GDF-15 ani v hodnotě NT-proBNP. Za zmínku však stojí, že non-respondéři měli vyšší pre-implantační hladiny GDF-15 i NT-proBNP než respondéři. V této studii byl GDF-15 jednoznačným prediktorem mortality a morbidity (16). Hladiny GDF-15 byly hodnoceny i u nemocných s terminálním srdečním selháním, jejichž stav si vyžádal zavedení oběhové podpory. Zlepšení celkového stavu pacientů a hemodynamických parametrů po zavedení oběhové podpory bylo spojeno s poklesem hladin cirkulujícího GDF-15, kdy možným mechanismem je redukce oxidativního stresu organismu (7, 8).

### Význam GDF15 u fibrilace síní

GDF-15 u nemocných s FS je považován za nadějný ukazatel rizika vzniku krvácivých komplikací při antikoagulační léčbě a rizika celkové mortality.

FS je významným rizikovým faktorem vzniku cévní mozkové příhody (17). Ačkoliv antikoagulační léčba snižuje významně riziko kardioembolizační cévní mozkové příhody při FS, je zatížena rizikem krvácivých komplikací. Riziko krvácivých komplikací není u všech pacientů s FS stejné, ale je závislé na řadě demografických, klinických a laboratorních faktorů. Individuální riziko krvácení je do určité míry možné posoudit