

Галявич А. С., Сабирзянова А. А., Балеева Л. В., Галеева З. М.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия

РОЛЬ ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ РОСТА-15 В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ НЕОСЛОЖНЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Цель	Изучить роль белка фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) в долгосрочном прогнозе у пациентов после неосложненного инфаркта миокарда (ИМ).
Материал и методы	В исследование включено 118 пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в возрасте до 70 лет. Всем пациентам проводилось обследование, включающее ЭКГ, эхокардиографию, Холтеровское мониторирование ЭКГ, рутинное лабораторное обследование, а также определение уровней N-концевого про-мозгового натрийуретического пептида (N-про-МНУП) и GDF-15 в плазме крови. GDF-15 определялся методом иммуноферментного анализа. Динамика состояния пациентов оценивалась методом опроса через 1, 3, 6, 12 месяцев. Конечными точками были сердечно-сосудистая смерть, госпитализации в стационар по поводу повторного ИМ и/или нестабильной стенокардии.
Результаты	Медиана уровня GDF-15 у пациентов с ИМ составила 2,07 (1,55; 2,73) нг/мл. Не было выявлено значимой зависимости уровня GDF-15 от возраста и пола пациентов, локализации ИМ, факта курения, индекса массы тела, уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. За 12 месяцев наблюдения 22,8% пациентов госпитализировались по поводу нестабильной стенокардии или повторного ИМ. В 89,6% всех случаев повторных событий GDF-15 был $\geq 2,07$ нг/мл. Временная зависимость повторного ИМ у пациентов с GDF-15 в верхнем квартиле имеет логарифмический характер. Высокий уровень N-про-МНУП у пациентов с ИМ также ассоциировался с увеличением риска кардиоваскулярной смерти и повторных сердечно-сосудистых событий [ОР 3,3 (95% ДИ 1,87–5,96), $p=0,046$].
Заключение	Комбинация GDF-15 и N-про-МНУП, при их высоких уровнях, значимо отражает неблагоприятный прогноз пациентов с неосложненным ИМ в течение 12 месяцев [ОР 5,4 (95% ДИ 3,4–8,5), $p=0,004$].
Ключевые слова	Инфаркт миокарда; прогноз; прогностические шкалы; фактор дифференцировки роста-15; GDF-15; N-про-МНУП
Для цитирования	Galyavich A.S., Sabirzyanova A.A., Baleeva L.V., Galeeva Z.M. The role of growth differentiation factor-15 in assessing the prognosis of patients after uncomplicated myocardial infarction. Kardiologiya. 2023;63(2):40–45. [Russian: Галявич А.С., Сабирзянова А.А., Балеева Л.В., Галеева З.М. Роль фактора дифференцировки роста-15 в оценке прогноза пациентов после неосложненного инфаркта миокарда. Кардиология. 2023;63(2):40–45].
Автор для переписки	Сабирзянова Александра Андреевна. E-mail: S2101-sash@yandex.ru

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) остается значимой клинической, социальной и экономической проблемой в связи с неблагоприятным ближайшим и отдаленным прогнозом [1]. Для оценки прогноза пациентов после ИМ применяются различные инструментальные (фракция выброса левого желудочка по данным эхокардиографии – ЭхоКГ) и лабораторные (например, уровни N-концевого про-мозгового натрийуретического пептида – N-про-МНУП) показатели, которые объединены в шкалы. В наиболее известных шкалах TIMI [2] и GRACE [3] используются различные параметры, включая маркеры некроза миокарда. Ни одна из этих шкал не является идеальной для прогнозирования сердечно-сосудистых событий после перенесенного ИМ [4]. Данное обстоятельство,

возможно, связано с недостаточностью информации о происходящих при ИМ изменениях. С точки зрения более широкой оценки патофизиологических процессов при ИМ перспективным является изучение относительно нового биомаркера – фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15).

GDF-15 является белком суперсемейства трансформирующих факторов роста β . Белки данного семейства вовлечены в процессы развития, дифференцировки и репарации тканей различных органов [5].

Имеются данные о том, что уровень GDF-15 связан с ремоделированием левого желудочка [6–8]. Повышенные уровни GDF-15 ассоциируются с более высоким риском смерти и повторного ИМ в течение 1 года после события у пациентов с острым коронарным синдромом как

с подъемом, так и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) [9–11]. Тогда как прогнозу пациентов после неосложненного ИМ и без выраженных сопутствующих заболеваний посвящено незначительное число исследований.

Цели и задачи исследования

Цель исследования – изучить роль GDF-15 в долгосрочном прогнозе у пациентов после неосложненного ИМ. Задачи исследования – определить уровни GDF-15 у пациентов с неосложненным ИМ, оценить прогностическое значение уровня GDF-15 у пациентов с неосложненным ИМ при длительном амбулаторном наблюдении и возможность совместного применения GDF-15 и N-про-МНУП для определения риска повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с неосложненным ИМ.

Материал и методы

Проведено проспективное нерандомизированное observational исследование, в которое было включено 118 пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ. Диагноз ИМ устанавливался на основании клинических проявлений, повышения кардиального тропонина I и типичных изменений на ЭКГ. Всем пациентам проводилось лечение в соответствии с современными рекомендациями. Дизайн исследования со всеми критериями включения и невключения в исследование представлен на рисунке 1.

Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Всем пациентам было проведено лабораторное обследование: общий анализ крови с лейкоформулой, биохимический анализ крови, включавший определение уровней креатинина, мочевины, калия, натрия, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, глюкозы крови, липидного профиля (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды), определение высокочувствительного тропонина T, N-про-МНУП, скорости клубочковой фильтрации по MDRD, показателей свертываемости крови, тиреоидного гормона.

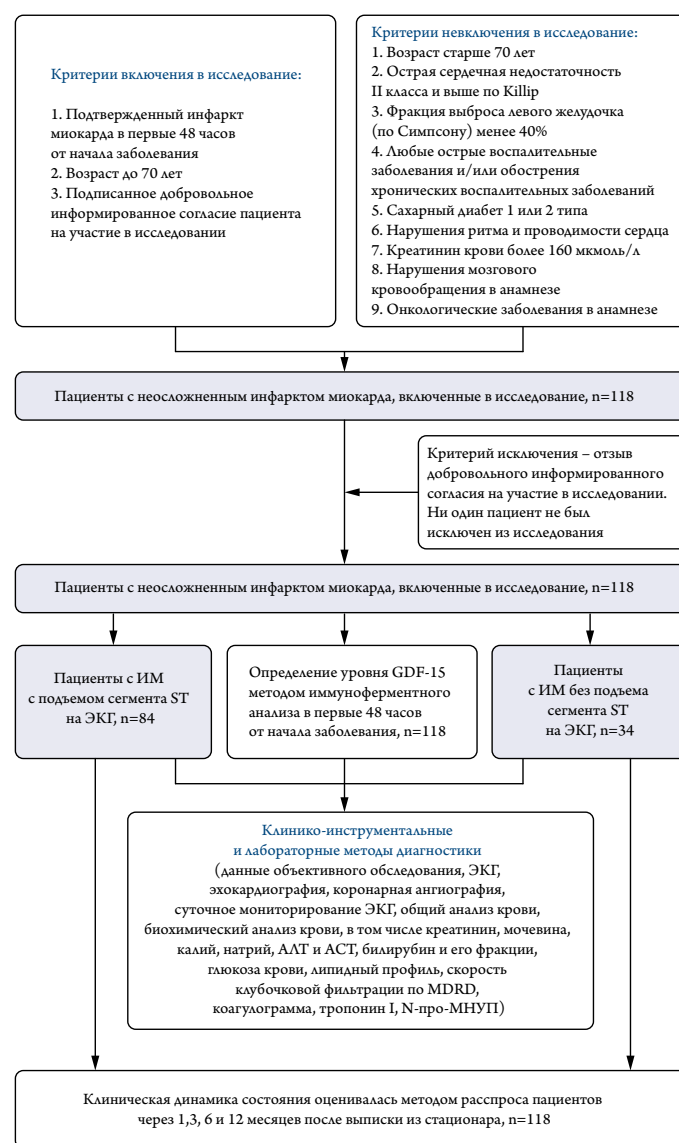
Проводилась оценка уровня белка GDF-15 методом иммуноферментного анализа в плазме крови в первые 48 часов от начала клинической картины ИМ. В течение 30 минут после забора образцы центрифугировались в течение 15 минут и замораживались при температуре -70°C . Ана-

лиз проводился с использованием реактивов ELISA Kit for Growth Differentiation factor 15 (Cloud-Clone Corp., США). Диапазон определения GDF-15 составлял 0,156–10 нг/мл.

Далее проводился анализ зарегистрированных в процессе наблюдения повторных госпитализаций в стационар и летальных исходов у пациентов. Динамика состояния пациентов оценивалась методом опроса через 1, 3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара.

Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 подгруппы, на основе анализа ЭКГ: пациенты с ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМ, при котором в ранние сроки заболевания имеются стойкие подъемы сегмента ST, как минимум, в двух смежных отведениях на ЭКГ или остро возникшая блокада левой ножки пучка Гиса на ЭКГ) и пациенты с ИМ без подъема сегмента

Рисунок 1. Дизайн исследования



АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ИМ – инфаркт миокарда, ЭКГ – электрокардиография, GDF-15 – фактор дифференцировки роста 15, N-про-МНУП – N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Характеристика	Пациенты (n=118) M±σ/Me (Q1; Q3)
Возраст, лет	57,3±8,7
Пол: мужчины, абс. (%) / женщины, абс. (%)	97 (82,2) / 21 (17,8)
Гипертоническая болезнь в анамнезе, %	65,3
Курение, %	35,6
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	12,7
Стентирование коронарных артерий в анамнезе, %	5,9
Коронарное шунтирование в анамнезе, %	2,5
Систолическое АД при поступлении, мм рт. ст.	129,6±19,2
Диастолическое АД при поступлении, мм рт. ст.	78,2±11,2
Число сердечных сокращений при поступлении, в мин.	74,9 ±11,2
Индекс массы тела, кг/м ²	28,0±4,6
Миоглобин, нг/мл	116 (49,2; 264,2)
Тропонин I, нг/мл	21,1 (5,9; 100,0)
N-про-МНУП, пг/мл	294,5 (123,7; 1157)
Общий холестерин, ммоль/л	5,0±1,3
Креатинин, мкмоль/л	93,1±15,6
Натрий, ммоль/л	141,3±3,8
Калий, ммоль/л	4,1±0,6
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	28,2 (20,1; 44,4)
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	31,9 (23,0; 50,2)
Общий билирубин, мкмоль/л	9,7 (7,4; 14,6)
Гемоглобин, г/л	141,8±14,2
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,5±0,5
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	9,8±3,5
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	260,5 (222,8; 296,8)
Протромбиновое время, с	11,8 (10,7; 13,2)
Фибриноген, г/л	2,7 (2,2; 3,4)
GDF-15, нг/мл	2,07 (1,55; 2,73)
ФВ ЛЖ по ЭхоКГ, %	50,8±7,4
Индекс массы миокарда ЛЖ по ЭхоКГ, г/м ²	106,1±28,1

АД – артериальное давление, ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса, ЭхоКГ – эхокардиография, GDF-15 – фактор дифференцировки роста 15, N-про-МНУП – N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид.

ST на ЭКГ (ИМ, при котором в ранние сроки отсутствует стойкий подъем сегмента ST, как минимум, в двух смежных отведениях на ЭКГ и нет остро возникшей блокады левой ножки пучка Гиса).

Конечными точками в исследовании были сердечно-сосудистая смерть, госпитализации в стационар по поводу повторного инфаркта миокарда и/или нестабильной стенокардии.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с помощью расчетно-вычислительных программ STATISTICA v10.0., SPSS v23.1.1. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью кри-

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп пациентов с инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме

Характеристика	ИМ с подъемом сегмента ST (n=84) M±σ/Me (Q1; Q3)	ИМ без подъема сегмента ST (n=34) M±σ/Me (Q1; Q3)	P
Пол, %	85,7 муж.	73,5 муж.	0,11
Возраст, лет	56,88±9,57	58,38±6,16	0,78
Индекс массы тела, кг/м ²	28,01±4,74	28,06±4,52	0,92
Общий холестерин, ммоль/л	5,14±1,41	4,95±1,36	0,51
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,35±1,21	3,19±1,20	0,51
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	0,95±0,23	0,94±0,19	0,86
Триглицериды, ммоль/л	1,87±1,05	1,81±1,06	0,78
Креатинин, мкмоль/л	94,7±17,0	89,3±11,3	0,08
Фракция выброса по Симпсону по ЭхоКГ, %	49,69±7,23	53,73±7,13	0,007
Курение, %	36,9	32,4	0,64
Гипертоническая болезнь в анамнезе, %	58,3	82,4	0,01
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, %	9,5	20,6	0,10
Стентирование коронарных артерий в анамнезе, %	4,8	8,8	0,39
Аорто-коронарное шунтирование в анамнезе, %	1,2	5,9	0,14
GDF-15, нг/мл	2,2 (1,7; 2,9)	1,9 (1,3; 2,5)	0,04

ИМ – инфаркт миокарда, ЭхоКГ – эхокардиография, GDF-15 – фактор дифференцировки роста-15.

терия Колмогорова–Смирнова. Описание количественных показателей, имеющих нормальное распределение, представлялось в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (σ) в виде M±σ. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась по t-критерию Стьюдента для нормального распределения и по непараметрическому U критерию Манна–Уитни, а качественных показателей – по критерию χ² Пирсона. Независимое влияние уровня GDF-15 и других потенциальных факторов риска на вероятность наступления повторных сердеч-

Таблица 3. Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска наступления повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с неосложненным инфарктом миокарда

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	р	ОР	95% ДИ	р
GDF-15, нг/мл	4,3	2,4–7,9	0,004	1,46	1,13–1,89	0,004
N-про-МНУП, пг/мл	3,3	1,87–5,96	0,046	3,9	1,01–12,4	0,004
Возраст, лет	1,17	1,47–5,54	0,014	1,05	0,98–1,12	0,172
ЛПНП, ммоль/л	3,87	2,22–6,67	0,043	1,19	0,81–1,76	0,381
СКФ, мл/мин	0,97	0,94–0,99	0,027	0,97	0,88–1,10	0,51

GDF-15 – фактор дифференцировки роста 15, N-про-МНУП – N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

но-сосудистых событий за 12 месяцев наблюдения оценено с помощью регрессионного анализа в виде модели пропорциональных рисков Кокса. Результаты считались статистически значимыми при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты

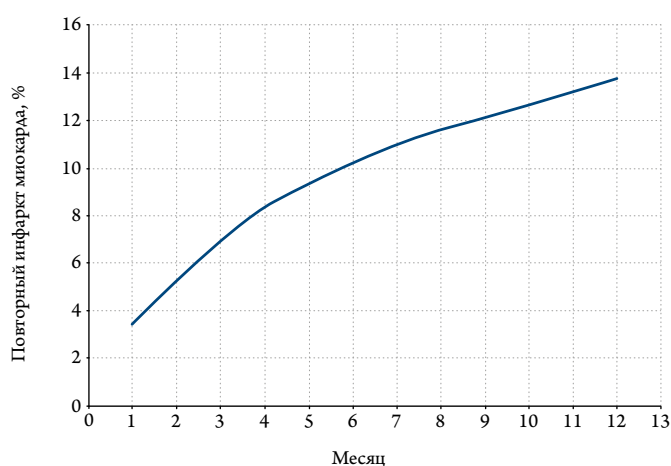
Средний возраст включенных в исследование пациентов составил $57,3 \pm 8,7$ лет. В таблице 1 представлен ряд основных характеристик пациентов, а в таблице 2 – сравнительная характеристика пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ.

Медиана концентрации GDF-15 у пациентов с ИМ составила 2,07 (1,55; 2,73) нг/мл. По результатам проведенного анализа не было выявлено зависимости уровня GDF-15 от возраста пациентов и пола пациентов. При анализе уровней GDF-15 в подгруппах не было выявлено статистически значимой зависимости его концентрации с наличием у пациентов таких факторов риска, как курение, высокий индекс массы тела, гипертоническая болезнь в анамнезе. Также не было выявлено взаимосвязи уровней GDF-15 с концентрациями общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности.

Не было выявлено также взаимосвязи между повышенными уровнями GDF-15 и локализацией ИМ. При этом уровень GDF-15 оказался выше в группе пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST в сравнении с группой пациентов с ИМ без подъема сегмента ST [2,2 (1,7; 2,9) против 1,9 (1,3; 2,5), $p=0,04$].

За период наблюдения в 12 месяцев были зарегистрированы следующие исходы у пациентов после неосложненного ИМ: госпитализации в стационар по поводу нестабильной стенокардии – 19 случаев, госпитализации в стационар по поводу повторного ИМ – 8 случаев, а также летальные исходы – 2 случая (за счет повторного трансмурального ИМ).

Для дальнейшего анализа полученных результатов было выполнено разделение уровней GDF-15 на квартили: 1-й квартиль – $<1,55$ нг/мл; 2-й квартиль – 1,55–2,07 нг/мл; 3-й квартиль – 2,07–2,73 нг/мл; 4-й квартиль – $>2,73$ нг/мл. За 12 месяцев наблюдения 22,8% пациентов

Рисунок 2. Кривая временной зависимости повторного инфаркта миокарда у пациентов с GDF-15 в верхнем квартиле ($>2,73$ нг/мл) за 12 месяцев наблюдения

госпитализировались в стационары по поводу нестабильной стенокардии или повторного ИМ. В 89,6% всех случаев повторных событий GDF-15 находился в третьем и четвертом квартилях ($\geq 2,07$ нг/мл).

У всех пациентов с повторным ИМ и в случае летальных исходов уровень GDF-15 находился в верхнем квартиле, что соответствует значениям $>2,73$ нг/мл.

За 12 месяцев наблюдения временная зависимость повторного ИМ у пациентов с GDF-15 в верхнем квартиле оказалась логарифмического характера, что представлено на рисунке 2.

Для оценки факторов риска наступления повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с неосложненным инфарктом миокарда был проведен регрессионный анализ, его результаты по основным факторам риска представлены в таблице 3. Регрессионный анализ проводился по 110 параметрам, включая клинические показатели (в том числе уровни артериального давления, частоту сердечных сокращений, индекс массы тела, анамнестические данные, такие как наличие гипертонической болезни, постинфарктного кардиосклероза, стентирования и/или аорто-коронарного шунтирования в анамнезе), лабораторные (в том числе общий анализ крови с лейкофор-

мулой, биохимический анализ крови, уровни тропонина Т, N-про-МНУП, GDF-15, показатели свертываемости крови, тиреотропный гормон) и инструментальные показатели (в том числе результаты ЭхоКГ, коронарной ангиографии и Холтеровского мониторирования ЭКГ). В многофакторном анализе представлены те факторы, которые показали статистически достоверный результат в однофакторном анализе.

Пациенты, у которых GDF-15 находился в верхнем квартиле, имели более высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий в виде сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ (отношение рисков (ОР) 4,3 [95% доверительный интервал (ДИ) 2,4–7,9], $p=0,004$).

Еще одним биомаркером, который показал взаимосвязь с повторными сердечно-сосудистыми событиями в нашем исследовании, стал N-про-МНУП. Для анализа результатов концентрации N-про-МНУП были разделены на квартили: 1-й квартиль – $<151,0$ пг/мл; 2-й квартиль – $151,0–424,0$ пг/мл; 3-й квартиль – $424,0–1418,0$ пг/мл; 4-й квартиль – $>1418,0$ пг/мл.

Высокий уровень N-про-МНУП ($>1418,0$ пг/мл) ассоциировался с увеличением риска кардиоваскулярной смерти и повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ [ОР 3,3 (95% ДИ 1,87–5,96), $p=0,046$] и высокий уровень N-про-МНУП показал также статистически значимую связь отдельно с риском возникновения повторного ИМ [ОР 4,7 (95% ДИ 1,43–15,29), $p=0,004$].

Совместное применение двух биомаркеров в нашем исследовании (GDF-15 и N-про-МНУП) оказалось еще более весомым: пациенты, у которых одновременно уровни GDF-15 и N-про-МНУП находились в верхних квартилях (для GDF-15 $>2,73$ нг/мл, для N-про-МНУП $>1418,0$ пг/мл), имели в 5,4 раза более высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смертность и повторные госпитализации по причине нестабильной стенокардии и повторного ИМ, по сравнению с пациентами, у которых оба эти биомаркера находились в нижних квартилях [ОР 5,4 (95% ДИ 3,4–8,5), $p=0,004$].

Обсуждение

В нашем исследовании был определен уровень GDF-15 у пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ. На сегодняшний день лишь незначительное число исследований посвящено роли GDF-15 при инфаркте миокарда. В целом результаты доступных проспективных исследований свидетельствуют о том, что уровни GDF-15 положительно ассоциированы со статусом курения пациента, наличием гипертонической болезни и сахарного диабета в анамнезе, перенесенным инфарктом миокарда,

нарушением функции почек [12–18], а также имеется отрицательная корреляция с уровнями общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности и положительная корреляция между уровнями GDF-15 и N-про-МНУП и СРБ [19–21]. В большинстве проведенных исследований отмечалась положительная корреляционная связь GDF-15 с уровнями тропонина Т [11, 22]. В нашем исследовании не было выявлено статистически достоверной разницы и какой-либо значимой зависимости концентрации GDF-15 с наличием у пациентов таких факторов риска, как курение, высокий индекс массы тела, артериальная гипертензия, а также с уровнями общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. Однако была выявлена умеренная корреляционная связь между GDF-15 и N-про-МНУП ($r=0,36$, $p=0,0001$) и между GDF-15 и тропонином I ($r=0,21$, $p=0,02$) [23].

Наше предыдущее наблюдение, суммировавшее данные за 6 месяцев [23], продемонстрировало кривую зависимости «время возникновения повторного ИМ – уровень GDF-15», близкую к линейной, однако последующее наблюдение в течение 12 месяцев выразилось в логарифмическом характере этой кривой, что возможно объяснить увеличением времени наблюдения и что со статистической точки зрения представляется более логичным.

Существует точка зрения, что уровень GDF-15 отражает интегральную информацию об оксигенации клеток, воспалительном ответе и дисфункции сердца [24]. Кроме того, имеются данные о том, что уровни GDF-15 и N-про-МНУП ассоциированы с уровнем растворимого ангиотензинпревращающего фермента 2 типа и обуславливают высокий риск смертности [25]. По результатам нескольких исследований было сделано заключение, что уровни GDF-15 независимо связаны со смертностью у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST [9, 10, 26].

Таким образом, уровень GDF-15 был включен в шкалу GRACE, что увеличивало прогностическую ценность шкалы у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST [3]. Наше исследование показало, что совместное применение двух биомаркеров – GDF-15 и N-про-МНУП – является перспективным для оценки отдаленного прогноза у пациентов после неосложненного ИМ.

Ограничение исследования

Небольшое количество повторных сердечно-сосудистых событий в нашем исследовании, в том числе летальных исходов, за период наблюдения в 12 месяцев может послужить ограничением для интерпретации полученных результатов.

Заключение

Проведенное нами исследование подтверждает прогностическое значение GDF-15 у пациентов с ИМ. Ком-

бинация двух биомаркеров – GDF-15 и N-про-МНУП при их высоких уровнях (при GDF-15 более 2,73 нг/мл и N-про-МНУП более 1418 пг/мл) – значимо отражает неблагоприятный прогноз пациентов с неосложненным

ИМ в течение 12 месяцев, что позволяет применять эти показатели в оценке отдаленного прогноза.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 22.04.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kharisova E.Kh., Galyavich A.S., Galeeva Z.M., Baleeva L.V. Evaluation of long-term prognosis after myocardial infarction. *Vrach*. 2019;30(12):14–7. [Russian: Харисова Э.Х., Галаявич А.С., Галеева З.М., Балеева Л.В. и др. Оценка отдаленного прогноза после инфаркта миокарда. *Врач*. 2019;30(12):14–7]. DOI: 10.29296/25877305-2019-12-04
2. Sabatine MS, Braunwald E. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(22):2822–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.060
3. Hung J, Roos A, Kadesjö E, McAllister DA, Kimenai DM, Shah ASV et al. Performance of the GRACE 2.0 score in patients with type 1 and type 2 myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2021;42(26):2552–61. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa375
4. Harrington RA, Ohman EM. Risk Stratification Science Goes to a New Level. *JAMA Cardiology*. 2021;6(3):314–5. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.6325
5. Li JJ, Liu J, Lupino K, Liu X, Zhang L, Pei L. Growth Differentiation Factor 15 Maturation Requires Proteolytic Cleavage by PCSK3, -5, and -6. *Molecular and Cellular Biology*. 2018;38(21):e00249-18. DOI: 10.1128/MCB.00249-18
6. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SAR, Zornoff LAM. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;106:62–9. DOI: 10.5935/abc.20160005
7. Wehman B, Sharma S, Pietris N, Mishra R, Siddiqui OT, Bigham G et al. Mesenchymal stem cells preserve neonatal right ventricular function in a porcine model of pressure overload. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016;310(11):H1816–26. DOI: 10.1152/ajpheart.00955.2015
8. Wesseling M, Poel JHC, Jager SCA. Growth differentiation factor 15 in adverse cardiac remodelling: from biomarker to causal player. *ESC Heart Failure*. 2020;7(4):1488–501. DOI: 10.1002/ehf2.12728
9. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Hernandez-Baldomeiro IF, Avanzas P, Bosa-Ojeda F. Change in Growth Differentiation Factor 15, but Not C-Reactive Protein, Independently Predicts Major Cardiac Events in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Mediators of Inflammation*. 2014;2014:929536. DOI: 10.1155/2014/929536
10. Zelniker TA, Jarolim P, Silverman MG, Bohula EA, Park J-G, Bonaca MP et al. Prognostic role of GDF-15 across the spectrum of clinical risk in patients with NSTEMI-ACS. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2019;57(7):1084–92. DOI: 10.1515/cclm-2018-1081
11. Hagström E, James SK, Bertilsson M, Becker RC, Himmelmann A, Husted S et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study. *European Heart Journal*. 2016;37(16):1325–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv491
12. Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:490842. DOI: 10.1155/2015/490842
13. Kim Y-I, Shin H-W, Chun Y-S, Park J-W. CST3 and GDF15 ameliorate renal fibrosis by inhibiting fibroblast growth and activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018;500(2):288–95. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.061
14. Emmerson PJ, Wang F, Du Y, Liu Q, Pickard RT, Gonciarz MD et al. The metabolic effects of GDF15 are mediated by the orphan receptor GFRAL. *Nature Medicine*. 2017;23(10):1215–9. DOI: 10.1038/nm.4393
15. Hagström E, Held C, Stewart RAH, Aylward PE, Budaj A, Cannon CP et al. Growth Differentiation Factor 15 Predicts All-Cause Morbidity and Mortality in Stable Coronary Heart Disease. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):325–33. DOI: 10.1373/clinchem.2016.260570
16. Yang L, Chang C-C, Sun Z, Madsen D, Zhu H, Padkær SB et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and is required for the anti-obesity effects of the ligand. *Nature Medicine*. 2017;23(10):1158–66. DOI: 10.1038/nm.4394
17. Li J, Cui Y, Huang A, Li Q, Jia W, Liu K et al. Additional Diagnostic Value of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) to N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in Patients with Different Stages of Heart Failure. *Medical Science Monitor*. 2018;24:4992–9. DOI: 10.12659/MSM.910671
18. Kou H, Jin X, Gao D, Ma R, Dong X, Wei J et al. Association between growth differentiation factor 15 and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients and healthy adults. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2018;40(1):8–15. DOI: 10.1080/10641963.2016.1273948
19. Lew J, Sanghavi M, Ayers CR, McGuire DK, Omeland T, Atzler D et al. Sex-Based Differences in Cardiometabolic Biomarkers. *Circulation*. 2017;135(6):544–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023005
20. Dallmeier D, Brenner H, Mons U, Rottbauer W, Koenig W, Rothenbacher D. Growth Differentiation Factor 15, Its 12-Month Relative Change, and Risk of Cardiovascular Events and Total Mortality in Patients with Stable Coronary Heart Disease: 10-Year Follow-up of the KAROLA Study. *Clinical Chemistry*. 2016;62(7):982–92. DOI: 10.1373/clinchem.2016.254755
21. 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). *American Heart Journal*. 2014;167(2):186–192.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.09.013
22. 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 Failure*. 2014;2(1):65–72. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.10.005
23. Sabirzyanova A.A., Galyavich A.S., Baleeva L.V., Galeeva Z.M. Predictive value of growth differentiation factor-15 in patients with myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):28–33. [Russian: Сабирзянова А.А., Галаявич А.С., Балеева Л.В., Галеева З.М. Прогностическое значение фактора дифференцировки роста-15 у пациентов с инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):28–33]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4288
24. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):140–51. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255174
25. Wallentin L, Lindbäck J, Eriksson N, Hijazi Z, Eikelboom JW, Ezekowitz MD et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) levels in relation to risk factors for COVID-19 in two large cohorts of patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2020;41(41):4037–46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa697
26. Damman P, Kempf T, Windhausen F, van Straalen JP, Guba-Quint A, Fischer J et al. Growth-differentiation factor 15 for long-term prognosis in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: An Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) substudy. *International Journal of Cardiology*. 2014;172(2):356–63. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.01.025