

DIFERENCIAČNÝ FAKTOR-15 A INTERLEUKÍN-6 PRI HODNOTENÍ KARDIOVASKULÁRNEHO RIZIKA

Mašlanková J.¹, Večurková I.¹, Hubková B.¹, Pella D.², Pella D.^{3,4}, Mareková M.¹

¹ Ústav lekárskej a klinickej biochémie, UPJŠ LF, Košice

² I. Kardiologická klinika UPJŠ LF a VÚSCH, a.s.

³ SLOVACRIN UPJŠ LF

⁴ II. Kardiologická klinika UPJŠ LF a VÚSCH, a.s.

Cieľom prezentovaného článku je stanoviť koncentrácie zápalových biomarkerov IL-6 a GDF-15 u pacientov a ich korelácia s nálezom pri selektívnej koronárnej angiografii (SKG).

Materiál a Metodika 129 pacientom, ktorí boli hospitalizovaní vo Východoslovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb, bola odobratá vzorka krvi a následne boli stanovené koncentrácie vybraných zápalových markerov metódou ELISA.

Výsledky Na základe stanovenia koncentrácií IL-6 a GDF-15 v skupinách podľa základného triedenia, podľa nálezu pri selektívnej koronárnej angiografii, boli hladiny oboch zápalových markerov IL-6 aj GDF-15 v skupine pacientov štatisticky signifikantne významné.

Diskusia V skupine pacientov s negatívnym nálezom pri selektívnej koronárnej angiografii sa vyskytovali pacienti, ktorí mali vyššie hladiny IL-6 aj GDF-15 ako pacienti s pozitívnym nálezom pri selektívnej koronárnej angiografii. Preto je nutné k pacientom pristupovať jednotlivo a monitorovať hlavne pacientov bez pozitívneho nálezu, ale s vysokými hladinami IL-6 aj GDF-15.

Záver Na stanovenie rizikového profilu pacientov je potrebné získať komplexný súbor klinických aj biochemických parametrov a zvoliť metódu tzv. personalizovaného prístupu v prevencii, diagnostike a liečbe kardiovaskulárnych ochorení. Tento prístup by mal prispieť k zlepšeniu nepriaznivej situácie v morbidite a mortalite kardiovaskulárnych ochorení.

KLúčové slová: selektívna koronárna angiografia, biomarkery, zápalový proces

Úvod

Koronárna choroba srdca (KCHS) zostáva dlhodobou hlavnou príčinou morbiditu a mortality na celom svete, preto predstavuje jednu z najväčších výziev v oblasti zdravotnej starostlivosti pre našu spoločnosť. Podľa najnovších údajov WHO zomiera na Slovensku na koronárne choroby ročne 13 485 ľudí, čo predstavuje asi 30 % z celkového počtu úmrtí.

Koronárna choroba srdca, tiež známa ako ischemická choroba srdca, je nedostatočné prekrvenie srdcového svalu, čiže ischemia myokardu. Ide o pomaly sa rozvíjajúce chronické ochorenie, spôsobené najmä progresívnym zužovaním krvných ciev, ktoré zasobujú myokard okysličenou krvou. Hlavnou príčinou KCHS je ateroskleróza, progresívny chronický zápalový proces zhrubnutia steny tepien.

Zlatým štandardom pre diagnostiku KCHS sa stala selektívna koronárna angiografia (SKG), ktorú možno použiť na pozorovanie stenózy koronárnych ciev a stupňa lézií. Pri tomto vyšetrení je však potrebná hospitalizácia, a s ňou spojené nemocničné komplikácie. Napriek sľubným výsledkom využitia selektívnej koronárnej angiografie sa výskum koronárnych ochorení srdca neustále snaží hľadať nové, menej zaťažujúce a menej intervenčné techniky zobrazovania koronárnych artérií (napr. CT koronaroangiografia, optická koherentná tomografia), ktoré spolu so stanovením perspektívnych biomarkerov v biologických tekutinách pacienta, by mohli rozšíriť neinvazívne možnosti predikcie rizika vzniku, ale aj monitorovania liečby a progresie týchto ochorení [7].

Vedecký pokrok viedol k objaveniu širokého spektra nových biomarkerov, asociovaných s kardiovaskulárnymi rizikami, vrátane natriuretického peptidu typu B (BNP), N-terminálneho prohormónu BNP (NT-proBNP), troponínu I, C-reaktívneho proteínu (CRP), myeloperoxidázy (MPO), lipoproteínov asociovaných s fosfolipázou A2, fibrinogénu, trimetylamín-N-oxidu (TMAO) a cystatínu C a matrixových metaloproteináz [6]. Niektoré tieto biomarkery sa už stali dôležitými diagnostickými nástrojmi v klinickej praxi, napr. BNP a NT-proBNP majú preukázanú klinickú užitočnosť pri diagnostike srdcového zlyhania, troponín I sa využíva ako srdcový biomarker pri diagnostike pacientov s podozrením na akútny koronárny syndróm (ACS). Vysoké hladiny CRP v krvi sa stali dôležitým markerom na posúdenie napr. rizika kardiovaskulárnych ochorení (CVD), srdcového infarktu, či mŕtvice. Cirkulujúce hladiny MPO zohrávajú dôležitú úlohu pri stanovovaní rizika koronárnej choroby srdca [3]. Avšak žiaden z týchto biomarkerov nie je možné využiť na odlišenie zdravých a chorých jedincov. A tak štúdium nových biomarkerov, ktoré by mohli predikovať vznik kardiovaskulárneho ochorenia a monitorovať progresiu ochorenia zostáva obrovskou výzvou pre vedcov a lekárov.

V tejto štúdii sme sa zamerali na koreláciu výsledkov koronárnej angiografie, jedného z najvýznamnejších interleukínov (IL-6) a rastového diferenciačného faktora 15 (GDF-15).

IL-6 je exprimovaný v rôznych tkanivách a syntetizuje sa v miestach zápalu, secernuje sa do séra a indukuje zápalovú odpoveď na úrovni transkripcie, prostredníctvom prislúchajúcich receptorov. Koncentrácie IL-6 tiež pozitívne korelujú so starnutím a mnohými chorobami

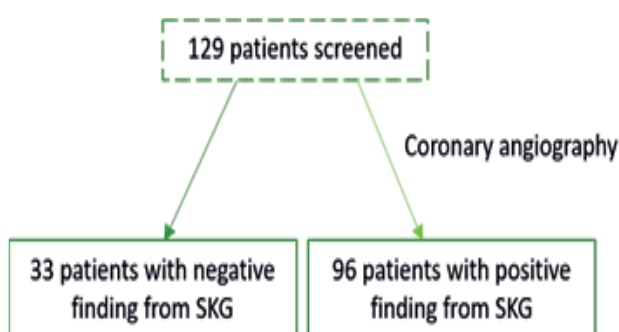
súvisiacimi s vekom, vrátane kardiovaskulárnych, neurologických, muskuloskeletálnych chorôb a rakoviny [1].

GDF-15 je členom superrodiny transformujúceho rastového faktora- β (TGF- β). Za fyziologických podmienok sa exprimuje iba v placente a prostate, ale pri patologických stavoch, ako je zápal, je expresia GDF-15 v tkanivách a krvi výrazne zvýšená. V súčasnosti mnohé štúdie uvádzajú, že GDF-15 je upregulovaný pri mnohých chorobných procesoch, ako sú napr. srdcové zlyhanie, infarkt myokardu, pľúcna embólia, poškodenie pečene [12]. Nie je však jasné, či je jeho zvýšená regulácia spôsobená ochranným účinkom alebo ďalšou podporou progresie ochorenia.

Materiál a metódika

Skúmanú vzorku tvorilo 129 pacientov, ktorí boli hospitalizovaní na I. kardiologickej klinike UPJŠ LF a VÚSCH, a.s. Pacienti boli rozdelení na základe nálezu pri selektívnej koronárnej angiografii (SKG) do dvoch skupín. Tí, ktorým na základe vyšetrenia nebola potvrdená KCHS boli zaradení do kontrolnej skupiny. Túto skupinu tvorilo 33 pacientov, z toho 16 žien (48,5%) a 17 mužov (51,5 %) s priemerným vekom 61,5 roka. V rámci tejto skupiny malo 22 pacientov potvrdenú hypertenziu. Druhú skupinu tvorilo 96 pacientov s pozitívnym nálezom pri SKG, z toho 29 žien (30,2 %) a 67 mužov (69,8 %) s priemerným vekom 65 rokov (Obr. 1). Pacientom bola odobraná krv do skúmavky BD Vacutainer® a následne bolo krvné sérum analyzované imunometódou ELISA na zistenie koncentrácií cytokínu IL-6 (ab 46027 Human IL-6 ELISA Kit) a rastového faktora GDF-15 (ab155432 GDF-15 Human ELISA Kit). Výskum bol 24.1.2019 schválený Etickou komisiou Lekárskej fakulty UPJŠ v Košiciach a Etickou komisiou Východoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb v Košiciach.

Figure 1 Distribution of patients by coronary angiography



Výsledky

Na základe stanovenia koncentrácií IL-6 a GDF-15 v skupinách podľa základného triedenia, čiže **podľa nálezu pri selektívnej koronárnej angiografii**, bolo zistené, že hladiny oboch zápalových markerov v skupine pacientov boli štatisticky významne zvýšené. V kontrolnej skupine bol stanovený priemer hodnôt IL-6 6,22 pg/ml a priemer hodnôt GDF-15 1364,77 pg/ml. V skupine pacientov s pozitívnym nálezom pri SKG bol stanovený priemer hodnôt IL-6 6,98 pg/ml a priemer hodnôt GDF-15 1656,36 pg/ml. Využitím neparametrického

Mann-Whitney štatistického testu boli rozdiely GDF-15 medzi skupinami s nálezom a bez nálezu štatisticky veľmi významné ($P < 0,001$) a rozdiely IL-6 medzi skupinami s nálezom a bez nálezu štatisticky významné ($P < 0,01$) (Obr. 2, Obr. 3).

Figure 2 Mean values of IL-6 concentrations in controls (with negative finding from SKG) and in patients (with positive finding from SKG)

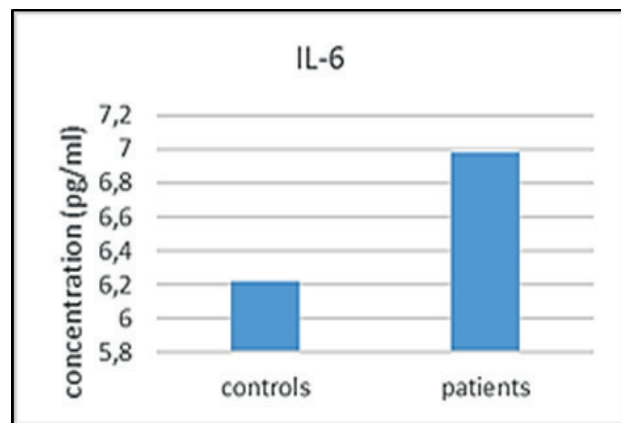
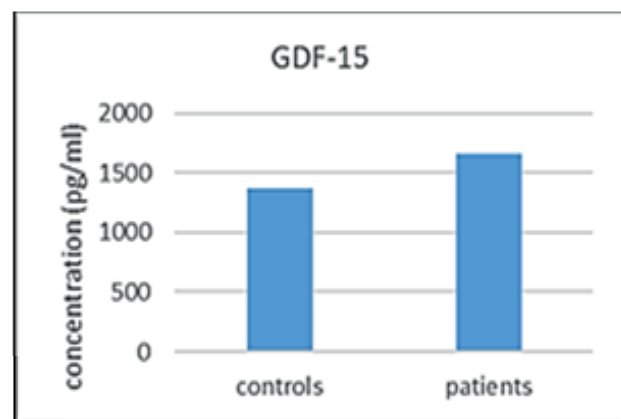


Figure 3 Mean values of GDF-15 concentrations in controls (with negative finding from SKG) and in patients (with positive finding from SKG)



Čo sa týka kontrolnej skupiny, u pacientov bez hypertenzie bola priemerná hodnota IL-6 5,28 pg/ml a u pacientov s hypertenziou nesignifikantne vyššia (7,62 pg/ml). Pri porovnávaní GDF-15, v skupine pacientov bez hypertenzie bola priemerná koncentrácia 1351,14 pg/ml a v skupine s hypertenziou nesignifikantne vyššia (1472,81 pg/ml).

Pri rozdelení oboch skupín **podľa pohlavia**, priemerná hodnota koncentrácií IL-6 v kontrolnej skupine žien bola 6,17 pg/ml a kontrolnej skupine mužov 5,54 pg/ml. V skupine žien s pozitívnym nálezom pri SKG bola priemerná hodnota koncentrácií IL-6 7,54 pg/ml a mužov 5,53 pg/ml. Čo sa týka mužov, tak žiadne rozdiely medzi skupinami neboli zistené. Čo sa týka žien, priemerná hodnota koncentrácií v skupine pozitívnym nálezom pri SKG bola vyššia, aj keď rozdiely boli štatisticky nesignifikantné ($P = 0,2692$).

Priemerná hodnota koncentrácií GDF-15 v kontrolnej skupine žien bola 1559,88 pg/ml a v kontrolnej skupine

mužov 1312,14 pg/ml. V skupine žien s pozitívnym nále-
zom pri SKG bola priemerná hodnota koncentrácií GDF-
15 1523,51 pg/ml a u mužov 1713,862 pg/ml. Čo sa týka
žien, tak žiadne rozdiely medzi skupinami neboli zistené.
Čo sa týka mužov, tak priemerná hodnota koncentrácií
v skupine s pozitívnym nálezhom pri SKG bola vyššia,
Mann-Whitney štatistickým testom boli zistené štatisticky
veľmi významné rozdiely ($P < 0,001$).

Na základe indexu telesnej hmotnosti (BMI) boli
pacienti rozdelení do 4 skupín (Tab.1). V kontrolnej sku-
pine bolo 11 pacientov (33,33 %) s miernou obezitou a 11
pacientov (33,33 %) so stredným stupňom obezity. 7
pacientov (21,21 %) bolo zaradených do kategórie ťažkej
obezity a len 4 (12,12 %) mali fyziologickú hodnotu BMI.
Skupinu pacientov s pozitívnym nálezhom pri SKG tvorilo
52 pacientov (54,17 %) so stredným stupňom obezity, 27
pacientov (28,13 %) bolo zaradených do kategórie mier-
nej obezity, 10 pacientov (10,42 %) z fyziologickým BMI
a 7 pacientov (7,29 %) do kategórie ťažkej obezity.
V žiadnej skupine nebol pacient s podváhou.

Table 1 Representation of patients (with and without positive finding from SKG) in individual obesity groups according to BMI (Body mass index)

BMI= $\frac{\text{weight (kg)}}{\text{height}^2 \text{ (m)}}$	Patients (%)	Controls (%)
Physiological condition (women 19-23.9; men 20-24.9)	10 (10.42)	4 (12.12)
Mild obesity (women 24-28.9; men 25-29.9)	27 (28.13)	11 (33.33)
Moderate obesity (women 29-38.9; men 30-39.9)	52 (54.17)	11 (33.33)
Severe obesity (women and men >40)	7 (7.29)	7 (21.21)

V kontrolnej skupine mali 4 pacienti fyziologické
BMI (12,12 %) a určitý stupeň obezity 29 pacientov
(87,88 %). Tento pomer bol zachovaný aj v skupine pa-
cientov s pozitívnym nálezhom pri SKG. Tú tvorilo 10
pacientov (10,42 %) s fyziologickým BMI a 86 pacientov
(89,58 %) s určitým stupňom obezity. Rovnako boli
v oboch skupinách porovnateľné pomery medzi stupňom
obezity a pohlavím. V kontrolnej skupine vykazovali
fyziologické BMI 2 ženy (12,5 %) a určitý stupeň obezity
14 žien (87,5 %). Muži s fyziologickým BMI boli v tejto
skupine rovnako 2 (11,76 %) a s určitým stupňom obezity
15 (88,24 %). V skupine pacientov s pozitívnym nálezhom
pri SKG boli 3 ženy (10,34 %) s fyziologickým BMI, 26
žien (89,66 %) s určitým stupňom obezity, 7 muži (10,45
) s fyziologickým BMI a 60 mužov (89,55 %) s určitým
stupňom obezity. Po rozdelení kontrolných skupín aj pa-
cientov podľa BMI neboli pri stanovovaní biomarkerov
IL-6 aj GDF-15 s pribúdajúcou hodnotou BMI zazname-
nané lineárne korelácie s koncentraciami týchto biomarke-
rov (Obr. 4, Obr. 5, Obr. 6, Obr. 7).

Figure 4 Mean values of IL-6 concentrations in controls (with negative finding from SKG) depending on BMI (Body mass index)

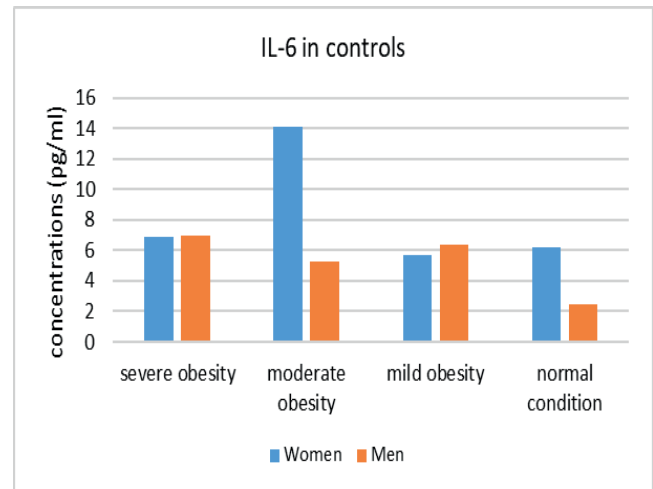


Figure 5 Mean values of GDF-15 concentrations in controls (with negative finding from SKG) depending on BMI (Body mass index)

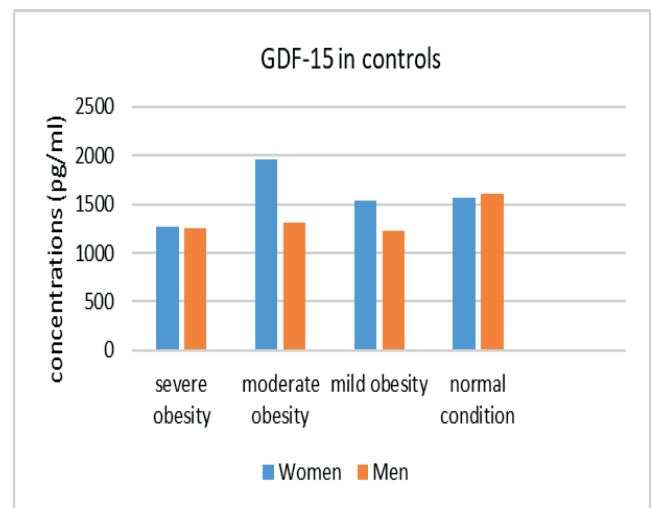


Figure 6 Mean values of IL-6 concentrations in patients (with positive finding from SKG) depending on BMI (Body mass index)

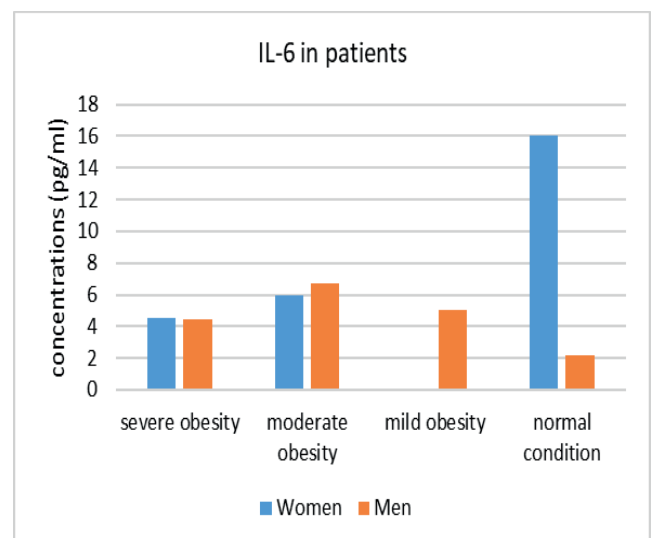
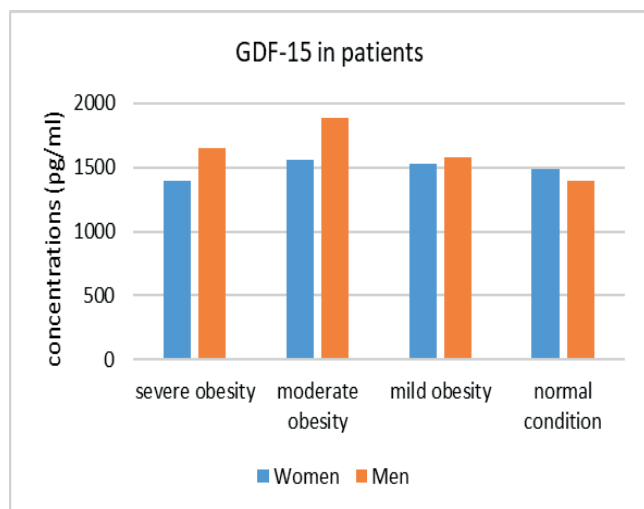


Figure 7 Mean values of GDF-15 concentrations in patients (with positive finding from SKG) depending on BMI (Body mass index)



Pri rozdelení pacientov do skupín podľa CRP (CRP < 10 mg/l a CRP > 10 mg/l), bol v kontrolnej skupine zaznamenaný pri oboch biomarkeroch nárast koncentrácií (Obr. 8, Obr. 9). Priemer koncentrácií IL-6 v skupine s CRP < 10 mg/l bol 5,73 pg/ml a v skupine CRP > 10 mg/l 23,96, aj keď v tejto skupine boli iba 2 pacienti. V skupine pacientov s pozitívnym nálezom pri SKG sme pozorovali pokles priemerných koncentrácií oboch markerov, ale tiež musíme skonštatovať, že v skupine s CRP > 10 mg/l, boli iba 3 pacienti. Čiže z 96 pacientov iba 3 mali mierne zvýšené CRP, pod 16 mg/l (Obr. 10, Obr. 11).

Pri rozdelení podľa veku, v kontrolných skupinách oboch pohlaví, priemerné koncentrácie IL-6 nekorelovali s vekom. V kontrolnej skupine mužov, priemerné koncentrácie GDF-15 sa s vekom zvyšovali (Obr. 12).

Figure 8 Mean values of IL-6 concentrations in controls (with negative finding from SKG) depending on CRP (C-reactive protein) values

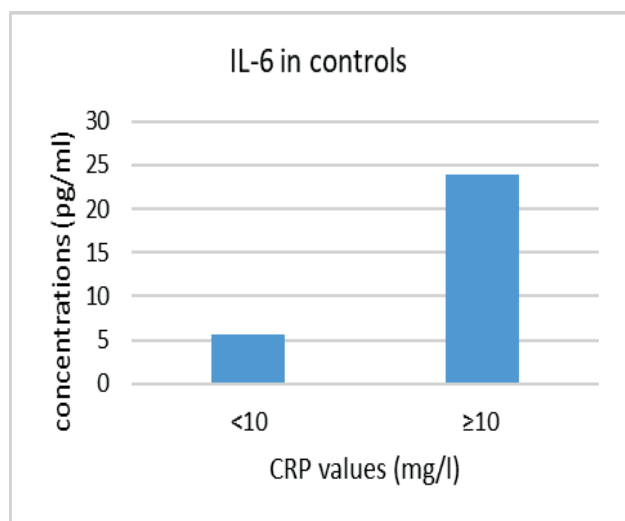


Figure 9 Mean values of GDF-15 concentrations in controls (with negative finding from SKG) depending on CRP (C-reactive protein) values

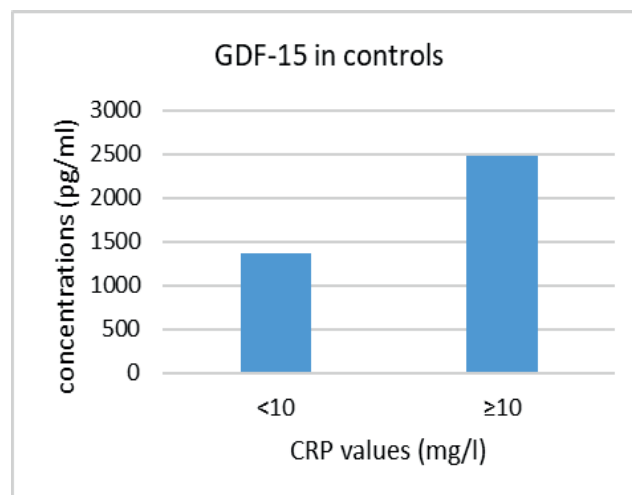


Figure 10 Mean values of IL-6 concentrations in patients (with positive finding from SKG) depending on CRP (C-reactive protein) values

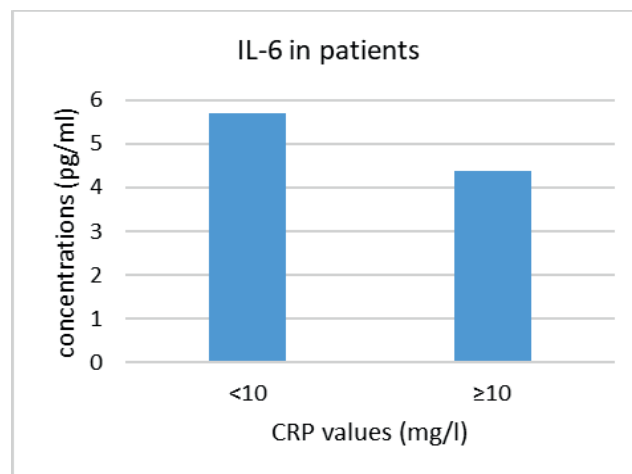


Figure 11 Mean values of GDF-15 concentrations in patients (with positive finding from SKG) depending on CRP (C-reactive protein) values

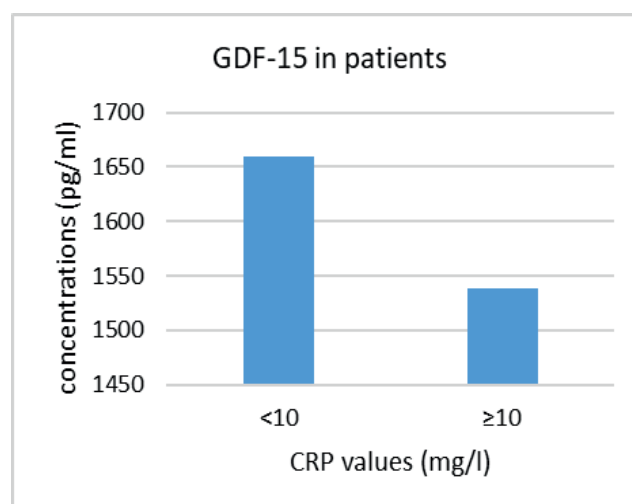
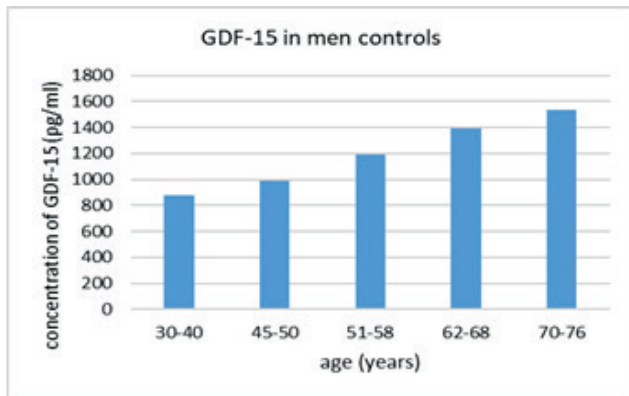


Figure 12 Mean values of GDF-15 concentrations in men controls (with negative finding from SKG)



Čo sa týka skupín pacientov s pozitívnym nálezom pri SKG, v oboch skupinách priemerné koncentrácie oboch parametrov mali s vekom stúpajúcu tendenciu. V skupine žien (Obr. 13, Obr. 14) bola priemerná koncentrácia IL-6 v skupine 52-57 ročných 3,35 pg/ml, v skupine 60 - 67 ročných 7,69 pg/ml, v skupine 70 - 79 ročných 8,36 pg/ml a v skupine nad 80 (v tejto skupine bol však iba jeden pacient) 14,25 pg/ml. V skupine mužov bola priemerná koncentrácia IL-6 v skupine 43 - 59 ročných 3,35 pg/ml, v skupine 60 - 69 ročných 7,69 pg/ml a v skupine 70 - 82 ročných 8,36 pg/ml.

Figure 13 Mean values of IL-6 concentrations in women patients (with positive finding from SKG)

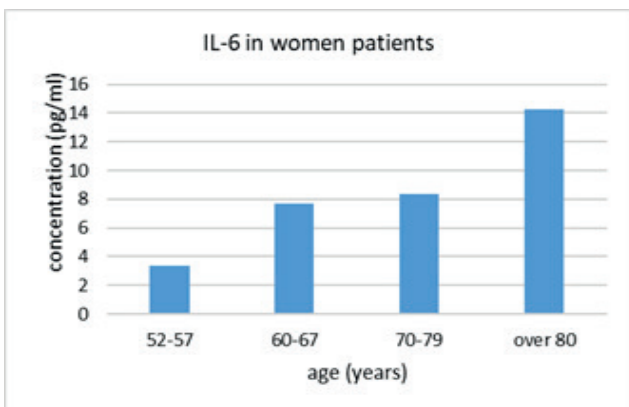
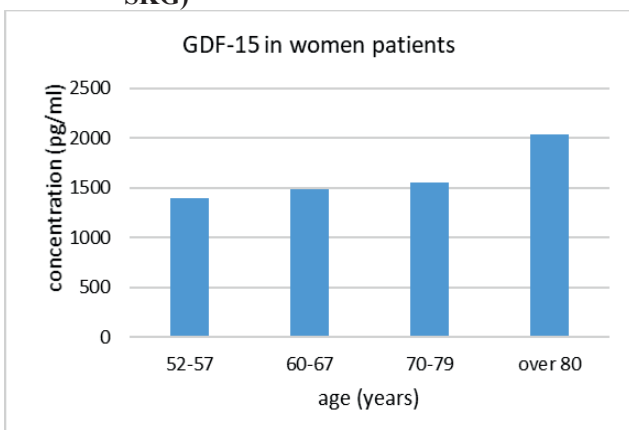


Figure 14 Mean values of GDF-15 concentrations in women patients (with positive finding from SKG)



Priemerné koncentrácie GDF-15 v skupine 52 - 57 ročných boli 1388,88 pg/ml, v skupine 60 - 67 ročných 1480,39 pg/ml, v skupine 70 - 79 ročných 1551,41 pg/ml a v skupine nad 80 (v tejto skupine bol však iba jeden pacient) 2031,66 pg/ml (Obr. 15, Obr. 16). Využitím ne-parametrického Mann-Whitney testu boli rozdiely štatisticky nesignifikantné.

Figure 15 Mean values of IL-6 concentrations in men patients (with positive finding from SKG)

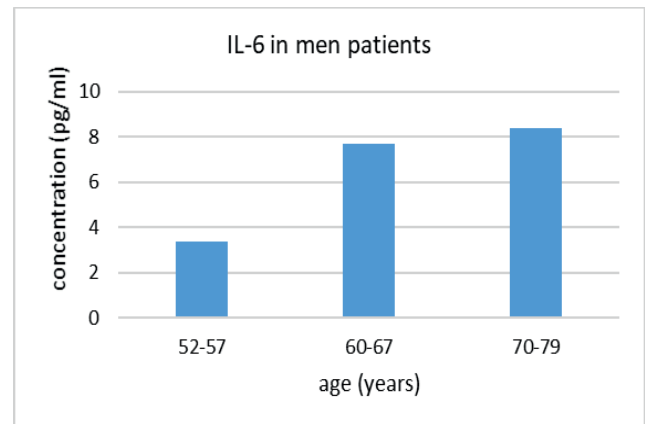
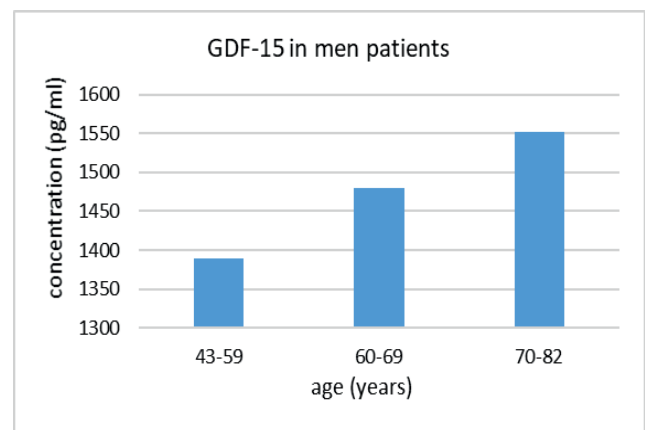


Figure 16 Mean values of GDF-15 concentrations in men patients (with positive finding from SKG)



Diskusia

Mnohé štúdie uvádzajú súvislosť medzi kardiovaskulárnym ochorením (CVD) a zvýšenými hladinami biomarkerov indikujúcich zápal [2, 4, 10]. V našej štúdií sme sa zamerali na stanovenie vybraných markerov IL-6 a GDF-15 v skupinách pacientov, ktorí boli rozdelení podľa nálezu pri selektívnej koronárnej angiografii na pozitívnych a negatívnych (kontrola). Priemerné koncentrácie oboch zápalových markerov v skupine pacientov boli štatisticky významne zvýšené, aj keď v oboch skupinách sa našli pacienti, ktorí mali hodnoty mimo priemernej hodnoty. Čo sa týka IL-6, rozdiely boli zaznamenané iba v skupine žien. A naopak, hladiny GDF-15 boli zvýšené iba u mužov.

Podľa našich zistení, BMI neovplyvnilo hladiny IL-6 a GDF-15 v žiadnej zo sledovaných skupín.

IL-6 sa považuje za zápalový cytokín, ktorý hrá dôležitú úlohu ako mediátor šírenia zápalovej odpovede a je

dôležitý pre iniciáciu a progresiu aterosklerotického procesu. Indukcia IL-6 vedie k hepatálnej produkcii C-reaktívneho proteínu (CRP), preto sme očakávali silnú koreláciu medzi hladinou IL-6 a CRP proteínom. Táto korelácia sa potvrdila iba v kontrolnej skupine, prekvapivo, niektorí pacienti zo skupiny s pozitívnym nálezom pri SKG mali koncentráciu IL-6 nižšiu ako pacienti v kontrolnej skupine. Preto je nutné k pacientom pristupovať jednotlivo a monitorovať hlavne pacientov bez pozitívneho nálezu z SKG, ale s vysokými hladinami IL-6 aj GDF-15.

Tajfard a kol. [8] potvrdili túto koreláciu. V práci uvádzajú, že koncentrácia IL-6 u pacientov s pozitívnym nálezom pri SKG bola štatisticky signifikantne významne zvýšená, ale iba pri porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorá bola bez histórie kardiovaskulárnych symptómov [10].

Čo sa týka veku pacientov s pozitívnym nálezom pri SKG, v oboch skupinách priemerné koncentrácie IL-6 stúpali s vekom, čo koreluje aj so štúdiou Zhao a kol. ktorá popisuje, že u starších pacientov so zvýšenou koncentráciou IL-6 dochádza k zvýšeniu úmrtnosti [13].

GDF-15 zohráva dôležitú úlohu v rozvoji srdcových chorôb, akútnej ischémie, ischemicko-reperfučných poškodení alebo srdcovej hypertrófie [5].

Tzikas a kol. [7] vo svojej publikácii preukázali, že pacienti s infarktom myokardu (IM) mali vyššie hladiny GDF-15 v porovnaní s pacientmi bez IM. Zvýšené hladiny GDF-15 boli spojené s vyšším rizikom smrti v dôsledku akútnych kardiovaskulárnych ochorení [9].

Naše výsledky potvrdzujú, že hladiny GDF-15 u pacientov s pozitívnym nálezom pri SKG boli štatisticky signifikantne významne zvýšené, aj keď podobne ako pri IL-6, hladiny GDF-15 boli u niektorých pacientov s pozitívnym nálezom pri SKG nižšie ako v kontrolnej skupine a naopak, niektorí pacienti kontrolnej skupiny mali GDF-15 vyššie ako pacienti s pozitívnym nálezom pri SKG.

Záver

V predloženej práci boli sledované zápalové biomarkery GDF-15 a IL-6, ktoré spolu s výsledkami pri selektívnej koronárnej angiografii prispievajú k rozšíreniu diagnostických aj terapeutických možností KCHS. Výsledky ukazujú, že pre stanovenie rizikového profilu pacientov, je veľmi dôležité poznať a analyzovať klinicko-biochemické biomarkery, korelovať ich s klinickým stavom pacienta, čo prispieva k tzv. personalizovanému prístupu v prevencii, diagnostike a liečbe kardiovaskulárnych ochorení.

Zoznam skratiek

ACS	akútny koronárny syndróm
BMI	index telesnej hmotnosti
BNP	natriuretický peptid typu B
SKG	Selektívna koronárna angiografia
CRP	C-reaktívny proteín
CVD	kardiovaskulárne ochorenia
GDF-15	rastový diferenciačný faktor 15
IL-6	interleukín 6
MPO	myeloperoxidáza

NT-proBNP	N-terminálny prohormón BNP
TGF-β	transformujúci rastový faktor-β
TMAO	trimetylamín-N-oxid

Literatúra

- Cardoso, A.L., Fernandes, A., Aguilar-Pimentel, J.A. et al.: Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev.* 47, 2018, s.214-77.
- Held, C., White, H.D., Stewart R.A. et al.: Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial *J Am Heart Assoc.* 2017, e005007.
- Huang, Y., Gulshan, K., Nguyen, T. et al.: Biomarkers of Cardiovascular Disease. *Dis Markers.* 2017, 8208609. doi: 10.1155/2017/8208609
- Ling, Y., Weng, H., Tang, S.: The relationship between IL-6 levels and the angiographic severity of coronary artery disease following percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome patients. *BMC Cardiovasc Disord* 21, 578 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02406-7>
- Liu, S., Chen, X., Wang, H. et al.: Association of GDF-15 and Syntax Score in Patient with Acute Myocardial Infarction. *Cardiovasc Ther.* 2019, 9820210. doi: 10.1155/2019/9820210
- Mašlanková, J., Stupák, M., Birková, A. a kol.: Úloha matrixových metaloproteináz v procese iniciácie a rozvoja aterosklerózy. *Ateroskleróza.* 23, 2019, (3-4), s. 1375-379.
- Ngam, P.I., Ong, C.C., Chai, P. et al.: Computed tomography coronary angiography - past, present and future. *Singapore Med J.* 61, 2020, s.109-15.
- Pella, D., Gibarti, C., Pella, Z., Gonsorčík, J.: Vitamin D and coronary artery risk detected by computed tomography. *Athero Review.* 3, 2019, s.176-81.
- S. Tzikas, L. Palapias, C. Bakogiannis et al.: "GDF-15 predicts cardiovascular events in acute chest pain patients," *PLoS ONE.* 12, 2017, (8):e0182314.
- Tajfard, M., Latiff, L.A., Rahimi, H.R. et al.: Serum concentrations of MCP-1 and IL-6 in combination predict the presence of coronary artery disease and mortality in subjects undergoing coronary angiography. *Mol Cell Biochem.* 435, 2017, (1-2):37-45. doi: 10.1007/s11010-017-3054-5. Epub 2017 May 22. PMID: 28534120.
- Večurkovská, I., Mašlanková, J., Stupák, M.: TGF-β signalizácia v procese kontroly kardiovaskulárnych ochorení. *Ateroskleróza.* 24, 2020, (3-4), s.1480-486.
- Wang, D., Day, E.A., Townsend, L.K. et al.: GDF15: emerging biology and therapeutic applications for obesity and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol.* 17, 2021, (10), s.592-607.

13. Zhao L, Wang X, Yang Y.: Association between interleukin-6 and the risk of cardiac events measured by coronary computed tomography angiography. *Int*

J Cardiovasc Imaging. 33, 2017 (8), s.1237-244. doi: 10.1007/s10554-017-1098-y. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28233119.

THE DIFFERENTIATION FACTOR-15 AND INTERLEUKIN-6 IN THE ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR RISK

Mašlanková J., Večurkovská I., Hubková B., Pella D., Pella D., Mareková M.

The aim of the presented article is to analyze the concentrations of inflammatory biomarkers IL-6 and GDF-15 in patients and their correlation with the finding of selective coronary angiography.

Material and method A blood sample was taken from 129 patients who were hospitalized at the East Slovak Institute of Cardiovascular Diseases (ESICD) and subsequently the concentrations of selected inflammatory markers were determined by ELISA.

Results Based on the determination of IL-6 and GDF-15 concentrations in the groups according to the basic classification, the findings from coronary angiography, the levels of both inflammatory markers IL-6 and GDF-15 in the group of patients were statistically significantly increased.

Discussion In the group of patients with a negative coronary angiography, patients who had higher levels of both IL-6 and GDF-15 than patients with a positive coronary angiography were found. Therefore, it is necessary to approach patients individually and monitor mainly patients without positive CA, but with high levels of IL-6 and GDF-15.

Conclusion To determine the risk profile of patients, it is necessary to obtain a comprehensive set of clinical and biochemical parameters and choose the method of so-called personalized approach in the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. This approach should contribute to improving the unfavorable situation in the morbidity and mortality of cardiovascular diseases.

Key words: selective coronary angiography, biomarkers, inflammatory process

Práca vznikla pri riešení projektov APVV č.17-0550 a OPENMED ITMS: 313011V455.

Autori deklarujú, že nemajú potenciálny konflikt záujmov.

Korešpondujúci autor:

RNDr. Jana Mašlanková, PhD.

Ústav lekárskej a klinickej biochémie UPJŠ LF

Trieda SNP č. 1, 04011 Košice

E-mail: jana.maslankova@upjs.sk