

# GDF15: nový prediktívny biomarker pre diabetes mellitus 2. typu v klinickej praxi

## GDF15: a new predictive biomarker for type 2 diabetes mellitus in clinical practice

Andrej Dukát<sup>1</sup>, Juraj Payer<sup>1</sup>, Fedor Šimko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

<sup>2</sup>Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave

### Súhrn

Rastový diferenciačný faktor 15 (GDF15), ktorý patrí do skupiny transformačných rastových faktorov  $\beta$  (TGF $\beta$ ), je exprimovaný vo viacerých tkanivách človeka. Bol identifikovaný už pred viac než 20 rokmi, avšak iba v posledných rokoch sa rozpoznala jeho užitočnosť ako cenný biomarker predikcie. Jeho hladiny je možné v cirkulácii pomerne jednoducho stanovovať. GDF15 je lokalizovaný na chromozóme 19p13.1–13.2 (dĺžka 35 kDa) a je asociovaný s viacerými ochoreniami ako zápal, kardiovaskulárne ochorenia, karcinóm či obezita. Jednou z jeho pozitívnych asociácií v rámci porúch metabolizmu je aj diabetes mellitus 2. typu.

**Kľúčové slová:** biomarkery – diabetes mellitus 2. typu – GDF15

### Summary

Growth differentiation factor 15 (GDF15) is a member of the transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) and is expressed in multiple tissues in man. It was identified more than 20 years ago, however its utility as valuable biomarker was known just recently. It can be easily determined in the circulation. The human GDF-15 gene is located on chromosome 19p13.1–13.2 (35 kDa length form) and is associated with many diseases, including inflammation, cardiovascular diseases, cancer, or obesity. One of these associations are also metabolic disorders and type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** biomarkers – type 2 diabetes mellitus – GDF15

✉ prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP | andrej.dukat@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie | Received 31. 8. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 27. 9. 2020

### Úvod

Biomarker je charakteristika objektívne meraná a hodnotená ako indikátor normálnych biologických procesov, patologických procesov, alebo farmakologickej odpovede na liečebné intervencie [1]. Má teda dôležitú úlohu pri celkovom hodnotení ochorenia, ako aj pri hodnotení vplyvu liečby [2]. Rastový diferenciačný faktor 15 (GDF15 – Growth Differentiation Factor 15) je tiež známy ako inhibičný cytokín makrofágov 1 (MIC-1 – Macrophage Inhibitory Cytokine 1), nesteroidovým protizápalovým liekom indukovaný gén (NAG-1 – Non-steroidal anti-inflammatory drug Activated Gene), placentový transformačný rastový faktor beta (pTGF $\beta$  – placental Trans-

forming Growth Factor Beta), prostatický derivovaný faktor (PDF – Prostate Derived Factor) a placentový kostný morfogenetický proteín (PLAB – PLAcental bone morphogenetic Protein). Je divergentnou látkou celej skupiny transformačného rastového faktora  $\beta$  (TGF $\beta$  – Transforming Growth Factor Beta). GDF15 mRNA má veľmi širokú distribúciu v tkanivách. Vysoká expresia je v placentе a prostate, ale je prítomný aj v orgánoch, ako sú pankreas, pečeň, srdce, obličky, tenké a hrubé črevo či pľúca [3]. Zvýšené hladiny GDF15 potom korelujú s rôznymi ochoreniami kardiovaskulárnymi (srdcové zlyhanie, koronárna choroba srdca, alebo fibrilácia predsiení), onkologickými (karcinóm), anorexiou,

kognitívnymi poruchami a v neposlednom rade aj metabolickými (diabetes mellitus, metabolický syndróm).

## Klinické implikácie

### Vzťahy medzi GDF15 a metabolizmom

Prvé tieto doklady, ktoré poukázali na vzťah medzi GDF15 a telesnej hmotnosti na zvieracích modeloch, sa datujú ešte pred desaťročím [4]. Jeho zvýšená expresia viedla ku zníženiu telesnej hmotnosti a tukovej hmoty. V experimente viedla ku zníženiu príjmu potravy a energetického výdaja a následnou zmenou metabolického stavu s poklesom hladín cytokínov a predĺžením prežívania experimentálnych zvierat. U GDF15 deficitných zvierat je vyššie ukladanie lipidov do pečene a rozvoja do nealkoholového stukovania pečene. Keďže GDF15 je dôležitým regulátorom telesnej hmotnosti u človeka [5], ukazuje sa teda, že vplyv GDF15 na príjem stravy a telesnú hmotnosť je fyziologicky uzatvorený systém pri metabolickej kontrole.

Vysoká prediktívna hodnota GDF15 ako biomarkera je daná svojou imunomodulačnou funkciou. U zdravých osôb ku expresii GDF15 dochádza predovšetkým v placentе a až potom v prostate, v ktorej GDF15 regulujú androgény a kalcitriol (prekurzor vitamínu D). Nízka expresia je v orgánoch, ako sú močový mechúr, obličky, hrubé črevo, žalúdok, pečeň, žľazník, pankreas a endometrium. Z buniek, v ktorých dochádza k expresii, sú to kardiomyocyty, makrofágy, bunky endotelu a hladké svalové bunky (za podmienok zdravia aj choroby). GDF15 ako stresový cytokín je upregulovaný viacerými zápalovými proteínmi a stresovými proteínmi ako interleukín 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ), tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF $\alpha$ ), IL2 a makrofágový kolóniovo-stimulačný faktor (M-CSF1 – Macrophage Colony-Stimulating Factor). Ide teda celkovo o komplexnú reguláciu, ktorá je tkanivovo špecifická. Medikamentózna liečba, bunkový stress a lokálne prerušenie krvného prietoku vedú ku indukcii GDF15 pri chirurgických operáciách [6]. U zdravých osôb sú fyziologické hladiny GDF15 z expresie z väčšiny tkanív veľmi nízke, alebo dokonca celkom žiadne [7]. Pri autoimúnných ochoreniach ide často o chronickú aberantnú imunologickú odpoveď na vlastné antigény imúnnymi bunkami, ktoré sú namierené proti vlastným tkanivám. Aj pre autoimúnnе ochorenie – diabetes mellitus 1. typu sú charakteristicky prítomné zvýšené hladiny GDF15 v B-bunkách, preto je tento užitočný biomarker aj u pacientov s diabetes mellitus 1. typu [8]. V experimente funkčne GDF15 chráni B-bunky pankreasu pred zápalom.

Je dokázaná asociácia jeho zvýšených hladín aj u pacientov s diabetes mellitus 2. typu [9]. Aj u osôb bez do-

kázaného manifestného kardiovaskulárneho ochorenia je popísaná asociácia medzi jeho hladinami a vekom, diabetes mellitus, artériovou hypertenziou, renálnou dysfunkciou a hladinami NT-proBNP (N-Terminal fragment of pro-Brain Natriuretic Peptide) [10,11]. Toto viedlo k tomu, že sa zamerala pozornosť aj smerom ku kostrovému svalu. Rozvoj metabolických ochorení totiž nie je spojený iba s diétnymi faktormi a príjmom energie, ale aj telesnou aktivitou (ako dôležitou súčasťou energetického výdaja). Výsledkom je kardiorespiračná zdatnosť, ktorá má svoj odraz v biomarkeroch. Kostrový sval predstavuje veľmi dynamický orgán, ktorý je náchylný na adaptačnú remodeláciu pri starnutí, hladovaní, poruchách metabolizmu a zvlášť pri telesnom zaťažení. Akútne fyzické zaťaženie vedie ku fyziologickému stresu a aktivácii špecifických signalizačných dráh, génovej expresii a syntéze bielkovín. Tréning a následná adaptácia kostrového svalu vedú ku opakovanej nárazovej expresii mRNA počas každého začatia záťaže, čo má kumulatívny vplyv a vedie ku zvýšeniu transkripcie jadrových a mitochondriami kódovaných bielkovín. Veľmi intenzívna záťaž môže viesť ku stresu endoplazmatického retikula a bielkovinovej odpovede, čo má výsledný vplyv na svalovú hmotu. GDF15 ako indukovaný cytokín (bunkový a nutričný stres) má teda zrejme svoju fyziologickú úlohu pri životných aktivitách a záťaži. Jeho zvýšené hladiny tak predstavujú dôležitý prediktor budúceho rozvoja aj diabetes mellitus 2. typu [9,12] a zrejme aj jeho závažnosti [8,13] a hrá dôležitú úlohu v oddialení začiatku manifestácie tohto ochorenia u rizikových pacientov [13].

Iba nedávno bolo zistené, že GDF15 signalizuje gliový bunkový derivovaný neutrofilný faktor (GDNF). Tento faktor je vo vzťahu ku skupine TGF $\beta$ , ktorý je neurónovým receptorom pre GDF15 s vysokou afinitou. GFRAL (GDNF Family Receptor Alpha Like) sa exprimuje výlučne v mozgovom kmeni, a preto zodpovedá za anorexiu, ktorá je mediovaná GDF15. Aj za ďalších patologických stavov, ako sú metabolické ochorenia, tkanivové poškodenia, zápal, či karcinómy, tieto všetky sú závislé od GFRAL. Interakcie medzi GDF15 a ďalšími receptorovými systémami sú dôležité pri regulácii chuti do jedla, bunkovým metabolizmom a prežívaním tkanív a taktiež imunologickej tolerancii. Na priamy vzťah medzi sérovými hladinami GDF15 a anorexiou alebo kachexiou poukázalo viacero prác [14,15]. Anorexia a kachexia sú metabolické syndrómy, ktoré sú charakterizované stratou chuti do jedla, progredujúcou stratou telesnej hmotnosti, znížením tukového tkaniva a úbytkom kostrového svalstva. Tento stav je mediovaný viacerými sekréčnymi faktormi z tkanív, alebo aj z malígnych buniek. Je zaujímavé, že tvorba GDF15 sa zvyšuje pri liečbe metformínom. Z tohto dôvodu GDF15 a GFRAL sú

možné liečebné miesta aj pre klinickú prax pre ich úlohu v regulácii telesnej hmotnosti a energetického výdaja.

### Vzťahy medzi GDF15 a rizikovými faktormi

Rizikovým faktorom pre diabetes mellitus i kardiovaskulárnym ochoreniam je obezita. Podieľa sa aj na zvýšení morbidity a mortality [16]. GDF15 sa uvoľňuje z makrofágov, pečene a bieleho adipózneho tkaniva a spolupôsobí ako metabolický regulátor. Pôsobí ako adiponektín a leptín [17], a preto sa označuje ako kardiokín [9,17]. Vo všeobecnosti adipokíny regulujú metabolizmus lipidov a glycidov, zvyšujú citlivosť inzulínu, regulujú príjem stravy a telesnú hmotnosť a chránia tukové tkanivo pred chronickým zápalom [17]. GDF15 znižujú príjem stravy, telesnú hmotnosť a adipozitu, zlepšujú toleranciu glukózy pri normálnej diéte i obezogenickej diéte [18]. Zvýšené hladiny u diabetičiek 2. typu hladiny GDF15 korelujú s BMI, telesným tukom, glykémiou a CRP [19]. Medián rozsahu medzi kvartilmi GDF15 v plazme je u obéznych pacientov 427 (344–626 ng/ml) v porovnaní s kontrolami 309 (275–411 ng/ml).

Silná asociácia je s pomerom pás/výška, vek, krvný tlak, triacylglyceroly kreatinín, glykémia, inzulínemia, glykovaný hemoglobín (HbA<sub>1c</sub>) a C-peptid [20]. U obéznych pacientov sú nezávislými prediktormi GDF15 vek, inzulínová rezistencia a kreatinínemia [21]. GDF15 je teraz novým terapeutickým cieľom v prevencii a liečbe obezity a inzulínovej rezistencie moduláciou metabolickej aktivity cestou zvýšenia expresie kľúčových termogénnych a lipolytických génov v hnedom a bielom tukovom tkanive [22].

Jedným z hlavných chronických symptómov pri diabetes mellitus je hyperglykémia. Pri hyperglykémii je zvýšená tvorba voľných kyslíkových radikálov, ktorá vedie ku poškodeniu buniek a ich smrti [23]. Hyperglykémia zvyšuje expresiu a sekréciu GDF15, ktoré modulujú apoptózu buniek negatívnou spätnou väzbou [24]. GDF15 je exprimovaný v tukovom tkanive prostredníctvom transkripčného faktora p53, ktorý je v priamom vzťahu s obezitou a inzulínovou rezistenciou. Expresia GDF15 je kontrolovaná na p53 závislými i nezávislými mechanizmami [25,26]. Obezita vedie ku aktivácii p53 v tukovom tkanive a vedie potom ku zvýšeniu tvorby prozápalových cytokínov, k inzulínovej rezistencii a k diabetes mellitus. Prozápalové cytokíny okamžite vedú ku expresii GDF15, a tak tento môže slúžiť ako užitočný marker zápalu v tukovom tkanive [19,27,28]. Zvýšená hladina GDF15 a inzulínová rezistencia vedú k endotelovej dysfunkcii. Táto potom vedie ku poruche metabolizmu, zápalu a poškodeniu ciev a výsledkom sú kardiovaskulárne komplikácie [22]. U pacientov s diabetes mellitus sú hladiny GDF15 zvýšené, avšak hla-

diny NT-proBNP zvýšené nie sú, pritom diabetes mellitus ovplyvňuje hladiny GDF15 celkom nezávisle [29]. Štúdia XENDOS ukázala, že hladiny GDF15 v plazme pozitívne asociujú s HOMA indexom inzulínovej rezistencie (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) [9].

Aktivované makrofágy secerajú prozápalové chemotaktické cytokíny, ktoré zhoršujú funkciu B-buniek a inzulínovú senzitivitu a infiltráciu monocytov do tkanív [29,30]. U pacientov s diabetes mellitus sa zvyšuje počet makrofágov v ostrovčekoch pankreasu [29]. Pritom zvýšené plazmatické koncentrácie GDF15 sú prítomné u pacientov už vo včasných štádiách diabetes mellitus 2. typu. Jeho koncentrácie v sére sú zvýšené až 2-násobne u obéznych a žien diabetičiek v porovnaní s kontrolami. Hladiny pozitívne korelujú s telesnou hmotnosťou, telesným tukom, triacylglycerolmi, glykémiou, HbA<sub>1c</sub> a CRP [30]. Diskutuje sa tiež, či to nie je skôr odrazom zápalovej odpovede na začiatku manifestácie diabetes mellitus [31]. Akokoľvek však je v literatúre zhoda v tom, že sérové hladiny GDF15 sú potenciálnym biomarkerom na identifikáciu osôb, ktoré majú riziko manifestácie ochorenia pre obezitu a diabetes mellitus. V súčasnosti prebiehajú štúdie, či má podanie GDF15 vplyv na potlačenie zápalu vo včasnej patofyziológii u diabetes mellitus a obezity [32,33].

Dôležitou súčasťou v patofyziológii je aj vzťah medzi GDF15 a diabetickou nefropatiou. Diabetická nefropatia je progredujúce ochorenie obličiek a je chronickou komplikáciou diabetes mellitus [34,35] s následnou proteinúriou a fokálnou glomerulosklerózou [36,37]. U týchto pacientov sú zistiteľné zvýšené hladiny cirkulujúcich troponínov s následnou zhoršenou prognózou [38]. Tieto odrážajú viac poškodenie obličiek než pokles renálnych funkcií [39]. Incidenciu chronického poškodenia obličiek a pokles ich funkcie na druhej strane odrážajú zvýšené hladiny GDF15, ktoré sú teda dôležitým prediktívnym ukazovateľom [40]. Ku zvýšeniu hladín GDF15 dochádza jednak pre znížený klírens z cirkulácie a jednak pre jeho zvýšenú syntézu pri poškodení obličiek [41,42]. Pri takomto obličkovom poškodení dochádza aj ku zvýšeniu hladín GDF15 v moči ako následok poškodenia proximálnych tubulov [43]. Expresia GDF15 v obličke je upregulovaná následkom metabolickej acidózy a poškodenia obličiek [44]. Preto sú zvýšené hladiny GDF15 nezávislým biomarkerom pre kardiovaskulárnu mortalitu u pacientov s diabetickou nefropatiou (podobne ako NT-proBNP, GFR alebo mikroalbuminúria) [33,35].

### Záver

Hladiny GDF15 je možné dnes stratifikovať do 3 kategórií: normálne (< 1 200 pg/ml), mierne zvýšené

(1 200–1 800 pg/ml) a veľmi zvýšené (> 1 800 pg/ml) [45,46].

Zvýšené hladiny GDF15 sú spojené so znížením na endotele závislej vazodilatácii v rezistentných cievach [47]. Je dôležitým faktorom pre uvoľňovanie oxidu dusnatého (NO) z endotelových buniek. Na druhej strane je NO zodpovedná za zvýšenú expresiu génu GDF15 [43].

Endotelová dysfunkcia a poškodenie pri diabete, ale aj fajčení vedie k zápalu a oxidačnému stresu vnútri cievy. Oxidačný stres a prozápalové cytokíny vedú k expresii GDF15 v makrofágoch, ale aj ďalších bunkách. Týmto mechanizmom sa vysvetľuje vzťah medzi zvýšením hladiny GDF15 a oxidačným stresom, zápalom a endotelovou dysfunkciou. Preto sa v súčasnosti ukazuje byť užitočným biomarkerom a na jeho presných významoch, či už ako jednotlivý marker, alebo s viacerými markermi si už nachádza svoje miesto aj v klinickej praxi.

## Literatúra

- Dukát A, Payer J, Gajdošík J et al. Miesto biomarkerov pri rutinnom manažmente pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním a ich diagnostický a prognostický význam. *Lek Obz* 2020; 69(7–8): 261–263.
- Dukát A, Payer J, Gajdošík J et al. Postavenie kardiálnych biomarkerov u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním. *Lek Obz* 2020; 69(6): 214–217.
- Emmerson PJ, Duffin KL, Chintharlapalli S et al. GDF15 and Growth Control. *Front Physiol* 2018; 9: 1712. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01712>>.
- Baek SJ, Okazaki R, Lee SH et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1 over expression in transgenic mice suppresses intestinal neoplasia. *Gastroenterology* 2006; 131(5): 1553–1560. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.09.015>>.
- Johnen H, Lin S, Kuffner T et al. Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF-beta superfamily cytokine MIC-1. *Nat Med* 2007; 13(11): 1333–1340. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nm1677>>.
- Guenancia C, Kahli A, Laurent G 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.06.012>>.
- Uhlén M, Fagerberg L, Hallstrom BM et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015; 347(6220): 1260419. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.1260419>>.
- Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 490842. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/490842>>.
- Kempf T, Guba-Quint A, Torgenson J 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(5): 671–676. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1530/EJE-12-0466>>.
- Ho JE, Hwang SJ, Wollert KC et al. Biomarkers of cardiovascular stress and incident chronic kidney disease. *Clin Chemistry* 2013; 59(11): 1613–1620. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2013.205716>>.
- Eggers KM, Kempf T, Lagerqvist B et al. Growth-differentiation factor-15 for long-term risk prediction in patients stabilized after an episode of non-ST-segment-elevation acute coronary syn-

drome. *Circ Cardiovasc Genet* 2010; 3(1): 89–96. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.877456>>.

12. Bao X, Borne Y, Muhammad IF et al. Growth differentiation factor 15 is positively associated with incidence of diabetes mellitus: the Malmö Diet and Cancer–Cardiovascular Cohort. *Diabetologia* 2019; 62(1): 78–86. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4751-7>>.

13. Berezin AE. Diabetes mellitus related biomarker: the predictive role of growth-differentiation factor-15. *Diabetes Metab Syndr* 2016; 10(Suppl 1): S54–S57. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2015.09.016>>.

14. Modi A, Dwiwedi S, Roy D et al. Growth differentiation factor 15 and its role in carcinogenesis: an update. *Growth Fact* 2019; 37(3–4): 190–207. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/08977194.2019.1685988>>.

15. Lerner L, Hayes TG, Tao N et al. Plasma growth differentiation factor 15 is associated with weight loss and mortality in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015; 6(4): 317–324. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12033>>.

16. Kang YE, Kim HJ, Shong M. Regulation of systemic glucose homeostasis by T helper type 2 cytokines. *Diabetes Metab J* 2019; 43(5): 549–559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2019.0157>>.

17. Kim JM, Kosak JP, Kim JK et al. NAG-1/GDF-15 transgenic mouse has less white adipose tissue and a reduced inflammatory response. *Mediat Inflamm* 2013; 2013: 641851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/641851>>.

18. Lawton LN, Bonaldo MF, Jelenc PC et al. Identification of a novel member of the TGF-beta superfamily highly expressed in human placenta. *Gene* 1997; 203(1): 17–26. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0378-1119\(97\)00485-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0378-1119(97)00485-x)>.

19. Ding Q, Mracek T, Gonzales-Muniesa P et al. Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes. *Endocrinology* 2009; 150(4): 1688–1696. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/en.2008-0952>>.

20. Macia L, Tsai VWW, Nguyen AD et al. Macrophage inhibitory cytokine 1 (MIS-1/GDF15) decreases food intake, body weight and improves glucose tolerance in mice on normal & obesogenic diets. *PLoS One* 2012; 7(4): e34868. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034868>>.

21. Vila G, Riedl M, Anderwald C et al. The relationship between insulin resistance and the cardiovascular biomarker growth differentiation factor-15 in obese patients. *Clin Chemistry* 2011; 57(2): 309–316. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2010.153726>>.

22. Chrysovergis K, Wang X, Kosak J et al. NAG-1/GDF-15 prevents obesity by increasing thermogenesis, lipolysis and oxidative metabolism. *Int J Obesity* 2014; 38(12): 1555–1564. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2014.27>>.

23. Li J, Yang L, Qin W et al. Adaptive induction of growth differentiation factor 15 attenuates endothelial cell apoptosis in response to high glucose stimulus. *PLoS One* 2013; 8(6): e65549. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0065549>>.

24. Koopmann J, Buckhaults P, Brown DA et al. Serum macrophage inhibitory cytokine 1 as a marker of pancreatic and other periampullary cancers. *Clin Cancer Res* 2004; 10(7): 2386–2392. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-03-0165>>.

25. Kelly JA, Scott Lucia M, Lambert JR. p53 controls prostate-derived factor/macrophage inhibitory cytokine/NSAID-activated gene expression in response to cell density. *Cancer Res* 2009; 277(1): 38–47. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2008.11.013>>.

26. Kempf T, Guba-Quint A, Torgenson J 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(5): 671–676. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-12-0466>>.

27. Dostalova I, Roubicek T, Bartlova M et al. Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with

- obesity and type-2 diabetes mellitus: the influence of very low caloric diet. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(3): 397–404. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-09-0417>>.
28. Carstensen M, Herder C, Brunner EJ et al. 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; 162(5): 913–917. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-09-1066>>.
29. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. An immune origin of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2005; 48(6): 1038–1050. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-005-1764-1769>>.
30. Kelly JA, Scott Lucia M, Lambert JR. p53 controls prostate-derived factor/macrophage inhibitory cytokine/NSAID-activated gene expression in response to cell density. *Cancer Res* 2009; 277(1): 38–47. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2008.11.013>>.
31. Shimano M, Ouchi N, Walsh K. Cardiokines: recent progress in elucidating the cardiac secretome. *Circulation* 2012; 126(21): e327–e332. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.150656>>.
32. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014: 943162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/943162>>.
33. Berkman J, Rifkin H. Unilateral nodular diabetic glomerulosclerosis (Kimmelstiel Wilson): report of a case. *Metabol Clin Exp* 1973; 22(5): 715–722. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0026-0495\(73\)90243-6](http://dx.doi.org/10.1016/0026-0495(73)90243-6)>.
34. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF et al. Cause specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007; 298(17): 2028–2037. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.17.2028>>.
35. Dokkum RPE, Eijkelkamp WBA, Kluppel ACA et al. Myocardial infarction enhances progressive renal damage in an experimental model for cardio-renal interaction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(12): 3103–3110. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000145895.62896.98>>.
36. Wollert KC, Kempf T. Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update. *Curr Heart Fail Rep* 2012; 9(4): 337–345. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11897-012-0113-9>>.
37. Desai AS, Toto R, Jarolim P et al. Association between cardiac biomarkers and the development of EDRF in patients with type 2 diabetes mellitus, anemia, and CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(5): 717–728. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.05.020>>.
38. Khan SQ, Ng K, Dhillon O et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009; 30(9): 1057–1065. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp600>>.
39. Lajer M, Jorsal A, Tarnow L et al. 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. *Diab Care* 2010; 33(7): 1567–1572. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-2174>>.
40. Zimmers TA, Jin X, Hsiao EC et al. Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 induction after kidney and lung injury. *Shock* 2005; 23(6): 543–548.
41. van Huyen JPD, Cheval L, Bloch-Faure M et al. GDF15 triggers homeostatic proliferation of acid-secreting collecting duct cells. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(10): 1965–1974. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007070781>>.
42. Simmonson MS, Tictin M, Debanne SM. The renal transcriptome of db/db mice identifies putative urinary biomarker proteins in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 302(7): F820–F829. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00424.2011>>.
43. Wiklund FE, Bennet AM, Magnusson PK et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality. *Aging Cell* 2010; 9(6): 1057–1064. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00629.x>>.
44. Lind L, Wallentin L, Kempf T 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(19): 2346–2353. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp261>>.
45. Gohar A, Goncalves I, Vrijenhoek J et al. Circulating GDF-15 levels predict future secondary manifestations of cardiovascular disease explicitly in women but not men with atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2017; 241: 430–436. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.101>>.
46. Cheung Ch-L, Tan KCB, Au PCM et al. Evaluation of GDF15 as a therapeutic target of cardiometabolic diseases in human: A Mendelian randomization study. *EBioMed* 2019; 41: 85–90. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.02.021>>.
47. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000; 102(9): 994–999. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.102.9.994>>.