



REDAKTOR DZIAŁU
dr hab. n. med.
Wiesław Piechota
Kierownik Zakładu
Diagnostyki
Laboratoryjnej
Wojskowego Instytutu
Medycznego
w Warszawie

Wczesna stratyfikacja ryzyka w chorobach sercowo-naczyniowych, szczególnie ostrych zespołach wieńcowych, pozostaje w centrum uwagi badań dotyczących biochemicznych markerów o potencjalnym zastosowaniu w kardiologii. Niniejszy artykuł jest skrótem przedstawieniem badań nad nowym biomarkerem – różnicującym czynnikiem wzrostu 15, koncentrujących się głównie na jego roli prognostycznej w ostrych zespołach wieńcowych. Dodatkowo omówione zostały wstępne badania nad rolą tego markera w innych chorobach sercowo-naczyniowych, w tym przewlekłej niewydolności serca. Poszukiwania nowych biochemicznych markerów kardiologicznych są nadal celowe, mimo pojawienia się ostatnio testów troponinowych o wysokiej czułości, które umożliwiają zarówno wczesną diagnostykę ostrych zespołów wieńcowych, jak i stratyfikację ryzyka. Nowe markery będące wykładnikami innych mechanizmów fizjopatologicznych mogą mieć podobną wartość prognostyczną lub dostarczać dodatkowej informacji prognostycznej w wielomarkerowej ocenie ryzyka.

Redaktor działu

Różnicujący czynnik wzrostu 15 – biomarker o potencjalnym znaczeniu w kardiologii

Wiesław Piechota

Adres:

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie,
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej

Różnicujący czynnik wzrostu 15 (growth differentiation factor 15, GDF-15) jest peptydem (ok. 30 kDa) należącym do rodziny transformującego czynnika wzrostu (TGF) [1]. Odgrywa rolę w proliferacji i różnicowaniu komórek. W warunkach fizjologicznych ekspresja GDF-15 występuje w wątrobie i łożysku. W makrofagach i innych komórkach lub tkankach ekspresja GDF-15 nasila się znacznie wskutek uszkodzenia, niedokrwienia lub stymulacji przez prozapalne cytokiny i wolne rodniki tlenowe [2-4]. W prawidłowych warunkach mięsień sercowy nie produkuje GDF-15. Jego ekspresja, a następnie sekrecja przez kardiomiocyty indukowana jest niedokrwieniem i uszkodzeniem reperfuzyjnym mięśnia sercowego, a także jego niewydolnością [5]. W warunkach ostrego niedokrwienia endogenny GDF-15 wykazuje właściwości kardioprotekcyjne, ograniczając rozległość uszkodzenia miokardium. Podobne działanie wykazywał rekombinowany GDF-15 *in vitro*, ograniczając apoptozę w hodowli kardiomiocytów wywołaną symulowanym niedokrwieniem i uszkodzeniem reperfuzyjnym. Ponadto GDF-15 działa ochronnie na mięsień sercowy poprzez ograniczanie zapalenia i przerostu, co może spowalniać rozwój niewydolności serca [6].

GDF-15 w ostrych zespołach wieńcowych

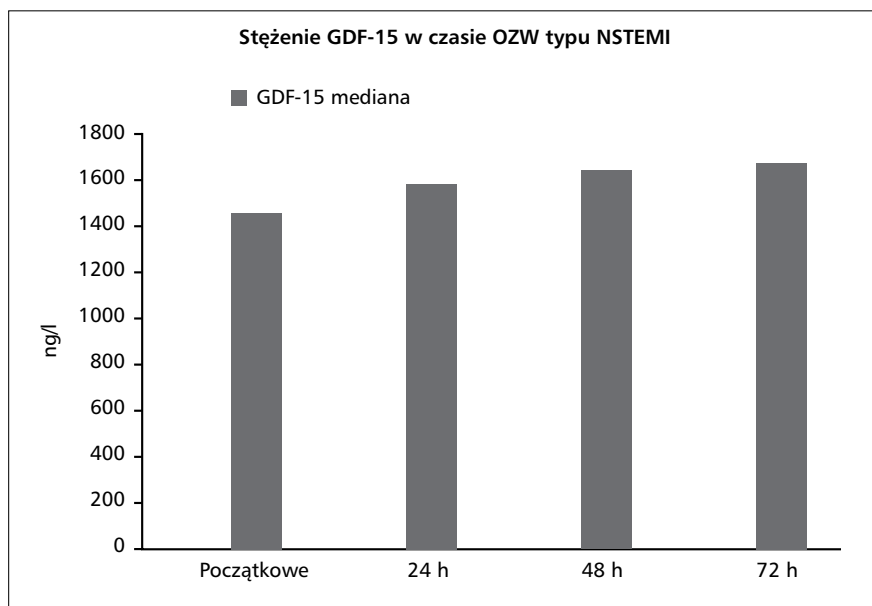
Stężenie GDF-15 w surowicy wzrasta wcześniej (w momencie przyjęcia do szpitala) u co najmniej dwóch trzecich pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, zarówno bez uniesienia, jak i uniesieniem odcinka ST. Największe badanie dotyczące GDF-15 u osób z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia ST ($n=2081$) przeprowadzili Wollert i wsp. [7]. U tych pacjentów (pochodzących z badania GUSTO-IV) oznaczano stężenie GDF-15 w momencie przyjęcia do szpitala i następnie rejestrowano zgony przez 12 miesięcy. U dwóch trzecich pacjentów stężenie GDF-15 było podwyższone >1200 ng/l (górną granicą dla grupy kontrolnej), w tym u jednej trzeciej >1800 ng/l. Kolejne tercyle stężenia GDF-15 były związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu (umieralność ogólna) w ciągu roku (1,5, 5,0 i 14,1%, $p < 0,001$). Analiza statystyczna (metodą regresji Coxa) wykazała, że z markerów biochemicznych tylko GDF-15 i NT-proBNP były niezależnie związane z roczną umieralnością. GDF-15 okazał się silnym markerem ryzyka zgonu w ciągu roku wśród pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia ST (pole pod krzywą ROC 0,757; najlepszy punkt odcięcia 1808 ng/l). Do ciekawych ustaleń omawianego badania należy stwierdzenie braku istotnej dynamiki zmian stężenia GDF-15 w ciągu kilkudziesięciu godzin od początku objawów OZW (ryc. 1) oraz brak korelacji stężeń tego markera ze stężeniami troponin.

Następne duże badanie nad znaczeniem GDF-15 w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia ST przeprowadzone zostało również przez Wollerta i wsp. [8] z udziałem 2079 pacjentów z badania FRISC-II, w któ-

rym byli oni randomizowani do leczenia inwazyjnego lub zachowawczego. GDF-15 i inne markery były oznaczone przy przyjęciu do szpitala. Czas obserwacji był dwukrotnie dłuższy (2 lata) niż w poprzednim badaniu, a jako łączny punkt końcowy przyjęto zgon lub ponowny zawał mięśnia sercowego. Stężenie GDF-15 było umiarkowanie podwyższone (1200-1800 ng/l) u 37% pacjentów oraz wyraźnie podwyższone (>1800 ng/l) u 23,7% badanych. Zwiększone stężenie GDF-15 niezależnie przewidywało ryzyko wystąpienia łącznego punktu końcowego tylko w grupie leczonej zachowawczo ($p < 0,001$). Leczenie inwazyjne osób z GDF-15 >1800 ng/l wyraźnie zmniejszało ryzyko występowania łącznego punktu końcowego (HR 0,49 [0,33-0,73], $p < 0,001$, ryc. 2).

Pacjenci z obniżeniem odcinka ST lub stężeniem troponiny T $>0,01$ $\mu\text{g/l}$, ale z małymi stężeniami GDF-15 (<1200 ng/l) nie odnosili korzyści z leczenia inwazyjnego. GDF-15 jawi się zatem jako narzędzie potencjalnie przydatne zarówno do stratyfikacji ryzyka, jak i podejmowania decyzji terapeutycznych u osób z OZW bez uniesienia ST wstępnie diagnozowanych na podstawie EKG i oznaczeń stężenia troponin.

Podobne do powyższych badanie, ale przeprowadzone z udziałem 479 nieselekcjonowanych pacjentów z ostrym bólem w klatce piersiowej przeprowadzili Eggers i wsp. [9]. Uzyskane przez nich wyniki były zbliżone do otrzymanych w poprzednich badaniach. Stężenie GDF-15 w momencie przyjęcia przekraczało 1200 ng/l u 69% pacjentów. Ryzyko łącznego punktu końcowego, tj. zgonu lub ponownego zawału mięśnia sercowego, wynosiło w czasie 6 miesięcy obserwacji 1,3, 5,1 i 12,6% odpowiednio dla pacjentów z prawidłowymi (<1200 ng/l), z umiarkowanie podwyższonymi (1200-1800 ng/l) i wysokimi stęże-

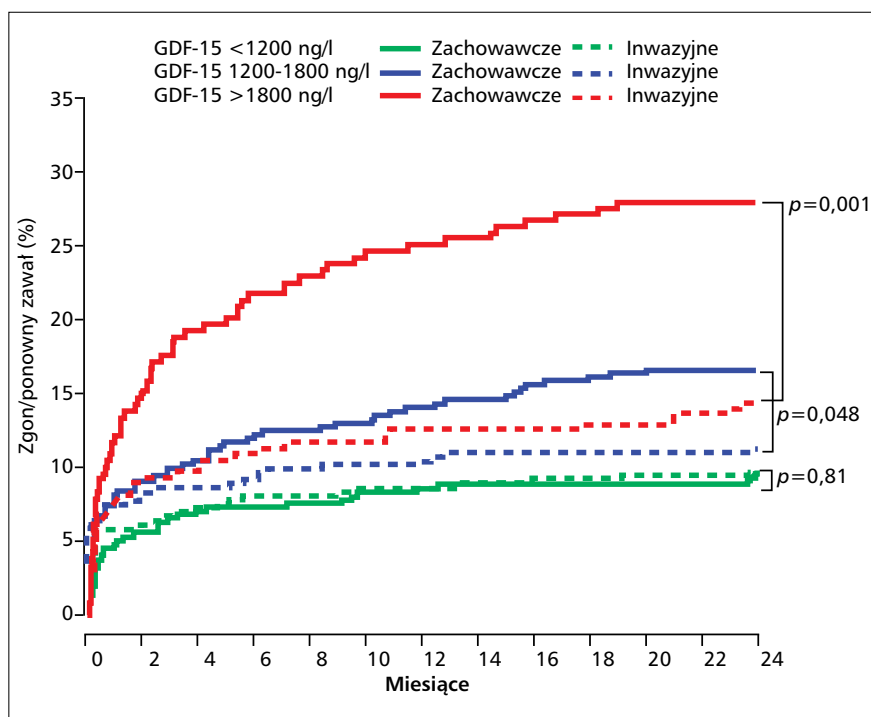


RYCINA 1

Stężenie GDF-15 u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST [7].

RYCINA 2

Stratyfikacja ryzyka zgonu lub ponownego zawału mięśnia sercowego z uwzględnieniem stężenia GDF-15 i sposobu leczenia wśród pacjentów z NSTEMI [8].



niami GDF-15 (>1800 ng/l, $p < 0,001$). Po analizie wieloczynnikowej obejmującej cechy kliniczne, wyniki badania EKG, maksymalne stężenie troponiny I w czasie do 2 godzin, stężenia NT-proBNP, CRP, cystatyny C, GDF-15 pozostał niezależnym czynnikiem predykcyjnym łącznego punktu końcowego. Dodany do objawów klinicznych, EKG i troponiny znacząco poprawiał stratyfikację ryzyka.

Prace nad rolą GDF-15 w ostrych zespołach wieńcowych uzupełnia badanie Kempfa i wsp., przeprowadzone z udziałem 741 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, uczestników badań Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT)-2 i ASSENT-plus [10]. Wyniki omawianego badania są zgodne z danymi uzyskanymi dla OZW bez uniesienia ST, tj. potwierdzają istotną rolę prognostyczną

GDF-15 w odniesieniu do umieralności ogólnej w ciągu roku od początku hospitalizacji (tabela).

Różnicujący czynnik wzrostu 15 zapewniał większą wartość prognostyczną w połączeniu z troponiną T i NT-proBNP. Stężenie GDF-15 >1800 ng/l związane było z 2,2 razy i 4,8 razy większym ryzykiem zgonu w ciągu roku wśród pacjentów ze stężeniami NT-proBNP, odpowiednio <1000 ng/l i >1000 ng/l. Podobnie, stężenie GDF-15 >1800 ng/l związane było z 3,1 razy i 5 razy większym ryzykiem zgonu w ciągu roku wśród pacjentów ze stężeniami cTnT w momencie przyjęcia wynoszącymi odpowiednio $<0,1$ μ g/l lub $>0,1$ μ g/l. Stratyfikacja ryzyka dla pacjentów ze STEMI może opierać się na tych samych punktach odcięcia jak w przypadku OZW bez uniesienia ST, ponieważ stężenia GDF-15 w STEMI są tylko nieznacznie wyższe (o 13%).

TABELA Umieralność pacjentów ze STEMI ($n=741$) z uwzględnieniem stężenia GDF-15 oznaczonego przy przyjęciu [10]

Stężenie GDF-15	Umieralność, % (n)		
	24 h	30 dni	Rok
<1200 ng/l	0,5 (1)	1,0 (2)	2,1 (4)
1200-1800 ng/l	0,9 (2)	3,6 (8)	5,0 (11)
>1800 ng/l	2,5 (8)	9,8 (31)	14,0 (44)
<i>p</i>	0,16	$<0,001$	$<0,001$

Wartości *p* obliczono za pomocą dokładnego testu Fishera.

GDF-15 jako czynnik predykcyjny zgonu i pozawałowej niewydolności serca u chorych z przebyłym zawałem serca

Khan i wsp. [11], którzy w swoim badaniu skoncentrowali się w dużej mierze na porównaniu wartości prognostycznej GDF-15 i NT-proBNP w odniesieniu do umieralności i rozwoju niewydolności serca wśród pacjentów z przebyłym ostrym zawałem mięśnia sercowego ($n=1142$), wykazali praktycznie równoważność tych markerów w czasie obserwacji trwającej średnio 505 dni (zakres 1-2837). Wieloczynnikowa analiza proporcjonalnych zagrożeń Coxa wykazała, że niezależnymi czynnikami predykcyjnymi zgonu lub niewydolności serca były następujące czynniki: log GDF-15 (iloraz zagrożeń [HR] 1,77), log NT-proBNP (HR 2,06), wiek (HR 1,03), klasa wg Killipa >1 (HR 1,62), leczenie beta-adrenolitykami (HR 0,54) i przebyty zawał mięśnia sercowego w wywiadzie (HR 1,44). Łączne zastosowanie GDF-15 i NT-proBNP jako czynników predykcyjnych zgonu i niewydolności serca umożliwiło wyznaczenie krzywej ROC z powierzchnią pod krzywą (AUC) wynoszącą 0,81 (0,77-0,85), statystycznie istotnie wyższą niż oddzielne AUC dla każdego z tych markerów. Takie właśnie zastosowanie może identyfikować pacjentów z grupy najwyższego ryzyka.

GDF-15 w stabilnej chorobie wieńcowej

Różnicujący czynnik wzrostu 15 oceniono także pod kątem przydatności w stratyfikacji ryzyka zgonu u osób ze stabilną chorobą wieńcową. Badanie przeprowadzone przez Kempfa i wsp. [12] objęło 1352 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i dodatkowo 877 chorych z ostrym zespołem wieńcowym, których obserwowano przez 3,6 roku (mediana). Wśród pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową ryzyko zgonu w tym czasie związane było ze stężeniem GDF-15 i dla kolejnych jego przedziałów: <1200 ng/l (prawidłowe), 1200-1800 ng/l (umiarkowanie podwyższone) i >1800 ng/l (wyraźnie zwiększone) wynosiło odpowiednio 1,4, 2,7 oraz 15,0% ($p < 0,001$). Analiza statystyczna (metodą regresji Coxa) wykazała, że GDF-15 pozostał niezależnym czynnikiem predykcyjnym umieralności (po uwzględnieniu wieku, płci, objawów klinicznych, liczby zmienionych naczyń, czynności nerek, stężenia CRP, sercowej troponiny I oraz NT-proBNP). Analiza wyników w grupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym potwierdziła, że GDF-15 jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym umieralności, co wykazano dobitnie we wcześniejszych badaniach. Nie wykazał on wartości predykcyjnej w odniesieniu do zawału mięśnia sercowego niezakończono zgonem ani w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, ani wśród pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym.

GDF-15 w przewlekłej niewydolności serca

Wzrost stężenia krążącego GDF-15 u pacjentów ze skompensowaną przewlekłą niewydolnością serca ($n=153$) wykazali po raz pierwszy Kempf i wsp. [13] w pracy oceniającej przede wszystkim metodę oznaczania tego markera wraz z ustaleniem wartości referencyjnych dla osób zdrowych ($n=497$) w podeszłym wieku (59-71 lat, 25-75 percentyl). Mediana wartości referencyjnych wynosiła 762 ng/l, a zakres odpowiadający 25-75 percentylom – 600-959 ng/l. Za górną granicę wartości referencyjnych przyjęto 1200 ng/l. W grupie z niewydolnością serca mediana stężenia GDF-15 była ponad dwukrotnie wyższa od tego granicznego stężenia (2705 ng/l). Stężenie GDF-15 były ściśle związane z zaawansowaniem niewydolności wyrażonym klasą wg NYHA.

W następnej pracy dotyczącej znaczenia GDF-15 w przewlekłej niewydolności serca również Kempf i wsp. [14] wykazali w większej grupie prognostyczną przydatność tego markera. Badaniem objęto 455 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z medianą frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) 32% (przedział międzykwartylowy 25-39%). Mediana GDF-15 oznaczonego metodą immunoradiometryczną wyniosła 1949 ng/l (przedział międzykwartylowy 1194-3577). U większości pacjentów (74,9%) stężenia tego markera przekraczały 1200 ng/l – górną granicę wartości prawidłowych dla osób w podeszłym wieku. Stężenia GDF-15 były związane z klasami wg NYHA i stężeniami NT-proBNP. Częstość zgonów wzrastała wyraźnie wśród pacjentów z najwyższymi stężeniami GDF-15 i wynosiła w kolejnych kwartylach odpowiednio: 10, 9,4, 33,4 i 56,2% ($p < 0,001$) w czasie do 48 miesięcy obserwacji. Do stratyfikacji ryzyka w badanej populacji autorzy przyjęli punkt odcięcia GDF-15 równy zaokrąglonej medianie (>2000 ng/l) lub 2729 ng/l (punkt odcięcia na podstawie krzywej ROC). Analiza statystyczna wykazała, iż związek stężeń GDF-15 z umieralnością był niezależny od stężeń NT-proBNP. Prognostyczna informacja dostarczana przez GDF-15 była addytywna do klasy wg NYHA, LVEF i stężenia NT-proBNP. Różnicujący czynnik wzrostu 15 okazał się zatem nowym biomarkerem ryzyka zgonu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, zwiększającym wartość prognostyczną dobrze poznanych rokowniczych parametrów klinicznych i biochemicznych.

Należy pamiętać, iż GDF-15 nie jest swoisty dla mięśnia sercowego w takim stopniu jak troponiny czy peptydy natriuretyczne typu B. Może on być podwyższony np. w raku trzustki [15].

GDF-15 jako niezależny marker dysfunkcji układu krążenia i chorób sercowo-naczyniowych

Dotychczas przedstawione badania nad GDF-15 były przeprowadzone z udziałem osób z chorobą wieńcową, ostrymi zespołami wieńcowymi lub przewlekłą niewydol-

nością serca. Lind i wsp. [16] natomiast objęli swym badaniem nieselekcionowaną pod względem patologii grupę osób ($n=1004$) w wieku 70 lat i analizowali relacje stężeń GDF-15 ze znanymi biochemicznymi i klinicznymi markerami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz związek z występowaniem tych chorób. Następujące czynniki ryzyka i markery biochemiczne były niezależnie (model regresji wielokrotnej) związane z podwyższonym stężeniem GDF-15: płeć męska, palenie tytoniu, cukrzyca, stężenie triglicerydów, małe stężenie cholesterolu LDL i HDL, stężenie CRP i NT-proBNP oraz obniżone GFR. Po skorygowaniu wpływu czynników ryzyka podwyższone stężenia GDF-15 wykazywały istotny związek z upośledzeniem zależnej od śródbłonna wazodylatacji w naczyniach oporowych, obecnością blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych, masą lewej komory i jej koncentrycznym przerostem, redukcją LVEF oraz klinicznymi objawami choroby wieńcowej i niewydolności serca. Należy podkreślić, że podwyższone stężenie GDF-15 przewidywało obecność dowolnej choroby sercowo-naczyniowej nawet po uwzględnieniu poprawki na skalę ryzyka Framingham, wazodylatację zależną od śródbłonna, grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT). Wskazuje to na mocny i niezależny związek tego markera z chorobami sercowo-naczyniowymi (z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego). Należy jednak pamiętać, iż GDF-15 nie jest swoisty dla żadnej konkretnej choroby sercowo-naczyniowej. Jego podwyższone stężenia obserwuje się w stabilnej i niestabilnej chorobie wieńcowej, niewydolności serca oraz zatorowości płucnej i idiopatycznym nadciśnieniu płucnym.

Znaczenie prognostyczne GDF-15 w ostrej zatorowości płucnej określono, badając grupę 123 pacjentów z tym rozpoznaniem [17]. Oznaczenia tego markera wykonywano przy przyjęciu do szpitala. Za łączny punkt końcowy przyjęto zgon związany z zatorowością lub co najmniej jedno z niekorzystnych zdarzeń: konieczność podawania katecholamin (z wyjątkiem małych dawek dopaminy), intubacja, resuscytacja w ciągu 30 dni od przyjęcia do szpitala. U 82% pacjentów stwierdzono stężenie GDF-15 przekraczające 1200 ng/l (górną granicą wartości prawidłowych). W ciągu 30 dni u 17 pacjentów (14% ogółu badanych) wystąpiły ciężkie powikłania zatorowości, wskutek których 14 chorych zmarło. U chorych z powikłaniami przeciętne stężenie GDF-15 było około 3-krotnie wyższe (mediana 6039, przedział międzykwartyłowy 2778-19 722 ng/l) niż u pacjentów bez powikłań (mediana 2036, przedział międzykwartyłowy 1279-3176 ng/l, $p < 0,001$). W analizie wieloczynnikowej wyjściowe stężenia GDF-15, troponiny T oraz wstrząs kardiogeny w momencie przyjęcia do szpitala okazały się niezależnymi czynnikami predykcyjnymi powikłań w ciągu 30 dni. Najlepszym punktem odcięcia GDF-15 jako markera prognostycznego powikłań było stężenie 4600 ng/l. Dla wartości tej czułość prognostyczna wynosiła 71%, swoistość 90%, dodatnia wartość predykcyjna 52% i ujemna wartość predykcyjna 95%. Dodanie GDF-15 do NT-proBNP lub cTnT wyraźnie poprawiało wartość predykcyjną każdego z tych dwóch znanych markerów. W omawianym

badaniu GDF-15 okazał się także silnym czynnikiem predykcyjnym długoterminowej (mediana 287 dni) umieralności wśród pacjentów z ostrą zatorowością płucną (silniejszym niż NT-proBNP lub cTnT).

Stężenie krążącego GDF-15 jest także podwyższone i niezależnie związane z ryzykiem zgonu lub transplantacji płuc u pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym [18]. Informacja prognostyczna dostarczana przez GDF-15 była dodatkowa do wartości prognostycznej zapewnianej przez uznane markery hemodynamiczne i biochemiczne, łącznie z NT-proBNP.

Podsumowanie

Różnicujący czynnik wzrostu 15 jest peptydem o właściwościach kardioprotekcyjnych związanych z przypuszczalnie z działaniem ograniczającym zapalenie, apoptozę i przerost. Jego ekspresja w kardiomiocytach i uwalnianie do krążenia zachodzi w odpowiedzi na niedokrwienie, uszkodzenie reperfuzyjne oraz niewydolność mięśnia sercowego. Nie jest to jednak marker swoisty tylko dla kardiomiocytów. Mimo to GDF-15 jest markerem ryzyka zgonu i różnych powikłań w wielu chorobach sercowo-naczyniowych, w tym w ostrych zespołach wieńcowych (niestabilnej chorobie wieńcowej, zawale mięśnia sercowego z uniesieniem i bez uniesienia odcinka ST), przewlekłej niewydolności serca i zatorowości płucnej oraz w stabilnej chorobie wieńcowej. GDF-15 ma zatem wartość dość uniwersalnego biomarkera kardiologicznego. Jego wartość prognostyczna, szczególnie w odniesieniu do umieralności, wydaje się porównywalna lub w niektórych badaniach lepsza niż swoistych markerów sercowych – troponin i peptydów natriuretycznych typu B. W stratyfikacji ryzyka w ostrych zespołach wieńcowych dodatkowa wartość tego markera polega na tym, iż jest on wczesny, a jego wyjściowe stężenie jest prawie niezmiennie w ciągu kilkudziesięciu godzin od początku objawów. W przewlekłej niewydolności serca i zatorowości płucnej celowe jest łączenie oznaczenia GDF-15 z troponinami lub NT-proBNP w celu zwiększenia wartości prognostycznej. Zwiększenie to wynikać ma z odzwierciedlenia przez GDF-15 innych mechanizmów patofizjologicznych w chorobach serca niż te leżące u podłoża zmian stężeń troponin i peptydów natriuretycznych typu B. Poznanie istoty tych mechanizmów, jak również dokładne ustalenie prognostycznych punktów odcięcia GDF-15 w różnych chorobach sercowo-naczyniowych wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Bootcov MR, Bauskin AS, Valenzuela SM, et al.: MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF- β superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94: 11514-11519.
2. Hsiao EC, Koniaris LG, Zimmers-Koniaris T, et al.: Characterization of growth-differentiation factor 15, a transforming growth factor beta superfamily member induced following liver injury. *Mol Cell Biol* 2000, 20: 3742-3751.

3. Kempf T, Eden M, Strelau J, et al.: The transforming growth factor- β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 2006, 98: 351-360.
4. Schlittenhardt D, Schober A, Strelau J, et al.: Involvement of growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in oxLDL-induced apoptosis of human macrophages in vitro and in arteriosclerotic lesions. *Cell Tissue Res* 2004, 318: 325-333.
5. Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, et al.: Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. *Clin Chem* 2007, 53: 284-291.
6. Ago T, Sadoshima J: GDF15, a cardioprotective TGF- β superfamily protein. *Circ Res* 2006, 98: 294-297.
7. Wollert K, Kempf T, Timo P, et al.: Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007, 115: 962-971.
8. Wollert K, Kempf T, Lagerqvist B, et al.: Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007, 116: 1540-1548.
9. Eggers K, Kempf T, Allhoff T, et al.: Growth-differentiation factor-15 for early risk stratification in patients with acute chest pain. *Eur Heart J* 2008, 29: 2327-2335.
10. Kempf T, Bjorklund E, Olofsson S, et al.: Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007, 28: 2858-2865.
11. Khan S, 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: 1057-1065.
12. Kempf T, Sinning J-M, Quint A, et al.: Growth-differentiation factor-15 for risk stratification in patients with stable and unstable coronary heart disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Cardiovasc Genet* 2009 2: 286-292.
13. 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: 284-291.
14. Kempf T, von Haehling S, Peter T, et al.: Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007, 50: 1054-1060.
15. Koopmann J, Buckhaults P, Brown D, et al.: Serum macrophage inhibitory cytokine 1 as a marker of pancreatic and other periampullary cancers. *Clin Cancer Res* 2004, 10: 2386-2392.
16. 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: 2346-2353.
17. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, et al.: Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 177: 1018-1025.
18. Nickel N, Kempf T, Tapken H, et al.: Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 178: 534-541.