

Значение маркера Growth differentiation factor 15 как фактора риска у больных сахарным диабетом 2-го типа с острым коронарным синдромом

Н.П. Копица,
И.Р. Вишневская,
О.В. Петюнина,
Н.В. Титаренко,
Я.В. Гилева,
Е.И. Литвин

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины»

Резюме. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) часто имеют больные острым коронарным синдромом (ОКС). В последних исследованиях обсуждается взаимосвязь уровня Growth differentiation factor 15 (GDF-15) и СД2. **Целью работы** было изучение связи между уровнем GDF-15 и СД2 у больных ОКС. **Материалы и методы.** Обследованы 73 пациента с различными формами ОКС. Определены уровни биомаркеров GDF-15 и N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP). Период наблюдения составил 1 год. Конечная точка определена как летальный исход. **Результаты.** С учетом выявленных достоверных отличий уровня GDF-15 была предпринята попытка оценить прогностическую ценность определения GDF-15 у больных СД2 с помощью ROC-анализа. Пороговым был определен уровень GDF-15 3894 пг/мл, чувствительность — 64% и специфичность — 75%. **Выводы.** Больные с ОКС и СД2 чаще имели анамнез различных сердечно-сосудистых заболеваний и такие факторы риска, как сниженный уровень ЛПВП и повышенный — С-реактивного белка, чем больные без СД. Уровень GDF-15 был достоверно повышен у больных ОКС, имевших СД2. **Ключевые слова:** биомаркеры, GDF-15, сахарный диабет, острый коронарный синдром, прогноз.

Сахарный диабет (СД) является весомой проблемой современности. По данным ВОЗ, в 2014 году 9% населения планеты старше 18 лет имели СД, и их количество постоянно

увеличивается. Наиболее распространен СД 2-го типа (СД2). Заболевание, ассоциированное с кардиоваскулярной патологией, значительно ухудшает выживаемость пациентов. СД2 часто имеют больные острым коронарным синдромом (ОКС). По данным различных международных регистров, частота СД2 среди паци-

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», пр. Л. Малої, 69, м. Харків, 04114, Україна.
E-mail: ivichenka@gmail.com

© М.П. Копиця, І.Р. Вишневська, О.В. Петюніна, Н.В. Титаренко, Я.В. Гільова, О.І. Литвин

ентов с ОКС составляет от 22% до 34% [1, 2]. Известно, что СД2 тесно связан с избыточной массой тела (абдоминальным ожирением), что подтверждается повышенным уровнем адипокинов, таких как резистин, лептин, адипонектин, грелин [3].

В последнее время в мировой литературе обсуждается взаимосвязь уровня Growth differentiation factor 15 (GDF-15) и СД2. Есть данные, что уровень сывороточного GDF-15 увеличен у женщин с ожирением и СД2, коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), уровнем висцерального жира, концентрацией глюкозы в сыворотке крови и С-реактивного белка [4]. GDF-15 изначально рассматривался как ингибитор фактора некроза опухолей α в липосахарид-стимулированных макрофагах, вследствие чего был отнесен к макрофаг-ингибирующим цитокинам 1 (МИЦ-1) [5].

Сегодня доподлинно известно, что GDF-15 является независимым предиктором общей и кардиоваскулярной смертности. GDF-15 вырабатывается кардиомиоцитами, адипоцитами, макрофагами, эндотелиоцитами и миоцитами сосудистой стенки как в нормальных условиях, так и на фоне стресса. Но его роль как маркера коморбидной патологии изучена недостаточно.

Целью работы было изучение взаимосвязи между уровнем GDF-15 и СД2 у больных острым коронарным синдромом (ОКС).

Материалы и методы

На базе ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малої НАМН України» обследованы 73 пациента с различными формами ОКС, их средний возраст составил $61,8 \pm 1,3$ года. В исследование не включались пациенты на гемодиализе, с терминальной стадией печеночной недостаточности, наличием активного онкологического заболевания, а также отказавшиеся от подписания информированного согласия и выполнения протокола исследования.

По данным клинической картины, изменениям ЭКГ и уровня тропонина I у 18 пациентов была диагностирована нестабильная стенокардия (НС), у 14 — инфаркт миокарда без

зубца Q (не-Q-ИМ), у 38 пациентов — инфаркт миокарда с зубцом Q (Q-ИМ), 3 пациента были из исследования ввиду несоответствия диагноза. У 11 включенных в исследование пациентов был СД2, у 60 — гипертоническая болезнь, стабильную стенокардию имели 36 пациентов, инфаркт миокарда в анамнезе — 17 больных. Образцы сыворотки крови были взяты у пациентов из вены при поступлении. Всем больным было проведено стандартное обследование по протоколу, больные были стратифицированы по шкале риска Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Дополнительно определяли уровни биомаркеров GDF-15 и N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP).

Период наблюдения составил 1 год. Конечная точка была определена как летальный исход. Через 1 год (± 1 месяц) больным был проведен тест шестиминутной ходьбы (Т6МХ), по результатам которого был определен функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца. За период наблюдения конечной точки достигли 9 человек.

Получено и обработано 95% информации от включенных в исследование пациентов. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica (версия 10.0). Оценку достоверности различий между парными независимыми выборками проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm SD$ (SD — стандартное отклонение, среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего) или Me в зависимости от вида распределения (параметрического или непараметрического). Также оценку различий проводили с помощью методов непараметрической статистики: критерий χ^2 , точный критерий Фишера. Для сравнительной оценки влияния отдельных показателей использовали метод ROC-анализа: выполняли построение характеристических кривых. Для сравнения использовали показатель площади под кривой. Прогностически значимым считали параметр при границе доверительного интервала площади $> 0,5$ и достоверности $p < 0,05$. Чем больше площадь, тем выше точность модели.

Результаты и их обсуждение

Средний показатель уровня глюкозы в крови всех обследованных составил $7,80 \pm 0,5$ ммоль/л, в группе пациентов с Q-ИМ — $8,03 \pm 0,72$ ммоль/л, в группе с не-Q-ИМ — $7,30 \pm 0,63$ ммоль/л, в группе с НС — $6,38 \pm 0,52$ ммоль/л без достоверной разницы. При поступлении в стационар установленный диагноз СД2 имели 11 пациентов, показатель гликемии в этой группе составил $9,66 \pm 1,40$ ммоль/л и был достоверно выше ($p < 0,05$) такового в группе без СД2 ($7,03 \pm 0,44$ ммоль/л).

Семейный анамнез ишемической болезни сердца встречался чаще в группе с диабетом, чем без диабета (64% и 49% соответственно), как и перенесенный инфаркт миокарда — 36% и 22%.

По результатам детальной оценки в группах больных с СД2 и без него выявлены достоверные различия в уровне холестерина липопротеинов высокой плотности — ХС ЛПВП ($p < 0,05$), С-реактивного белка — СРБ ($p < 0,007$), GDF-15 ($p < 0,01$). Не выявлено достоверной разницы в уровнях NT-pro BNP. Также не было достоверных отличий в показателях ИМТ. Подробная характеристика оцененных параметров представлена в **таблице 1**.

С учетом выявленных достоверных отличий в уровнях GDF-15 была предпринята попытка оценить прогностическую ценность определения GDF-15 у больных СД2. Для определения порогового значения GDF-15, позволяющего выявить с наибольшей чувствительностью и специфичностью больных СД2, был проведен ROC-анализ. Пороговым был определен уровень GDF-15 3894 пг/мл, с чувствительностью 64% и специфичностью 75% (95% доверительный интервал (CI) — 0,49-0,88; площадь под кривой (AUC) — 0,68). К сожалению, связь уровня GDF-15 с наличием СД не достигла значимой отметки ($p = 0,06$), несмотря на достоверные отличия уровня биомаркера в двух группах (**рис. 1**).

Выявлена значимая ($p < 0,0001$, с чувствительностью 72% и специфичностью 73%) взаимосвязь между биомаркером GDF-15 и частотой назначения наркотических анальгетиков в госпитальный период (95% CI — 0,19-0,59; AUC — 0,738; уровень GDF-15 > 2508 пг/мл; **рис. 2**).

Таблица 1. Исследуемые параметры у больных острым коронарным синдромом в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа ($M \pm SD$)

Параметр	n	Без СД2	n	СД2	p
Возраст, годы	58	62,17 $\pm$ 1,38	11	66,27 $\pm$ 2,71	0,2
САД, мм рт. ст.	58	147,9 $\pm$ 3,9	11	155,0 $\pm$ 7,8	0,46
ДАД, мм рт. ст.	58	88,34 $\pm$ 1,91	11	88,27 $\pm$ 3,55	0,98
ЧСС, уд./мин	58	80,05 $\pm$ 2,86	11	83,18 $\pm$ 8,89	0,68
Креатинин, мкмоль/л	56	116,5 $\pm$ 6,9	11	113,9 $\pm$ 13,8	0,87
GRACE / смерть госпитальная, баллы	57	139,0 $\pm$ 5,6	11	142,5 $\pm$ 13,8	0,8
GRACE / смерть, 6 месяцев, баллы	57	116,2 $\pm$ 4,8	11	117,2 $\pm$ 10,6	0,94
GRACE / смерть или ИМ, госпитальный период, баллы	57	183,7 $\pm$ 9,6	11	184,6 $\pm$ 25,6	0,97
GRACE / смерть или ИМ, 6 месяцев, баллы	57	159,8 $\pm$ 7,1	11	157,7 $\pm$ 21,2	0,91
Общий холестерин, ммоль/л	55	6,78 $\pm$ 1,73	10	4,35 $\pm$ 0,47	0,55
ХС ЛПВП, ммоль/л	55	1,327 $\pm$ 0,049	10	1,057 $\pm$ 0,081	0,028
Триглицериды, ммоль/л	55	1,299 $\pm$ 0,089	10	1,223 $\pm$ 0,135	0,73
ХС ЛПНП, ммоль/л	55	3,16 $\pm$ 0,14	10	2,74 $\pm$ 0,41	0,27
GDF-15, пг/мл	58	3565 $\pm$ 456	11	7468 $\pm$ 2073	0,0058
БСЖК, нг/мл	40	4,64 $\pm$ 0,97	6	6,30 $\pm$ 3,39	0,55
СРБ	34	7,27 $\pm$ 1,06	6	20,00 $\pm$ 8,96	0,007
Гликемия, ммоль/л	55	7,03 $\pm$ 0,44	11	9,66 $\pm$ 1,40	0,025
NT-pro BNP, пг/мл	38	825,8 $\pm$ 175,9	9	706,5 $\pm$ 397,1	0,77

Примечание: САД, ДАД — систолическое, диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; БСЖК — белок, связывающий жирные кислоты.

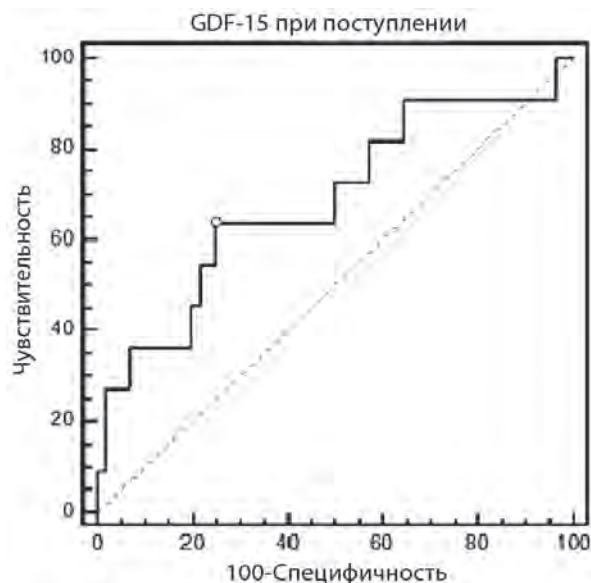


Рис. 1. ROC-кривая зависимости значения GDF-15 от наличия СД2 у больных ОКС.

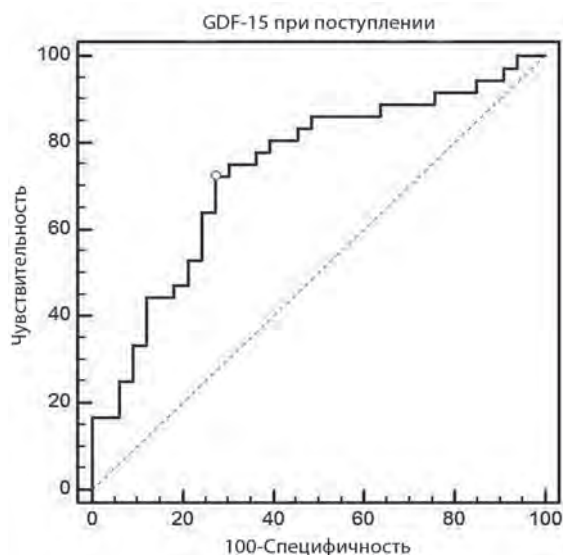


Рис. 2. ROC-кривая зависимости значения GDF-15 от госпитального назначения наркотических анальгетиков.

Более подробная информация о лечении, полученном больными обеих групп на госпитальном этапе, представлена в **таблице 2**.

Выявлена взаимосвязь между наличием СД2 и Т6МХ, проведенным через один год после коронарного события ($p < 0,05$). Достоверной взаимосвязи наличия СД2 и степени сердечной недостаточности по Killip выявлено не было. А повышенный уровень маркера GDF-15 достоверно зависел от степени сердечной недостаточности по Killip (95% CI — 0,57-0,86; AUC — 0,714; уровень GDF-15 > 2910 пг/мл), с чувствительностью 80% и специфичностью 65% ($p < 0,005$; **рис. 3**).

Таблица 2. Частота назначения препаратов у больных острым коронарным синдромом в госпитальный период (%)

Препарат	СД2 (n=11)	Без СД2 (n=59)
Ацетилсалициловая кислота (нагрузочная доза)	36	57
Ацетилсалициловая кислота	91	100
Ингибиторы P2Y12 (клопидогрель, тикагрелол)	100	100
Низкомолекулярные гепарины / пентасакхариды (эноксапарин/фондапаринукс)	91	95
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	64	86
β-адреноблокаторы	73	85
Наркотические анальгетики	73	47
Ингибиторы P2Y12 (нагрузочная доза)	64	73
Нитраты	64	49
Фибринолитическая терапия	9	27
Диуретики	9	20
Статины	91	95

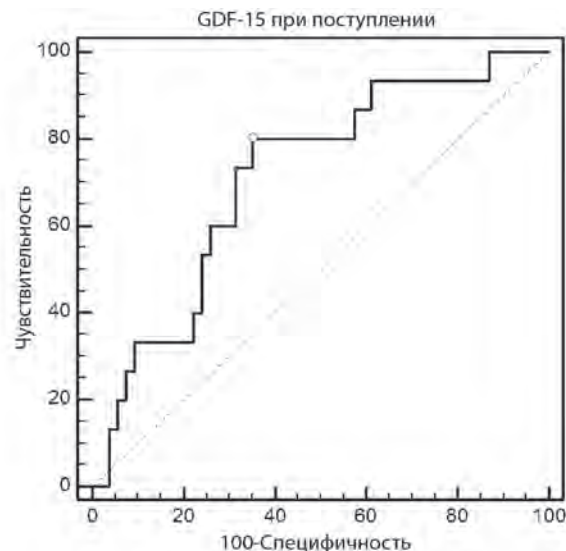


Рис. 3. ROC-кривая зависимости значения GDF-15 от степени сердечной недостаточности по Killip.

В группе больных ОКС и СД2 установлена достоверная разница в показателях NT-pro BNP между умершими и выжившими больными ($p < 0,05$) и не выявлено достоверного отличия в значениях GDF-15 (**табл. 3**).

В 2010 году впервые была показана ассоциация между МИЦ-1 и развитием СД2 [6]. Уровень МИЦ-1 был значимо выше в группе пациентов, у которых впоследствии развился СД2, чем в группе без диабета. Однако это была погранично значимая взаимосвязь с поправкой на пол и возраст, также данная взаимосвязь значительно ослабевала с поправкой на такие показатели, как окружность талии, факторы кардиоваскулярного риска, провоспалительные медиаторы и гликемия. Именно в данном исследовании было впервые спрогнозировано развитие СД2 за 11 лет до его манифестации, хотя повышенный уровень МИЦ-1 не был независимо ассоциирован с развитием СД2.

Проведено значительное количество исследований роли GDF-15 у пациентов с СД2 как с сопутствующей кардиоваскулярной патологией, так и без нее. В исследовании XENDOS у пациентов на фоне предиабета найдена

Таблица 3. Показатели биомаркеров у больных с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от исхода ($M \pm SD$)

Параметр	Достигшие конечной точки	Не достигшие конечной точки	p
GDF-15, пг/мл	11212,96±4437,0	6064,15±1157,0	0,29
NT-pro BNP, пг/мл	1910,6±894,0	104,5±34,5	0,018

связь ожирения и инсулинорезистентности с GDF-15, где он выступал независимым предиктором. Только GDF-15 и предиабет, выявленный изначально, являлись независимыми предикторами неадекватного контроля глюкозы в течение 4-летнего периода [7].

В исследовании [8] обследовали когорту больных с ожирением, которых разделили на группы в зависимости от результатов глукотолерантного теста: с нормальной толерантностью к глюкозе, с инсулинорезистентностью и с СД. Показатель GDF-15 был значимо повышен во всех подгруппах по сравнению с контролем (здоровая популяция). Основной находкой было то, что уровень GDF-15 значимо коррелировал со всеми параметрами, характеризующими метаболизм глюкозы: гликемией, уровнями инсулина, С-пептида, HbA1c и индексом НОМА. Уровень GDF-15 был значимо выше в группе пациентов с ожирением и впервые диагностированным СД, чем в группе с ожирением и нормальной толерантностью к глюкозе.

В 2014 году была опубликована работа о связи развития кардиальной патологии у пациентов с СД2 и уровнем GDF-15. При значении GDF-15, равном 3812 пг/мл, независимо и достоверно идентифицированы пациенты с диабетической кардиомиопатией (чувствительность — 82,2%, специфичность — 70,2%) [9].

Как указывалось выше, процент больных СД2 среди пациентов с ОКС колеблется в пределах 20-35%, однако в нашем исследовании эта цифра составила 15%, что, возможно, связано с тем, что пациенты были недостаточно обследованы на догоспитальном этапе и, соответственно, не были осведомлены о своем заболевании.

Пациенты с СД имеют высокий риск развития осложнений на фоне ОКС. В нашем исследовании в группе больных СД2 неблагоприятный исход отмечен в 27,3% случаев, в группе без СД2 — в 10,1%, в общей группе — в 12,9%. В группах умерших и выживших больных не выявлено достоверной разницы в показателях GDF-15. Скорее всего, это связано с малым числом выборки, поэтому данный вопрос нуждается в доработке путем набора большего количества больных. Однако следует отметить, что само по себе наличие СД не являлось предиктором 6-месячной летальности ($p=0,29$).

Выводы

1. Больные с ОКС и СД2 чаще имели анамнез различных сердечно-сосудистых заболеваний и факторы риска, такие как низкий уровень ХС ЛПВП и повышенный — С-реактивного белка, чем пациенты без СД.
2. Уровень GDF-15 был достоверно повышен в группе больных ОКС с СД2, однако не достиг значимой отметки в группе умерших больных, что связано с недостаточным количеством пациентов.

В данной работе нет конфликтов интересов.

Источник финансирования: ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины».

Список использованной литературы

1. Keller P.F., Carballo D., Roffi M. Diabetes in acute coronary syndromes // *Minerva Med.* — 2010. — Vol. 101, № 2. — P. 81-104.
2. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом: реальная практика российских стационаров (по результатам регистра RECORD) // *Кардиология / Сахарный диабет.* — 2012. — № 2. — P. 27-31. (Erliah A.D., Gratsianskiy N.A. Acute coronary syndrome in patients with diabetes: the actual practice of Russian hospitals (according to the register RECORD) // *Kardiologia / Saharniy diabet.* — 2012. — № 2. — P. 27-31).
3. Adela R., Banerjee S.K. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective // *J. Diab. Res.* — 2015. — № ID490842.
4. Ding Q., Mracek T., Gonzalez-Muniesa P., Kos K., Wilding J., Trayhurn P., Bing C. Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes // *Endocrinology.* — 2009. — Vol. 150, № 4. — P. 1688-1696.
5. Carstensen M., Herder C., Brunner E.J., Strassburger K., Tabak A.G., Roden M., Witte D.R. Macrophage inhibitory cytokine-1 is increased in individuals before type 2 diabetes diagnosis but is not an independent predictor of type 2 diabetes: the Whitehall II study // *Eur. J. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 162, № 5. — P. 913-917.
6. Kempf T., Eden M., Strelau J., Naguib M., Willenbockel C., Tongers J., Heineke J., Kotlarz D., Xu J., Molkentin J.D., Niessen H.W., Drexler H., Wollert K.C. The transforming growth factor- β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury // *Circ. Res.* — 2006. — Vol. 98, № 3. — P. 351-360.
7. Kempf T., Guba-Quint A., Torgerson J., Magnone M.C., Haefliger C., Bobadilla M., Wollert K.C. 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. — Vol. 167, № 5. — P. 671-678.
8. Vila G., Riedl M., Anderwald C., Resl M., Handisurya A., Clodi M., Prager G., Ludvik B., Krebs M., Luger A. The relationship between insulin resistance and the cardiovascular biomarker growth differentiation factor-15 in obese patients // *Clin. Chem.* — 2011. — Vol. 57, № 2. — P. 309-316.
9. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Avanzas P. Usefulness of growth differentiation factor-15 levels to predict diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.* — 2014. — Vol. 114, № 6. — P. 890-894.

(Надійшла до редакції 10.10.2016)

Значення маркера Growth differentiation factor 15 як чинника ризику у хворих на цукровий діабет 2-го типу з гострим коронарним синдромом

М.П. Копиця, І.Р. Вишнеvsька, О.В. Петюніна,
Н.В. Титаренко, Я.В. Гільова, О.І. Литвин
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН
України»

Резюме. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) часто мають хворі з гострим коронарним синдромом (ГКС). В останніх дослідженнях обговорюється взаємозв'язок рівня Growth differentiation factor 15 (GDF-15) із ЦД2. **Метою роботи** було вивчення зв'язку між рівнем GDF-15 і ЦД2 у хворих із ГКС. **Матеріали та методи.** Обстежено 73 хворих із різними формами ГКС. Визначали рівні біомаркерів GDF-15 і N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP). Період спостереження становив 1 рік. Кінцеву крапку визначено як летальний кінець. **Результати.** З огляду на виявлені вірогідні відмінності рівня GDF-15 проведено спробу оцінити прогностичну цінність визначення GDF-15 у хворих на ЦД2 за допомогою ROC-аналізу, граничним визначено рівень GDF-15 3894 пг/мл, чутливість — 64% і специфічність — 75%. **Висновки.** Хворі з ГКС і ЦД2 частіше мали анамнез різних серцево-судинних захворювань і такі чинники ризику, як низький рівень ЛПВЩ і підвищений — С-реактивного білка, ніж хворі без ЦД. Рівень GDF-15 був вірогідно підвищеним у хворих ГКС, які мали ЦД2.

Ключові слова: біомаркери, GDF-15, цукровий діабет, гострий коронарний синдром, прогноз.

Significance of marker Growth differentiation factor 15, as a risk factor in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome

М.Р. Kopytsya, I.R. Vyshnevskaya, O.V. Petyunina,
N.V. Tytarenko, Ya.V. Hil'ova, O.L. Lytvyn
SI «L.T. Malaya National Institute of Therapy, NAMS of Ukraine», Kharkov,
Ukraine

Abstract. Type 2 diabetes mellitus (DM2) is frequently observed in patients with acute coronary syndrome (ACS). The relationship between the level of Growth differentiation factor 15 (GDF-15) and DM2 is discussed in recent studies. **Aim:** to study the relationship between GDF-15 and DM2 in patients with ACS. **Materials and methods:** 73 patients with different forms of ACS were examined. The levels of biomarkers — GDF-15 and N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) were determined. Follow-up period consisted of 1 year. End point is defined as **fatal outcome**. **Results.** Taking into account the significant differences identified level of GDF-15, an attempt to evaluate the prognostic value of GDF-15 was made in patients with type 2 diabetes using the ROC-analysis. The levels of GDF-15 3894 pg/ml, 64% sensitivity and 75% specificity were determined as threshold ones. **Conclusions.** Patients with ACS and DM2 more often have different cardiovascular diseases and such risk factors as decreased level of HDL, and increased level of C-reactive protein comparing to patients without diabetes. GDF-15 level was significantly higher in patients with ACS and DM2.

Keywords: biomarkers, GDF-15, diabetes mellitus, acute coronary syndrome, prognosis.