

Biomarker GDF-15 v kardiologii

Štěpán Havránek, Josef Marek

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

GDF-15 (growth differentiation factor 15) je protein, který se fyziologicky vyskytuje v nízkých koncentracích v řadě tkání a orgánů včetně jater, ledvin, srdce nebo plic. Hladiny GDF-15 stoupají v odpovědi na přítomnost zánětu, hypoxie, poškození tkáně, nádorové bujení nebo při probíhající remodelaci myokardu. Zvýšené koncentrace cirkulujícího GDF-15 jsou spojeny s nárůstem mortality u nemocných s akutními koronárními syndromy nebo srdečním selháním. Vyšší hladiny GDF-15 mohou být prediktorem i dalších komplikací akutních koronárních syndromů, včetně krvácení, rizika reinfarktu nebo rozvoje srdečního selhání. Hodnoty GDF-15 je také možné využít jako ukazatele rizika krvácivých komplikací antikoagulační léčby a rizika celkové mortality u nemocných s fibrilací síní. Role GDF-15 jako biomarkeru v kardiologii není však pevně stanovena. Článek přináší přehled aktuálních poznatků o využití GDF-15 v diagnostice kardiovaskulárních onemocnění.

Klíčová slova: GDF-15, biomarker, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, fibrilace síní.

Biomarker GDF-15 in cardiology

GDF-15 (Growth differentiation factor 15) is a protein synthesised in some tissues including liver, kidney, heart, or lung. GDF-15 is a stress-responsive cytokine. GDF-15 is emerging as a biomarker of cardiometabolic risk and disease burden. GDF-15 is linked to the incidence and prognosis of heart failure. In acute coronary syndromes GDF-15 identifies risk of complications including bleeding, reinfarction, development of heart failure or mortality. In patients with atrial fibrillation, GDF-15 is a potent marker of bleeding adverse events in anticoagulated patients and a predictor of overall mortality. Role of GDF-15 in cardiology is not definitively constituted.

Key words: GDF-15, biomarker, heart failure, coronary artery disease, atrial fibrillation.

Úvod

GDF-15 (growth differentiation factor 15) je protein, který patří do cytokinové skupiny transformujícího růstového faktoru β (TGF- β). Fyziologicky se vyskytuje v nízkých koncentracích v řadě orgánů včetně jater, ledvin, srdce nebo plic (1). Funkce GDF-15 v organismu není zcela objasněna. Nejpravděpodobnější úloha GDF-15 spočívá v regulaci metabolismu (2), popřípadě v regulaci cest zánětu, reparace a růstu buněk a v řízení apoptózy (1). Fyziologicky se vyšší koncentrace GDF-15 vyskytují ve vyšším věku a v těhotenství, kdy jsou produkovány placentou. Medián hodnot koncentrací GDF-15 v plazmě u zdravé dospělé populace je 762 ng/l (25.–75. percentil, 600–959 ng/l) (3).

Hladiny GDF-15 stoupají při zánětu, hypoxii nebo poškození tkáně. Mimo známý vzestup hladin GDF-15 u nemocných s nádorovým

onemocněním, renální insuficiencí, diabetem či v sepsi provází nárůst hodnot GDF-15 provází i remodelaci myokardu (3, 4).

Zvýšené sérové koncentrace GDF-15 jsou přítomny u nemocných se stabilní ischemickou chorobou srdeční, akutními koronárními syndromy, srdečním selháním (4) nebo fibrilací síní (FS) (5). U těchto stavů hladiny GDF-15 stoupají se závažností kardiovaskulárního onemocnění (4). Díky této skutečnosti se nabízí využití GDF-15 jako prognostického biomarkeru, což dokládá řada dat. Hladiny GDF-15 vypadají jako slibný ukazatel negativního vývoje kardiovaskulárních onemocnění, a to ukazatel nezávislý na tradičních rizikových faktorech, včetně biomarkerů jako srdeční troponin T (TrT), N-terminální natriuretický propeptid typu B (NT-proBNP) a vysoce senzitivní C reaktivní protein (hsCRP).

Zajímavou otázkou je, které tkáně jsou u kardiovaskulárních onemocnění zodpovědné za zvýšenou syntézu GDF-15. Dle animálních

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

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

GDF-15 jako biomarker u srdečního selhání

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Význam GDF15 u fibrilace síní

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

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

pomocí skórovacích systémů. Za nejvíce rozšířené můžeme považovat HAS-BLED a ORBIT skóre (17). Tyto skórovací systémy jsou však zatíženy značnou nepřesností, které limitují jejich využití v klinické praxi. Z těchto důvodů jsou vytvářeny nové modely pro stanovení rizika krvácivých komplikací s odlišnými vstupními parametry, včetně využití nových biomarkerů. Tyto modely se jeví přesnější v odhadu rizika krvácení. Jedním z možných skórovacích systémů založených na biomarkerech je ABC-bleeding skóre (z angl. Age, Biomarker, Clinical history). Toto skóre, které zahrnuje i biomarkery (GDF-15, hs-TfT a hemoglobin), se jeví silnější v predikci krvácivých komplikací u nemocných s FS než klasické skórovací systémy (18, 19).

ABC-bleeding skóre bylo vyvinuto a validováno na kohortách studií s novými antikoagulanty ARISTOTLE (20) a RE-LY (21). Pacienti ve studii ARISTOTLE představovali derivační kohortu. V této kohortě byly nejsilnějšími prediktory krvácivých komplikací hladiny GDF-15, hemoglobinu a hs-TfT, věk a předchozí krvácení. Tyto parametry pak tvořily finální prediktivní model. Vzorky kohorty studie RE-LY byly použity jako validační. V obou studiích byla zjištěna vyšší výpovědní hodnota ABC-bleeding skóre oproti HAS-BLED a ORBIT: ARISTOTLE (c-index 0,68 vs. 0,61 resp. 0,65), RE-LY (c-index 0,71 vs. 0,62 resp. 0,68) (20, 21). Obdobná data máme k dispozici z biomarkerové podstudie ENGAGE AF-TIMI 48 (c-index 0,69 pro ABC-bleeding skóre vs. 0,62 pro HAS-BLED skóre) (22). Nicméně je nutné zmínit, že existují i kontroverzní data, která význam ABC-bleeding skóre snižují (19, 23). Nová doporučení ESC pro léčbu FS z roku 2020 jsou proto k ABC-bleeding skóre rezervovanější (17).

GDF-15 byl rovněž testován v predikci celkové mortality u nemocných s FS. Na základě dat ze studií ARISTOTLE a RE-LY byl vytvořen model pro ABC-death skóre. Do skóre byly obdobným způsobem vybrány klinické a laboratorní parametry věk, srdeční selhání, NT-proBNP, hsTfT a GDF-15 pro finální model (c-index 0,74) (24). Tato data také ukazují, že nemocní s nejvyššími hodnotami ABC-death skóre nejvíce profitují z léčby novými antikoagulanty. Velice zjednodušeně lze data také hodnotit způsobem, že u nemocných s FS každý z biomarkerů predikuje jinou událost. HsTfT predikuje náhlou srdeční smrt, NT-proBNP pak úmrtí při progresi srdečního selhání GDF-15 předpovídá riziko úmrtí na krvácivou komplikaci.

GDF-15 u ischemické choroby srdeční

Zvýšení sérových koncentrací GDF-15 je negativním prediktorem mortality u nemocných s akutním infarktem s ST elevacemi (STEMI) (25) i u infarktů bez ST elevací (nonSTEMI) (6, 26–28). Údaje o mortalitním významu GDF-15 u STEMI vycházejí z trombolytických studií

(ASSENT)-2 a ASSENT-plus (25). Více dat je k dispozici u nonSTEMI. Z dat studie PLATO (srovnání clopidogrelu a ticagreloru u nemocných s nonSTEMI) vyplývá, že vyšší hladiny GDF-15 mohou predikovat rozvoj kardiovaskulárních komplikací bez ohledu na indikaci k intervenční léčbě a zároveň, že význam léčby ticagrelorem se zvyšuje s hladinou GDF-15 (26). Vstupní hladiny GDF-15 dále identifikují ty nemocné s nonSTEMI, kteří nejvíce profitovali z časně intervenční léčby (27). Vysoké hladiny cirkulujícího GDF-15 jsou dále spojeny s rizikem rozvoje srdečního selhání (6) a spolu s dalšími faktory ukazují na zvýšené riziko 6měsíční mortality (GRACE skóre) (29). Všechna tato data potvrzuje analýza vzorků pacientů ve studii MERLIN-TIMI 36. Hladiny GDF-15 přispívají k predikci celkové mortality, kardiovaskulární mortality, kombinace kardiovaskulární mortality a reinfarktu v jednorozměrném sledování. Testovány byly jak samotné hladiny GDF-15, tak i adjustované na klinické, demografické i laboratorní parametry (NT-proBNP a hladiny hsTfT) (30). Nicméně dle posledních doporučení pro léčbu pacientů s nonSTEMI z roku 2020 jsou nové biomarkery, včetně GDF-15, považovány pouze za pomocné ukazatele (31).

Plazmatické hladiny GDF-15 mohou reagovat na intervenční či chirurgické zákroky. Víme, že v průběhu a po provedení chirurgické revaskularizace hladiny GDF-15 postupně vzrůstají až na trojnásobnou hodnotu oproti vstupním hladinám. Velikost vzestupu korespondovala s markery srdečního poškození a byla závislá na přítomnosti renální insuficience (32). Po perkutánní koronární intervenci významné stenózy věnčitě tepny se hodnoty GDF-15 rovněž mírně mění. Nejprve je patrný vzestup hladin GDF-15, a to za 30 min od intervence. Za 3 hodiny poté je dosaženo maxima hodnot. Za 72 hodin od intervence se hladiny ustálí na hodnotě odpovídající vstupním hladinám (33).

Dynamika změny by mohla ale také předpovídat komplikace zákroků. Z minulosti víme, že dynamika změn GDF-15 např. po kardiokirurgickém výkonu předpovídá srdeční selhání a renální insuficienci (32).

Závěr

GDF-15 je v řadě případů velice nadějným biomarkerem, který je schopen přispět k odhadu klinického stadia řady onemocnění, průběhu dalšího vývoje nebo rizika komplikací. Svůj přínos pro stanovení diagnózy může mít GDF-15 i v počátečních stádiích onemocnění, kdy je část onemocnění asymptomatická a nelze zcela odhadnout další průběh. Protein GDF-15 je však nutné považovat za parametr, který je obrazem integrace více patofyziologických dějů, než aby byl zcela specificky svázán s konkrétními kardiovaskulárními onemocněními. Hladiny GDF-15 odrážejí tedy nejspíše celkovou kondici organismu.

LITERATURA

1. 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.
2. Mulligan SE, Lin-Schmidt X, Chin CN et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman primates. *Nat Med*. 2017; 23(10): 1150–1157.
3. Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G et al. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. *Clin Chem*. 2007; 53(2): 284–291.
4. Wollert KC, Kempf T. Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update. *Curr Heart Fail Rep*. 2012; 9(4): 337–345.
5. Galenko O, Jacobs V, Knight S et al. Circulating Levels of Biomarkers of Cerebral Injury in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2019; 124(11): 1697–700.
6. Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31(1): 203–210.
7. Ahmad T, Wang T, O'Brien EC et al. Effects of left ventricular assist device support on biomarkers of cardiovascular stress, fibrosis, fluid homeostasis, inflammation, and renal injury. *JACC Heart Fail*. 2015; 3(1): 30–39.
8. Lok SI, Winkens B, Goldschmeding R et al. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and decreases rapidly after left ventricular assist device support. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14(11): 1249–1256.
9. Jirak P, Pistulli R, Lichtenauer M et al. Expression of the Novel Cardiac Biomarkers sST2, GDF-15, suPAR, and H-FABP in HFpEF Patients Compared to ICM, DCM, and Controls. *J Clin Med*. 2020; 9(4).

10. Santerna BT, Chan MMY, Tromp J et al. The influence of atrial fibrillation on the levels of NT-proBNP versus GDF-15 in patients with heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2020; 109(3): 331–338.
11. Sharma A, Stevens SR, Lucas J et al. Utility of Growth Differentiation Factor-15, A Marker of Oxidative Stress and Inflammation, in Chronic Heart Failure: Insights From the HF-ACTION Study. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(10): 724–734.
12. Bouabdallaoui N, Claggett B, Zile MR et al. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(12): 1701–1709.
13. Cotter G, Voors AA, Prescott MF et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17(11): 1133–1143.
14. Anand IS, Kempf T, Rector TS et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation.* 2010; 122(14): 1387–1395.
15. Sunman H, Canpolat U, Yorgun H et al. Association between reverse electrical remodeling and cardiac fibrosis markers in patients with cardiac resynchronization therapy. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2018; 46(2): 84–91.
16. Foley PW, Stegmann B, Ng K et al. Growth differentiation factor-15 predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2009; 30(22): 2749–2757.
17. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020.
18. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet.* 2016; 387(10035): 2302–2311.
19. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V et al. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: Comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. The Murcia Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost.* 2017; 117(10): 1848–1858.
20. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation.* 2013; 127(22): 2166–2176.
21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(12): 1139–1151.
22. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation.* 2019; 139(6): 760–771.
23. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Shantsila A et al. Assessing Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients: Comparing a Bleeding Risk Score Based Only on Modifiable Bleeding Risk Factors against the HAS-BLED Score. The AMADEUS Trial. *Thromb Haemost.* 2017; 117(12): 2261–2266.
24. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J et al. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J.* 2018; 39(6): 477–485.
25. Kempf T, Björklund E, Olofsson S et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007; 28(23): 2858–2865.
26. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A et al. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2014; 129(3): 293–303.
27. Wallentin L, Lindhagen L, Arnström E et al. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2016; 388(10054): 1903–1911.
28. Wollert KC, Kempf T, Peter T et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation.* 2007; 115(8): 962–971.
29. Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M et al. Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2013; 59(10): 1497–1505.
30. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA.* 2007; 297(16): 1775–1783.
31. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2020.
32. Kahli A, Guenancia C, Zeller M et al. Growth differentiation factor-15 (GDF-15) levels are associated with cardiac and renal injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *PLoS One.* 2014; 9(8): e105759.
33. Munk PS, Valborgland T, Butt N, Larsen AI. Response of growth differentiation factor-15 to percutaneous coronary intervention and regular exercise training. *Scand Cardiovasc J.* 2011; 45(1): 27–32.