

GDF15与女性妊娠呕吐的相关性研究进展

冯志杰¹, 吴效科^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院妇科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年5月28日; 录用日期: 2024年6月23日; 发布日期: 2024年6月30日

摘要

妊娠呕吐(Nausea and Vomiting of Pregnancy, NVP)是女性在妊娠早期出现的早孕反应。症状的严重程度和持续时间根据孕妇个人体质等实际情况有所不同。少数孕妇呕吐反应比较剧烈导致体液失衡以及新陈代谢障碍, 危及母婴生命安全。生长分化因子15 (Growth Differentiation Factor 15, GDF15)被发现胎盘组织中特异性高表达, 对维持妊娠和促进胎儿正常发育相当重要, 且与妊娠呕吐关系密切。近年来国内外研究者从GDF15生理作用、遗传研究、动物试验、临床意义等不同角度去挖掘二者间的相关性。本文综述以上关于GDF15与妊娠呕吐的相关研究进展。

关键词

生长分化因子15, 妊娠剧吐, 妊娠呕吐, 遗传性, 妊娠性, 呕吐

Research Progress of Correlation between GDF15 and Female Hyperemesis Gravidarum

Zhijie Feng¹, Xiaoke Wu^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: May 28th, 2024; accepted: Jun. 23rd, 2024; published: Jun. 30th, 2024

Abstract

Nausea and vomiting of pregnancy (NVP) is an early pregnancy reaction that occurs in women

*通讯作者。

文章引用: 冯志杰, 吴效科. GDF15 与女性妊娠呕吐的相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 1509-1514.
DOI: 10.12677/acm.2024.1461943

during the first trimester of pregnancy. The severity and duration of symptoms vary according to the actual conditions of the pregnant woman, such as her personal physique. A small number of pregnant women vomiting reaction is more severe, resulting in body fluid imbalance and metabolic disorders, endangering the life safety of mothers and children. Growth differentiation factor 15 (GDF15) has been found to be specifically highly expressed in placental tissue and is important for maintaining pregnancy and promoting normal fetal development, and is closely associated with hyperemesis gravidarum. In recent years, researchers at home and abroad have explored the correlation between GDF15 and GDF15 from different perspectives such as physiological effects, genetic studies, animal tests and clinical significance. In this paper, we review the research progress of GDF15 and hyperemesis gravidarum.

Keywords

Growth Differentiation Factor 15, Hyperemesis Gravidarum, Vomiting of Pregnancy, Heritability, Pregnancy-Related, Vomit

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

妊娠呕吐, 是大多数孕妇在怀孕早期经历的不适症状, 主要临床症状为食欲不振、恶心、头晕、乏力等主要以呕吐为主的孕期反应。多数患者不用处理可自行恢复, 少数孕妇呕吐反应持续时间较长, 可发展为妊娠剧吐, 引发水电解质紊乱、酸碱平衡失调、甚至诱发妊娠期 Wernick's 脑病进而危及生命[1]。其确切原因尚未完全明了, 可能与多种因素有关。比如遗传因素、胎盘因素、雌孕激素变化、胃肠蠕动障碍、幽门螺旋杆菌感染、焦虑、抑郁以及生活环境, 社会因素等[2] [3]。GDF15 与女性妊娠呕吐之间的相关性研究近年来取得了显著的进展。GDF15 作为一种作用于脑干的激素, 被证实与妊娠期恶心呕吐 (NVP) 及其最严重形式——妊娠剧吐 (Hyperemesis Gravidarum, HG) 有关。

本文综述 GDF15 与女性妊娠呕吐之间的相关性研究, 梳理其发展脉络, 并展望未来研究方向。

2. GDF15 的生理作用和基本特性

GDF15 于 1997 年首次被发现, 属于转化生长因子 β (Transforming Growth Factor- β , TGF β) 超家族的成员之一, 是由活化的巨噬细胞分泌的二聚体蛋白, 其结构归纳为人类 cDNA, 转录过程于胎盘中高表达[4]。GDF15 是一个约 40 kDa 的单体前体蛋白, 在二聚化 (Dimerize) 后被裂解, 产生约 30 kDa 的成熟二聚体, 随后以未知的机制分泌[5]。循环 GDF15 在体内的表达随着年龄的增长而变化, 目前 GDF15 被认为是衰老的可靠生物标志物[6], 其在百岁老人中达到约 3~5 ng/mL 的水平[7]。由于在胎盘中高表达, 因此妊娠期间循环 GDF15 的表达非常强烈, 在妊娠晚期可高达 60~70 ng/mL [8]。研究发现妊娠恶心呕吐及妊娠剧吐患者血清 GDF15 明显高于非妊娠恶心呕吐或非妊娠剧吐女性, Fejzo 等[9]比较了孕 12 周的妊娠剧吐患者与非妊娠剧吐女性的血清 GDF15 水平, 发现妊娠剧吐患者 GDF15 水平显著升高, 而随着症状缓解, 这一差异在 2 组间消失, 提示 GDF15 过高与妊娠剧吐患者的临床症状之间存在一定联系。

3. GDF15 妊娠呕吐的初步关联

地中海贫血 (Thalassemia) 是一种珠蛋白链 (Globin Chain) 比例失衡的遗传性疾病, 会引起 GDF15 水平

终生升高。有研究对于至少一次怀孕并活产的 β -地中海贫血妇女进行了调查, 并将结果与种族和年龄相匹配的非地中海贫血妇女进行了比较。结果显示, 在地中海贫血妇女中, NVP 症状的患病率明显较低, 只有大约 5% 的地中海贫血妇女报告有恶心或呕吐, 而对照组中有超过 60%。所以研究推测, 这种高水平 GDF15 可能会降低发生恶心和呕吐的风险[10] (可能与孕妇长期暴露于高水平应激状态有关)。孕妇胎盘中的 GDF15 水平随着妊娠进展而增加, 与恶心和呕吐的发生密切相关。研究表明, GDF15 可能通过调节食欲和恶心来影响孕吐, 其作用机制部分通过调节 GFRAL 受体(仅在脑中表达)实现[11]。此外, 高脂饮食可以导致 GDF15 水平上升, 并可能通过诱发条件性味觉厌恶来增加恶心和呕吐的发生[12]。最后, 一些研究表明, GDF15 可能通过与 COX 通路(环氧化酶 COX 催化花生四烯酸转化为前列腺素 PG 的通路)相互作用, 特别是与前列腺素 E2 (PGE2)的相互作用[13], 参与孕吐的调节, 尽管其与 COX 通路的确切关系尚需进一步研究。总的来说, GDF15 通过多种途径参与孕吐的发生, 包括调节食欲、恶心反应以及与其他生物分子的相互作用。

4. GDF15 在女性妊娠期间的表达

女性怀孕期间, GDF15 的表达水平会发生显著变化。Fejzo 等[10]在一项独立的孕妇队列研究中发现, 在妊娠中期测量的孕妇体内循环 GDF15 的水平, 与那些没有恶心或呕吐的孕妇相比有所升高。该研究证明了母体血液循环中较高的 GDF15 循环水平与 NVP 和 HG 的风险增加有关。

GDF15 在妊娠呕吐中的作用机制尚不完全清楚, 但已有一些研究提出了可能的途径。有研究表明认为, GDF15 可作为人类进化的一种信号, 向大脑传递外界环境压力, 从而回避了与外界环境压力的再次接触[14]。该研究解释了为什么在某些高等哺乳动物的胎盘内, 在孕早期进化表达出大量的 GDF15, 会导致母亲经常会有恶心呕吐现象[15]。也有研究认为, GDF15 的强烈表达可以通过调节食欲, 进而保护母亲和胎儿回避食源性疾病和毒素, 从而在进化过程中, 极大地保证了母胎的存活率, 由于孕早期母体的免疫抑制状态更容易受到外来感染, 故而妊娠呕吐也容易发生在孕早期, 同样, GDF15 水平也随妊娠进展而降低[16]。

5. GDF15 与妊娠呕吐的作用机制

5.1. 动物研究

GDF15 是一种公认的细胞应激生物标志物, 可从胎盘和羊水中大量检测到, 研究发现胎盘滋养细胞是母体血清和羊水中 GDF15 的主要来源, 被认为可能通过抑制子宫内母源性促炎细胞因子的产生来促进胎儿存活[17]。研究发现通过一种特定的后脑受体 GFRAL 发出信号, 缺乏 GDF15 的小鼠表现出由饮食引起的肥胖, 这表明 GDF15 可能在能量平衡中发挥生理作用, GDF15 水平在持续高脂肪喂养或膳食氨基酸失衡后确实会增加, 实验证明 GDF15 的表达受综合应激反应的调节, 并在这些环境下的小鼠组织中被诱导[18]。研究发现 GDF15 药理学给药可以引发条件性味觉厌恶, 这表明 GDF15 可能诱导对营养应激的厌恶反应[18], 间接表明了 GDF15 与妊娠呕吐的一定关联。

5.2. 遗传学研究

5.2.1. 非妊娠状态下

Fejzo 等[10]为了系统地检验非怀孕状态下循环 GDF15 与 HG 风险之间的因果关系, 在欧洲进行了一项大样本($n = 18184$)的循环 GDF15 的全基因组关联研究, 使用顺式蛋白数量性状位点(pqtl)进行了孟德尔随机化分析发现, 两个 HG 风险等位基因(rs45543339 和 rs1054221)在非妊娠状态下与较低的 GDF15 相关(rs45543339: $\beta = -0.34$ s.d, 95% CI [-0.36, -0.32]; rs1054221: $\beta = -0.34$ s.d, 95% CI [-0.36, -0.31])。观察到

非怀孕状态下循环 GDF15 增加可降低 HG 风险(OR = 0.70; 95% CI [0.65~0.76])。在 GDF15 位点观察到两个共定位信号(rs45543339 和 rs12277310), 和上述 HG 风险等位基因信号相对应。其中两个 HG 风险升高等位基因都与非妊娠状态下 GDF15 的降低有关。因此, 从对 GDF15 遗传变异的研究来看, 在非怀孕状态下, 体内较高的循环激素水平似乎与预防 HG 有关[10]。

5.2.2. 妊娠状态下

研究发现[19], GDF15 基因与孕吐(HG)存在关联。实验发现, GDF15 在细胞模型中的表达与 HG 相关的风险等位基因(rs1058587, C 等位基因)一致增加, 这表明 GDF15 水平与 HG 呈正相关[19]。此外, GDF15 与孕早期胎盘发育相关, 而 HG 与胎盘有关, 进一步暗示了 GDF15 与 HG 的可能关系。另一项由 Fejzo 等人进行的研究[19], 妊娠并发症的二元(HG)表型和 HG 相关的顺序表型(NVP 的严重程度)的全基因组关联研究(GWAS), 结果显示有两个基因座 chr19p13.11 和 chr4q12 在关联分析中脱颖而出达到全基因组的显著水平($p < 5 \times 10^{-8}$)。这两个基因座涉及的基因分别是 GDF15 和 IGFBP7, 已知它们参与了胎盘形成、食欲调节和虚弱症。尽管需要进一步研究证实 GDF15 在妊娠期恶心和呕吐中的作用, 但这项 GWAS 为了解该疾病的遗传风险因素提供了重要见解[19]。

GDF15 被认为通过直接作用于中枢神经系统发挥其厌恶性作用。全身给药与下丘脑弓状核(Arc)、下丘脑室旁核(PVN)和脑干后脑区(AP)神经元的激活有关[20]。有实验表明病毒介导的 GDF15 在下丘脑中基底核的多度表达导致了严重的厌食症和体重减轻[20], GDF15 通过食欲调节作用, 可能是引起妊娠恶心呕吐及妊娠剧吐的原因之一。基于全外显子测序的研究通过对大量样本进行基因组学分析, 发现了与妊娠剧吐(HG)相关的新变异, 唯一达到外显子组显著性($p < 10^{-6}$)的变异是 GDF15 中的 rs1058587 (等位基因 $p = 9.98 \times 10^{-11}$, 显性基因 $p = 1.14 \times 10^{-8}$) [21]。研究表明 GDF15 基因存在与 HG 相关的罕见变异, 同时研究还揭示了 GDF15 变异位点 rs1058587 在不同族群中的遗传特征, 并指出部分变异导致了蛋白质结构上的改变[21]。这些发现为理解 HG 的遗传机制提供了重要线索, 进一步验证了 GDF15 在 HG 发病中的关键作用。GDF15 基因与妊娠剧吐(HG)的关联改变了领域内关于该病病因的主流假设。传统假设认为人绒毛膜促性腺激素(hCG)在 HG 的发生中起关键作用, 但基因组关联研究(GWAS)保留这一假设外, 还发现 GDF15 基因与 HG 密切相关, 同时 GDF15 基因突变可导致 HG [21]。这一发现不仅改变了疾病病因的认知, 也为 HG 的预测、诊断和治疗提供了新的方向和可能性。

6. GDF15 与妊娠呕吐相关性的临床意义

妊娠呕吐的首选药物是抗组胺药物, 如多吡拉明、二甲苯胺、美克洛嗪和普鲁马星[22]。这些药物主要通过阻断呕吐中枢中的组胺 H1 受体, 从而抑制恶心和呕吐[22]。

Fejzo 等[10]基于大量研究结果观察提出 GDF15 对预防和治疗 HG 具有明显的意义, 正常妊娠期间 GDF15 的急剧上升可能是导致 HG 的必要因素。由此推论, 阻断孕妇 GDF15 的作用对于患有 HG 的女性来说应该是一种非常有效的治疗方法。在临床应用中, 重组 GDF15 的安全性, 已经在 I 期临床试验中得到证实, 可以在妊娠前以低剂量给药, 以诱导 GDF15/GFRAL 脱敏, 该试验主要用于短期及妊娠期外治疗, 具有一定局限性[23], 未来需要进行大规模、多中心的临床试验研究以明确更多关于人类 GDF15 脱敏的剂量反应和时间过程的信息。另外, 有研究发现二甲双胍可提高人类 GDF15 水平[24], 并可作为 HG 的预防药物进行测试。在非人类灵长类动物试验中, 顺铂等药物引起 GDF15 的急性增加从而导致呕吐, 通过阻断 GDF15 可明显降低其呕吐[25]。Sanger 等[26]研究多种药物通过抑制呕吐或者增加胃排空的方式治疗胃轻瘫, 比较更加合理的阻断途径、筛选更加优秀的胃排空机制。采用 5-HT₃、D₂、H₁ 拮抗剂、阿米替林, 去甲替林等药物进行评价, 提出使用受体激动剂或 GDF15 等新靶点能得到更加准确的客观评估。

总之, 了解 GDF15 与妊娠呕吐的相关性具有重要的临床意义。通过监测孕妇血清中 GDF15 的水平, 可以预测妊娠呕吐的发生风险和程度, 为早期干预和治疗提供依据[8]。其次, 针对 GDF15 及其受体的研究可能为开发新的妊娠呕吐治疗方法提供新的靶点[27]。例如, 通过调节 GDF15 的表达或阻断其与受体的相互作用[28], 可能有助于减轻妊娠呕吐的症状。

7. 结语

综上所述, GDF15 与女性妊娠呕吐之间存在密切的相关性。随着对 GDF15 在妊娠期间表达变化和作用机制的深入研究, 可以有望更好地理解妊娠呕吐的发生机制, 并为妊娠呕吐的预防和治疗提供新的策略。未来的研究可以进一步探讨 GDF15 与其他激素或信号分子的相互作用, 以及其在不同妊娠阶段和个体差异中的表达变化, 为妊娠呕吐的个体化治疗提供更多依据。

参考文献

- [1] 饶思远, 赖凤飞. 妊娠剧吐中医药治疗进展[J]. 中国中医急症, 2015, 24(5): 847-850.
- [2] 刘丽, 刘进哲, 胡喜姣, 等. 妊娠恶阻孕妇中医证型分布及精神心理状态分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(4): 601-604, 633. <https://doi.org/10.13935/j.cnki.sjzx.200404>
- [3] 张一平, 王宇, 吴效科. 中医疗法干预脾胃虚弱型妊娠恶阻的临床研究概况[J]. 中国民族民间医药, 2023, 32(2): 40-44.
- [4] Bootcov, M.R., Bauskin, A.R., Valenzuela, S.M., Moore, A.G., Bansal, M., He, X.Y., et al. (1997) MIC-1, a Novel Macrophage Inhibitory Cytokine, Is a Divergent Member of the TGF- β Superfamily. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **94**, 11514-11519. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.21.11514>
- [5] Baek, S.J. and Eling, T. (2019) Growth Differentiation Factor 15 (GDF15): A Survival Protein with Therapeutic Potential in Metabolic Diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, **198**, 46-58. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.02.008>
- [6] Johnson, A.A., Shokhirev, M.N., Wyss-Coray, T. and Lehallier, B. (2020) Systematic Review and Analysis of Human Proteomics Aging Studies Unveils a Novel Proteomic Aging Clock and Identifies Key Processes That Change with Age. *Ageing Research Reviews*, **60**, Article 101070. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101070>
- [7] Conte, M., Ostan, R., Fabbri, C., Santoro, A., Guidarelli, G., Vitale, G., et al. (2018) Human Aging and Longevity Are Characterized by High Levels of Mitokines. *The Journals of Gerontology: Series A*, **74**, 600-607. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly153>
- [8] Andersson-Hall, U., Svedin, P., Mallard, C., Blennow, K., Zetterberg, H. and Holmång, A. (2021) Growth Differentiation Factor 15 Increases in Both Cerebrospinal Fluid and Serum during Pregnancy. *PLOS ONE*, **16**, e0248980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248980>
- [9] Fejzo, M., Fasching, P., Schneider, M., Schwitulla, J., Beckmann, M., Schwenke, E., et al. (2019) Analysis of GDF15 and IGFBP7 in Hyperemesis Gravidarum Support Causality. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, **79**, 382-388. <https://doi.org/10.1055/a-0830-1346>
- [10] Fejzo, M., Rocha, N., Cimino, I., Lockhart, S.M., Petry, C.J., Kay, R.G., et al. (2023) GDF15 Linked to Maternal Risk of Nausea and Vomiting during Pregnancy. *Nature*, **625**, 760-767. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06921-9>
- [11] Borner, T., Shaulson, E.D., Ghidewon, M.Y., Barnett, A.B., Horn, C.C., Doyle, R.P., et al. (2020) GDF15 Induces Anorexia through Nausea and Emesis. *Cell Metabolism*, **31**, 351-362.E5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.12.004>
- [12] Chrysovergis, K., Wang, X., Kosak, J., Lee, S., Kim, J.S., Foley, J.F., et al. (2014) NAG-1/GDF-15 Prevents Obesity by Increasing Thermogenesis, Lipolysis and Oxidative Metabolism. *International Journal of Obesity*, **38**, 1555-1564. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.27>
- [13] Iguchi, G., Chrysovergis, K., Lee, S., Baek, S.J., Langenbach, R. and Eling, T.E. (2009) A Reciprocal Relationship Exists between Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Activated Gene-1 (NAG-1) and Cyclooxygenase-2. *Cancer Letters*, **282**, 152-158. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.03.006>
- [14] Lockhart, S.M., Saudek, V. and O'Rahilly, S. (2020) GDF15: A Hormone Conveying Somatic Distress to the Brain. *Endocrine Reviews*, **41**, bnaa007. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa007>
- [15] Turco, M.Y., Gardner, L., Kay, R.G., Hamilton, R.S., Prater, M., Hollinshead, M.S., et al. (2018) Trophoblast Organoids as a Model for Maternal-Fetal Interactions during Human Placentation. *Nature*, **564**, 263-267. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0753-3>

-
- [16] Sherman, P.W. and Flaxman, S.M. (2002) Nausea and Vomiting of Pregnancy in an Evolutionary Perspective. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **186**, S190-S197. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.122593>
- [17] Moore, A.G. (2000) The Transforming Growth Factor-Superfamily Cytokine Macrophage Inhibitory Cytokine-1 Is Present in High Concentrations in the Serum of Pregnant Women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **85**, 4781-4788. <https://doi.org/10.1210/jc.85.12.4781>
- [18] Patel, S., Alvarez-Guaita, A., Melvin, A., Rimmington, D., Dattilo, A., Miedzybrodzka, E.L., *et al.* (2019) GDF15 Provides an Endocrine Signal of Nutritional Stress in Mice and Humans. *Cell Metabolism*, **29**, 707-718.E8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.016>
- [19] Fejzo, M.S., Sazonova, O.V., Sathirapongsasuti, J.F., Hallgrímsdóttir, I.B., Vacic, V., MacGibbon, K.W., *et al.* (2018) Placenta and Appetite Genes GDF15 and IGFBP7 Are Associated with Hyperemesis Gravidarum. *Nature Communications*, **9**, Article No. 1178. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03258-0>
- [20] Tsai, V.W., Manandhar, R., Jørgensen, S.B., Lee-Ng, K.K.M., Zhang, H.P., Marquis, C.P., *et al.* (2014) The Anorectic Actions of the TGF β Cytokine MIC-1/GDF15 Require an Intact Brainstem Area Postrema and Nucleus of the Solitary Tract. *PLOS ONE*, **9**, e100370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100370>
- [21] Fejzo, M.S., MacGibbon, K.W., First, O., Quan, C. and Mullin, P.M. (2022) Whole-Exome Sequencing Uncovers New Variants in *GDF15* Associated with Hyperemesis Gravidarum. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **129**, 1845-1852. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17129>
- [22] Fejzo, M.S., Trovik, J., Grooten, I.J., Sridharan, K., Roseboom, T.J., Vikanes, Å., *et al.* (2019) Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0110-3>
- [23] Tanno, T., Noel, P. and Miller, J.L. (2010) Growth Differentiation Factor 15 in Erythroid Health and Disease. *Current Opinion in Hematology*, **17**, 184-190. <https://doi.org/10.1097/moh.0b013e328337b52f>
- [24] Coll, A.P., Chen, M., Taskar, P., Rimmington, D., Patel, S., Tadross, J.A., *et al.* (2019) GDF15 Mediates the Effects of Metformin on Body Weight and Energy Balance. *Nature*, **578**, 444-448. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1911-y>
- [25] Breen, D.M., Kim, H., Bennett, D., Calle, R.A., Collins, S., Esquejo, R.M., *et al.* (2020) GDF-15 Neutralization Alleviates Platinum-Based Chemotherapy-Induced Emesis, Anorexia, and Weight Loss in Mice and Nonhuman Primates. *Cell Metabolism*, **32**, 938-950.E6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.10.023>
- [26] Sanger, G.J. and Andrews, P.L.R. (2023) Review Article: An Analysis of the Pharmacological Rationale for Selecting Drugs to Inhibit Vomiting or Increase Gastric Emptying during Treatment of Gastroparesis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **57**, 962-978. <https://doi.org/10.1111/apt.17466>
- [27] Ngamjariyawat, A., Cen, J., Wang, X. and Welsh, N. (2024) GDF15 Protects Insulin-Producing Beta Cells against Pro-Inflammatory Cytokines and Metabolic Stress via Increased Deamination of Intracellular Adenosine. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 801. <https://doi.org/10.3390/ijms25020801>
- [28] Klein, A.B., Nicolaisen, T.S., Ørtenblad, N., Gejl, K.D., Jensen, R., Fritzen, A.M., *et al.* (2021) Pharmacological but Not Physiological GDF15 Suppresses Feeding and the Motivation to Exercise. *Nature Communications*, **12**, Article No. 1041. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21309-x>